



Exposition à des contaminants chimiques environnementaux et comportement de l'enfant à 12 ans (Cohorte PÉLAGIE)

Hélène Tillaut

► To cite this version:

Hélène Tillaut. Exposition à des contaminants chimiques environnementaux et comportement de l'enfant à 12 ans (Cohorte PÉLAGIE). Autre [q-bio.OT]. École des Hautes Études en Santé Publique [EHESP], 2023. Français. <NNT : 2023HESP0005>. <tel-04781827>

HAL Id: tel-04781827

<https://theses.hal.science/tel-04781827v1>

Submitted on 14 Nov 2024

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.



HAL Authorization

THESE DE DOCTORAT DE

L'ECOLE DES HAUTES ETUDES
EN SANTE PUBLIQUE DE RENNES

ECOLE DOCTORALE N° 637

Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : Épidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

Hélène TILLAUT

Exposition à des contaminants chimiques environnementaux et comportement de l'enfant à 12 ans (Cohorte PÉLAGIE)

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 13 novembre 2023

Unité de recherche : Institut de recherche en santé, environnement et travail Irset – Inserm UMR 1085

Thèse N° : 2023HESP0005

Rapporteurs avant soutenance :

Isabelle Momas Professeur des Universités | Université Paris Descartes
Marc-André Verner Professeur agrégé | Université de Montréal

Composition du Jury :

Président :	Blandine de Lauzon-Guillain	Directrice de recherche INRAE Inserm Université Paris Cité
Examineurs :	Isabelle Momas	Professeur des Universités Université Paris Descartes
	Marc-André Verner	Professeur agrégé Université de Montréal
	Marion Albouy	PU-PH Université de Poitiers
	Blandine de Lauzon-Guillain	Directrice de recherche INRAE Inserm Université Paris Cité
Dir. de thèse :	Cécile Chevrier	Directrice de recherche Irset Inserm UMR 1085
Co-dir. de thèse :	Dave Saint-Amour	Professeur titulaire Université du Québec à Montréal

Cette thèse a été financée et préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP).



Réseau doctoral
en santé publique

Remerciements

Je remercie en premier lieu mes directrice et directeur de thèse, Cécile Chevrier et Dave Saint-Amour, pour leur accompagnement sans faille tout au long de ces 3 années. Merci à vous 2 pour vos conseils avisés, votre pédagogie, votre grande disponibilité, votre patience et votre confiance.

Je remercie également Michel Samson, directeur de l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), de m'avoir accueillie au sein du laboratoire.

Je tiens à remercier Marc-André Verner et Isabelle Momas d'avoir accepté de rapporter mes travaux de thèse et d'avoir pris le temps d'en faire une lecture critique, ainsi que Marion Albouy et Blandine de Lauzon-Guillain d'avoir accepté d'être examinatrices de ce travail.

Un grand merci aussi à Gina Muckle et Valérie Siroux qui ont fait partie de mon comité de thèse, nos échanges m'ont beaucoup appris et vos conseils ont été précieux. Merci également à Viviane Kovess-Masfety pour les échanges très instructifs autour des tests comportementaux.

Merci aux familles PELAGIE qui ont participé et continuent à le faire depuis maintenant 20 ans, la recherche ne pourrait pas se faire sans elles !

Merci au réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP d'avoir financé mon contrat doctoral, merci également pour les formations en santé publique de qualité organisées tout au long du doctorat. Que de belles rencontres faites à l'occasion de ces formations !

Je remercie aussi tous les membres de l'équipe 9, pour leur accueil chaleureux. Spéciale dédicace à Charline Warembourg dont j'ai partagé le bureau pendant 2 ans ½. Enorme merci à Nathalie Costet et Christine Monfort pour leur conseils, leur grande disponibilité et leur gentillesse. Merci également à Emilie Costa-Burte, Sophie Lefevre-Arbogast, Lucia Rodriguez-Loureiro, Sarah Lennon (merci ++ pour ta relecture de ce document), Elke Rouxel, Antoine Lafontaine. C'est un plaisir de travailler à vos côtés dans une ambiance bienveillante si propice aux échanges. Merci également à Rémi Béranger, Ronan Garlantézec, Sylvaine Cordier, Florence Rouget, Bénédicte Jacquemin, Philippe Glorennec pour tous les échanges et vos conseils.

J'ai une pensée particulière pour les autres doctorants ou ex-doctorants de l'équipe, notamment mon binôme Max (ça aurait été moins fun sans toi), mais aussi Zohra, Jade, Naomi, Ashna, Thomas, Eugénie, Alan, Marie, Zeinab.

Merci à ma famille (frères et beaux-frères, (belles) sœurs, parents et beaux-parents) de nous avoir épaulé et soutenu pendant ces 3 années. Merci aux amis de longue date et à mes chers voisins.

Pour terminer, je tiens à remercier du fond du cœur Laurent, Eliot, Maël et Cyriac. Laurent, on s'est lancé chacun un défi il y a quelques années et je crois qu'on ne s'en est pas trop mal sorti ! Les enfants, merci énormément d'être aussi autonomes et compréhensifs ainsi que pour votre soutien sans faille.

Valorisation scientifique

Articles

Tillaut H, Monfort C, Giton F, Warembourg C, Rouget F, Cordier S, Lainé F, Gaudreau E, Garlantézec R, Saint-Amour D, Chevrier C. Persistent Organic Pollutant Exposure and Thyroid Function among 12-Year-Old Children. *Neuroendocrinology*, 9 décembre 2022. <https://doi.org/10.1159/000528631>.

Tillaut H, Monfort C, Rouget F, Pelé F, Lainé F, Gaudreau E, Cordier S, Warembourg C, Saint-Amour D, Chevrier C. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child behavior at age 12 – A PELAGIE mother-child cohort study. [En revision à *Environmental Health Perspectives*]

Tillaut H, Costet N, Monfort C, Garlantézec R, Rouget F, Cordier S, Saint-Amour D, Chevrier C. Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and child behavior from early infancy to adolescence: A study in the PELAGIE mother-child cohort. [En cours de soumission]

Communications orales

Tillaut H, Monfort C, Rouget F, Pelé F, Lainé F, Gaudreau E, Cordier S, Warembourg C, Saint-Amour D, Chevrier C. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child behavior at age 12 – A PELAGIE mother-child cohort study. Atlantic Exposome Summer School – ALEXS. Rennes, France. 8-10 juin 2022.

Tillaut H, Monfort C, Giton F, Warembourg C, Rouget F, Cordier S, Lainé F, Gaudreau E, Garlantézec R, Saint-Amour D, Chevrier C. Persistent Organic Pollutant Exposure and Thyroid Function among 12-Year-Old Children. International society of environmental exposure – ISEE. Athènes, Grèce. 18-21 septembre 2022.

Tillaut H, Monfort C, Rouget F, Pelé F, Lainé F, Gaudreau E, Cordier S, Warembourg C, Saint-Amour D, Chevrier C. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child behavior at age 12 – A PELAGIE mother-child cohort study. Rencontres scientifiques du réseau doctoral de santé publique. Rennes. 8-9 mars 2023

Communications écrites

Tillaut H, Monfort C, Rouget F, Pelé F, Lainé F, Gaudreau E, Cordier S, Warembourg C, Saint-Amour D, Chevrier C. Exposition prénatale aux polluants organiques persistants et problèmes de comportement externalisés à 12 ans (Cohorte PÉLAGIE). Rencontres scientifiques du réseau doctoral de santé publique. Paris. 17-18 mars 2022.

Tillaut H, Costet N, Monfort C, Garlantézec R, Rouget F, Cordier S, Saint-Amour D, Chevrier C. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child's behavior at age 12 - A study in the PELAGIE mother-child cohort. Dohad world congress. Vancouver, Canada. 27-31 août 2022.

Tillaut H, Costet N, Monfort C, Garlantézec R, Rouget F, Cordier S, Saint-Amour D, Chevrier C. Occupational exposure to solvents during pregnancy and child behavior from early infancy to adolescence: A study in the PELAGIE mother-child cohort. Printemps de la recherche à l'Irset. 14 avril 2023.

Tillaut H, Monfort C, Rouget F, Pelé F, Lainé F, Gaudreau E, Cordier S, Warembourg C, Saint-Amour D, Chevrier C. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child behavior at age 12 – A PELAGIE mother-child cohort study. Dohad Canada. Montebello, Québec, Canada. 22-25 mai 2023.

Autres contributions

Lizé, Mathilde, Christine Monfort, Florence Rouget, Gwendolina Limon, Gaël Durand, Hélène Tillaut, et Cécile Chevrier. « Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and Autism Spectrum Disorders in 11-Year-Old Children in the French PELAGIE Cohort. » *Environmental Research* 212, n° Pt C (septembre 2022): 113348. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113348>.

Boyer, Emile, Christine Monfort, Fabrice Lainé, Éric Gaudreau, Hélène Tillaut, Martine Bonnaure-Mallet, Sylvaine Cordier, Vincent Meuric, et Cécile Chevrier. « Prenatal exposure to persistent organic pollutants and molar-incisor hypomineralization among 12-year-old children in the French mother-child cohort PELAGIE ». *Environmental Research* 231 (15 août 2023): 116230. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116230>.

Etude de l'association entre l'exposition professionnelle des femmes pendant la grossesse aux solvants organiques et la présence de trouble du spectre de l'autisme aux 11 ans de l'enfant (Cohorte PELAGIE). Co-encadrement d'un mémoire de stage de M2 – Modélisation en pharmacologie clinique et épidémiologie de l'Université de Rennes – Avril – septembre 2023 – Article en préparation

Sommaire

REMERCIEMENTS	2
VALORISATION SCIENTIFIQUE	3
ARTICLES	3
COMMUNICATIONS ORALES	3
COMMUNICATIONS ECRITES	3
AUTRES CONTRIBUTIONS	4
SOMMAIRE	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
1 INTRODUCTION	10
2 CONTEXTE SCIENTIFIQUE	11
2.1 LE NEURODEVELOPPEMENT	11
2.1.1 LES ETAPES DE DEVELOPPEMENT DU CERVEAU	12
2.1.2 FENETRES DE SUSCEPTIBILITE	14
2.2 LES TROUBLES DU COMPORTEMENT DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	15
2.2.1 TROUBLES EXTERNALISES	15
2.2.2 TROUBLES INTERNALISES	16
2.2.3 COMORBIDITES ET CONTINUITES HOMOTYPIQUE ET HETEROTYPIQUE	17
2.2.4 MESURES DES TROUBLES DU COMPORTEMENT	18
2.2.5 FACTEURS DE RISQUE ET ETIOLOGIE DES TROUBLES DU COMPORTEMENT	19
2.3 LA FONCTION THYROÏDIENNE ET SON ROLE DANS LA REGULATION DU COMPORTEMENT	22
2.3.1 FONCTION THYROÏDIENNE	22
2.3.2 FACTEURS INFLUENÇANT LA FONCTION THYROÏDIENNE	24
2.3.3 FONCTION THYROÏDIENNE ET NEURODEVELOPPEMENT	24
2.3.4 FONCTION THYROÏDIENNE ET COMPORTEMENT DE L'ENFANT	24
2.4 EXPOSITION A DES CONTAMINANTS CHIMIQUES ET TROUBLES DU COMPORTEMENT	27
2.5 LES SOLVANTS ORGANIQUES	27
2.5.1 DEFINITIONS, USAGES ET REGLEMENTATION	27
2.5.2 SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE	30
2.5.3 ÉLEMENTS DE TOXICOCINETIQUE	30
2.5.4 EXPOSITION PRENATALE ET COMPORTEMENT	31
2.6 LES POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS ET LES SUBSTANCES PER- ET POLYFLUOROALKYLEES	36
2.6.1 DEFINITIONS, USAGES ET REGLEMENTATION	36
2.6.2 VOIES ET DETERMINANTS DE L'EXPOSITION DE LA POPULATION GENERALE	44
2.6.3 ÉLEMENTS DE TOXICOCINETIQUE	47
2.6.4 EXPOSITION PRENATALE ET COMPORTEMENT	48
2.6.5 PERTURBATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE	62

3	OBJECTIFS	66
4	METHODES	67
4.1	POPULATION D'ETUDE : LA COHORTE PELAGIE	67
4.2	MESURE DES EXPOSITIONS	68
4.2.1	EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUTODECLAREE AUX SOLVANTS ORGANIQUES	70
4.2.2	EXPOSITION PRENATALE ET POSTNATALE PAR DOSAGE DE BIOMARQUEURS	70
4.3	MESURE DES TROUBLES DU COMPORTEMENT DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	73
4.3.1	CHILD BEHAVIOR CHECKLIST (CBCL) ET PRESCHOOL SOCIAL BEHAVIOR QUESTIONNAIRE (PSBQ)	73
4.3.2	STRENGTHS AND DIFFICULTIES QUESTIONNAIRE (SDQ)	73
4.3.3	DOMINIC INTERACTIF POUR ADOLESCENTS	74
4.4	MESURE DE LA FONCTION THYROÏDIENNE A 12 ANS	75
4.5	VARIABLES D'AJUSTEMENT	76
4.5.1	RECUEIL	76
4.5.2	STRATEGIE DE PRISE EN COMPTE DES FACTEURS DE CONFUSION	77
4.6	ANALYSES STATISTIQUES	78
4.6.1	TRAITEMENT DES DONNEES DE BIOMARQUEURS D'EXPOSITION	78
4.6.2	MODELISATION	79
5	RESULTATS	81
5.1	DESCRIPTION DE LA COHORTE PELAGIE : REpondants A 2, 6 ET 12 VS NON-REpondants	81
5.2	ARTICLE 1 : EXPOSITION PROFESSIONNELLE PENDANT LA GROSSESSE AUX SOLVANTS ORGANIQUES ET COMPORTEMENT DE L'ENFANT A 2, 6 ET 12 ANS	84
5.2.1	RESUME	84
5.2.2	ARTICLE	86
5.2.3	MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE	112
5.3	ARTICLE 2 : EXPOSITION PRENATALE AUX SUBSTANCES PERFLUOROALKYLEES ET COMPORTEMENT DE L'ENFANT A 12 ANS	124
5.3.1	RESUME	124
5.3.2	ARTICLE	125
5.3.3	MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE	156
5.4	ARTICLE 3 : EXPOSITION AUX POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS ET FONCTION THYROÏDIENNE A 12 ANS	175
5.4.1	RESUME	175
5.4.2	ARTICLE	176
5.4.3	MATERIEL SUPPLEMENTAIRE	205
6	DISCUSSION GENERALE	215
6.1	SYNTHESE DES PRINCIPAUX RESULTATS	215
6.2	EXPOSITIONS ET COMPORTEMENT AU SEIN DE LA COHORTE PELAGIE – POURSUITE DES RECHERCHES	216
6.3	CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES	217
6.3.1	MESURE DES EXPOSITIONS	217
6.3.2	MESURES DES TROUBLES DU COMPORTEMENT	220
6.3.3	APPROCHE MONO-POLLUANTS, MULTI-POLLUANTS ET MELANGES	222
6.3.4	CORRECTION POUR COMPARAISONS MULTIPLES	225
6.3.5	SELECTION ET ATTRITION DANS LES ETUDES DE COHORTES	226
6.4	IMPLICATION EN SANTE PUBLIQUE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE	227
6.4.1	IMPACT SUR LA SANTE	227
6.4.2	20 ANS APRES L'INCLUSION DANS PELAGIE, OU EN EST-ON DE L'EXPOSITION AUX PFAS ET AUX POP ?	228
6.4.3	APPROCHES MULTI-POLLUANT ET EXPOSOME	230
6.4.4	MESURES DE PREVENTION	231

7 CONCLUSION**235****8 REFERENCES****236**

Liste des tableaux

Tableau 1. Associations entre fonction thyroïdienne (évaluée par la mesure des niveaux d'hormones circulantes) et comportement chez les enfants et adolescents : revue de la littérature	26
Tableau 2. Les solvants organiques : caractéristiques, usages et tonnage en France	29
Tableau 3. Associations entre expositions prénatales aux solvants organiques et troubles du neurodéveloppement – revue de la littérature	33
Tableau 4. Description des principaux pesticides organochlorés en termes d'usage, de réglementation, métabolisme et temps de demi-vie	39
Tableau 5. Associations entre exposition prénatale aux PFAS et comportement de l'enfant – revue de la littérature	57
Tableau 6. Exemples de composés chimiques, dont certains polluants organiques persistants (POP), impliqués dans les mécanismes de perturbation endocrinienne de la thyroïde – d'après Gutleb et al., 2016 [80]	62
Tableau 7. Limites de détection (en $\mu\text{g.L}^{-1}$) des POP et PFAS dosés dans les échantillons sanguins de la cohorte PELAGIE	72
Tableau 8. Caractéristiques maternelles à l'inclusion et aux différentes vagues de suivi de la cohorte PELAGIE.	82
Tableau 9. Caractéristiques des enfants à l'inclusion et aux différentes vagues de suivi de la cohorte PELAGIE.	83
Tableau 10. Description de quelques approches statistiques permettant de prendre en compte des mélanges de polluants [261,366,367]	224

Liste des figures

Figure 1. Les 3 composantes de l'encéphale (A) et les lobes du cortex cérébral (B)	11
Figure 2. Les étapes de développement du cerveau (haut) et les fenêtres de susceptibilités (bas) [5].	12
Figure 3. Le système thyroïdien.	23
Figure 4. Répartition de l'utilisation des différentes classes de solvants en France 100 % = 550 000 tonnes, d'après INRS, Les solvants, 2005 [98]	28
Figure 5. Structure chimique des PCB : 1 à 10 atomes de chlore peuvent substituer les hydrogènes du groupement biphényle	37
Figure 6. Structure chimique des PBDE : 1 à 10 atomes de brome peuvent substituer	37
Figure 7. Structure chimique de quelques pesticides organochlorés	38
Figure 8. Exemple de structure chimique de deux PFAS : le PFOS (acide perfluorooctanesulfonique) et le PFOA (acide perfluorooctanoïque)	40
Figure 9. Description des catégories de PFAS en fonction de leur structure, d'après Hannah et al. [166]	41
Figure 10. Chronologie de la cohorte PELAGIE précisant l'âge des enfants, les années d'inclusion des participants et le nombre d'enfants inclus (n) à chaque suivi.	68
Figure 11. Exemples de questions extraites du Dominic Interactif pour Adolescents [305]	75
Figure 12. Graph acyclique dirigé (Directed Acyclic Graph – DAG) type représentant les relations	78

Liste des abréviations

ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAA	Acide butoxyacétique
BASC	Behavioral Assessment System for Children
BKMR	Bayesian Kernel Machine Regression
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
CBCL	Child Behavior Checklist
CIM	Classification internationale des maladies
CLPM	Cross-lagged panel models
CMR	Cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques
CPT	Continuous Performance Test
DAG	Directed Acyclic Graph
DCM	Dichlorométhane
DDE	Dichlorodiphényl dichloroéthylène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DI	Dominic Interactif
DIA	Dominic Interactif pour Adolescents
DNBC	Danish National Birth Cohort
DOHaD	Developmental Origins of Health and Disease
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, et des troubles psychiatriques – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
EAA	Acide éthoxyacétique
EDCH	Eaux destinées à la consommation humaine
EEAA	Acide éthoxyéthoxyacétique
ELDEQ	Etude longitudinale du développement des enfants du Québec
GC-MS	Gas Chromatography coupled to mass spectrometry
HCB	Hexachlorobenzène
HCH	Hexachlorocyclohexane
HOME	Health Outcomes and Measures of the Environment
HUMIS	Human Milk Study
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
ICPE	Installations classées pour la protection de l'environnement
IGEDD	Inspection générale de l'environnement et du développement durable
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
LINC	Linking Endocrine Disrupting Chemicals in maternal Nutrition and Child health
LOD	Limite de détection
MAA	Acide méthoxyacétique
MCSA	McCarthy scales of children's abilities
MEAA	Acide méthoxyéthoxyacétique
MEE	Matrices emplois-expositions
MEK	Méthyléthylcétone
MIBK	Méthyliso-butylcétone
MoBa	Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study
NEPSY	A Developmental Neuropsychological Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd's ratio
PBDE	Diphényléthers polybromés
PCB	Polychloro-biphényles
PCDD	Polychloro -dibenzo-dioxines
PCDF	Polychloro -dibenzofuranes
PÉLAGIE	Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance
PERC	Perchloroéthylène
PFAA	Acides perfluoroalkylés
PFAS	Substances per- et polyfluoroalkylées
PFBA	Acide perfluorobutanoïque
PFCA	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFDA	Acide perfluorodecanoïque

PFDODA	Acide perfluorododecanoïque
PFDS	Acide perfluorodécane sulfonique
PFHpA	Acide perfluoroheptanoïque
PFHpS	Acide perfluoroheptanesulfonique
PFHxA	Acide perfluorohexanoïque
PFHxA	Acide perfluorohexanoïque
PFHxS	Acide perfluorohexane sulfonique
PFNA	Acide perfluorononanoïque
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluorooctane
PFOSF	Fluorure de perfluorooctanesulfonyle
PFPA	Acide perfluorophosphonique
PFPOA	Acide perfluoropentanoïque
PFSA	Acides perfluoroalcanes sulfoniques
PFTrDA	Acide perfluorotridécanoïque
PFUnDA, PFUDa	Acide perfluoroundecanoïque
PhAA	Acide phénoxyacétique
PolyFAA	Acides polyfluoroalkylés
POP	Polluants organiques persistants
PSBQ	Preschool Social Behavior Questionnaire
PSBQ	Preschool Behavior Questionnaire
REACH	Règlement relatif à l'enregistrement, à l'évaluation, à l'autorisation et aux restrictions des produits chimiques (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals)
RR	Risque relatif
SDQ	Strength and Difficulties Questionnaire
SEM	Structural Equations Modeling
SNAP-IV	Swanson, Nolan and Pelham
T3, fT3	Triiodothyronine, free T3
T4, fT4	Thyroxine, free T4
TBG	Protéine globuline liant la thyroxine (thyroxin-binding globulin)
TCAA	Acide trichloroacétique
TCE	Trichloréthylène
TCOH	Trichloroéthanol
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TPOAb	Thyroid peroxidase antibody anticorps de la thyroperoxidase
TR	Récepteurs des hormones thyroïdiennes
TRH	Hormone thyrotrope (thyrotropin-releasing hormone)
TSH	Hormone thyroïdostimulante ou thyrotropine (thyroid-stimulating hormone)
TTR	Transthyrétrine
UHPLC-MS/MS	Ultra High Performance Liquid Chromatography coupled to tandem mass spectrometry
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WQS	Weighted quantile sum regression

1 Introduction

Depuis les années 1980, un large corpus de données scientifiques fait état d'un rôle des expositions pendant la vie fœtale et l'enfance sur la santé de l'enfant, pouvant aussi induire des conséquences à plus long terme sur la santé, le bien-être et la qualité de vie. C'est l'hypothèse des origines développementales de la santé ou Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) [1,2]. Les femmes enceintes et les enfants sont exposés à un grand nombre de facteurs socio-économiques et environnementaux (au sens large), dont des contaminants chimiques susceptibles d'exercer une action toxique sur différents systèmes (endocrinien, immunitaire, nerveux...). Outre le plomb et le mercure pour lesquels la neurotoxicité développementale est bien établie, de nombreux autres composés présents dans nos environnements et avec lesquels les femmes enceintes et les enfants sont en contact régulièrement sont suspectés d'augmenter les risques de troubles neurodéveloppementaux [3]. Parmi ces composés, se trouvent les polluants organiques persistants (POP), les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) et les solvants organiques. Les POP sont des composés chimiques halogénés comme les polychloro-biphényles (PCB), les pesticides organochlorés, les diphenyléthers polybromés (PBDE) et leurs sous-produits industriels comme les dioxines et furanes. Les PFAS, comme le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), sont parfois également classées parmi les POP. Ces polluants partagent notamment leur persistance et leur ubiquité dans l'environnement, et pour la plupart leur potentiel de bioaccumulation dans les organismes vivants via la contamination de la chaîne alimentaire [4]. Les solvants organiques possèdent des propriétés intéressantes pour divers processus industriels et sont très présents dans nos sphères domestiques et professionnelles. Ils incluent les alcools, cétones, esters, éthers et éthers de glycol qui forment la famille des composés oxygénés, les hydrocarbures ou produits pétroliers (aromatiques tels que le toluène ou le benzène, aliphatiques par exemple le cyclohexane, paraffiniques) et les composés halogénés (principalement chlorés).

Dans le cadre conceptuel DOHaD et de la recherche étiologique en épidémiologie environnementale, les cohortes mères-enfants couplées à des mesures précises d'expositions prénatales et postnatales aux contaminants environnementaux fournissent les résultats parmi les plus robustes. Ces études sont longues et coûteuses à mettre en place, mais leur poursuite avec des suivis des enfants au moins jusqu'au développement pubertaire, période de changement hormonal important et de vulnérabilité possible, doit être encouragée. Plusieurs cohortes mères-enfants étudient ainsi le rôle des contaminants de l'environnement et des polluants chimiques sur la santé des enfants (www.birthcohorts.net). Les réponses apportées par ces recherches, parfois mises en commun, permettent de renforcer l'impact des résultats pour améliorer les politiques publiques des autorités gouvernementales.

C'est dans ce contexte que l'étude PÉLAGIE (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) a été mise en place en Bretagne en 2002. Elle inclut 3 421 femmes enceintes, recrutées en début de grossesse. Les paires mère-enfant ont été suivies à partir de la naissance, collectant régulièrement des données sur la santé et l'environnement des familles ainsi que des prélèvements biologiques (urines prénatales, sang de cordon, placenta, cheveux maternels, urines, sang et cheveux des enfants) permettant d'y mesurer les

concentrations de divers polluants chimiques. L'environnement et la santé pendant l'enfance ont été décrits aux âges de 2 ans (2004-2008), 6 ans (2008-2012) et 12 ans (2016-2018), par auto-questionnaire adressé aux parents et aux enfants pour l'ensemble de la cohorte, et par examens cliniques.

Les travaux présentés ici visent à accroître les connaissances sur les effets des expositions prénatales et postnatales à des contaminants chimiques de l'environnement (POP, PFAS et solvants organiques) sur la santé mentale, et plus précisément sur le comportement, des enfants jusqu'à l'âge de 12 ans.

2 Contexte scientifique

2.1 Le neurodéveloppement

Le neurodéveloppement correspond à la mise en place progressive de l'architecture du système nerveux, qui joue un rôle fondamental dans la construction de la personnalité, dans le développement des caractéristiques émotionnelles, sociales et cognitives propres à chaque individu (<https://encyclopedia.pi-psy.fr/psychopedy/neurodeveloppement/>). Le neurodéveloppement démarre in utero et se poursuit dans l'enfance et l'adolescence qui représente une étape de grands changements.

L'encéphale est un organe complexe qui contrôle les pensées, la mémoire, les émotions, les sensations, les capacités motrices et tous les processus qui régulent le corps. L'encéphale et la moëlle épinière forment le système nerveux central. L'encéphale peut être divisé en 3 parties : le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet (cf. figure 1A). Le cerveau est composé de la matière grise (le cortex cérébral) et la matière blanche. La matière grise traite et interprète les informations, tandis que la matière blanche les transmet à différentes régions. Le cortex cérébral est divisé en 2 hémisphères, lesquels communiquent par l'intermédiaire d'un faisceau de fibre nerveuse, le corps calleux, composé de matière blanche. Chaque hémisphère du cortex cérébral présente 4 lobes (cf. figure 1B), lesquels sont associés à différentes fonctions.

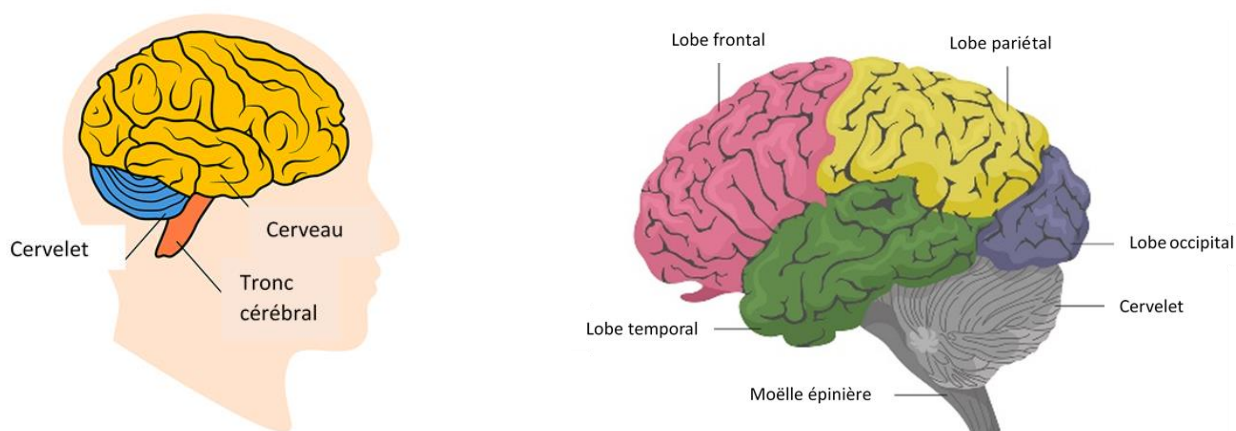


Figure 1. Les 3 composantes de l'encéphale (A) et les lobes du cortex cérébral (B)

D'après <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-of-the-brain>

2.1.1 Les étapes de développement du cerveau

Un développement optimal du cerveau nécessite que les neurones se déplacent le long de voies précises, depuis leurs points d'origine jusqu'à leurs emplacements assignés, qu'ils établissent des connexions avec d'autres cellules, à la fois proches et éloignées, et qu'ils apprennent à communiquer via ces connexions [5]. Tous ces processus se déroulent dans un laps de temps contrôlé, chaque étape du développement doit être atteinte selon un calendrier et dans la séquence correcte (cf. figure 2). Les processus de développement se déroulent par phase, créant ainsi des périodes potentielles de susceptibilité pendant lesquelles l'environnement et la programmation génétique se combinent pour façonner la structure du cerveau et impactent la diversité neuronale, la connectivité et la maturation fonctionnelle [5].

Ces périodes de susceptibilité comprennent :

- La période prénatale : développement de l'embryon et du fœtus ;
- La petite enfance : 1^{ère} phase de développement cérébral ;
- L'adolescence : 2^{nde} phase de développement cérébral, notamment du cortex préfrontal.

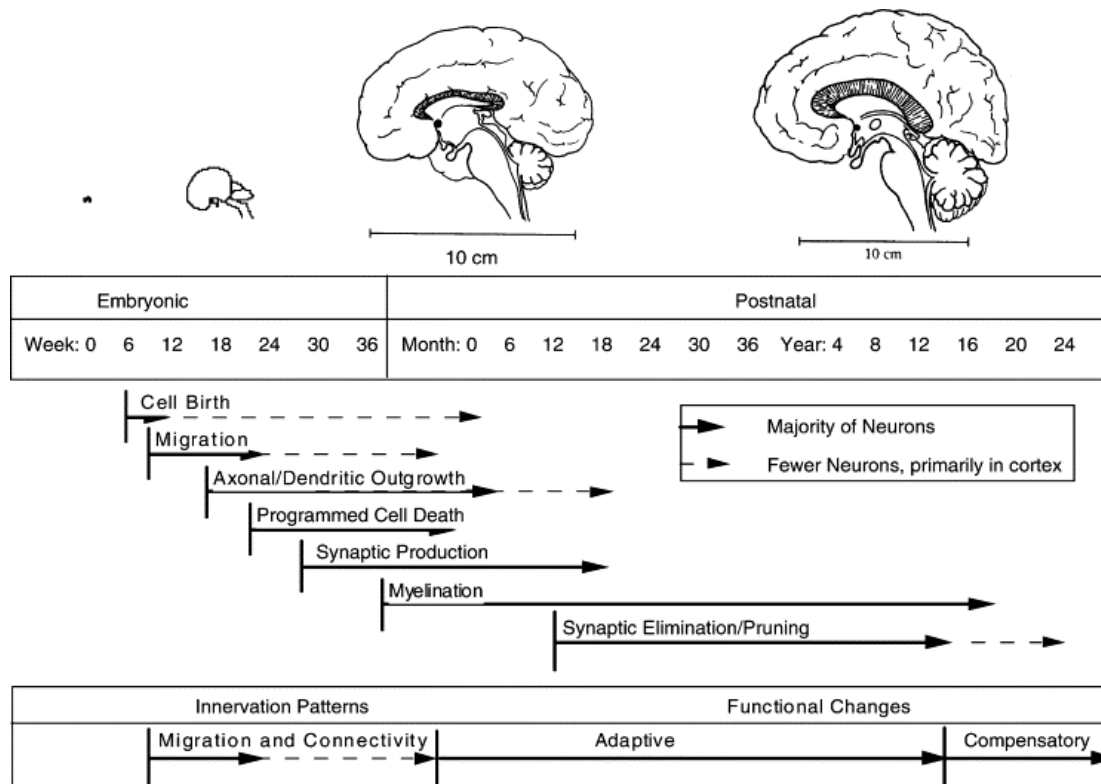


Figure 2. Les étapes de développement du cerveau (haut) et les fenêtres de susceptibilités (bas) [5].

2.1.1.1 Période prénatale

Le neurodéveloppement débute avec le processus d'induction neurale au début de la troisième semaine post conceptionnelle, par l'individualisation d'une plaque neurale suite à l'expression de gènes stimulés ou inhibés sous l'effet de molécules de signalisation [6]. Les cellules se différencient ensuite en neurones et cellules gliales, puis en sous-types. A partir de la quatrième semaine après la

conception, les neurones commencent à migrer ; cette migration des neurones se poursuit jusqu'à la naissance [6].

Une fois leur destination finale atteinte, les neurones se ramifient dans le but d'établir des connexions appropriées [5], c'est la synaptogenèse. Elle débute entre 18 et 19 semaines de gestation et correspond au début de la mise en place des modalités fonctionnelles (vision, audition, par exemple) [6].

La migration des neurones est influencée par les facteurs de croissance neurotrophique (facteur de croissance dérivé du cerveau (Brain-derived neurotrophic factor BDNF), facteur de croissance nerveuse (NGF), facteur de croissance dérivé de la glie (GDNF), facteur neurotrophique ciliaire (Ciliary neurotrophic factor CNTF) et le facteur de croissance insuline-like 1 (IGF-1)) [5]. Une fois que les neurones ont atteint leur cible, ils jouent encore un rôle essentiel dans la ramification dendritique et dans les changements neuronaux associés à l'apprentissage [5].

La myélinisation, assurée par les oligodendrocytes, commence au quatrième mois de la vie fœtale et se poursuit pendant plusieurs années [6]. Les neurones du domaine sensoriel sont myélinisés avant les neurones du domaine moteur [5]. La communication entre neurones est améliorée par l'insertion des prolongements des astrocytes dans les interstices non myélinisés le long des axones [6].

Une fois achevée la phase initiale de l'innervation, survient un processus de mort cellulaire programmée ou apoptose, phase pendant laquelle environ la moitié des neurones sont éliminés [5]. D'importants réarrangements morphologiques ont lieu au cours de cette phase, contribuant à améliorer l'efficacité de la transmission synaptique [5].

La neurogénèse prédomine au début du développement fœtal. A partir de 27 semaines d'aménorrhée, la synaptogenèse débute et s'intensifie pendant les 2 premières années de vie suivant un schéma de maturation spécifique du cortex [7].

2.1.1.2 Période postnatale, enfance et adolescence

En période postnatale, les phases de production et d'élimination synaptique diffèrent selon les différentes régions du cortex [7]. Les changements anatomiques sont concomitants au développement fonctionnel de chaque région ; le développement moteur se produit plus tôt que le développement cognitif [7].

Autour de l'adolescence, la deuxième vague de réarrangements neuronaux implique une augmentation considérable des synapses, puis leur élimination compétitive (diminution d'environ 40 % dans le cortex cérébral entre 7 et 15 ans) [5]. Les récepteurs synaptiques de la dopamine, le glutamate et la neurotensine subissent les mêmes changements [5]. Sur le plan fonctionnel, l'adolescence est marquée par un changement des plus importants : le développement du raisonnement abstrait et l'évolution des émotions et de leur régulation [5]. Cette maturation de la cognition et des émotions est étroitement liée aux connexions cérébrales qui se forment avant l'âge adulte [5].

L'adolescence est une période cruciale du développement du cerveau et des comportements. Cette période implique, à la puberté, des changements hormonaux majeurs qui déclenchent les processus de maturation sexuelle et tous les changements biologiques associés. A la même période, les adolescents font l'expérience de profondes modifications de leurs fonctions sociales, émotionnelles et cognitives. Ces changements intervenant à plusieurs niveaux peuvent être intégrés en

conceptualisant la puberté comme l'ensemble des changements biologiques et l'adolescence comme l'ensemble des changements psychosociaux [8].

2.1.1.3 Tout au long de la vie

La neuroplasticité cérébrale, qui se poursuit tout au long de la vie, est « un processus de maturation complexe, génétiquement programmé, et suit une séquence temporelle précise, étroitement contrôlé par des mécanismes homéostatiques internes, et influencé par les expériences environnementales extérieures » [7].

2.1.2 Fenêtres de susceptibilité

De nombreux facteurs exercent une influence sur le neurodéveloppement pendant ces périodes sensibles et critiques. Certains facteurs auront un impact négatif, engendrant une vulnérabilité. Ainsi, l'exposition à des perturbations telles que le stress ou les substances toxiques, combinée à des facteurs d'ordre épigénétique et génétique, altère la construction du cerveau. Lorsqu'elles surviennent très précocement, les perturbations subies seront intégrées dans les schémas d'innervation, tandis qu'une agression plus tardive, avant la puberté, induira des changements fonctionnels plus adaptatifs (figure 2) [5].

La gamme des déficits liés à une perturbation survenant pendant le neurodéveloppement est large et dépend de l'étape développementale de la structure ou de la fonction affectée [9]. Les altérations peuvent être variées et impliquer l'apprentissage, les fonctions sensorimotrices et cognitives, l'intelligence et les compétences sociales et émotionnelles [5,9–11]. Le trouble du développement intellectuel, le trouble du spectre de l'autisme et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les difficultés d'apprentissage ont ainsi été classés comme troubles cliniquement définis du neurodéveloppement.

Les effets potentiels d'une exposition à des contaminants chimiques sur le neurodéveloppement ont fait l'objet de nombreux travaux. La littérature scientifique est vaste, comme la liste des polluants présents dans nos environnements domestiques et professionnels ; plusieurs revues et ouvrages ont été publiés sur le sujet. En 2006, Grandjean et Landrigan [3] publiait une revue des travaux réalisés incluant une liste de 201 toxiques connus pour avoir des effets neurotoxiques chez l'humain (dont les solvants organiques, certains polluants organiques persistants, des pesticides organochlorés et organophosphorés, des métaux lourds) et pouvant potentiellement induire également des effets après une exposition in utero. Cette revue a été actualisée en 2014 [10], et la liste des suspects potentiels s'est allongée, sans compter la liste des substances mises sur le marché dont on ne connaît pas encore les effets neurotoxiques potentiels. Depuis, de nombreuses revues de la littérature des effets des expositions prénatales ou dans l'enfance sur le neurodéveloppement ou le comportement ont été publiées par famille de polluants chimiques (par exemple pesticides organophosphorés [12], solvants organiques [13], POP [14,15], PFAS [16,17], phtalates [18]).

Parmi les désordres issus d'une perturbation de la trajectoire neurodéveloppementale, les troubles comportementaux et émotionnels occupent une part non négligeable et sont précurseurs d'un large spectre de troubles et désordres dans la vie adulte [10,11].

2.2 Les troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent

Les troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent peuvent être regroupés en 2 catégories distinctes, largement utilisées et reconnues depuis la fin des années 1970 [19,20]. On distingue ainsi, les troubles émotionnels ou du comportement internalisés (ou tendances à l'intériorisation) qui comprennent la dépression et l'anxiété, dont les phobies spécifiques, et les plaintes somatiques ; et les troubles du comportement externalisés ou tendances à l'extériorisation qui comprennent le déficit de l'attention, l'hyperactivité, les troubles des conduites et d'opposition avec provocation. Cependant, cette distinction n'est pas clairement délimitée [11,21] et les enfants et les adolescents présentant des troubles internalisés peuvent également présenter des problèmes de comportement externalisés, et certaines études suggèrent que les troubles internalisés et externalisés peuvent impliquer des structures et des circuits cérébraux communs [22,23].

2.2.1 Troubles externalisés

2.2.1.1 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

D'après la Haute Autorité de Santé, le TDAH est un « syndrome associant 3 symptômes dont l'intensité varie d'un individu à l'autre :

- Le déficit de l'attention (incapacité à maintenir son attention, à terminer une tâche, oublis fréquents, distractibilité ou refus ou évitement de tâches exigeant une attention accrue) ;
- L'hyperactivité motrice (agitation incessante, incapacité à rester en place lorsque les conditions l'exigent) ;
- L'impulsivité (difficulté à attendre, besoin d'agir, tendance à interrompre les activités des autres). »

Le TDAH débute dans l'enfance et s'aggrave au moment de la puberté puis les symptômes se normalisent complètement ou partiellement à l'âge adulte ; les études sont discordantes sur la proportion de cas se normalisant [5,24,25]. Les symptômes du déficit de l'attention persisteraient plus souvent [24]. La prévalence mondiale du TDAH atteindrait 5 à 7 % en population générale [26]. Sur la période 1990-2020, la prévalence mondiale du TDAH était estimée à 1,9 % et 3 % pour les pays à hauts revenus [27]. En France, le TDAH présenterait une prévalence autour de 5 % [28] chez les enfants âgés de 6 à 12 ans. Le sexe ratio est très en défaveur des garçons (3 à 4 garçons atteints pour 1 fille) [24].

2.2.1.2 Troubles des conduites et troubles de l'opposition / provocation

Les troubles des conduites sont caractérisés par des comportements récurrents de désobéissance incessants. Les individus atteints de ces troubles « violent systématiquement les principales normes, règles ou lois de nature sociale applicables à l'âge de l'individu ou des actes de provocation » (Organisation Mondiale de la Santé OMS [29]). Ces troubles se manifestent par des agressions envers des personnes ou des animaux, la destruction de biens matériels, des fraudes ou vols (définition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, et des troubles psychiatriques – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders DSM-5) [30]. Les troubles de

l'opposition / provocation se caractérisent, quant à eux, par une humeur colérique, d'un comportement provocateur ou d'un esprit vindicatif (DSM-5) [30].

2.2.2 Troubles internalisés

2.2.2.1 Anxiété

Les symptômes de l'anxiété s'expriment par une peur excessive, un évitement des menaces perçues (situations sociales ou lieux inconnus) et une réaction disproportionnée par rapport au risque ou au danger réel [30]. Les troubles de l'anxiété comprennent le trouble de l'anxiété de séparation, les phobies spécifiques, le trouble d'anxiété sociale, le trouble panique, l'agoraphobie et le trouble d'anxiété généralisée [31]. Les troubles de l'anxiété sont décrits dans le DSM 5 et dans la classification internationale des maladies 10^{ème} révision (CIM-10) [30,32]. Les troubles anxieux peuvent se caractériser par des présentations différentes chez les enfants et les adolescents comparés aux adultes [33], alors que le trouble de l'anxiété de séparation est défini uniquement chez les enfants [33]. Les phobies spécifiques correspondent à une peur ou une anxiété intense face à un objet, un animal ou une situation spécifique (peur de certains animaux, de prendre l'avion, ...) [30].

Les troubles anxieux sont identifiés comme les plus fréquents des troubles mentaux présentés dans l'enfance et l'adolescence : dans les pays occidentaux, la prévalence cumulée de troubles anxieux (sans distinction) s'élèverait à 15-20 % [33], les plus fréquents étant l'anxiété sociale et les phobies spécifiques [31]. La prévalence des troubles d'anxiété généralisée a été estimée à 1 % parmi de jeunes adolescents nord-américains (12-13 ans) et augmenterait ensuite pour atteindre 3 % chez les 17-18 ans [34]. La prévalence des troubles anxieux était plus élevée chez les filles avec un sexe-ratio de 2:1 à 3:1 (3 % vs 1.5 % pour l'anxiété généralisée chez les adolescents nord-américains). Ces troubles se manifestent dès l'enfance pour l'anxiété de séparation et les phobies spécifiques (5-8 ans), au début de l'adolescence pour la phobie sociale et plus tardivement pour l'agoraphobie, le trouble de panique et le trouble d'anxiété généralisée [31,33].

2.2.2.2 Dépression

La dépression se caractérise par une humeur morose (sentiment de tristesse, d'irritabilité, de vide) ou une perte de plaisir ou d'intérêt pour les activités, pendant la majeure partie de la journée, presque tous les jours, pendant au moins deux semaines (OMS [29]). Plusieurs autres symptômes peuvent également être présents : difficultés de concentration, sentiment de culpabilité excessive ou dévalorisation de soi, sentiment de désespoir face à l'avenir, pensées de mort ou de suicide, sommeil perturbé, changements d'appétit ou de poids, et sentiment de grande fatigue ou de manque d'énergie [30].

A l'adolescence, les troubles dépressifs sont 2 fois plus fréquents chez les filles que chez les garçons, alors que parmi les enfants prépubères, la prévalence de ce trouble serait identique chez les filles et les garçons [35]. Cette différence émergerait aux alentours de 13 ans ou au stade pubertaire III selon l'échelle de Tanner [35], qui classe l'avancement de la puberté par la mesure du développement des poils pubiens, du développement mammaire chez les filles et des organes génitaux chez les garçons [36]. Une étude norvégienne estimait une prévalence ponctuelle des troubles dépressifs à

9,3 % chez des adolescents âgés de 11 à 14 ans, avec une prévalence 2 fois plus élevée chez les filles (12,2 %) que chez les garçons (6,1 %) [37]. Sur 12 mois, la prévalence était de 2,9 % et l'incidence de 4,8 % et 3 fois plus de filles que de garçons rapportaient des symptômes persistants [37]. Dans une revue plus ancienne, la prévalence des troubles dépressifs dans les pays industrialisés occidentaux variait de 1,9 % à 3,4 % chez les enfants d'âge primaire et de 3,2 % à 8,9 % chez les adolescents [38]. Une autre revue basée sur des naissances survenues en Amérique du Nord entre 1960 et 1996 rapportait une prévalence stable de la dépression de 2,8 % chez les moins de 13 ans, 5,6 % chez les 13-18 ans (5,9 % chez les filles et 4,6 % chez les garçons) [39].

2.2.2.3 Plaintes somatiques

Les plaintes ou symptômes somatiques ou troubles somatoformes sont caractérisés par des symptômes physiques persistants, associés à des pensées excessives ou inadaptées, des sentiments et des comportements en réponse à ces symptômes et à ces craintes associées (d'après l'OMS et le DSM-5) [29,30]. Ces symptômes causent une détresse ou entraînent une altération de la vie quotidienne (DSM-5) [30].

2.2.3 Comorbidités et continuités homotypique et hétérotypique

Des comorbidités sont souvent observées entre les troubles du comportement et les troubles neurodéveloppementaux. Dépression et anxiété généralisée sont très souvent associées [21] et l'une peut précéder l'autre et inversement, chez les adolescents comme chez les adultes [40]. Dans les études menées chez les enfants, la distinction entre les 2 troubles est parfois difficile à objectiver [40]. Le TDAH s'accompagne fréquemment de comorbidités neurodéveloppementales (trouble autistique, troubles de communication, d'apprentissage [24]) et comportementales : parmi les troubles externalisés (troubles disruptifs de la conduite et oppositionnels avec provocation par exemple [24]) mais également parmi les troubles internalisés (troubles anxieux et dépressifs [5]). Les troubles disruptifs peuvent être présents chez près de 90 % des enfants avec TDAH et l'anxiété chez 30 %. Les symptômes d'anxiété ou de troubles de l'humeur sont plus souvent associés avec le TDAH chez les filles que chez garçons [25].

D'après Copeland *et al.* [41], le concept de continuité homotypique indique qu'un trouble est prédictif de lui-même dans le temps (par exemple, une dépression précoce prédisant une dépression ultérieure) ; un seul processus pathologique serait ainsi à l'œuvre quel que soit le contexte de développement [41]. Cette continuité homotypique prévaut généralement dans la plupart des études prédisant les troubles du comportement de l'enfance à la fin de l'adolescence, au jeune âge adulte [41]. En effet, présenter un trouble préalablement est généralement le meilleur prédicteur de présenter ce trouble ultérieurement [41].

Toujours d'après Copeland *et al.* [41], le concept de continuité hétérotypique renvoie, quant à lui, au fait que différents troubles se prédisent mutuellement dans le temps (par exemple, un trouble oppositionnel avec provocation précoce prédisant une dépression ultérieure) ; ce pourrait être l'expression de phénotypes spécifiques dans différents contextes de développement [41]. L'anxiété et la dépression auraient tendance à se prédire mutuellement de l'enfance/adolescence à l'âge adulte [40].

Par exemple, les enfants souffrant de dépression et d'anxiété sont 2 fois plus à même de présenter une dépression à l'âge adulte et d'autres problèmes tels que l'abus de substances [40]. Le TDAH et les problèmes de conduite/opposition de l'enfance/adolescence pourraient précéder l'anxiété et la dépression chez l'adulte [41,42]. Le contexte de continuité hétérotypique serait plus prononcé chez les filles atteintes de TDAH [25].

2.2.4 Mesures des troubles du comportement

2.2.4.1 Diagnostic ou approche dimensionnelle

Le diagnostic des troubles du comportement est basé sur l'identification des symptômes et codifié par le DSM-5 et la Classification Internationale des Maladies (CIM). De nombreux questionnaires psychométriques permettent de dépister ces troubles du comportement. Ces questionnaires peuvent être complétés par l'individu lui-même (auto-rapporté) ou par un tiers suffisamment proche (parent ou enseignant ou professeur pour les enfants et adolescents) ou par les cliniciens. On peut ainsi citer des échelles de mesures des troubles du comportement internalisés et externalisés comportant des sous-échelles mesurant différents domaines du comportement : le Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) et la Child Behavior Checklist (CBCL) et le Dominic Interactif qui seront décrits en détails dans la partie Méthode, mais également le Behavioral Assessment System for Children (BASC) [43]. D'autres outils permettent de mesurer un trouble du comportement en particulier comme l'échelle de Conner (Conner's Rating Scale – CRS) pour parents ou professeurs pour évaluer le TDAH ou comme le GAD-7 (General Anxiety Disorder-7 items, auto-rapporté [44]) et le SCARED (5 items, auto-rapporté [45]) adaptés aux enfants et adolescents pour dépister l'anxiété généralisée. Pour la dépression, on peut citer les échelles de dépression de Hamilton (HDRS), ou de Montgomery et Asberg (MADRS) par exemple.

Afin d'identifier les individus à risque nécessitant un diagnostic médical, des seuils ont été définis pour ces différentes échelles de mesure. Les troubles du comportement diagnostiqués peuvent être considérés comme des « extrêmes d'un phénomène distribué de manière plus ou moins continue sur une même dimension » [21]. L'usage des catégories diagnostiques ou des dimensions continues doit dépendre du contexte clinique ou épidémiologique [21]. Ce dernier usage est particulièrement adapté et même recommandé dans le cadre des études de cohortes prospectives des effets des expositions à des toxiques de l'environnement et permet d'éviter les difficultés inhérentes aux études portant sur des cas diagnostiqués, notamment la sélection des témoins, la perte de puissance liée au petit nombre de cas, les biais de classement [46]. Les effets des expositions toxiques peuvent être subcliniques, ne répondant souvent pas aux critères diagnostiques d'un trouble spécifique. Les approches dimensionnelles du comportement peuvent offrir une sensibilité plus grande que les approches diagnostiques dans la recherche étiologique [9,46].

2.2.4.2 Multi-sources et divergences entre informateurs

Pour le repérage et le diagnostic des troubles du comportement, mais également dans la recherche, l'évaluation par plusieurs sources (parents, professeurs, cliniciens) permet d'identifier les différents contextes dans lesquels s'expriment les troubles [47]. Ces approches entraînent

systématiquement la mise en évidence de divergences entre les informateurs [47,48]. Les informations provenant de sources qui observent les enfants dans le même contexte ont tendance à présenter une meilleure concordance. L'adéquation est aussi meilleure pour les enfants plus jeunes ; et pour les troubles externalisés comparés aux troubles internalisés [47]. La concordance est également plus élevée lorsque le comportement est évalué par des échelles dimensionnelles par rapport à un classement en catégories [47]. Auparavant considérées comme des incertitudes dans la mesure [49] ou des biais de déclaration [49,50], ces divergences entre informateurs reflèteraient le fait que chacun d'entre eux possède une « perspective unique et valide » concernant le comportement de l'individu [47].

Les jeunes enfants peuvent éprouver des difficultés à exprimer leurs émotions et comportements de manière appropriée ; l'évaluation des troubles anxieux, et plus généralement les troubles internalisés, dans la petite enfance est ainsi en général réalisée par des informateurs externes (parents, professeurs, enseignants) [33]. Pour les enfants plus vieux et les adolescents, l'évaluation par l'enfant de son propre comportement est largement utilisée et plébiscitée notamment dans les contextes d'anxiété pour lesquels ils sont les plus à-même de décrire leur comportement.

Dans les études épidémiologiques en population générale, les questionnaires d'évaluation du comportement des enfants sont largement complétés par les parents, notamment la mère, en témoignent les études revues plus loin. Pour les enfants d'âge scolaire, les enseignants sont parfois sollicités [51–53]. Parents et enseignants ont été reconnus comme de bons informateurs concernant les troubles externalisés plus facilement objectivables [54]. Pour les enfants plus âgés et les adolescents, l'utilisation de questionnaires auto-rapportés doit être considérée systématiquement notamment pour les troubles internalisés dont l'observation externe est plus difficile [47]. Le recueil d'information auprès de plusieurs informateurs permet également de considérer les troubles du comportement depuis plusieurs points de vue et de pouvoir éventuellement sélectionner les informations pertinentes en fonction des objectifs des études.

2.2.5 Facteurs de risque et étiologie des troubles du comportement

La littérature scientifique relative à l'étiologie et aux facteurs de risque prénataux et/ou périnataux des troubles du comportement externalisés est abondante, surtout pour le TDAH. Concernant les troubles internalisés, la littérature est plus restreinte, les questionnements sur les possibles origines prénatales de ces troubles sont plus récents [11]. Les éléments présentés ci-dessous s'appuie sur plusieurs revues de la littérature des facteurs de risque prénataux ou développementaux des troubles internalisés et externalisés [11], du TDAH [24,26,42,55] et des troubles disruptifs (opposition et conduite) [56], de la dépression [57] et de l'anxiété [33].

Les résultats d'études réalisées dans les familles, sur des paires de jumeaux homozygotes et hétérozygotes et chez des enfants adoptés suggèrent que l'héritabilité pour la dépression atteindrait 30 à 50 % [58] et 70 à 80 % pour le TDAH [24,42,59], bien que l'identification de gènes responsables n'ait pas encore abouti [60,61]. L'importance des facteurs environnementaux dans l'apparition de ces troubles ne doit pas être minimisée [5]. Les études sur les paires de jumeaux permettent également de prendre en considération les périodes de développement partagées des jumeaux (in utero, enfance et adolescence). Des phénomènes d'interaction gène-environnement, ainsi que des mécanismes

épigénétiques sont également vraisemblablement à l'œuvre [24,42,57,61]. Dans les troubles du neurodéveloppement, des variations sur certains gènes (polymorphisme nucléotidique, mutations, délétions et variabilité du nombre de copies) pourraient, par exemple, conférer une vulnérabilité accrue à certains facteurs extérieurs (infections maternelles, complications obstétricales, et exposition aux drogues ou substances neurotoxiques pendant la grossesse) [62].

L'anxiété et la dépression maternelle pendant la grossesse sont 2 facteurs de risque d'anxiété et/ou de dépression ainsi que de troubles externalisés chez l'enfant ou l'adolescent [11,24,33,42,56,57]. La relation entre dépression et anxiété maternelles et troubles du comportement de l'enfant a été la plus étudiée, mais des études ont également suggéré un rôle de l'anxiété et la dépression des 2 parents sur l'anxiété de l'enfant [33]. Dans leur revue, Tien *et al.* mentionne une étude suggérant une relation dose-effet entre dépression maternelle et comportement de l'enfant [11].

Le niveau d'éducation, de revenu et plus généralement le niveau socio-économique des parents est un facteur de risque des troubles du comportement internalisés [33] et particulièrement de dépression [57] et de troubles externalisés, comme le TDAH [24,42]. Dans une revue systématique de 42 études (européennes, nord- et sud-américaines, asiatiques) publiées dans les 20 dernières années, Russel *et al.* [63] ont mis en évidence un risque de TDAH (chez des enfants âgés de 5 à 19 ans) entre 1,85 et 2,21 chez les enfants dont les parents présentaient un niveau socio-économique plus faible, le niveau socio-économique était mesuré par le niveau d'étude de la mère (risque relatif RR = 1,91 ; intervalle de confiance IC95 % = [1,21-3,03]), du père (RR = 2,10 ; IC95 % = [1,27-3,47]), le fait d'être dans une famille monoparentale vs biparentale (RR = 1,85 ; IC95 % = [1,28-1,52]) ou un index composite fonction des études (RR = 2,21 ; IC95 % = [1,33-3,66]). L'index était composé du niveau d'éducation du père ou de la mère, du niveau de revenu, du métier, du capital de la famille. Dans leur méta-analyse, Su *et al.* [57] ont mis en évidence un risque de dépression augmenté chez l'enfant dont les parents présentaient un niveau d'éducation plus faible (OR = 1,29 IC95 % = [1,10-1,52], 6 études européennes et néo-zélandaise).

Avoir des parents adolescents ou d'un âge supérieur à 35 ans a été associé à un risque de dépression dans l'enfance [57]. Le jeune âge maternel est également un facteur de risque suspecté de TDAH [55]. L'obésité ou le surpoids maternel ont été identifiés comme facteur de risque de la survenue de troubles du comportement externalisés [11,26,42,64].

Le régime alimentaire maternel pendant la grossesse pourrait influencer le comportement de l'enfant. Une méta-analyse [65] a revu 8 articles ayant exploré l'association entre régime alimentaire pendant la grossesse et troubles du comportement. Le régime alimentaire maternel était évalué par la consommation de poisson ou de produit de la mer, de fruits, de graisses saturées et d'acides gras oméga 3 et 6. Un régime sain était généralement défini comme la consommation élevée de légumes, poisson, fruits, céréales et huiles végétales alors qu'un régime malsain était caractérisé comme la consommation de produits transformés (fritures et viandes), de confiseries (gâteaux, bonbons, boissons sucrées), de céréales raffinées et snacks salés. Parmi les 8 études recensées, 4 utilisaient la consommation de poisson comme mesure de l'exposition, les 4 autres une variable composite définissant un régime sain vs malsain. Globalement, un régime alimentaire malsain était associé avec des troubles du comportement externalisés, mais pas internalisés [65]. Une autre revue sur les liens

entre consommation de poisson et d'acides gras insaturés et TDAH ne rapportait pas de résultat concluant [66]. La prise de vitamine D pendant la grossesse serait un facteur protecteur contre la survenue de TDAH [26], tout comme la supplémentation en acide folique et en vitamines [66].

Le tabagisme et la consommation d'alcool de la mère pendant la grossesse ont été associés avec la survenue de troubles internalisés [57] et externalisés [11,24,42,55,56] ; le tabagisme paternel a également été rapporté en lien avec les troubles dépressifs de l'enfant [57]. La consommation de drogues pendant la grossesse pourrait être un facteur de risque de TDAH [24], tout comme la prise d'acétaminophène [26].

L'exposition prénatale à certains toxiques environnementaux est également suspectée d'avoir un effet sur la survenue de troubles comportementaux. Les troubles externalisés ont été les plus étudiés, notamment le TDAH. On peut citer les métaux lourds tels que le mercure et le plomb [14,55,61,67] bien connus mais également le manganèse [11,61,67]. D'autres substances ont également été identifiées : pesticides organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, phtalates [61,67], PCB, PBDE, PFAS, bisphénol A [61,67] et pollution de l'air (monoxyde de carbone, oxyde d'azote, hydrocarbures aromatiques polycycliques) [61]. Une revue des études des associations entre exposition prénatale aux PCB, PBDE, pesticides organochlorés et surtout PFAS sera présentée plus loin. L'exposition à des toxiques environnementaux peut avoir un impact tout au long de la grossesse. Pour certaines molécules (plomb, bisphénol A, par exemple) une relation dose-réponse non monotone entre l'exposition et le risque de troubles du neurodéveloppement a été mise en évidence [68,69], avec une augmentation du risque plus rapide à faibles doses.

Un petit poids de naissance, être né prématurément et/ou présenter un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ont été identifiés comme des facteurs de risque de survenue de TDAH [14,24,42,55], des troubles d'opposition et de conduite [56], et de dépression chez l'enfant [57]. Les infections maternelles pendant la grossesse, notamment virales, et plus généralement les processus inflammatoires sont suspectés de favoriser la survenue de troubles du comportement, internalisés [11] et externalisés [56], dont le TDAH [55]. Les complications de la grossesse (hypertension, prééclampsie) et de la naissance (hypoxie, hospitalisation ou maladie néonatale) pourraient également jouer un rôle dans la survenue des troubles du comportement externalisés [56], dont le TDAH [26,55,64].

Après la naissance et pendant l'enfance, l'adversité (expériences traumatisantes telles que la perte d'un parent, des abus sexuels), la déprivation et la survenue d'événements de vie négatifs (décès dans l'entourage très proche, accidents, agressions) sont aussi des facteurs de risque reconnus de la survenue de troubles internalisés [33] et ces facteurs ont également été associés aux troubles externalisés [24,42,56]. Le type de parentalité (surprotection, autoritarisme, intrusivité, froideur, rejet) a été associée à la survenue de troubles internalisés [33] et externalisés [56]. Cependant des phénomènes de causalité inversée peuvent également expliquer ces associations [24].

L'allaitement a été suggéré comme un facteur protecteur, notamment contre le TDAH [26]. Dans une revue de la littérature, McGowan et Bland [70] ont rapporté que 4 des 6 études identifiées suggéraient une association entre allaitement et comportement et concluaient que les preuves d'un effet protecteur de l'allaitement sur la survenue de troubles de la conduite étaient limitées. Dans leur méta-analyse, Bitsko *et al.* [64] ont montré que le fait de n'être pas allaité était un facteur de risque de TDAH.

Une méta-analyse réalisée à partir de 12 études a mis en évidence un risque décroissant de TDAH chez des enfants allaités comparés à des enfants non allaités, une diminution du risque était observée avec l'augmentation de la durée de l'allaitement [71].

2.3 La fonction thyroïdienne et son rôle dans la régulation du comportement

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la régulation des comportements. Une dysfonction thyroïdienne peut impacter la santé mentale [72], la dépression [73] et l'anxiété (notamment chez les adultes) et les troubles de l'hyperactivité et le déficit de l'attention [74,75] chez les enfants. Ainsi, l'incidence du TDAH serait plus élevée chez les enfants atteints de troubles ou maladie thyroïdiennes [55]. Plus largement, un dysfonctionnement de la fonction thyroïdienne pourrait impacter le comportement au sens large [76] et les fonctions cognitives [75–79].

2.3.1 Fonction thyroïdienne

La glande thyroïdienne est située au niveau du cou, juste en dessous du larynx. Cette glande endocrine sécrète 3 hormones : les 2 hormones thyroïdiennes – triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4) – et une hormone peptidique, la calcitonine. Les hormones thyroïdiennes influencent le métabolisme et la synthèse de protéines et, chez les enfants, la croissance et le développement. La calcitonine joue un rôle dans l'homéostasie du calcium. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont tributaires de l'hypophyse antérieure dont l'effet stimulant s'exerce via l'hormone thyroïdostimulante ou thyrotropine (TSH pour thyroid-stimulating hormone), elle-même régulée par l'hormone thyroïdostimulante (TRH - thyrotropin-releasing hormone), produite par l'hypothalamus (figure 3).

Le système thyroïdien présente les caractéristiques typiques d'un système hormonal impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse et les tissus périphériques [80]. Il comprend des fonctions liées au transport, au métabolisme, à l'élimination ainsi qu'à des réponses cellulaires spécifiques [80]. Un mécanisme de rétroaction se met en place avec l'axe hypothalamo-hypophyse en fonction de la synthèse, du stockage et de la libération par la glande thyroïde des hormones thyroïdiennes [80]. La liaison des hormones aux protéines de transport, leur distribution dans les tissus et les organes, la captation cellulaire des hormones, le métabolisme intracellulaire, et la liaison aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) sont autant de facteurs qui influencent les concentrations d'hormones thyroïdiennes [80].

Les hormones thyroïdiennes sont biosynthétisées à partir de la thyroglobuline, une protéine contenant de la tyrosine qui réagit avec l'iode. L'absorption d'iode est une étape critique dans la formation des hormones thyroïdiennes. Après sécrétion, les hormones thyroïdiennes rejoignent la circulation sanguine. Elles sont transportées via des protéines (transporteurs) [80] :

- la globuline liant la thyroxine (TBG pour thyroxin-binding globulin) : se lie aux hormones T4 et T3, avec une plus grande affinité pour T4 ;
- la transthyrétine (TTR) : se lie à T4 et T3 dans une proportion plus faible. La TTR serait d'une importance considérable dans le transfert des hormones thyroïdiennes via la barrière hémato-encéphalique et dans le transfert transplacentaire ;

- l'albumine.

Seule la fraction non liée à un transporteur est biologiquement active [80]. La liaison à des protéines de transport permet de réguler leur distribution, disponibilité et demi-vie dans le sang.

Les hormones thyroïdiennes traversent la membrane cellulaire et se lient à des récepteurs nucléaires intracellulaires ; s'enchainent ensuite de nouvelles réponses hormonales et des modulations de la transcription de l'ADN. En plus de ces actions sur l'ADN, et suite à des réactions avec des enzymes, notamment l'ATPase calcique, l'adénylate cyclase et les transporteurs de glucose, les hormones thyroïdiennes agissent également au niveau de la membrane cellulaire ou du cytoplasme.

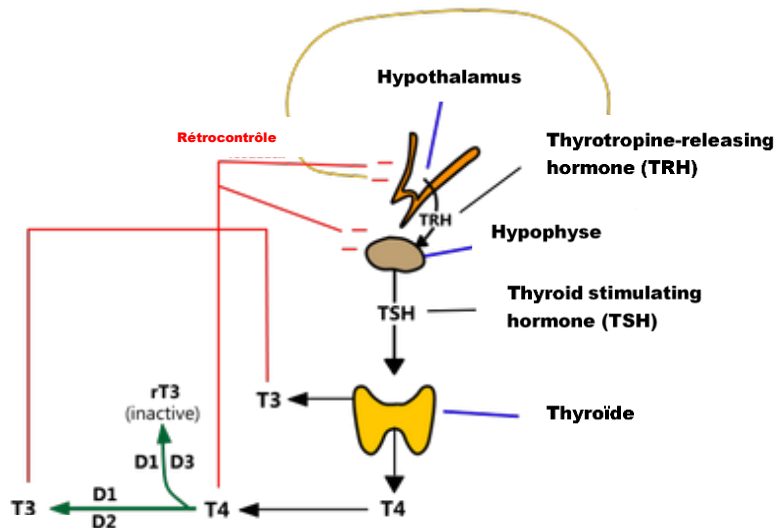


Figure 3. Le système thyroïdien.

D'après <https://www.straighthealthcare.com/hypothalamic-pituitary-thyroid-axis-illustration.html>

T4: thyroxine, T3 : triiodothyronine, D : enzymes désiodases (D1, D2, D3)

Les hormones thyroïdiennes participent au métabolisme basal, à la fréquence et l'intensité des rythmes cardiaque et respiratoire. Elles ont des effets sur la quasi-totalité des tissus. L'appétit et l'activité du système digestif sont influencés par les hormones thyroïdiennes qui jouent un rôle dans l'absorption et la répartition du glucose dans l'intestin ; leur action sur l'activation des enzymes lipolytiques s'exprime aussi bien sur les triglycérides, les phospholipides que le cholestérol et permet l'augmentation du nombre d'acides gras libres. Les hormones thyroïdiennes participent également à la synthèse protéique. Elles sont impliquées dans la qualité du sommeil et la régulation de la fonction sexuelle incluant la libido et le maintien d'un cycle menstruel normal [80].

Les hormones thyroïdiennes jouent un grand rôle dans la croissance chez les enfants, elles ont en effet une action généralisée de stimulation de la croissance cellulaire et stimule la sécrétion de l'hormone de croissance.

La régulation des concentrations sanguines de T3, T4 et TSH permet de maintenir un équilibre très stable chez un individu ; les fluctuations intra individuelles, qui peuvent être liées à des mécanismes de perturbation endocrinienne, sont généralement faibles en regard de l'étendue des valeurs de référence dans une population [81] et peuvent parfois passer inaperçues dans des études observationnelles transversales, du fait de la variabilité entre les individus [81].

2.3.2 Facteurs influençant la fonction thyroïdienne

Les principaux facteurs influençant la fonction thyroïdienne sont le rythme biologique, la saison, les autres hormones (par exemple le cortisol, hormone stéroïdienne du stress), le sexe, l'âge, l'apport en iode [82]. Certaines maladies chroniques ainsi que la prise de médicaments peuvent également modifier les niveaux d'hormones thyroïdiennes et la TSH. Les variations intra-personnelles du niveau de TSH peuvent également être impactées par le rythme circadien, les changements mensuels et la saison [82]. Le tabagisme, ainsi que le tabagisme passif, a également été identifié comme facteur influençant les niveaux de TSH [82].

2.3.3 Fonction thyroïdienne et neurodéveloppement

Tout au long de la phase de maturation du cerveau, pendant la vie intra-utérine et après la naissance, les processus de croissance dendritique et axonale, la synaptogénèse, la neurogénèse et la myélinisation sont influencés par les hormones thyroïdiennes [83].

La fonction thyroïdienne du fœtus n'est mature qu'après 20 semaines d'aménorrhée, environ ; au début de la grossesse, l'hormone thyroïdienne maternelle T4 constitue ainsi la seule source, via le transfert transplacentaire, d'hormone thyroïdienne parvenant au fœtus [81,84], qui reste, cependant, dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'aux premières semaines après la naissance. Un transfert transplacentaire inadéquat peut altérer l'homéostasie thyroïdienne [81,84].

Chez la femme enceinte, pendant les 2 premiers trimestres de grossesse, l'axe hypothalamus – hypophyse – thyroïde subit des modifications afin d'augmenter la disponibilité des hormones thyroïdiennes dans le sang [84]. Une augmentation par 2 ou 3 de la concentration de protéines de liaison des hormones thyroïdiennes (TBG et TTR) est ainsi observée, entraînant ainsi la diminution du niveau d'hormones libres T3 et T4 (free T3 - fT3, et free T4 – fT4) puis l'augmentation de la production de T3 et T4 [84]. L'âge gestationnel, le nombre de fœtus, et la population étudiée sont des facteurs influençant les variations des niveaux d'hormones thyroïdiennes tout au long de la grossesse [84]. Il a été montré que l'absence d'hormones thyroïdiennes était liée à une diminution de la croissance neuronale et de la différenciation dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet [81]. Comme rapporté par Berg *et al.*, il a été mis en évidence que l'hypothyroïdisme maternel, caractérisé par des niveaux élevés de TSH et des niveaux diminués de fT4, serait lié à un risque plus élevé de prématurité, de prééclampsie, de petit poids de naissance et pourrait compromettre le bon développement neuropsychologique de l'enfant [84]. Des études épidémiologiques ont mis en évidence que même un niveau maternel faiblement diminué de fT4 pourrait affecter les fonctions cognitives [81,84].

2.3.4 Fonction thyroïdienne et comportement de l'enfant

Le cerveau compte un très grand nombre de récepteurs des hormones thyroïdiennes, incluant de nombreuses structures du système limbique impliquées dans des troubles de l'humeur [85]. Les interactions entre système thyroïdien et neurotransmetteurs (p. ex., norépinephrine et la sérotonine) influencent la régulation de l'humeur et du comportement [85] ; et des perturbations du métabolisme thyroïdien dans le cerveau mature peuvent altérer les fonctions cognitives et les émotions [85]. Les

maladies de la thyroïde ont été associée avec une grande variété de symptomatologies neuropsychiatriques, incluant la dépression [73,86] et l'anxiété généralisée [87], même si les résultats des études ne sont pas tous concluants. Les altérations les plus souvent rapportées, dans les populations d'adultes souffrant d'une dépression, sont un niveau élevé de T4 et des niveaux réduits de T3 et de TSH [73]. Dans leur méta-analyse, Tang *et al.* [73] ont mis en évidence une association positive entre hypothyroïdisme sous-clinique et risque de dépression, plus particulièrement chez des personnes de plus de 50 ans. Ce lien entre hypothyroïdisme et dépression est également souligné par d'autres auteurs [88]. Ces altérations ne sont pas communément rapportées chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression, pour lesquels aucun motif consistant n'a été mis en évidence [89].

Chez l'enfant, le lien entre TDAH et fonction thyroïdienne a été proposé à la fin des années 1990 [90]. D'autres études ont mesuré les niveaux d'hormones thyroïdiennes chez des patients atteints de troubles dépressifs et/ou d'anxiété [91]. Le tableau 1 résume les études d'associations entre fonction thyroïdienne et comportement chez des enfants et adolescents. Dans une étude réalisée auprès de plus de 10 000 enfants et adolescents en Allemagne, Albrecht *et al.* [74] ont mis en évidence des niveaux de TSH et fT4 significativement plus faibles chez les enfants avec un diagnostic de TDAH comparé aux enfants sans diagnostics et un niveau de fT3 plus élevé chez les adolescents avec un diagnostic ou des symptômes de TDAH comparés aux témoins. A l'inverse, Alvarez-Pedrerol *et al.* [78] ont mis en évidence que des niveaux de TSH élevés étaient associés à un risque plus élevé de déficit de l'attention et d'hyperactivité / impulsivité dans une étude de cohorte menée chez des enfants de 4 ans ; des niveaux élevés de T4 étaient associés avec un risque diminué de présenter des symptômes de déficit de l'attention. Dans une étude finlandaise réalisée auprès de 5000 adolescents de 16 ans, une augmentation non statistiquement significative était observée dans la prévalence du TDAH parmi les adolescents avec des troubles thyroïdiens par rapport aux adolescents présentant une fonction thyroïdienne normale [75]. Après stratification sur le sexe, le nombre de cas probable de TDAH était plus élevé chez les filles présentant une hyperthyroïdie [75]. Wang *et al.* [92] n'ont pas mis en évidence d'associations entre niveau d'hormones thyroïdiennes et TDAH dans une étude cas-témoin. Dans une autre étude cas-témoin réalisée en Allemagne comparant des patientes atteintes de troubles d'automutilation sans tentative de suicide à des témoins, Flach *et al.* [93] ont mis en évidence des corrélations négatives entre fT3 et le ratio fT3/fT4 et la dépression. Hirtz *et al.* [94] ont examiné l'association entre hormones thyroïdiennes et troubles dépressifs majeurs dans une large cohorte allemande et n'ont mis en évidence aucune association.

Les études examinant les liens entre fonction thyroïdienne et comportement chez l'enfant sont assez peu nombreuses et ne permettent pas de conclure. L'âge des enfants interrogés et les modifications attendues des niveaux d'hormones thyroïdiennes, à l'adolescence notamment [95], rendent probablement difficile l'identification de profil spécifique.

Tableau 1. Associations entre fonction thyroïdienne (évaluée par la mesure des niveaux d'hormones circulantes) et comportement chez les enfants et adolescents : revue de la littérature

Auteurs	Design	Pays (date)	Population (n)	Mesure des troubles du comportement	Mesure de la fonction thyroïdienne	Résultats
Wang <i>et al.</i> 2023 [92]	Cas-témoin	Taiwan	Enfants de 6 à 12 ans (n = 144 cas TDAH et 70 témoins)	Echelle de dépistage du TDAH Swanson, Nolan and Pelham (SNAP-IV) complété par les parents et les professeurs. Cas TDAH diagnostiqués par un clinicien utilisant l'échelle <i>ADHD Rating Scale</i>	TSH, T3, T4 et ft4	Pas de différences dans les niveaux de T4, ft4, T3, ou TSH entre les cas TDAH et les témoins.
Hirtz <i>et al.</i> 2022 [94]	Cohorte	Allemagne	Adolescents (n = 4118)	121 cas de troubles dépressifs majeurs	TSH et ft4	Pas d'association entre hypothyroïdisme subclinique et trouble dépressif majeur (111 adolescents avec hypothyroïdisme subclinique et 4007 adolescents avec une fonction thyroïdienne normale). Pas d'association entre les niveaux de TSH et ft4 catégorisées en quartile et trouble dépressif majeurs chez les participants avec une fonction thyroïdienne normale.
Flach <i>et al.</i> 2021 [93]	Cas-témoin	Allemagne	Adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 117 patients avec auto-mutilation non suicidaire et 41 témoins)	Auto-mutilation non suicidaire évaluée avec le questionnaire <i>Self-Injurious Thoughts and Behaviours Interview</i> (SITBI-G) Trouble de personnalité borderline évalué par le questionnaire <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders</i> (SKIDII) Dépression évaluée par le <i>Depression Inventory for Children and Adolescents</i> (DIKJ) Détresse symptomatique évaluée par l'index de sévérité globale (<i>Global Severity Index</i> - GSI) issu de <i>Symptom-Checklist-90-Revised</i> (SCL-90-R)	TSH, ft3, ft4 et ratio ft3/ft4	Les patients avec automutilations non suicidaires présentaient des valeurs du ratio ft3/ft4 réduites par rapport aux témoins. Corrélations négatives observées entre ft3, ratio ft3/ft4 et sévérité des symptômes du trouble de la personnalité borderline, scores de dépression et détresse symptomatique. TSH corrélée négativement exclusivement avec la sévérité des symptômes du trouble de la personnalité borderline et la détresse symptomatique.
Albrecht <i>et al.</i> , 2020 [74]	Cas-témoin	Allemagne	Enfants – adolescents 0-17 ans (n = 11 588)	Symptômes et diagnostics de TDAH évalués par le SDQ (sous-échelle inattention / hyperactivité) rapporté par les parents Evaluation complémentaire du comportement pour le groupe des enfants âgés de 3 à 11 ans	TSH, ft3, et ft4	Les concentrations de TSH et ft4 étaient significativement réduites chez les enfants avec TDAH par rapport aux enfants sans TDAH diagnostiqué. Les adolescents présentant des symptômes ou un diagnostic de TDAH présentaient de niveaux de ft3 plus élevés que les témoins.
Päkkilä <i>et al.</i> , 2015 [75]	Cohorte	Finlande	Adolescents 16 ans (n = 5 295)	Auto-évaluation des performances scolaires en langue finnoise et mathématiques en utilisant 3 sous-échelles du questionnaire <i>Youth Self-Report</i> . Dépistage du TDAH avec le questionnaire parental <i>Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behavior</i> (SWAN)	TSH, ft4 et TPOAb (thyroid peroxidase antibody - anticorps de la thyroperoxidase)	Les garçons présentant une hypothyroïdémie rapportaient plus souvent des difficultés en langue et/ou mathématiques. Pas d'augmentation statistiquement significative observée dans la prévalence du TDAH parmi les adolescents présentant une fonction thyroïdienne anormale comparé aux adolescents présentant une fonction normale. Après stratification sur le sexe, plus de cas probables d'hyperactivité étaient identifiés parmi les filles présentant une hyperthyroïdie comparée aux filles présentant une fonction normale.
Holtman <i>et al.</i> , 2010 [96]	Cas-témoin	Allemagne	Echantillon clinique d'enfants âgés de 4 à 18 ans (n = 117)	Profil de dérégulation évalué par la <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) : phénotype avec co-occurrence de déviance sur les sous échelles Anxiété/Dépression, problèmes d'attention et comportement agressif.	TSH, ft3, et ft4	Chez les patients présentant le phénotype du profil de dérégulation CBCL, le niveau basal de TSH était plus élevé que chez les témoins. Plus de patients présentant le profil de dérégulation CBCL présentaient un hypothyroïdisme sous clinique. Aucune différence n'a été observée pour les niveaux de ft3 et ft4.
Alvarez-Pedrerol <i>et al.</i> , 2007 [78]	Cohorte	Espagne	Enfants âgés de 4 ans (n = 342)	Développement mental et psychomoteur mesuré par les échelles de McCarthy – <i>McCarthy scales of children's abilities</i> (MCSA)	TSH, T3 et ft4	La concentration de TSH était négativement associée à la plupart des échelles de McCarthy. Aucune association statistiquement significative observée entre les concentrations de ft4 ou de T3 et les échelles de McCarthy ; cependant, ft4 était positivement associé à la plupart des échelles. Les enfants du 4 ^{ème} quartile de TSH ont obtenu des résultats significativement moins bons dans certaines échelles de McCarthy.

2.4 Exposition à des contaminants chimiques et troubles du comportement

Comme on l'a vu plus haut, l'exposition à des contaminants chimiques lors des périodes de vulnérabilités du développement du cerveau (in utero, pendant la petite enfance et à l'adolescence) peut être à l'origine de troubles du comportement [9,10,97] et de troubles de la fonction thyroïdienne susceptibles à leur tour d'impacter le comportement. Les éléments de contexte qui vont être présentés dans les sections qui suivent visent à décrire 2 grandes familles de polluants chimiques qui ont été choisies comme exposition d'intérêt dans la cohorte PELAGIE : les solvants organiques et les polluants organiques persistants (POP), dont les substances per- et polyfluoralkylées (PFAS).

Les solvants organiques sont très largement utilisés dans l'industrie et présents dans de nombreux produits d'usage quotidien, professionnel et domestique. Les effets neurotoxiques de certains de ces solvants sont connus depuis de nombreuses années et des études animales ont également mis en évidence les effets délétères d'une exposition prénatale sur le neurodéveloppement. Cependant, ces effets restent encore trop peu étudiés chez l'humain. Les impacts des expositions professionnelles aux solvants organiques des femmes enceintes ont été considérés comme à étudier prioritairement dans les travaux de la cohorte mère-enfant PELAGIE.

Les polluants organiques persistants (POP) représentent une grande famille de composés organohalogénés (chlorés comme les polychlorobiphényles (PCB), certains pesticides, bromés tels que les polybromodiphényles éthers (PBDE) utilisés comme retardateurs de flammes). Leur neurotoxicité potentielle et leur activité de perturbation endocrinienne sont bien connues pour certains et la communauté internationale s'est organisée pour restreindre leur utilisation, voire les éliminer. Cependant, du fait de leur persistance dans l'environnement et de l'exposition de toute la population mondiale qui en découle, leurs effets sont toujours perceptibles. C'est pourquoi le rôle des expositions prénatales et postnatales de la population générale aux POP ont également été étudiés au sein de la cohorte PELAGIE.

Les substances per- et polyfluoralkylées (PFAS) sont parfois intégrées à la famille des POP avec lesquels elles partagent leur persistance et leur ubiquité dans l'environnement. Comme pour les POP, des études rapportent un potentiel neurotoxique et de perturbation endocrinienne des PFAS. Cependant, la prise de conscience mondiale des risques pour la population est plus récente que pour les POP et les mesures réglementaires datent de quelques années et ne concernent que quelques composés de cette très large famille. Pour ces raisons, les PFAS feront l'objet d'une attention particulière dans ce travail.

2.5 Les solvants organiques

2.5.1 Définitions, usages et réglementation

Les solvants organiques sont des substances chimiques utilisées pour dissoudre, diluer ou disperser d'autres substances. Ils entrent dans la composition de nombreux produits d'usage industriel, professionnel ou domestique : peintures, vernis, laques, adhésifs, colles, agents de dégraissage et de

nettoyage, ainsi que dans la production de colorants, de polymères, de plastiques, de textiles, d'encre d'imprimerie, de produits agricoles et de produits pharmaceutiques. Du fait de cette utilisation à large échelle et dans de nombreux domaines, l'exposition professionnelle aux solvants est fréquente ; le niveau d'exposition dépendra de la dose, de la durée et du travail effectué, ainsi que des éventuels équipements de protection individuels portés par les travailleurs·euses. Les solvants organiques peuvent être classés selon leur structure chimique : les alcools, cétones, esters, éthers et éthers de glycol, composent la famille des composés oxygénés ; les hydrocarbures ou produits pétroliers (aromatiques tels que le toluène ou le benzène, aliphatiques tels que le cyclohexane, paraffiniques) et les composés halogénés (principalement chlorés, tels que le dichlorométhane (DCM), le chloroforme, le chlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène et le trichloroéthylène).

Les données sur les utilisations des solvants en milieu professionnel présentées ci-dessous proviennent de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Les données de tonnage pour les utilisations industrielles sont anciennes (2004) (Figure 4) [98]. Les solvants oxygénés représentent 52 % de la quantité de solvants utilisés en France en 2004 et les solvants chlorés représentent seulement 5 %.

Les solvants sont soumis aux dispositions du Code du travail relatives à la prévention des risques chimiques, distinguant les agents chimiques dangereux et les agents classés cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR). Les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne doivent pas être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant aux solvants classés toxiques. Les travaux impliquant la préparation, l'emploi, la manipulation ou l'exposition à des solvants classés comme agents chimiques dangereux sont interdits aux jeunes travailleurs de moins de 18 ans. Le tableau 2 présente les différentes catégories de solvants, leurs usages et le tonnage utilisé en France au début des années 2000.

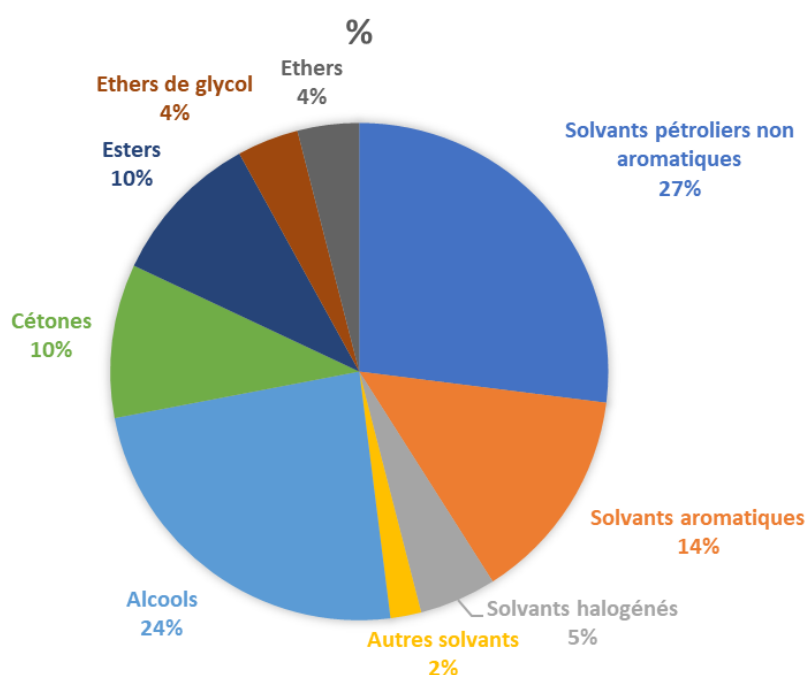


Figure 4. Répartition de l'utilisation des différentes classes de solvants en France 100 % = 550 000 tonnes, d'après INRS, Les solvants, 2005 [98]

Tableau 2: Les solvants organiques : caractéristiques, usages et tonnage en France

Familles de solvants	Détails	Usage	Tonnage / exposition des salariés
Alcools [99]	Préparés industriellement à partir d'hydrocarbures pétroliers	Diluants des encres d'imprimerie, des résines, des vernis, des peintures et des colles à moquette	23 % (130 000 tonnes) dont 50 % d'éthanol et 19 % en 2004 de n-butanol. D'après l'enquête SUMER3, plus d'un million de salariés étaient exposés en 2003 à des alcools [99].
Esters [100]	Acétates	Mélangés à d'autres solvants, par exemple dans les peintures et laques pour l'industrie du bois, dans les encres d'imprimerie ou dans les produits anticorrosifs	10 % de la consommation totale de solvant, dont 6,5 % d'acétate d'éthyle en 2005
	Esters d'acides dicarboxyliques	Formulation de peintures ou dans des préparations décapantes ou de nettoyage	
	Agrosolvants Esters d'acides gras (issus de graines riches en huiles végétales) et le lactate d'éthyle (issu de la fermentation du sucre).	Carburants (esters de colza en Europe et esters de soja aux Etats-Unis). Nettoyage des presses offset en imprimerie, solutions de dégoudronnage, en décapage de peintures sèches, en nettoyage métallique, en nettoyage de façades ou de graffiti. Lactate d'éthyle : nettoyant et dégraissant de pièces métalliques ou comme solvant des colorants basiques, de la nitrocellulose et des résines cellulosiques	
Cétones [101]	Acétone (très répandu autant au laboratoire que dans l'industrie), méthyléthylcétone (MEK), cyclohexanone, méthyliso-butylcétone (MIBK)	Peintures, laques, vernis, colles et adhésifs et comme intermédiaires de synthèse des matières plastiques, élimination des graisses, huiles, cires ou encres, agents séchants des pièces humides, nettoyage des métaux, des pièces de précision et des composants électroniques	20 % (56 000 tonnes) en 2004
Ethers de glycol [102]	80 substances dont une trentaine ont donné lieu à une exploitation industrielle Certains éthers de glycol sont classés toxiques pour la reproduction 2 familles : dérivés de l'éthylène-glycol2 ou série E, dérivés du propylène-glycol2 ou série P	Tout produit dit « à l'eau » car ils permettent la solubilisation de produits organiques dans des matrices aqueuses Peintures, encres et vernis, produits d'entretien ménagers et industriels et produits à usage métallurgique et mécanique, produits biocides et phytopharmaceutiques, colles, produits cosmétiques et médicaments (humains et vétérinaires)	D'après l'enquête Sumer1, de l'ordre de 2 % des salariés français déclaraient être exposés aux éthers de glycol en 2017, contre 3,4 % en 1994 et 2,5 % en 2003 [102].
Ethers [103]	Éthers aliphatiques saturés Éthers cycliques dont le tétrahydrofurane (THF)	Solvants réactionnels ou des solvants des graisses, huiles ou peintures Éther diéthylique : antiseptique ou anesthésique pour les animaux Solvant réactionnel, dissolvant de matières plastiques, de colles PVC, de peintures, d'encres et de vernis, solvant de résines ou stabilisant de solvants chlorés	4 % de la consommation globale des solvants dont 90 % de tétrahydrofurane (THF) et d'éther diéthylique (20 500 tonnes).
Solvants pétroliers [104]	Paraffines (ou alcanes) : hexane ou heptane Oléfines (ou alcènes) Composés cycliques (ou cycloalcanes) : cyclohexane Mélanges complexes : kérosènes (ou pétroles lampants), essences spéciales de pétrole, white-spirits ou naphas	Mélanges obtenus par séparations physiques du pétrole brut (crackage, distillation et fractionnement) Solvants de peintures, d'adhésifs, de vernis, de laques, etc., intermédiaires de synthèse et agents de dégraissage à froid ou à chaud en machine	27 % de la consommation totale de solvants – hors solvants aromatiques (147 000 tonnes) en 2005. En 2003, d'après l'enquête SUMER2, 5,2 % des salariés étaient exposés aux white-spirits et aux essences A, B... F, G et 0,4 % au n-hexane.
Solvants halogénés [105]	Solvants chlorés majoritaires dont chlorure de méthylène (ou dichlorométhane), le trichloroéthylène (TCE), le perchloroéthylène (PERC), le chloroforme et le chlorobenzène	Dégraissage des métaux, nettoyage à sec, extraction des principes actifs en pharmacie. Diluants de colles, adhésifs, peintures et milieux de synthèse en chimie fine.	5 % de la consommation globale de solvants (30 000 tonnes) dont 46 % de dichlorométhane, 38 % de perchloroéthylène, 15 % de trichloroéthylène et 1 % de chlorobenzène en 2005. En 2003, d'après l'enquête SUMER 2, 0,9 % des salariés étaient exposés au trichloroéthylène, 0,5 % au dichlorométhane et 0,3 % au perchloroéthylène [105].

2.5.2 Sources et voies d'exposition professionnelle

Les expositions professionnelles ont lieu principalement lors des phases de fabrication et d'utilisation de peintures, d'encres, de colles et d'adhésifs, de vernis, de dégraissants, de teintures et cosmétiques, de détergents et d'agents nettoyants ou de produits pharmaceutiques. Les voies respiratoires et cutanées sont les voies d'exposition majeures, bien que des expositions par voie orale soient possibles (accidentellement notamment). La surveillance des expositions des salariés aux risques professionnels fait l'objet d'enquêtes régulières en France (enquête SUMER), réalisées auprès d'échantillons de 50 000 salariés en France affiliés au régime général, à la mutualité sociale agricole (MSA), aux hôpitaux publics, à la poste, EDF, la SNCF et Air France. Depuis l'enquête pilote de 1987, 4 vagues de recueil de données se sont succédées (1994, 2003, 2010, 2016-2017) [106]. Les salariés inclus étaient interrogés par leur médecin du travail sur leurs expositions professionnelles pendant leur dernière semaine de travail. Un salarié sur deux participant à l'étude répondait à un auto-questionnaire complémentaire. La proportion de salariés exposés à au moins un solvant reste globalement stable autour de 13 % ; cette proportion variait en fonction du secteur d'activité : + 4 points dans la construction, + 3 points dans le tertiaire, + 11 points pour les employés de commerce et de services. Les salariés les plus exposés sont les ouvriers qualifiés (un sur quatre en 2017) [106]. En 2010, l'enquête a fourni des éléments selon le sexe, les femmes étaient moins exposées aux solvants que les hommes (12 % vs 14 %) [107].

Les expositions domestiques surviennent lors de la réalisation de travaux au domicile ou lors de certaines activités de loisirs (modélisme, activités d'art, bricolage, peinture, teinture, photographie) nécessitant l'utilisation de produits de traitement du bois, de colles, de peintures, de décapants, de diluants ou de vernis, de peintures glycérophthaliques (solubles en solvants organiques). L'utilisation de produits ménagers et de cosmétiques expose également aux solvants organiques. L'exposition domestique aux solvants domestiques est vraisemblablement moindre que l'exposition professionnelle (malgré l'absence de port d'équipement de protection peut-être plus fréquent dans le cadre des usages récréatifs de bricolage ou lors de travaux).

2.5.3 Éléments de toxicocinétique

Après pénétration dans l'organisme, les alcools sont métabolisés par les voies impliquant les enzymes alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase puis excrétés principalement sous forme inchangée, ou sous forme de CO₂. Les esters sont hydrolysés en acide acétique et en l'alcool correspondant. Les cétones sont oxydées puis réduites et éliminées principalement sous formes inchangées. Les éthers de glycol de la série E et les isomères mineurs de la série P contiennent une fonction alcool primaire qui est rapidement métabolisée en acides alcoxycarboxyliques. Ces métabolites seraient responsables de la toxicité des éthers de glycol et sont éliminés dans les urines [108].

Les solvants pétroliers benzène, toluène, éthylbenzène, et xylènes sont absorbés rapidement par les poumons après exposition par inhalation, distribués dans tout le corps [109]. Ils se concentrent dans les organes hautement vascularisés que sont le cerveau et le foie ; dans le cerveau, la distribution est spécifique en raison d'une plus grande affinité pour les tissus myélinisés (riches en lipides) [109].

Ces solvants sont métabolisés via le système des cytochromes P450 [109]. La clairance se fait d'abord par voie pulmonaire. L'élimination se fait depuis les muscles assez rapidement et plus lentement pour les tissus adipeux (10 à 20 h en fonction du composé) [109].

En raison de leurs caractéristiques lipophiles, des solvants tels que les alcools et les solvants pétroliers (toluène, xylène, benzène [110] et tétrachloroéthylène [111]) peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus.

2.5.4 Exposition prénatale et comportement

2.5.4.1 Études in vitro et in vivo

Les solvants organiques ont été identifiés comme des neurotoxiques potentiellement nocifs pour le développement [3] avec des effets neurocomportementaux [10]. Les données animales suggèrent, depuis les années 1980, la possible toxicité neurodéveloppementale de certains solvants, tels que certains éthers de glycol de faible poids moléculaire (2-ethoxyethanol et 2-methoxyethanol) [112,113], le toluène [114–118], le xylène [119], ou le white spirit [120] ou le tétrachloroéthylène [121–123]. Des études expérimentales ont identifié des voies toxicologiques pouvant expliquer les effets neurodéveloppementaux de l'exposition prénatale à certains solvants organiques. Après une exposition prénatale de rats au trichloroéthylène (TCE) par le biais d'une eau contaminée, une augmentation des lymphocytes T CD4+ périphériques associée à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron gamma (IFN- γ) et l'interleukine 17 (IL-17) a été observée [122]. Des niveaux de biomarqueurs sériques de stress oxydatif et d'inflammation étaient également élevés dans le plasma, suggérant l'importance d'effets systémiques [122]. Dans une autre étude, une exposition prénatale au toluène chez les rats a mis en évidence des effets sur le poids du cerveau et sur les astrocytes en développement, potentiellement en inhibant leur prolifération [118].

2.5.4.2 Études épidémiologiques

Quelques études épidémiologiques ont exploré les liens entre l'exposition prénatale ou pré conceptionnelle aux solvants organiques (hors alcool éthylique pour lequel la littérature est abondante) et le neurodéveloppement [13] (cf. tableau 3) ; 4 études proviennent de la cohorte PELAGIE. Un petit nombre s'est intéressé spécifiquement aux expositions professionnelles. En 1988, Eskenazi *et al.* [124] n'ont identifié aucune association entre l'exposition prénatale aux solvants organiques et le comportement des enfants (étude cas-témoin comprenant 82 paires mère-enfant). Till *et al.* [125] ont suggéré que l'exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques pendant la grossesse était associée à de moins bons résultats dans certains aspects des fonctions cognitives et neuromotrices chez les enfants ; ils ont également suggéré des effets néfastes sur la fonction visuelle [126,127]. Dans une étude cas-témoin comprenant 32 cas et 32 témoins, les enfants exposés in utero aux solvants organiques ont obtenu des scores plus faibles dans les tests de fonctionnement intellectuel, langagier, moteur et comportemental (chez les exposés vs non-exposés augmentation des troubles internalisés ($\beta=0.24$ $p=0.08$) et de l'hyperactivité ($\beta=0.62$ $p<0.001$)) [128], l'exposition professionnelle des mères était renseignée par questionnaire. Dans une étude de cohorte espagnole, réalisée cette fois auprès de 1058 paires mère-enfant, l'exposition professionnelle de la mère pendant la grossesse évaluée par

matrice emploi-exposition était associée avec une diminution des performances de raisonnement quantitatif chez des enfants de 5 ans [129]. Ratzon *et al.* [130] ont suggéré une capacité motrice réduite et une plus grande inattention/hyperactivité chez les enfants âgés de 5 à 13 ans nés de femmes exposées à des gaz anesthésiques au sein des blocs de chirurgie des hôpitaux (anesthésistes et infirmières) comparés à des médecins et infirmières non exposées (ne travaillant pas au sein des blocs de chirurgies) : augmentation du score moyen d'hyperactivité / inattention chez les exposés vs les non-exposés (8.7 (SD=6.5) vs 6.1 (SD=4.7), $p<0.05$). Une autre étude menée en Israël a observé une incidence accrue de la schizophrénie chez les enfants de parents travaillant dans des entreprises de nettoyage à sec et exposés au tétrachloroéthylène [131]. L'exposition professionnelle des parents aux solvants a également été associée aux troubles du spectre de l'autisme chez leur progéniture [132,133].

Les études réalisées au sein de la cohorte mère-enfant PELAGIE, avec une évaluation prospective de l'exposition et sur des échantillons allant de 150 à 700 individus, ont mis en évidence un impact sur le neurodéveloppement chez les enfants nés de mères exposées aux solvants organiques pendant la grossesse. Les résultats ont montré que l'exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse était associée à des comportements externalisés plus élevés à l'âge de 2 ans (scores plus élevés de déficit d'attention/hyperactivité ($\beta=0.3$ $p=0.05$) et d'agressivité ($\beta=0.17$ pour une exposition occasionnelle et $\beta=0.21$ pour une exposition régulière $p=0.03$)) [134], mais ces effets s'atténuaient à l'âge de 6 ans [135], ainsi qu'à des capacités cognitives plus faibles [136] et à une capacité d'inhibition réduite [137,138] chez les enfants de 6 ans, en particulier en cas d'exposition prénatale à certains éthers de glycol.

Les études animales ont mis en évidence dès les années 1980 de possibles effets neurotoxiques des expositions prénatales aux solvants organiques. En dépit de ces éléments, les études chez l'humain sont encore très rares, que ce soit suite à des expositions professionnelles ou domestiques. Certaines études ont été réalisées sur des petits effectifs ou avec des mesures de l'exposition qui ne sont pas optimales. De plus, en raison de la grande diversité des solvants et des troubles du neurodéveloppement ou du comportement étudiés, ainsi que l'utilisation d'outils de mesure différents, il est difficile d'établir des conclusions claires.

Tableau 3. Associations entre expositions prénatales aux solvants organiques et troubles du neurodéveloppement – revue de la littérature

Auteur / Lieu	Schéma d'étude et effectif	Mesure de l'exposition	Mesure du neurodéveloppement	Age des enfants	Résultats
Eskenazi <i>et al.</i> 1988 USA – Yale [124]	Cas témoin niché Etude exposés-non exposés appariés sur l'ethnicité, le statut marital, l'âge de la mère et de l'enfant 82 (41/41)	Exposition professionnelle au 3ème mois de grossesse. Questionnaire structuré : titre du travail, industrie, durée de l'emploi, description du poste de travail, matériels et équipements utilisés. Classement exposé / non exposé réalisé par un hygiéniste.	Développement mental et psychomoteur mesuré par les échelles de McCarthy – <i>McCarthy scales of children's abilities</i> (MCSA), échelle de Conner pour l'hyperactivité, échelle révisée de personnalité de l'enfant du National Institute of Mental Health	3 - 4 ans	Aucune différence entre exposés et non exposés dans aucun des domaines évalués
Till <i>et al.</i> 2001 Canada – Toronto [125]	Cas témoin niché Etude exposés-non exposés appariés sur l'ethnicité, le statut socio-économique, le sexe et l'âge de l'enfant 61 (33/28)	Exposition professionnelle : au moins 2 mois d'exposition et 5 h/jour pendant la grossesse. Questionnaire structuré, évaluation d'un index d'exposition estimée : durée (en semaines) et intensité (heures/semaine) d'exposition pendant la grossesse ; port d'équipement de protection ; symptômes présentés. Classement par catégorie de solvant : aromatiques, aliphatiques, hydrocarbures, halogénés, alcools, hydrocarbures polyaromatiques, cétones, glycols et éthers, ou multi-exposition.	4 fonctions cognitives évaluées par la NEPSY (A Developmental Neuropsychological Assessment) : langage, attention, capacités visuo-spatiales, capacités sensorimotrices. Tests de vocabulaire <i>Peabody Picture / Expressive one word Picture</i> . 2 sous-échelles de l'échelle <i>Wide range assessment of visual motor abilities</i> (WRAVMA) : motricité fine et capacités visuo-spatiales. Attention mesurée par le test de performance continue <i>Continuous Performance Test</i> (CPT). Comportement mesuré par la <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL).	3 - 7 ans	Fonctions cognitives : diminution des scores de langages réceptif et expressif ; diminution du score évaluant les capacités graphomotrices ; pas d'association avec les capacités visuo-spatiales, la motricité fine. Attention : plus d'erreurs chez les exposés pour le test des fausses alarmes (pas d'association pour omissions et temps de réaction) Comportement : plus de troubles internalisés et externalisés parmi les enfants exposés par rapport aux non-exposés ($p < 0.01$ et $p = 0.02$)
Laslo-Baker <i>et al.</i> 2004 Toronto – Canada [128]	Cas témoin niché Etude exposés-non exposés appariés sur le statut socio-économique, le sexe et l'âge de l'enfant, l'âge et le statut tabagique de la mère pendant la grossesse 64 (32/32)	Exposition professionnelle : au moins 8 semaines d'exposition pendant la grossesse (incluant le 1er trimestre). Questionnaire structuré : type de solvants, type de travail, mesures de protection, durée d'exposition, effets secondaires	Intelligence évaluée par le <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i> (WPPSI) ou <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> (WISC) en fonction de l'âge. Compréhension verbale et le langage expressif évalué par la <i>Preschool Language Scale</i> (PLS) et la <i>Clinical Evaluation of Language Fundamentals</i> (CELF) Perception visuelle, motricité fine et coordination œil-main évaluées par le <i>Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration</i> Motricité fine évaluée par le <i>Grooved pegboard test</i> Comportement évalué par la CBCL et l'échelle révisée de Conner pour l'hyperactivité et le <i>Behavior Style Questionnaire</i>	3-9 ans	Fonctions cognitives : diminution des scores évaluant la mémoire auditive à court terme, l'attention, les capacités langagières, la coordination visuomotrice, la dextérité. Comportement : augmentation des troubles internalisés chez les exposés vs non-exposés ($\beta = 0.24$ $p = 0.08$) Augmentation de l'hyperactivité chez les exposés vs non-exposés ($\beta = 0.62$ $p < 0.001$)
Ratzon <i>et al.</i> 2004 Israël [130]	Cas témoin niché Etude exposés-non exposés appariés $n = 80$ (40/40)	Exposition professionnelle aux gaz anesthésiants Mesure de protoxyde d'azote dans l'air. Classement de l'exposition en 5 catégories : négligeable, modérée (inférieure à la valeur seuil, significative ($>$ valeur seuil et $<$ 2 fois la valeur seuil), très élevée (2 à 4 fois la valeur seuil) et extrêmement élevée ($>$ 4 fois la valeur seuil)	Intelligence évaluée par le WPPSI, le WISC Révisé Capacité motrices évaluées par le test moteur <i>Bruiniks-Oseretsky</i> Comportement (hyperactivité) évalué par le questionnaire parent professeur issu du DSM-3 (<i>Parent-Teacher Questionnaire DSMIII-R</i>)	5-13 ans	Fonctions cognitives : diminution des scores de motricité fine et grossière Comportement : augmentation du score moyen d'hyperactivité / inattention chez les exposés vs les non-exposés (8.7 (SD=6.5) vs 6.1 (SD=4.7, $p < 0.05$)

Auteur / Lieu	Schéma d'étude et effectif	Mesure de l'exposition	Mesure du neurodéveloppement	Age des enfants	Résultats
Perrin <i>et al.</i> 2007 Israël [131] Tableau 3. Suite	Cohorte n = 88 829	Exposition professionnelle aux solvants organiques de pressing / nettoyage à sec depuis les années 1950 : tétrachloroéthylène	Diagnostic de schizophrénie	Adultes	Incidence accrue (RR = 3.4 95%CI = [1,3;9,2])
Janulewicz <i>et al.</i> 2008 Cape Cod – USA [139]	Cohorte n = 2086 (1063/1023)	Exposition au tétrachloroéthylène dans l'eau de boisson contaminée par les matériaux du réseau de distribution de l'eau et évaluée à partir de l'adresse de résidence pendant la grossesse. Estimation réalisée sur deux périodes : prénatale et postnatale, de la naissance à 1 an.	Recueil rétrospectif auprès des parents : diagnostic TDAH, tutorat pour maths ou lecture, placement en classe adaptée, plan individuel d'éducation, redoublement, niveau d'étude atteint	Adultes	Pas d'associations
McCanlies <i>et al.</i> 2012 Californie – USA [132]	Cas-témoin CHARGE Study (pilote) n = 174 (93 cas / 81 contrôles)	Exposition professionnelle des 2 parents évaluée par questionnaire standardisé par téléphone pour la période allant de 3 mois avant la grossesse jusqu'à la naissance ou le sevrage si l'enfant était allaité. Evaluation par 3 hygiénistes industriels expérimentés.	Cas diagnostiqués d'autisme	2 - 5 ans	Exposition (cotée par hygiénistes industriels) aux laques, vernis, et xylène plus souvent rapportée par les parents des enfants diagnostiqués autistes.
Pelé <i>et al.</i> 2013 France [134]	Cohorte PELAGIE n = 1506	Fréquence d'exposition professionnelle (jamais, occasionnelle, régulière) aux solvants organiques auto-déclarée lors de l'inclusion.	Comportement : troubles externalisés et internalisés mesurés par la CBCL et le <i>Preschool Social Behavior Questionnaire</i> (PSBQ)	2 ans	Exposition prénatale associée avec des scores plus élevés de déficit d'attention/hyperactivité ($\beta=0.3$ p=0.05) et d'agressivité ($\beta=0.17$ pour exposition occasionnelle et $\beta=0.21$ pour exposition régulière p=0.03), et des relations dose-réponse ont été observées.
Aschengrau <i>et al.</i> 2016 Cape Cod – USA [140]	Cohorte n = 1689	Exposition au tétrachloroéthylène dans l'eau de boisson contaminée par les matériaux du réseau de distribution de l'eau et évaluée à partir de l'adresse de résidence pendant la grossesse. Estimation réalisée sur deux périodes : prénatale et postnatale, de la naissance à 1 an.	Tests neuropsychologiques : capacités visuospatiales, attention et fonctions exécutives, mémoire à court terme, compétences motrices, performances scolaires, intelligence globale et humeur. Examens de la vision : discrimination des couleurs et sensibilité au contraste. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : volumes de matière blanche et grise, hypointensités de matière blanche. Dépression, trouble bipolaire, syndrome de stress post-traumatique, schizophrénie	Adultes	Risque augmenté de trouble bipolaire : RR = 1,8 IC95% = [0,9-1,4], PTSD RR = 1,5 IC95% = [0,9-2,5] Vision des couleurs affaiblie performance diminué modérément des fonctions visuospatiale, motrice, d'apprentissage et de la mémoire, de l'attention et exécutives
Béranger <i>et al.</i> 2017 France [136]	Cohorte PELAGIE n = 204	Exposition domestique maternelle aux éthers de glycol (dosage urinaire de 5 métabolites en début de grossesse <19SA)	Fonctions cognitives : WISC-IV et NEPSY.	6 ans	Score de Compréhension Verbale du WISC plus bas chez les enfants ayant le plus haut tercile d'acide phénoxyacétique (PhAA) [β (3 ^{ème} vs. 1 ^{er} tercile) = -6,53 ; IC95% : -11,44, -1,62]. Score du test Design Copying NEPSY plus bas chez ceux ayant le plus haut tercile d'acide éthoxyacétique (EAA) [β (3 ^{ème} vs. 1 ^{er} tercile) = -0,11 ; IC95% : -0,21, 0,00].

Auteur / Lieu	Schéma d'étude et effectif	Mesure de l'exposition	Mesure du neurodéveloppement	Age des enfants	Résultats
Costet <i>et al.</i> 2018 France [135]	Cohorte PELAGIE n = 715	Fréquence d'exposition professionnelle (jamais, occasionnelle, régulière) aux solvants organiques auto-déclarée lors de l'inclusion.	Comportement : troubles externalisés et internalisés mesurés par la CBCL et le PSBQ à 2 ans et le <i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (SDQ) à 6 ans	2 – 6 ans	Augmentation des troubles du comportement externalisés associée à l'exposition (score standardisé : 0,34 (IC95% = 0,11, 0,57) pour une exposition occasionnelle et 0,26 (0,05, 0,48) pour une exposition régulière). Association atténuée à l'âge de 6 ans (0,22 (-0,02, 0,47) pour une exposition occasionnelle et 0,07 (-0,14, 0,28) pour une exposition régulière). Aucune association observée pour les troubles du comportement internalisés.
Binter <i>et al.</i> 2019 France [138]	Cohorte PELAGIE n = 73	Exposition domestique maternelle aux éthers de glycol (dosage urinaire de 5 métabolites en début de grossesse <19SA)	Fonction d'inhibition motrice mesurée une tâche Go/No-Go au cours d'un examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)	6 ans	Concentrations plus élevées en acide butoxyacétique (BAA) et acide éthoxyacétique (EAA) chez les mères associées à de moins bonnes performances chez l'enfant ($\beta = -1,1$; IC95% = -1,9, -0,2) et $\beta = -0,3$; IC95% = -0,7, 0,01 respectivement pour élevé vs bas).
McCanlies <i>et al.</i> 2019 Californie – USA [133]	Cas-témoin CHARGE Study n = 951 (537 cas / 414 contrôles)	Exposition professionnelle des 2 parents évaluée par questionnaire standardisé par téléphone pour la période allant de 3 mois avant la grossesse jusqu'à la naissance ou le sevrage si l'enfant était allaité. Evaluation par 3 hygiénistes industriels expérimentés.	Cas diagnostiqués d'autisme	2 - 5 ans	Exposition professionnelle de la mère pendant la grossesse associée au risque d'autisme OR = 1.50, IC95% = [1,01;2,23]
Ish <i>et al.</i> 2022 [129]	Cohorte INMA — Gipuzkoa, Sabadell et Valencia	Exposition professionnelle évaluée par matrices emploi-exposition, à partir du poste occupé le plus longtemps pendant la grossesse.	Echelle de McCarthy (MSCA)	5 ans	Diminution du score de raisonnement quantitatif (-5,8 points IC95% = [-11,0;-0,5])

2.6 *Les polluants organiques persistants et les substances per- et polyfluoroalkylées*

2.6.1 Définitions, usages et réglementation

2.6.1.1 Les POP

Les polluants organiques persistants (POP) sont des composés chimiques organiques, d'origine anthropique pour la très grande majorité :

- stables chimiquement et persistants : ils se dégradent très lentement et contaminent les sédiments et les sols [141]),
- bioaccumulables dans les organismes vivants et au long de la chaîne alimentaire : du fait de leur liposolubilité, ils sont stockés dans les graisses,
- toxiques pour les humains, la faune et la flore
- mobiles à l'échelle mondiale : semi-volatiles, ils sont transportés par l'air et des concentrations non négligeables peuvent être mesurées loin du point de rejet [141,142] ; peu hydrosolubles, ils sont peu présents dans l'eau.

Les plus connus sont des composés halogénés et leurs sous-produits comme les polychloro-biphényles (PCB), les polychloro -dibenzo-dioxines (PCDD) et -dibenzofuranes (PCDF), les pesticides organochlorés, les diphényléthers polybromés (PBDE).

La contamination ubiquitaire de l'environnement [141,143] et la toxicité pour la santé humaine et environnementale de ces composés [144,145] a conduit la communauté internationale à réagir. En 1995, l'Organisation des Nations Unies (ONU), via le programme environnemental (UN Environmental program), a identifié une liste de 12 POP pour lesquels une évaluation devait être conduite (tâche confiée à l'Intergovernmental Forum on Chemical Safety - IFCS). En 2001, après plusieurs années de négociations internationales, la Convention sur les polluants organiques persistants, a été adoptée, sous l'égide de l'ONU, à Stockholm. L'objectif affiché de cette convention est de protéger la santé des populations et de l'environnement en interdisant, éliminant (ou en réduisant) certaines substances chimiques. Les recommandations de cette convention sont entrées en vigueur en 2004. La convention initiale listait ainsi 12 POP catégorisés en 2 groupes ; ceux pour lesquels les signataires s'engageaient à [146] :

- interdire et/ou prendre les mesures juridiques et administratives qui s'imposent pour éliminer la production et l'utilisation (inscrits à l'annexe A),
- limiter la production et l'utilisation (inscrits à l'annexe B).

Une annexe C liste également les POP dont la production est non intentionnelle (sous-produits) pour lesquels des actions sont également préconisées.

Depuis 2004, la liste des POP inscrits sur ces annexes (composés ou familles de composés) s'est allongée : 27 sont actuellement listés à l'annexe A, 2 à l'annexe B, 7 à l'annexe C. Et 6 ont été proposés pour être ajoutés sur les listes.

De manière concomitante et avec les mêmes objectifs, en 1998, un protocole (dit protocole d'Aarhus) relatif aux POP était adjoint à la convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à

longue distance adoptée à Genève en 1979, sous l'égide de la Commission Économique pour l'Europe des Nations unies (CEE-NU ou UNECE). Ce protocole est entré en vigueur en 2001.

La convention de Stockholm et le protocole d'Aarhus sont mis en œuvre au sein de l'Union européenne via un règlement POP datant de 2004, incluant 4 annexes listant les substances dont la production et la commercialisation sont prohibées (annexe I), restreintes (annexe II), soumises à des dispositions relatives à la réduction des émissions (annexe III) et à la gestion des déchets (annexe IV). Ce règlement est régulièrement mis à jour par l'ajout de substances et s'articule avec le règlement relatif à l'enregistrement, à l'évaluation, à l'autorisation et aux restrictions des produits chimiques (REACH), principale législation visant à sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques importées et mises sur le marché européen depuis 2007.

Une refonte de ce règlement spécifique aux POP est parue en 2019 puis en 2022. Ces réglementations s'appliquent en France.

2.6.1.1.1 Les PCB

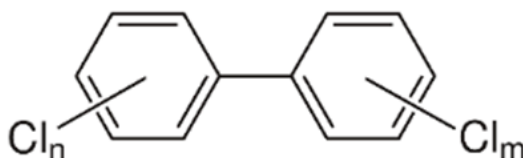


Figure 5. Structure chimique des PCB : 1 à 10 atomes de chlore peuvent substituer les hydrogènes du groupement biphényle

Les PCB représentent une famille chimique comprenant 209 congénères aromatiques chlorés dérivés du biphényle (figure 5), classés en deux groupes selon leurs effets tératogènes : 12 composés de type dioxine (dioxine-like) et 197 autres composés (non dioxine-like). Ces derniers sont les plus abondants dans l'environnement. Ainsi, les PCB 28, 52, 101, 138, 153 et 180 sont les plus largement détectés dans les prélèvements biologiques humains [147]. Les premières synthèses de PCB datent des années 1920, ils ont été massivement utilisés entre 1930 et 1970 comme lubrifiants et dans la fabrication de transformateurs électriques et de condensateurs.

En 1982, le Bureau Communautaire de Référence de la Commission Européenne (Bruxelles) a sélectionné 7 PCB (plus persistants, abondants dans l'environnement et toxiques) à rechercher en priorité dans les analyses biologiques : ces « PCB indicateurs » représentent près de 80 % des PCB totaux (tous sauf le PCB 118 sont des PCB-non-dioxine-like) [148]. En France, leur commercialisation est interdite depuis 1987 ; les appareils et installations qui contiennent des PCB doivent être identifiés et leur élimination est encadrée depuis 2003 [148]. La demi-vie d'élimination chez l'humain dépend du congénère étudié et est très variable selon les études mais se compte en années : de 2,6 à 5,5 ans pour les PCB 28 et 52 [149], 17 ans pour les PCB 118, 138, 153, 180 [150].

2.6.1.1.2 Les PBDE

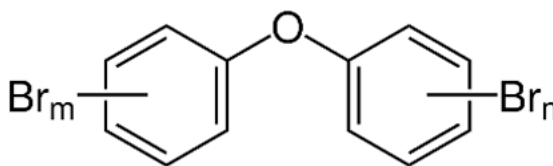


Figure 6. Structure chimique des PBDE : 1 à 10 atomes de brome peuvent substituer les hydrogènes du groupement diphényléther

Les PBDE constituent une famille de 209 composés organo-bromés (figure 6), dont la structure chimique comporte 2 anneaux aromatiques halogénés. Utilisés principalement comme retardateur de flamme, ils sont ainsi entrés, à partir des années 1970, dans la composition d'un très grand nombre de produits d'usage quotidien, incluant matériaux de construction, plastiques, matériel électronique, meubles, textiles, véhicules. Les retardateurs de flamme bromés constituent environ 30 % de la totalité des retardateurs de flamme utilisés en Europe [151]. Les PBDE ne sont pas liés de manière covalente aux matériaux ; ce sont des additifs semi-volatils qui peuvent facilement se volatiliser des produits qui en contiennent [151]. Les formulations commerciales contenaient des mélanges d'isomères. Les 3 plus importantes formulations commerciales étaient le penta-BDE (composé majoritairement du BDE-99 et du tétra-BDE -BDE47), l'octa-BDE (dont les isomères majoritaires étaient l'hexa-BDE, l'hepta-BDE et l'octa-BDE) et le deca-BDE (ou BDE-209). Depuis août 2004, le penta-BDE, l'hexa-BDE (BDE 153), l'hepta-BDE (BDE 183) et l'octa-BDE sont interdits en Europe. Le déca-BDE est resté quant à lui utilisé jusqu'en 2008. La demi-vie des PBDE varie d'environ 1 an pour le BDE28 à 4 ans pour le BDE100 [152].

2.6.1.1.3 Les pesticides organochlorés

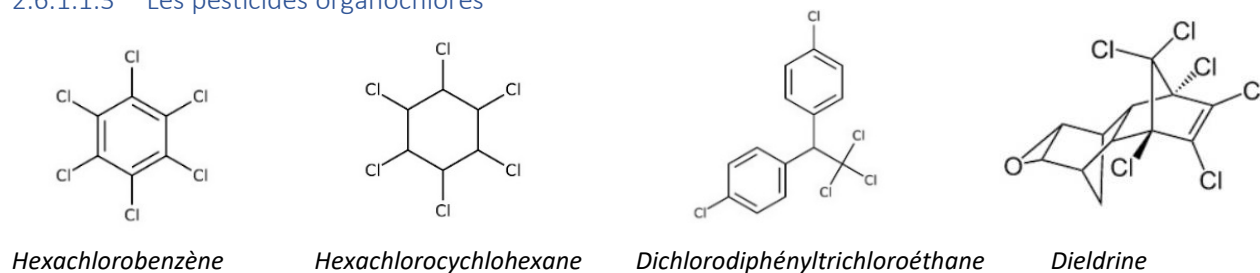


Figure 7. Structure chimique de quelques pesticides organochlorés

La famille des pesticides organochlorés regroupe des composés organiques de synthèse incluant au moins un atome de chlore. Les pesticides qui ont été les plus largement utilisés sont le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) – un insecticide puissant, et le dichlorodiphényl dichloroéthylène (DDE) – un métabolite du DDT, la dieldrine – un insecticide utilisé pour remplacer le DDT, l'hexachlorobenzène – utilisé comme fongicide, le gamma-hexachlorocyclohexane (γ -HCH) ou Lindane (figure 7). Ils sont conçus pour avoir une action neurotoxique qui altère le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Les premiers emplois datent des années 1940 pour le DDT, ces pesticides ont ensuite été largement utilisés à partir des années 1960 avant d'être petit à petit abandonnés, du fait de l'identification de leur toxicité pour l'humain. Certains usages persistent. Le tableau 4 présente les usages et la réglementation, ainsi que les caractéristiques toxicocinétiques de ces principaux pesticides.

Tableau 4. Description des principaux pesticides organochlorés en termes d'usage, de réglementation, métabolisme et temps de demi-vie

Pesticides	Usage	Réglementation en France	Isomères / métabolites / sous-produits	Temps de demi-vie
DDT	Insecticide puissant ayant eu une large gamme d'usages agricoles et non agricoles pour lutter contre les insectes vecteurs de maladie (malaria notamment).	L'utilisation du DDT en agriculture s'est arrêtée depuis les années 1970 dans de nombreux pays mais son usage dans la lutte antivectorielle persiste. En France, l'usage agricole a été interdit en 1971 [153].	Le DDT technique est un mélange de différents isomères [154] : 85 % de p,p'-DDT, 15 % de o,p'-DDT, traces de o,o'-DDT [153] Le dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) et ses isomères p,p'-DDE, o,p'-DDE, traces de o,o'-DDE sont des métabolites du DDT. Le DDE n'est pas produit commercialement mais est communément détecté à des concentrations environnementales souvent supérieures à celles du DDT [154].	La demi-vie du p,p'-DDE a été estimée à 6.2 ans par Ritter <i>et al.</i> 2009 et entre 7 ans et 35 ans dans une étude réalisée parmi des adolescents et jeunes adultes des premières nations nord-américaines [155].
Heptachlore	Utilisé entre les années 1950 et 1970 en France pour éliminer les insectes à l'intérieur des bâtiments (les termites par exemple) et sur les cultures vivrières	Utilisation interdite depuis 1992	L'heptachlore epoxide est un sous-produit de la dégradation de l'heptachlore, 20 % environ de l'heptachlore est dégradé en heptachlore epoxide dans l'environnement ou dans les organismes vivants.	Aucune estimation précise de la demi-vie de l'heptachlore n'a pu être identifiée chez l'humain, elle serait cependant de plusieurs années [156].
Gamma-hexachlorocyclohexane - Lindane	Insecticide très largement utilisé en agriculture à partir des années 1940 jusque dans les années 1970 utilisée dans des préparations pharmaceutiques pour le traitement de la gale notamment [157].	Utilisation en agriculture interdite depuis 1998. Dernière préparation pharmaceutique interdite fin 2008.	Dégradé en un sous-produit, le beta-hexachlorocyclohexane	Beta-hexachlorocyclohexane: demi-vie chez l'humain a été estimée à 7 ans [158] gamma-hexachlorocyclohexane: 20 jours [159].
Hexachlorobenzène	Utilisé comme fongicide en agriculture jusque dans les années 1980	Utilisation en tant que produit commercial interdite en France depuis 1988 [160] ; cependant, c'est un sous-produit ou une impureté de la production de solvants ou d'autres composés chlorés, et de ce fait, il est toujours produit en faible quantité		1/2 vie estimée à 6.4 ans [150] entre 9 et 65 ans par Gallo <i>et al.</i> 2015 et dans une étude réalisée chez des adolescents et jeunes adultes des premières nations nord-américaines [155].
Aldrine et dieldrine	Utilisés en agriculture (insecticides), dans l'industrie du bois (contre les termites) et en milieu vétérinaire (comme antiparasitaire) pour la dieldrine [161,162].	Utilisation interdite en France depuis 1992 [161,162].	Aldrine est presque immédiatement dégradé en Dieldrine dans la plupart des conditions environnementales et dans le corps humain [163].	1/2 vie dieldrine : environ 1 an, chez l'humain [163].
Endosulfan	Insecticide et acaricide à large spectre utilisé en agriculture à partir des années 1950 [164]	Usage interdit en France depuis 2007 [164]	2 isomères principaux (alpha-endosulfan 70 % et beta-endosulfan 30 %) [165]	

2.6.1.2 Les PFAS

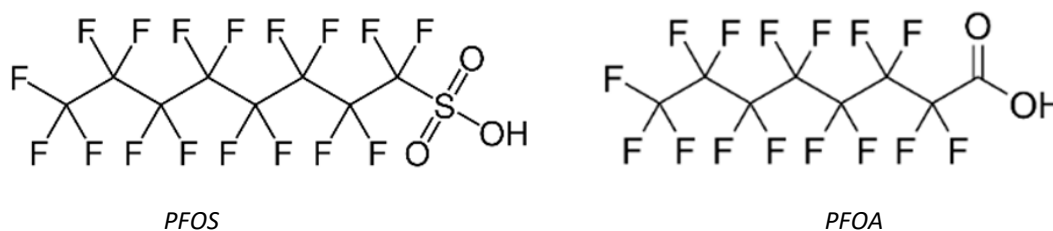


Figure 8. Exemple de structure chimique de deux PFAS : le PFOS (acide perfluorooctanesulfonique) et le PFOA (acide perfluorooctanoïque)

Les PFAS (substances per- et polyfluoroalkylées) forment une famille chimique de plus de 5 000 composés organofluorés synthétiques comportant un ou plusieurs groupes fonctionnels alkyle per- ou polyfluorés. Ils comprennent au moins un groupement perfluoré méthyl ($-\text{CF}_2$) ou méthylène ($-\text{CF}_3$) d'après la définition de l'Organisation de coopération et de développement économiques – OCDE [166], Figure 8. Cette grande famille hétérogène peut être catégorisée en plusieurs sous-familles. Les acides perfluoroalkylés (PFAAs), les acides polyfluoroalkylés (polyFAAs), les précurseurs des PFAAs et les autres PFAS. Les acides perfluoroalkylés sont les plus cités dans la littérature épidémiologique car les plus anciens et les plus largement retrouvés dans l'environnement [167]. Ils peuvent être eux-mêmes classés en plusieurs sous catégories (Figure 9), notamment les acides carboxyliques perfluoroalkylés (PFCA) $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}-\text{COOH}$ et acides perfluoroalcanes sulfoniques (PFSA) qui incluent une fonction acide sulfonique $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}-\text{SO}_3\text{H}$ [166]. Une classification plus ancienne avait catégorisé les PFAS en polymères et non-polymères, la famille des non-polymères étant ensuite subdivisée en substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées [168]. Une autre façon de discriminer les PFAS repose sur la longueur de la chaîne carbonée fluorée, entre C4 et C17, qui semble être un bon prédicteur de leurs propriétés physico-chimiques, leur distribution dans l'environnement, leur potentiel de bioaccumulation et de liaison avec les protéines [166]. Cette classification permet de différencier les PFCA à longue chaîne (≥ 7 atomes de carbones) et les PFSA à longue chaîne (≥ 6 atomes de carbone).

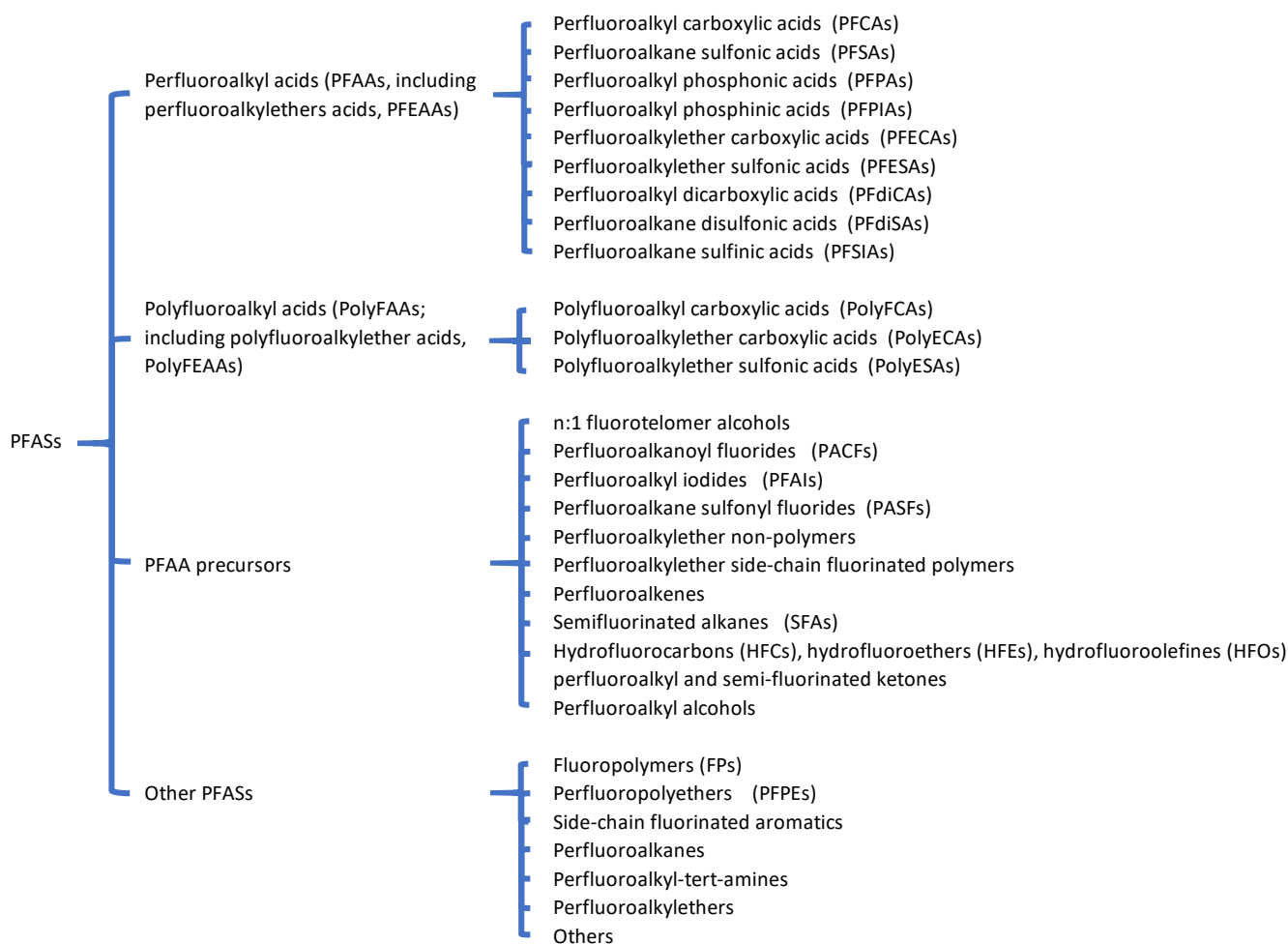


Figure 9. Description des catégories de PFAS en fonction de leur structure, d'après Hannah et al. [166]

La liaison C-F très forte confère à ces composés une grande stabilité thermique et chimique [167]. La liaison C-F est hydrophobe, tandis que les groupes fonctionnels acides sont hydrophiles. La variabilité de la longueur de la chaîne de carbone ainsi que le caractère amphiphile en font des composés très prisés par l'industrie et présentant une très large gamme d'utilisation [167]. Les premiers composés, des PFCA et PFSA à longue chaîne, dont le PFOA et le PFOS étaient les chefs de file respectifs, ont été produits dans les années 1950 et utilisés très largement depuis, dans de nombreux produits d'usages quotidiens. Sont ainsi rapportés [169] : ustensiles de cuisines, poêles antiadhésives et mousses anti-incendie, imperméabilisants pour les cuirs et textiles, papiers et emballages traités, enduits pour textiles et peintures, autres produits tels que les détergents, biocides (appâts pour fourmis et blattes), dispositifs médicaux, cosmétiques, industrie photographique, photolithographie, semi-conducteurs, fluides hydrauliques, traitements de surface des métaux, pièces exposées à haute température. Ces usages incluent environ 600 des 5 000 molécules de PFAS existantes, nombreux sont ceux qui impliquent l'utilisation de mélanges ; et par ailleurs, certains processus de synthèses chimiques entraînent la formation d'impuretés dont les rejets sont difficiles à identifier [169]. Les volumes de production mondiaux de fluoropolymères dépasseraient 230 000 tonnes/an et les émissions mondiales cumulées estimées d'acides perfluoroalkylés seraient supérieures à 46 000 tonnes [170].

Les PFAS peuvent être transportés par l'air, l'eau et des matrices auxquelles ils sont adsorbés ou absorbés (poussière, sédiments, animaux migrants). En raison de leur non-dégradabilité, ce

transport entraîne une dispersion mondiale des PFAS sur de longues distances à partir du point d'émission [167,170]. Environ 20 % des PFAS peuvent subir des transformations dans l'environnement et se dégrader en PFCA et PFSA [170]. Du fait de leur ancienneté et ubiquité dans l'environnement, les PFAS ont été taxés de « polluants éternels » (Forever chemicals, en anglais).

A partir des années 2000, la mise en évidence de la contamination ubiquitaire de l'environnement par les PFAS [167,171], notamment les PFCA et les PFSA à longue-chaîne, et l'identification de leurs effets potentiels (PFOA et PFOS en tête) sur la santé humaine et de l'environnement [167] ont déclenché des stratégies mondiales et régionales de réduction des émissions et expositions à l'instar des POP, dont ils partagent la persistance dans l'environnement et le potentiel de bioaccumulation. Le PFOA, le PFOS et quelques-uns de leurs homologues à longue chaîne PFCA (acide perfluorononanoïque (PFNA), acide perfluorodecanoïque (PFDA), acide perfluoroundecanoïque (PFUnDA)) et PFSA (acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS)) ont été les plus largement étudiés, avec une très forte prédominance dans la littérature scientifique de PFOA et PFOS.

Ainsi, en 2009, le PFOS et ses sels et précurseurs ainsi que le fluorure de perfluorooctanesulfonyl (PFOSF) ont été ajoutés à la liste des polluants organiques persistants (POP) à restreindre, cités dans la convention de Stockholm. En 2019 et en 2022, le PFOA et ses sels ainsi que le PFHxS ont rejoint la liste des composés à éliminer. D'autres PFCA à longue chaîne sont actuellement à l'étude pour être ajoutés à ces listes.

Depuis l'identification des effets toxiques et l'inclusion successive de PFOS et PFOA sur la liste de la convention de Stockholm, les industriels se sont tournés, depuis 2 décennies, vers les PFAS à chaîne courte, dont la toxicité n'est pas connue [172] et qui se sont diffusés également sur toute la planète [173]. En 2020, les émissions de PFAS étaient estimées à 75 000 tonnes dans le monde et 4,5 millions de tonnes dans les 30 dernières années [170].

À ce jour, la réglementation, qu'elle soit européenne ou française, est ciblée sur quelques PFAS. Au niveau européen, dans le cadre du règlement « Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals » (REACH), une restriction globale des PFAS, portée par 5 Etats membres – Suède, Norvège, Danemark, Pays-Bas et Allemagne – a été annoncée en février 2023. A l'heure actuelle, la vente et l'utilisation du PFOS sont réglementées dans l'annexe XVII du Règlement REACH relative aux « restrictions », depuis le 27 juin 2008. Par dérogation, certaines utilisations dans la photographie, les fluides hydrauliques, l'aviation et le traitement de surface de métaux sont autorisées. Le PFOA et ses sels sont également réglementés par cette annexe XVII depuis le 14 juin 2017, avec une restriction différée au 4 juillet 2023 pour quelques utilisations dans les domaines de la santé et de la sécurité et au 4 juillet 2032 pour les dispositifs médicaux. Dans l'annexe XIV relative aux « autorisations » du règlement REACH, sont identifiées des substances dites « extrêmement préoccupantes » (« *Substances of very high concern* »), au nombre de 219, en cours d'examen pour une éventuelle interdiction, dont le PFOA, ses sels d'ammonium et le PFHxS font partie. L'agence européenne des produits chimiques (ECHA) a aussi publié en mars 2022 un rapport de proposition de restriction via REACH de l'utilisation de toute la classe des PFAS dans les mousses anti-incendie. Certains PFAS (PFOS, PFOA, PFHxS, acide perfluorohexanoïque (PFHxA)) font déjà l'objet de restrictions ou sont en

passé de l'être. De nombreux PFAS ne sont pas pris en compte par REACH, notamment les fluorotélomères, malgré les tonnages importants utilisés.

Une norme de qualité environnementale pour le PFOS et ses dérivés est envisagée dans la directive européenne « substances prioritaires pour la politique de l'eau », du 12 août 2013. Aucune réglementation européenne portant sur les PFAS dans les sols n'existe mais cette situation devrait évoluer dans le cadre de la stratégie européenne pour les sols 2030. Il n'existe pas non plus de réglementation dans l'air du fait de la difficulté de la mesure notamment.

Des teneurs maximales à respecter pour les eaux potables (0,50 µg/L pour le total des PFAS ; ou 0,10 µg/L pour la somme des 20 substances PFAS préoccupantes) ont été fixées dans l'annexe I de la directive européenne sur les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) du 16 décembre 2020. Le règlement UE 10/2011 relatif aux matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires fixe des limites d'utilisation (sels d'ammonium du PFOA, acide perfluoropentanoïque (PFPOA)) ou des limites de migration spécifique (en mg de substance par kg de denrée alimentaire). Le règlement (UE) 2022/2388 de la Commission européenne définit des teneurs maximales pour certains PFAS (PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS) dans certains aliments (viandes, poissons et œufs) appliquées depuis le 1er janvier 2023.

Ces directives et règlements européens sont transposés en droit français, ou en passe de l'être. Un rapport (n° 014323-01) de l'Inspection générale de l'environnement et du développement durable (IGEDD) a été publié en décembre 2022. Il fait le point sur la réglementation des émissions et de la qualité du milieu ambiant et constate que les évaluations environnementales de projets (études d'impact) ne font qu'exceptionnellement (voire jamais) état de l'usage, de la production, de la présence ou du rejet de PFAS et donc de leurs impacts et suivi dans l'environnement [169]. Concernant les rejets industriels, la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ne mentionne qu'un seul PFAS, le PFOS, pour lequel une valeur limite de concentration dans les eaux rejetées au milieu naturel est fixée à 25 µg/L (ce point est en cours d'évolution avec l'ajout d'autres PFAS par arrêté en juin 2023) [169]. La majorité des stations d'épuration des eaux usées ne traitent pas les PFAS ; leurs rejets par les industriels dans les réseaux d'assainissement collectif ne sont pas autorisés sauf s'ils peuvent certifier que leur rejet dans l'environnement ne présente pas d'impact significatif [169]. Les bases de données recensant les émissions polluantes des ICPE ne mentionnent que très rarement les PFAS (et sur la base de déclarations volontaires). Elles sont donc pour l'heure partiellement inopérantes pour la surveillance [169]. Pour les eaux souterraines, les 20 PFAS listés par la Directive EDCH de décembre 2020 et, pour les eaux de surface, 5 PFAS, incluant PFOS et PFOA sont intégrés dans le programme de surveillance de l'état des eaux révisé par arrêté du 26 avril 2022. Suite à ces constats de manque de réglementation et de connaissances de la contamination de l'environnement, un plan d'action ministériel sur les PFAS a été présenté en janvier 2023 et propose notamment de disposer de normes sur les rejets et les milieux, d'améliorer la connaissance des rejets et de l'imprégnation des milieux, en particulier des milieux aquatiques, pour réduire l'exposition des populations et de réduire les émissions des industriels émetteurs de façon significative.

2.6.2 Voies et déterminants de l'exposition de la population générale

2.6.2.1 Les POP

De façon schématique, il est généralement admis que plus de 90 % de l'exposition de la population générale aux POP est due à la consommation d'aliments contaminés, particulièrement par des produits d'origine animale [174].

La plus grande part de l'exposition aux PCB proviendrait de la consommation de poissons, de viande et de produits laitiers [175]. En France, d'après l'enquête alimentaire totale [176], datant de 2011, les aliments les plus contributeurs de l'exposition aux PCB dioxine-like étaient les poissons (20 % et 14 % chez les adultes et les enfants respectivement) et le beurre (20 %). Pour les PCB non dioxine-like, c'était les poissons (37 % et 30 % chez les adultes et les enfants respectivement), le beurre (11-12 %), les fromages (11 %), les produits laitiers ultra-frais (11 %) et la viande (11 % pour les enfants) [176]. Des contaminations par des PCB de végétaux, le riz par exemple, ont été mises en évidence à des niveaux plus faibles que dans les produits animaux ; cependant, la quantité importante des consommations alimentaires de végétaux en fait une source de contamination non négligeable également [175].

L'exposition via l'ingestion de poussière ou via inhalation semble réduite ; cependant, dans une étude réalisée en France au sein de la cohorte PELAGIE [177], 11 PCB ont été recherchés dans les poussières et l'air intérieur de 30 logements, seuls les PCB 31, 77 et 126 n'ont pas été détectés. Les PCB 28 et 52 étaient détectés dans moins de 10 % des échantillons ; les PCB 105, 138 et 183 entre 10 % et 20 % et les PCB 101, 118 et 153 entre 20 % et 30 % des échantillons. Dans l'air intérieur, en phase gazeuse, les PCB 28 et 101 étaient détectés dans 10 % des échantillons et le PCB 52 dans 20 % ; les PCB 153 et 180 étaient détectés dans 13 % dans les particules aériennes des échantillons [177].

Les plus fortes concentrations en PBDE dans l'alimentation ont été mesurées dans les poissons et dans les produits avec de fortes teneurs en lipides (viandes, huiles, produits laitiers) [178]. En fonction des habitudes alimentaires, l'exposition des populations et des individus sera variable [178]. En France, d'après l'enquête alimentaire totale (EAT2) [176], les groupes d'aliments présentant les plus fortes teneurs pour la somme de 7 congénères de PBDE (28, 47, 99, 100, 153, 154, 183) étaient les poissons, les crustacés, les mollusques et le beurre. Après l'ajout du BDE-209, les groupes d'aliments les plus contaminés comprenaient, en complément, les entremets et crèmes desserts, les sandwiches et casse-croûtes et les margarines [176].

L'ingestion de poussières ou de sol sont des voies d'exposition à ne pas négliger pour les PBDE, surtout pour les jeunes enfants, et le BDE209 doit être considéré à part du fait de ses caractéristiques différentes des autres congénères [179]. L'exposition via l'air intérieur (inhalation) serait une voie moins importante. Dans une étude réalisée en France au sein de la cohorte PELAGIE, 9 PBDE ont été recherchés dans les poussières et l'air intérieur de 30 logements, les PBDE 47 et 99 étaient détectés dans 18 % et 14 % des échantillons de poussières respectivement et le PBDE 209 dans 44 % ; les PBDE 47 et 99 étaient détectés dans 90 % des échantillons de particules aériennes et le PBDE 100 dans 53 % (0 pour le PBDE 209) [177].

L'exposition alimentaire aux pesticides organochlorés provient principalement d'aliments gras contaminés, d'origine animale tels que les œufs, les produits laitiers et la viande, ainsi que d'origine

végétale tels que le riz, les fruits, les légumes et les huiles végétales [174]. D'après l'enquête alimentaire totale en France, les contributeurs potentiels de l'exposition aux résidus de pesticides sont les fruits et légumes [176]. Les animaux peuvent être contaminés s'ils ont accès à des résidus de pesticides ou à des aliments contaminés [174]. Les légumes peuvent être contaminés par absorption racinaire à partir d'un sol contaminé ou par contact direct avec des pesticides [174], notamment dans les zones où l'utilisation des pesticides n'est pas encore interdite.

Une exposition via l'ingestion de poussière ou l'inhalation, bien que moins importante que par la voie alimentaire, peut également survenir pour les pesticides. Dans l'étude de Blanchard *et al.* [177], le p,p'-DDT, le lindane (γ -HCH), la dieldrine, l' α -HCH ont été détectés dans 7 %, 59 %, 20 %, 9 % des échantillons de poussières, dans 3 %, 83 %, 13 % et 23 % des échantillons d'air intérieur (phase gazeuse) et 3 %, 13 %, 7 % (particules) respectivement (particules non disponibles pour l' α -HCH). L'aldrine, l'heptachlore et l' α -endosulfan n'étaient pas détectés dans les échantillons de poussières et dans 3 % des échantillons d'air intérieur (phase gazeuse et particules).

Le niveau sanguin des composés organochlorés augmente avec l'âge [180–182]. Les associations entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les concentrations des composés organochlorés dans le sérum des femmes enceintes présentent des directions contradictoires en fonction des études [180,183]. Ces différences peuvent être due en partie aux changements pharmacocinétiques liés à la prise et la perte de poids, ainsi qu'à l'âge, l'activité physique, le régime alimentaire et l'histoire reproductive [180]. La parité est associée au niveau de POP, les femmes primipares présentent des niveaux de POP plus élevés que les femmes multipares [181,184]. Les études des associations entre niveau socio-économique et niveau de POP présentent également des résultats différents. Certaines études ont mis en évidence des niveaux significativement plus élevés de β -HCH et de p,p'-DDE chez les personnes de classe sociale plus basse, et des niveaux plus élevés de PCB chez les personnes des classes sociales plus élevées [180], ces relations étaient différentes en fonction du genre dans une autre étude [182]. Le niveau socio-économique peut être un indicateur de diverses sources d'exposition environnementale et professionnelle, du régime alimentaire et du mode de vie. Le tabagisme est associé avec des niveaux plus élevés de POP [183] et la consommation d'alcool avec les PCB [181]. Le genre est un facteur associé aux niveaux de POP, les hommes présentant des niveaux plus élevés que les femmes [184].

2.6.2.2 Les PFAS

Les principales sources d'exposition au PFOS et PFOA (les données concernant les autres PFAS sont beaucoup moins nombreuses) via l'alimentation sont la consommation de poissons, de fruits de mer, de viande, d'œufs, de produits laitiers et d'eau potable [174,185–188]. En France, dans l'enquête alimentaire totale [176], pour les PFAS, 203 sur 8 765 échantillons analysés présentaient un résultat quantifié, le PFOS étant la molécule la plus souvent quantifiée (53 résultats, soit 9 % des analyses). L'acide perfluorophosphonique (PFPA), l'acide perfluoroheptanesulfonique (PFHpS), l'acide perfluorodécane sulfonique (PFDS) et l'acide perfluorobutanoïque (PFBA) n'ont jamais été détectés. L'eau et les produits de la mer étaient les aliments pour lesquels le niveau de détection et de quantification était le plus élevé [176] : 6 PFAS détectés dans l'eau (acide perfluorobutanesulfonique (PFBS), acide perfluoroheptanoïque (PFHpA), PFHxA, PFHxS, PFOA, PFOS) et les mollusques et

crustacés (PFDA, acide perfluorododecanoïque (PFDoDA), PFNA, PFOA, PFOS, PFUnDA), 5 dans les poissons (PFHpA, PFHxA, PFOA, PFOS, PFUnDA). Le PFOA était quantifié dans les viandes, volailles et gibiers, charcuteries, les produits de la mer, les légumes hors pommes de terre, l'eau et les plats composés. Les plus fortes teneurs moyennes étaient retrouvées dans les mollusques et crustacés : entre 0,007 µg/kg et 0,044 µg/kg [176]. Le PFOS est quant à lui quantifié dans les viandes, les charcuteries, les produits de la mer, les légumes hors pommes de terre, l'eau et les plats composés. Les plus fortes teneurs moyennes sont retrouvées dans les mollusques et crustacés : entre 0,18 µg/kg et 0,19 µg/kg [176]. L'air intérieur et les poussières dans les maisons peuvent également représenter une source d'exposition [186–188]. Des études récentes sur les produits chimiques fluorés présents dans les emballages alimentaires ont montré leur contribution potentiellement significative à l'exposition alimentaire aux PFAS [174,185–187].

D'après Trudel *et al.* (2008) [189], les voies d'exposition possibles aux PFOS et PFOA seraient les suivantes : la consommation d'aliments et d'eau, l'ingestion de poussière domestique, le transfert main-bouche à partir de tapis traités, la migration dans les aliments à partir de papiers ou cartons contenant du PFOA, l'inhalation d'air ambiant et intérieur et l'inhalation d'aérosols de pulvérisation de produits d'imprégnation. De manière moins importante, la population générale pourrait être exposée par voie orale par contact main-bouche avec les vêtements et l'ameublement, la migration dans les aliments préparés avec des ustensiles de cuisine traités par le polytétrafluoroéthène, par voie dermique via le port de vêtements traités, le dépôt de gouttelettes de pulvérisation sur la peau lors de l'utilisation des sprays d'imprégnation, le contact cutané avec des tapis et des meubles traités, et le dépôt de poussière sur la peau [189]. Pour le PFOS, Trudel *et al.* [189] ont proposé un scénario à forte exposition chez les adultes : ingestion d'aliments et d'eau (80 %), ingestion de poussière (15 %) et transfert main-bouche à partir de moquettes ou tapis traités (5 %). Pour le PFOA, le scénario à forte exposition des adultes comprend : l'exposition orale résultant de la migration à partir d'emballages des aliments (60 %), l'ingestion générale d'aliments et d'eau (15 %), l'inhalation à partir de vêtements imprégnés (15 %) et l'ingestion de poussière (10 %) [189]. Pour les scénarios à exposition intermédiaire et faible, les voies majoritaires proposées par Trudel *et al.* étaient l'alimentation et l'eau potable (PFOA et PFOS) et l'ingestion de poussière domestique (PFOA seulement) [189]. La population générale est exposée à des niveaux de fond de PFAS ; cependant, résider à proximité de sites contaminés peut entraîner une exposition à des concentrations beaucoup plus élevées [190]. La contamination des sols et des eaux peut résulter, non seulement de la production de PFAS, mais également de l'utilisation de produits contenant des PFAS, tels que les mousses extinctrices ou des produits amendements du sol [190]. De plus, l'exposition professionnelle est associée, entre autres, à des activités telles que la fabrication de fluoropolymères, l'utilisation de mousses extinctrices à base de film aqueux chez les pompiers, ou encore la préparation des skis [190].

Les déterminants principaux associés avec les niveaux sanguins de PFAS sont revus ci-dessous. Chez les femmes enceintes, les femmes primipares présentent des niveaux plus élevés de PFAS (PFOA, PFNA, PFOS et PFHxS notamment [191–194]. Avoir allaité un enfant au préalable est un facteur associé à des niveaux plus faibles de PFAS [191,193,195]. Dans leur étude européenne, Fábelová *et al.* [195] rapportent un niveau plus faible de PFOA dans le sang de cordon et de PFOA et

de PFNA dans le sang maternel en lien avec un allaitement précédent. L'âge maternel est un facteur qui peut être associé selon les études avec des niveaux plus élevés [191,194–196] ou plus faibles [193] de PFAS ; les sources d'exposition qui varient avec l'âge et la période de mesure pourraient expliquer ces différences. Le niveau socio-économique des familles (souvent mesuré par le niveau d'éducation (paternel et/ou maternel) ou le niveau de revenus) est identifié comme un facteur pouvant influencer les concentrations en PFAS. Ainsi les femmes avec un niveau socio-économique plus élevé présentent des concentrations plus importantes [191,193–196]. Le niveau socio-économique influence les habitudes alimentaires et de consommation des familles et donc leur utilisation de produits pouvant contenir des PFAS (nourriture emballée, consommation de poisson, matériel de cuisson, produits d'hygiène) [195,196]. Les études sur l'influence du tabagisme (actif ou passif) sur les niveaux sanguins de PFAS donnent des résultats inconsistants [191,194,195], les mécanismes ne sont pas encore élucidés et le niveau socio-économique pourrait influencer ces résultats [195]. Comme pour le tabagisme, les études de l'influence de l'indice de masse corporel sur le niveau de PFAS donnent des résultats contradictoires [191,194–197], le surpoids ou l'obésité pourraient être impactés par des fortes concentrations de PFAS [195]. Le genre a été associé avec des différences de niveau de PFAS, les hommes présentent des niveaux plus élevés que les femmes [196,197].

2.6.3 Éléments de toxicocinétique

Les éléments présentés ci-dessous proviennent des *Toxicological profiles* établis par l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR). Du fait de leurs propriétés lipophiles, après absorption, PCB, pesticides organochlorés et PBDE passent facilement dans le système lymphatique, puis sanguin et sont distribués dans les tissus adipeux, le cerveau, le foie, le sérum [154,163,165,175,179,198,199,199]. Les PFAS sont absorbés (la fraction d'absorption varie de 50 % pour le PFHxS à plus de 95 % pour PFOA, PFNA, PFDA et PFUnDA chez l'animal [200]) et distribués dans tout le corps avec des concentrations plus élevées retrouvées dans le foie, les reins et le sang (dans lequel ils se lient avec l'albumine et d'autres protéines) [200].

Les études de toxicocinétiques ont mis en évidence la formation de métabolites méthoxylés (MeO-) et hydroxylés (OH-) in vivo et in vitro des PCB et PBDE (revue par Dingemans *et al.* [201] et ATSDR [175]) et des études d'exposition humaine ont montré la détection de plusieurs métabolites OH-PBDE dans le sérum à des concentrations similaires voire supérieures aux molécules parentes [201]). Certains congénères des PCB et PBDE sont peu métabolisés et restent stockés dans les tissus pendant des mois voire des années [175,179]. La plupart des pesticides organochlorés (endosulfan, HCH, aldrine et Dieldrine, DDT, heptachlore) subissent des processus de métabolisation (cf. tableau 4). Les études in vitro suggèrent que les PFAS ne sont pas métabolisés et ne subissent pas de réactions chimiques [200].

Les voies d'élimination des PCB et PBDE et leurs métabolites sont la voie fécale [175,179] et spécialement pour les métabolites de PCB, la voie urinaire [175]. Le DDT et son métabolite le DDE sont excrétés très lentement, surtout dans les urines, et peuvent persister des décennies dans le corps [154]. Endosulfan, HCH, et leurs métabolites sont principalement excrétés via les urines [165,202] ; tandis que la dieldrine et l'HCB sont éliminés majoritairement dans les fèces [163,199]. Les PFAS sont

principalement éliminés dans les urines, et dans une moindre mesure dans les fèces, le lait maternel et les menstrues [200]. Les composés perfluoroalkyls sulfonates seraient éliminés plus lentement que les carboxylates. Par ailleurs, le taux d'élimination diminue lorsque la longueur de la chaîne carbonée augmente [200].

Le placenta ne bloque pas le passage de nombreux agents toxiques de la circulation maternelle à la circulation fœtale, et plus de 200 substances chimiques étrangères ont été détectées dans le sang du cordon ombilical [3]. Ce passage et la détection de composés dans le sang de cordon ont été confirmés pour les PCB, les PBDE, les pesticides organochlorés et les PFAS [175,179,200]. Pour les PCB et les PBDE, les niveaux détectés dans le sang de cordon étaient parfois égaux voire supérieurs aux niveaux détectés dans le sang maternel [175,179]. Les métabolites OH-PBDE ont également été détectés dans le sang de cordon [179].

Pendant la vie fœtale, la barrière hémato-encéphalique pourrait offrir une protection moins efficace qu'à l'âge adulte contre l'entrée de substances chimiques dans le système nerveux central. Les PCB pourraient ainsi s'accumuler au niveau du cerveau du fœtus [203]. Des études chez l'animal ont également suggéré que la pénétration des PFAS dans le cerveau serait plus importante après une exposition en période périnatale qu'à l'âge adulte, l'hypothalamus étant la région qui présentait les niveaux les plus élevés de PFAS [204].

De plus, de nombreuses substances chimiques environnementales sont transférées au nourrisson par le lait maternel, comme en témoignent les études de biomonitoring ou biosurveillance en population générale [205–210]. Pour les mères, l'allaitement serait la voie principale d'élimination des PCB [175]. Plusieurs études ont mis en évidence la présence de PCB, PBDE, pesticides organochlorés et PFAS dans le lait maternel [175].

2.6.4 Exposition prénatale et comportement

2.6.4.1 Études in vitro et in vivo et mécanismes d'action

2.6.4.1.1 PCB et PBDE

Les effets d'une exposition périnatale aux PCB (études réalisées chez le rat et la souris) réduiraient l'activité motrice (indicateur d'hyperactivité dans les études chez l'animal) et seraient spécifiques selon le sexe et dépendants du degré de chloration du congénère [211]. Wang *et al.* [203] rapportent que plusieurs études réalisées chez le zebrafish ont confirmé que l'exposition de l'embryon aux PCB était associée avec un comportement anxieux. Dans une étude chez des rats, des comportements anxieux ont été mis en évidence chez les mâles exposés in utero à un mélange de PCB mais pas chez les femelles [212]. Herbstman *et al.* [213] ont revu les études animales portant sur les effets d'une exposition périnatale aux PBDE sur le neurodéveloppement et rapportent des changements dans le comportement spontané (augmentation de l'activité locomotrice), l'habituation, l'apprentissage et les fonctions de mémoire, une hyperactivité et une impulsivité accrue.

Les mécanismes moléculaires de la neurotoxicité des PCB et des PBDE n'ont pas encore été complètement décrits et identifiés malgré la littérature abondante dans ce champ [14,15,214]. Les mécanismes décrits à ce jour, pour des concentrations en PCB correspondant au niveau d'exposition

de la population générale et pour les congénères les plus fréquemment identifiés sont l'altération de la signalisation dopaminergique, la perturbation de l'homéostasie du calcium intracellulaire, et le stress oxydatif [15]. Suite à une exposition aux PBDE, les perturbations des mécanismes cellulaires et moléculaires impacteraient la viabilité neuronale (via l'apoptose et le stress oxydatif), la différenciation et la migration neuronale, le fonctionnement des neurotransmetteurs et des canaux ioniques, l'homéostasie du calcium, et les voies de signalisation intracellulaires [201].

2.6.4.1.2 Pesticides organochlorés

Burns *et al.* (2013) [215] ont revu les études animales traitant des effets neurodéveloppementaux d'une exposition prénatale ou postnatale aux pesticides incluant les pesticides organochlorés. Ils rapportent des résultats mitigés ne permettant pas de proposer des conclusions. Les études sur les effets neurodéveloppementaux après exposition prénatale au γ -HCH chez l'animal revues par l'ATSDR [202] fournissent des résultats contradictoires concernant l'augmentation de l'activité motrice. Les données sur les effets du β -HCH sur le développement chez les animaux sont limitées [202] ; et quelques études chez des rats des effets neurocomportementaux de l'exposition prénatale à l'hexachlorobenzène ont mis en évidence une hyperactivité [199].

2.6.4.1.3 PFAS

Dans les études animales, pour la plupart focalisées sur les effets de PFOA et PFOS, des troubles de l'activité motrice (augmentée ou diminuée) étaient le plus souvent identifiées en lien avec une exposition prénatale ou postnatale précoce [204]. Quelques études se sont intéressées à d'autres PFAS (la plupart des acides perfluoroalkylés à longue chaîne). Kawabata *et al.* [216] n'ont pas mis en évidence d'association entre exposition prénatale au PFDA et altération des fonctions cognitives ou troubles de l'anxiété chez le rat et Johansson *et al.* [217] n'ont identifié aucun effet chez des rats après exposition prénatale au PFDA.

Les principaux mécanismes expliquant la neurotoxicité des PFAS sont la modification de l'homéostasie du calcium, des altérations au niveau des neurotransmetteurs (glutamate, acide γ -aminobutyrique (GABA), dopamine, acétylcholine et niveau de sérotonine) et des perturbations neuroendocriniennes (incluant les hormones sexuelles, thyroïdiennes et du stress) [204]. La neurotoxicité des PFAS augmenterait avec la longueur de la chaîne carbonée et le niveau de fluorisation. D'autres mécanismes ont été suggérés comme l'inhibition de la synthèse de l'ADN, un déficit de croissance des cellules, un stress oxydatif et une viabilité réduite des cellules ; ces mécanismes seraient à l'œuvre de manière différenciée en fonction des PFAS [218].

2.6.4.2 Études épidémiologiques

Nombre d'études ont suggéré des effets délétères d'une exposition prénatale et/ou post-natale aux polluants organiques persistants sur le comportement (en particulier externalisé) des enfants dans la petite enfance et à l'âge scolaire. La littérature est moins abondante chez les adolescents. La plupart de ces études considéraient les effets individuels de ces polluants pris séparément.

Compte-tenu de cette vaste littérature, les éléments présentés ci-dessous reprennent brièvement les résultats des revues concernant les associations entre exposition prénatale aux POP

anciens (PCB, les pesticides organochlorés et les PBDE) et troubles du comportement ; les autres troubles du neurodéveloppement ne sont pas (ou très peu) abordés. Par ailleurs, nous nous sommes attachés à revoir plus en détail les études d'association entre expositions prénatales aux PFAS et comportement de l'enfant (où là encore PFOA et PFOS sont les substances les plus fréquemment étudiées).

2.6.4.2.1 PCB

Les PCB font partie des polluants neurotoxiques non métalliques les plus largement étudiés parmi les POP. Une revue publiée par Pessah *et al.* [15] a identifié 17 études provenant de 11 cohortes mère-enfants ayant examiné les associations entre exposition prénatale aux PCB et troubles de l'attention, comportement social et régulation du comportement parmi des enfants âgés de 3 à 12 ans (à l'exception d'une étude qui a inclus des participants jusqu'à l'âge de 22 ans). Dix études provenaient de 5 cohortes nord-américaines et 7 études de 6 cohortes européennes. Outre les tests de mesure du comportement (7 études) tels que le Behavioral Assessment System for Children (BASC), la Child Behavior Checklist (CBCL), la Conners Rating Scale for Teachers (CRS-T), le Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), et la Social Responsiveness Scale (SRS) qui mesure les troubles du spectre de l'autisme (2 études), les auteurs ont également examiné les études utilisant des tests mesurant spécifiquement l'attention comme le Continuous Performance Test (CPT), ou la Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III).

La majorité des études (10 sur 17) a rapporté des associations avec des symptômes de TDAH, incluant l'impulsivité (6 études), l'hyperactivité (2 études) et le déficit de l'attention (7 études). Quatre études rapportaient des associations inverses voire nulle. Les auteurs de la revue ont considéré que la plupart des études conduites avec une forte rigueur méthodologique mettaient en évidence une association entre exposition prénatale aux PCB et des difficultés comportementales.

2.6.4.2.2 PBDE

Trois revues de la littérature portant sur les associations entre exposition aux PBDE avant la naissance ou dans la petite enfance et troubles du comportement ont été publiées en 2017 et 2018. Basées globalement sur les mêmes études, ces 3 revues diffèrent par le type de troubles du comportement retenu comme critère de jugement principal (TDAH, troubles externalisés et internalisés).

En 2017, Lam *et al.* [219] ont revu 5 études issues de 4 cohortes nord-américaines et 4 études européennes qui ont exploré les associations entre exposition aux PBDE et TDAH. La qualité globale et la force des études étaient évaluées selon la méthodologie de revue systématique Navigation Guide. Ils ont conclu que le faisceau de preuves était limité et de qualité modérée. La même revue concluait à un niveau de preuve suffisant concernant le lien entre exposition prénatale ou dans l'enfance aux PBDE et baisse du quotient intellectuel (QI) [219].

Gibson *et al.* [220] ont revu, dans un article publié en 2018, 12 études conduites pour explorer les associations entre exposition prénatales aux PBDE et comportement de l'enfant : externalisé (attention, hyperactivité, impulsivité), internalisé (réactivité émotionnelle, anxiété, dépression, plaintes somatiques) et compétences sociales. Huit études provenaient de 3 cohortes nord-américaines (Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME), Center for the Health Assessment of Mothers

and Children of Salinas (CHAMACOS) et World Trade Center), 3 études provenaient de 3 cohortes d'Asie et 2 de 2 cohortes européennes (Espagne et Pays-Bas). Selon les études, l'exposition prénatale aux PBDE a été mesurée soit dans le sang maternel, soit dans le sang de cordon ombilical. Les niveaux de concentrations rapportés étaient plus élevés dans les études nord-américaines, notamment pour le BDE47 et le BDE99. Les tests comportementaux étaient mesurés majoritairement par 3 tests : BASC, Conners' Kiddie Continuous Performance Test (KCP-T) et CPT-II, les échelles ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) du DSM-IV *ADHD Index Scores* (Inattention, Hyperactivité, and Impulsivité), la CBCL. Dans les études nord-américaines utilisant le BASC, les auteurs de la revue ont mis en évidence une tendance à l'augmentation des troubles quel que soit l'âge de l'enfant et quel que soit le congénère à l'étude. Globalement, les auteurs ont conclu que, chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, une exposition prénatale aux PBDE était associée de manière consistante avec une augmentation des difficultés comportementales, bien que pour certains âges et certains types de mesure du comportement, les associations n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans une autre revue, publiée la même année et intégrant quasiment les mêmes études, Vuong *et al.* [14] ont également examiné les associations entre exposition aux PBDE et comportement de l'enfant. Ils ont revu 14 études provenant de 4 cohortes nord-américaines (12 études) et 2 cohortes des Pays-Bas et d'Espagne (2 études). Dans les études nord-américaines et impliquant des concentrations croissantes de PBDE47, une augmentation des troubles externalisés chez les enfants d'âge scolaire était suggérée à la fois après des expositions prénatales et postnatales aux PBDE. Dans les études européennes, une augmentation des troubles de l'attention mais pas de l'hyperactivité était mise en évidence également pour des niveaux de concentration médians en PBDE47 (sang de cordon, sang maternel ou sang de l'enfant) moins élevés. En revanche, les résultats de ces études épidémiologiques concernant la relation entre exposition aux PBDE et comportements internalisés sont moins nombreux et ne sont pas concluants. Une seule étude a signalé une relation positive entre l'exposition aux PBDE mesurée dans le lait maternel et l'augmentation des comportements d'anxiété et de retrait chez les enfants de 3 ans, en particulier avec le BDE-28 et le BDE-99 [221]. Hoffman *et al.* (2012) [222] n'ont pas mis en évidence d'association suggérant que les expositions prénatales aux PBDE étaient défavorablement associées aux comportements internalisés chez les enfants de 2 à 3 ans de la même cohorte (Pregnancy Infection and Nutrition). Dans l'étude HOME, aucune association significative entre l'exposition prénatale aux PBDE et les comportements internalisés chez les enfants d'âge préscolaire n'a été mise en évidence [223]. En revanche, l'étude prospective Groningen infant COMPARE (Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogenes) a identifié une association protectrice entre l'exposition prénatale aux PBDE et le comportement internalisé chez les enfants de 5 à 6 ans, avec de meilleurs comportements chez les enfants ayant une exposition prénatale aux PBDE plus élevée [224].

2.6.4.2.3 Pesticides organochlorés

Burns *et al.* (2013) [215] ont revu les études épidémiologiques examinant les effets neurodéveloppementaux d'une exposition prénatale ou postnatale aux pesticides dont les organochlorés. Dans une étude portant sur deux cohortes de naissance en Espagne, Ribas-Fito *et al.*

(2007) [225] ont observé des risques relatifs supérieurs de compétence sociale dégradée et de symptômes de TDAH augmentés chez les enfants à l'âge de 4 ans dans la catégorie des plus exposés à l'HCB dosée dans le sérum de sang cordon ombilical ($\geq 1,5$ ng/mL) par rapport à la catégorie présentant des niveaux d'HCB inférieurs à 0,5 ng/mL. Rokoff *et al.* [226] ont étudié les associations entre exposition prénatale à des facteurs de stress chimiques (HCB, p,p'-DDE, 4 PCB, Pb et Mn) et non-chimiques avec des symptômes d'anxiété et de dépression chez de jeunes adultes. Les expositions prénatales à HCB, p,p'-DDE ainsi qu'au plomb étaient modérément associées à un risque accru de symptômes d'anxiété élevés.

Dans leur revue sur DDT et DDE [154], l'ATSDR rapporte des résultats contradictoires concernant les associations entre les niveaux de DDT, DDE ou DDD dans le sérum maternel à la naissance ou pendant la grossesse, dans le sang du cordon ombilical, le tissu placentaire ou le lait maternel, avec des effets neurodéveloppementaux défavorables chez les enfants. Il n'a pas été mis en évidence d'associations entre des concentrations plus élevées de DDT ou DDE dans le sang maternel ou le sang de cordon et le diagnostic de TDAH et/ou de troubles de l'attention lors du suivi à 22 ans dans une cohorte danoise [227], chez des enfants de 13 ans dans une cohorte norvégienne [228], à 4 ans dans une cohorte grecque [229], à 11 ans dans une cohorte espagnole [230], ou chez des adolescents de 13 à 15 ans issus d'une cohorte néerlandaise [231]. A noter, une association positive a été rapportée entre le DDE dans le sang du cordon ombilical et le score de TDAH mesuré par l'échelle de Connors chez des enfants âgés de 7 à 11 ans dans une cohorte de New Bedford, Massachusetts [232]. Une méta-analyse de 11 cohortes provenant de 8 pays européens n'a pas observé d'association significative entre les niveaux de DDE (dans le sang du cordon ombilical ou le sérum maternel, le sang ou le lait maternel) et le TDAH [233]. Les niveaux de DDT dans le lait maternel) étaient associés aux scores de problèmes de comportement à 12 mois, mais pas à 24 mois (évalués à l'aide de l'Infant Toddler Symptom Checklist dans une cohorte norvégienne [234]. Chez les enfants de 7 à 8 ans d'une cohorte belge, les niveaux maternels de DDT étaient positivement associés aux scores du SDQ pour les difficultés totales [235], mais pas chez les enfants de 5 à 9 ans de cohortes groenlandaise et ukrainienne [236]. Parmi des enfants de 5 à 9 ans du Groenland ou de l'Ukraine, les niveaux maternels et/ou de sang de cordon de DDE étaient positivement associés aux scores de comportement (hyperactivité, conduite ou problèmes avec les pairs) [236].

Dans leur revue sur l'hexachlorocyclohexane [202], l'ATSDR rapporte que les études examinant les effets neurodéveloppementaux liés aux niveaux de β -HCH dans le sérum maternel, le lait maternel ou le sang de l'enfant n'ont pas mis en évidence d'association avec le QI, la réactivité sociale, la communication ou le développement mental et psychomoteur. Cependant, Lenters *et al.* (2019) [228] ont montré une association entre le diagnostic de TDAH chez des enfants de 13 ans et une augmentation des concentrations de β -HCH dans le lait maternel.

D'après la revue de l'ATSDR [163], une étude transversale portant sur 55 paires mère-enfant a mis en évidence des scores plus élevés pour l'échelle de langage (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) chez les nourrissons associés à des concentrations plus élevées de dieldrine dans le lait maternel [237]. Aucune association n'était mise en évidence pour les scores des tests cognitifs ou socio-émotionnels.

D'après l'ATSDR [198], plusieurs études ont exploré les associations entre le développement des enfants et l'exposition des femmes à des niveaux élevés d'heptachlore ou d'heptachlore époxyde. Dans une étude portant sur des lycéens nés à Oahu et probablement exposés in utero à l'heptachlore époxyde, du fait de l'approvisionnement en lait de vache contaminé sur l'île d'Oahu, à Hawaï, entre 1980 et 1982, l'exposition prénatale était associée à des performances neurocomportementales inférieures ; en particulier, ce groupe de lycéens exposés présentaient plus de problèmes comportementaux [198].

2.6.4.2.4 PFAS

Le tableau 5 récapitule les études que nous avons revues, la majorité proviennent d'études de cohortes mère-enfant européennes : 3 cohortes danoises (6 études), 1 cohorte suédoise (1 étude), 2 cohortes norvégiennes (4 études), 1 cohorte des Pays-Bas (1 étude), 1 cohorte des îles Féroé (2 études), 1 cohorte rassemblant le Groënland, la Pologne et l'Ukraine (2 études) et une étude rassemblant les données provenant de 6 cohortes (projet HELIX). Nous avons également revu 5 études nord-américaines provenant de 4 cohortes (C8, HOME, Upstate KID New-York et Project VIVA) et 4 études asiatiques (Japon, Chine et Taiwan).

Troubles du comportement externalisés

L'association entre l'exposition prénatale au PFOA et les troubles du comportement externalisés (en particulier le TDAH) chez les enfants d'âge scolaire a été largement étudiée mais les résultats des différentes études publiées ne permettent pas de conclure. Dans une revue de la littérature, Steenland *et al.* [238] ont évalué les résultats de nombreuses études rapportant des associations entre l'exposition avant la naissance et/ou pendant la petite enfance au PFOA et le TDAH, les troubles du spectre autistique et d'autres troubles du comportement. Ils ont conclu qu'il n'y avait pas de preuves suffisantes d'une association entre l'exposition et le comportement. De même, une méta-analyse récente n'a pas mis en évidence d'association entre l'exposition précoce au PFOA et au PFOS et le TDAH, bien que certains éléments suggèrent que les filles pourraient être plus vulnérables que les garçons, et que l'exposition pendant l'enfance pourrait être plus préjudiciable que l'exposition prénatale [239].

Dans la cohorte INUENDO (Groenland, Ukraine et Pologne), l'exposition prénatale au PFOA et au PFOS était associée avec un effet faible à modéré sur le comportement (en particulier hyperactivité) chez des enfants de 5 à 9 ans, mesuré par le SDQ rapporté par les parents (le score d'hyperactivité était augmenté de 0,5 point chez les enfants dans le groupe avec exposition forte au PFOA comparé à une exposition faible) [240]. Dans la cohorte mère enfants des îles Féroé, une exposition prénatale au PFOS et au PFOA était associée avec des scores de comportement externalisés (mesurés par le SDQ) plus élevés chez des enfants de 7 ans (estimateur=0,15 IC95%=(0,08-0,23) et 0,11 (0,02-0,26) respectivement) [241]. Dans la cohorte mère-enfant danoise (Danish National Birth Cohort – DNBC), à l'inverse, une exposition prénatale au PFOA plus élevée (2nd et 3^{ème} quartile en référence au 1^{er} quartile) étaient associée avec des odd's ratio plus faibles pour les groupes d'enfants avec des scores plus élevés de difficultés totales ($OR_{Q3} = 0,36$ IC95%=(0,15-0,82)), les symptômes émotionnels ($OR_{Q2} = 0,48$ (0,24-0,97)) et l'hyperactivité ($OR_{Q2} = 0,51$ (0,28-0,94) et $OR_{Q3} = 0,39$ (0,20-0,76)), (mesurés par le SDQ) [242]. Des études utilisant un diagnostic ou un score de symptômes de TDAH ont également rapportés des résultats. Ainsi, dans une étude cas-témoins nichée

dans une cohorte mère-enfant norvégienne (Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study – MoBa), l'exposition prénatale au PFOA était associée avec un risque plus élevé de TDAH pour tous les quartiles d'exposition ($OR_{Q2} = 1,54$ (IC95% = 1,16-2,04) ; $OR_{Q3} = 1,41$ (1,05-1,89) ; $OR_{Q4} = 1,38$ (1,01-1,89)) par rapport au quartile 1 et PFDA, PFUnDA et PFOS étaient associés avec des risques plus faibles de TDAH [243]. Dans une autre cohorte norvégienne (Human Milk Study HUMIS), l'exposition au PFOA et au PFOS mesurée dans le lait maternel était associée avec un risque de TDAH dans l'analyse mono-polluant, cette association restait significative pour le PFOS seul dans l'approche multi-polluant [228]. Dans la cohorte de naissance danoise (DNBC), l'exposition au PFOA (catégorisée en quartile) était associée avec un risque plus élevé de TDAH ($RR_{3^{\text{ème}} \text{ vs } 1^{\text{er}} \text{ quartile}} = 1,46$ IC95% = (1,14-1,88) et $RR_{4^{\text{ème}} \text{ vs } 1^{\text{er}} \text{ quartile}} = 2,02$ IC95% = (1,49-2,75)) quand les PFAS étaient inclus simultanément dans le modèle [244].

De nombreuses études se sont intéressées à un possible effet hétérogène d'une exposition prénatale sur le comportement des filles et garçons [245–253]. Un petit nombre seulement a pu mettre en évidence un tel effet pour le PFOA. Dans une cohorte mère-enfant danoise (Linking Endocrine Disrupting Chemicals in maternal Nutrition and Child health – LINC), les garçons les plus exposés présentaient des scores moins élevés sur l'échelle des troubles externalisés (mesuré par le CBCL) [252]. Au Danemark, bien qu'aucune association ne soit mise en évidence globalement entre exposition prénatale au PFOA et symptômes de TDAH, une différence était suggérée entre filles et garçons, avec un risque plus élevé chez les filles [253]. Dans une méta-analyse réalisée sur 9 études de cohorte, Forns *et al.* n'ont identifié aucune association globale entre exposition prénatale et post-natale précoce au PFOA et TDAH, mais suggéraient une association différente chez les filles et les garçons avec un risque plus élevé chez les filles [239].

Dix autres études européennes n'ont rapporté aucune association entre exposition prénatale au PFOA et troubles externalisés [227,230,242,244,245,248,254–257].

Une étude conduite au Groenland, en Ukraine et en Pologne a rapporté une association entre exposition prénatale au PFNA et scores de difficultés total et d'hyperactivité plus élevés chez des enfants de 5 à 9 ans (augmentation de 0,90 (IC95%: 0,10-1,71) points du score total SDQ au Groenland et de 0,72 (0,13-1,31) points dans l'analyse combinée) [258]. Dans la cohorte danoise DNBC, une augmentation du niveau d'exposition prénatale au PFNA était associée avec des scores de troubles externalisés (mesurés avec le SDQ) chez des enfants à 7 puis 11 ans, rapportés par les parents ($OR = 1,40$ IC95%: (1,14–1,73) à 7 ans et 1,27 (1,05–1,53) à 11 ans) et les enfants ($OR = 1,32$ (1,11–1,58)). Aucune hétérogénéité entre filles et garçons n'était mise en évidence, même si l'association mesurée à 7 ans paraissait plus forte chez les filles [248]. En Europe, pour les 9 autres études identifiées, aucune association n'était rapportée entre exposition prénatale au PFNA et troubles externalisés [241,243–245,252–256]. Au-delà de l'Europe, 3 études ont suggéré des associations entre exposition prénatale au PFNA et troubles externalisés : des scores plus faibles pour inattention et troubles de l'opposant défiant chez des enfants de 7 ans [259], une augmentation du score d'hyperactivité et des symptômes et des critères diagnostics de TDAH chez des enfants âgés de 5 et 8 ans [249], une augmentation des scores de TDAH et hyperactivité / impulsivité parmi les garçons ont ainsi été rapportés [250].

Troubles du comportement internalisés

Concernant les troubles internalisés, une étude danoise (DNBC) a suggéré une association entre exposition prénatale au PFNA, au PFDA et au PFHpS et troubles internalisés, auto-rapportés par le SDQ, chez des enfants de 11 ans (OR= 1,22 IC95% = (1,01–1,47) ; 1,20 (0,99–1,44) et 1,19 (0,99–1,42), respectivement) [248]. Hors Europe, 1 étude a suggéré des associations entre exposition prénatale au PFNA et moins de problèmes somatiques chez des enfants de 2 et 4 ans en Chine, mesuré avec le CBCL (PFOS (2^{ème} tercile vs. 1^{er} tercile : RR = 0,82 IC95% = (0,69-0,96) et PFNA (2^{ème} tercile vs. 1^{er} tercile : RR = 0,84 (0,71-0,98) ; 3^{ème} tercile vs. 1^{er} tercile : RR = 0,81 (0,68-0,98) [247]. Cette dernière étude chinoise a également identifié une association entre exposition prénatale plus élevée au PFUnDA et acide perfluorotridécanoïque (PFTrDA) et score de comportement internalisé plus élevé, chez des garçons de 2 et 4 ans. Par ailleurs, en Europe, une étude réalisée entre exposition prénatale au PFOS et PFOA et dépression mesurée en utilisant les prescriptions d'antidépresseurs n'a pas mis en évidence d'association [227], tandis qu'une association inverse était identifiée entre PFOS et score de comportement internalisé mesuré par le SDQ rapporté par les parents chez des enfants âgés de 3 à 7 ans [254]. Aux Etats-Unis, parmi des enfants âgés de 8 ans, une exposition prénatale au PFHxS était associée avec des symptômes internalisés plus sévères ($\beta = 2,2$ IC95% = (0,5-3,9)), en particulier dépression et somatisation, mesuré par le BASC-2 [249].

2.6.4.2.5 Les mélanges de substances

Compte-tenu de la présence ubiquitaire des POP et PFAS dans l'environnement et des voies d'exposition, la population est exposée à des mélanges de substances dont la composition dépend de la situation géographique et des habitudes de vie, notamment alimentaires. Ces substances sont souvent très corrélées entre elles du fait de leur caractéristiques (proximité des structures chimiques, bioaccumulation, comportement dans l'organisme). En raison des possibles synergies et interactions entre ces substances, depuis une dizaine d'années, cette question est de plus en plus adressée dans les études d'association entre exposition prénatale et comportement de l'enfant par le biais de l'utilisation d'approches statistiques adaptées [220,260,261]. Les études identifiées concernaient surtout les expositions à un mélange de PFAS. Peu d'études concernant des mélanges d'autres familles de POP ont été rapportées. Ces familles ont plutôt fait l'objet d'études plus anciennes et les mélanges étaient alors étudiés sous forme de somme de congénères de PCB et PBDE.

En utilisant un modèle de régression weighted quantile sum regression (WQS), Luo *et al.* [248] ont constaté que le mélange de six PFAS (PFOA, PFNA, PFDA, PFHxS, PFHpS, PFOS) était associé à une augmentation des difficultés totales mesurées par le SDQ chez les enfants danois à l'âge de 7 ans, bien que les tailles d'effet des associations diminuent à l'âge de 11 ans. Ils ont également identifié des scores plus élevés de troubles externalisés (bien que non statistiquement significatifs) rapportés par les parents et les enfants à 7 et 11 ans, associés au mélange prénatal de PFAS ; le PFNA contribuant le plus à l'effet du mélange. En utilisant une modélisation par équations structurelles avec ajustement mutuel pour les expositions prénatales et postnatales, Oulhote *et al.* [256] n'ont identifié aucun effet de l'exposition prénatale à un mélange de PFAS (PFOA, PFNA, PFDA, PFHxS, PFOS) sur le SDQ chez les enfants de 7 ans des îles Féroé, bien qu'ils aient constaté que l'exposition postnatale aux PFAS mesurée à 5 et 7 ans était associée à la fonction latente de plusieurs sous-échelles du SDQ

(difficultés totales, troubles externalisés, problèmes de conduite et scores du trouble du spectre autistique). Dans une cohorte mère-enfant norvégienne, aucune association entre le mélange de PFAS (PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHpS, PFOS) et le risque de TDAH n'a été observée en utilisant la méthode quantile g-computation, bien qu'il y ait un risque plus faible de trouble du spectre autistique chez les enfants norvégiens exposés in utero (PFNA, PFOA et PFOS ayant la plus forte influence positive dans le mélange, tandis que PFDA, PFUnDA, PFHpS et PFHxS avaient la plus forte influence négative) [243].

Ces études intégraient seulement un mélange de PFAS, très peu d'études ont inclus plusieurs familles de POP et PFAS dans un modèle de mélange. Oulhote *et al.* [241] ont identifié un effet global néfaste d'un mélange de Hg, de PCB et de PFAS mesurés in utero sur les scores comportementaux mesurés via le SDQ et en utilisant la méthode G-formula combinée avec le SuperLearner. Rokoff *et al.* [226] ont exploré les associations entre expositions prénatales à des polluants chimiques (HCB, p,p'-DDE, 4 PCB, Pb et Mn) avec des symptômes d'anxiété et de dépression chez de jeunes adultes. Leur analyse réalisée en utilisant un modèle quantile g-computation a montré qu'une augmentation d'un quartile du mélange chimique était modérément associée, et de manière imprécise avec des IC incluant la référence, à un risque accru de symptômes d'anxiété élevés (RR = 1,32 IC95% = [0,71, 2,44]). Le mélange global n'était pas associé au risque de symptômes dépressifs élevés (RR = 1,07 IC95% = [0,67, 1,69]). HCB, p,p'-DDE et Pb contribuaient à un risque plus élevé de présenter plus de symptômes.

2.6.4.2.6 Conclusion

Les éléments concernant les associations entre expositions aux PCB et aux PBDE et troubles du comportement externalisés sont assez nombreux et en faveur d'une augmentation des symptômes lorsque les niveaux d'exposition augmentent ; ces résultats sont en adéquation avec les études animales. Concernant les pesticides organochlorés, les études des associations entre expositions prénatales et troubles du comportement externalisé sont peu nombreuses (à l'exception du p,p'-DDE et p,p'-DDT). Les études animales sont également moins fréquentes, ce qui pourrait être le reflet d'une préoccupation moindre de la neurotoxicité développementale de certains pesticides organochlorés.

Pour les PFAS, la littérature entre expositions prénatales et comportement externalisé est maintenant conséquente, surtout pour PFOA et PFOS, les résultats sont encore contradictoires et certaines études suggèrent des effets spécifiques liés au sexe (plutôt en défaveur des filles). La littérature revue plus haut concernait surtout des enfants d'âge scolaire. La poursuite des recherches sur les associations entre expositions prénatales aux PFAS et comportements externalisés chez des enfants plus âgés et des adolescents pourrait permettre à terme de tirer des conclusions quant aux effets de ces polluants sur le neurodéveloppement.

A ce jour, très peu d'études se sont intéressées aux associations entre expositions prénatales et troubles du comportement internalisés, quel que soit le composé (PCB, PBDE, pesticides ou PFAS) ; bien que certaines études animales suggèrent des comportements anxieux après des expositions prénatales (aux PCB notamment). Les recherches doivent donc se poursuivre dans ce champ notamment en lien avec des expositions prénatales aux PFAS puisque ces composés sont encore très largement répandus dans l'environnement.

Tableau 5. Associations entre exposition prénatale aux PFAS et comportement de l'enfant – revue de la littérature

Auteur	Pays (cohorte, année)	Age des enfants	Population	Exposition prénatale	Concentrations (médiane)	Mesure du comportement	Résultats principaux
Europe							
Fei et al., 2011 [242]	Danemark (Danish National Birth Cohort DNBC) 1996–2002	7 ans	N = 787 et 526	PFOS and PFOA mesurés dans le plasma maternel	PFOS : 34,4 ng/mL PFOA : 5,4 ng/mL	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (SDQ) complété par les mères	Les femmes se situant dans le 2 ^{ème} ou le 3 ^{ème} quartile de PFOA avaient des probabilités significativement plus faibles d'avoir un enfant avec des scores plus élevés en ce qui concerne les difficultés de comportement totales (OR _{Q3} = 0,36 IC95% = (0,15–0,82)), les symptômes émotionnels (OR _{Q2} = 0,48 (0,24–0,97)) et l'hyperactivité (OR _{Q2} = 0,51 (0,28–0,94) et OR _{Q3} = 0,39 (0,20–0,76)), par rapport aux femmes se trouvant dans le 1 ^{er} quartile.
Strøm et al., 2014 [227]	Danemark (Danish Fetal Origins) 1988–1989	Jusqu'à 20 ans	N = 876	PFOS and PFOA mesurés dans le plasma maternel	PFOS : 21,4 ng/mL PFOA : 3,7 ng/ml	Diagnostic et traitement médicamenteux contre le TDAH et/ou la dépression	Aucune association observée entre niveaux maternels de PFOS et PFOA et troubles comportementaux et affectifs ou les performances scolaires.
Liew et al., 2015 [244]	Danemark (DNBC) 1996–2002	Moyenne 10,7 ans au moment du suivi	N = 890 cas de TDAH, 301 cas d'autisme et 550 témoins	6 PFAS mesurés dans le plasma maternel	PFOS : 27,40 ng/ml PFOA : 4,00 ng/ml PFHxS : 0,92 ng/ml PFNA : 0,43 ng/ml PFHpS : 0,30 ng/ml PFDA : 0,17 ng/ml chez les témoins	Cas de TDAH et d'autisme identifiés dans les registres nationaux (CIM-10 F90.0 pour le TDAH et F84.0 pour l'autisme)	Aucune association entre exposition prénatale aux 6 PFAS et risque de TDAH ou d'autisme. Lorsque les PFAS étaient simultanément intégrés dans le modèle, les niveaux de PFOA et de PFNA étaient positivement associés au TDAH, tandis que des associations négatives avec les autres composés persistaient, avec des tendances monotones.
Luo et al., 2020 [248]	Danemark (DNBC) 1996–2002	7 et 11 ans	N = 2421, 2070 and 2071	6 PFAS mesurés dans le plasma maternel.	PFOS et PFOA (100 % quantifiés), PFHxS (98 %), PFHpS (96 %), PFNA (92 %), et PFDA (90 %)	SDQ complété par les parents à 7 et 11 ans. Seuil pour identifier les cas d'enfants présentant des difficultés comportementales : 90 ^{ème} percentile	Plusieurs PFAS semblaient associés à des difficultés comportementales totales à 7 ans. Associations atténuées à 11 ans, à l'exception de PFNA, principalement pour les troubles externalisés (OR = 1,40 IC95%: (1,14–1,73) parents 7 ans et 1,27 (1,05–1,53) et à 11 ans, 1,32 (1,11–1,58) enfants 11 ans). Associations suggérées pour PFDA, PFNA et PFHpS avec les troubles internalisés rapportés par les enfants à 11 ans (OR = 1,20 (0,99–1,44), 1,22 (1,01–1,47) et 1,19 (0,99–1,42), respectivement). Associations entre PFOS, PFOA, PFNA, PFHpS et les difficultés comportementales totales ou externalisées à 7 ans plus fortes chez les filles. Association inverse observée entre PFHxS et troubles internalisés rapportés par les parents à 11 ans.
Dalsager et al., 2021 [253]	Danemark (Odense Child Cohort OCC) 2010–2012	2,5 et 5 ans	N = 1138 paires mère-enfant	PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA mesurés dans sérum maternel (1 ^{er} trimestre) et chez l'enfant à 18 mois		<i>Child Behavior Check List</i> pour les enfants de 1,5 à 5 ans (CBCL/1½–5)	Aucune association observée entre les niveaux de PFAS dans le sérum maternel ou de l'enfant et les symptômes du TDAH, et aucune évidence de modification de l'effet en fonction du sexe.
Bach et al., 2022 [245]	Danemark (DNBC) 1996–2003	5 ans		PFHxS, PFHpS, PFOS, PFOSA, PFOA, PFNA, PFDA mesurés dans le plasma maternel à 8 SA (médiane)	75 % des échantillons quantifiés Niveaux médians 0,2 ng/mL (PFDA) à 28,1 ng/mL (PFOS)	<i>Test of Everyday Attention for Children at Five</i> (TEACH-5). <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i> (BRIEF) complétés par parents et professeurs	PFOSA associé à une moins bonne attention sélective [différence moyenne standardisée -0,5 IC95% = (-0,7, -0,3), 4 ^{ème} quartile le plus élevé par rapport au 1 ^{er} quartile]. Aucune association claire observée pour les autres PFAS avec l'attention sélective et l'attention soutenue. Fonction exécutive évaluée par les parents : PFOA associé à de moins bons scores, avec une différence moyenne standardisée de 3,8 (IC95% 1,6 - 6,0) pour le 4 ^{ème} quartile par rapport au 1 ^{er} quartile. Associations moins évidentes pour les autres PFAS. Aucune association claire entre PFAS et fonction exécutive évaluée par les enseignants.

Tableau 5. Suite

Auteur	Pays (cohorte, année)	Age des enfants	Population	Exposition prénatale	Concentrations (médiane)	Mesure du comportement	Résultats principaux
Ode et al., 2014 [257]	Suède 1978–2000	8–12 ans	N = 206 cas de TDAH et 206 témoins	PFOS, PFOA et PFNA mesurés dans le sang de cordon ombilical	PFOS : 6,77 ng/mL PFOA : 1,83 ng/mL chez les témoins	TDAH diagnostiqué par des cliniciens	Aucune association observée.
Forns et al., 2015 [262]	Norvège (Norwegian Human Milk Study HUMIS) 2002-2009	12-24 mois	N = 843-896 paires mère-enfant	PFOS et PFOA mesurés dans le lait maternel 1 mois après la naissance (médiane 32 jours, min 2, max 177 jours)	PFOS : 0,11 ng/mL PFOA : 0,04 ng/mL	Items tirés du <i>Infant/Toddler Symptom Checklist</i> (ITSC) – échelles auto-régulation, attention, sommeil, alimentation, habillage, hygiène et toucher et Audition, langage et sons	Aucune association observée.
Lenters et al., 2019 [228]	Norvège (HUMIS) 2002-2009	Médiane 12,7 ans (7,2–14,1)	N = 1199 paires mère-enfant	14 PCB, 5 pesticides organochlorés, 2 PFAS et 6 PBDE mesurés dans le lait maternel à 33 jours postpartum		Cas de TDAH identifiés par chainage avec le registre national des patients CIM-10 codes F90.0, F90.1, F90.8 ou F90.9 (trouble hyperkinétique)	Dix expositions prédictives du TDAH dans la majorité des modèles Elastic Net: BDE-47 et 154, PFOA, PFOS, PCB-114 et β -HCH associés à un risque accru, tandis que BDE-153, PCB-153, HCB et p,p'-DDT associés à un risque réduit.
Skogheim et al., 2020 [255]	Norvège (Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study MoBa) Cas-témoin niche 2004-2008	36 mois	N = 944 paires mère-enfant	19 PFAS mesurés dans le plasma maternel (17SA)	PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHpS et PFOS détectés dans plus de 80 % des échantillons.	11 items sur le TDAH (6 items issus de la CBCL /1,5–5 et 5 items du DSM-IV-TR). Cas définis avec scores $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile sur les 11 items	La 1 ^{ère} composante représentait 42 % de la covariance, avec de fortes charges pour PFOA, PFHxS, PFHpS et PFOS. La 2 ^{ème} composante représentait 34 % de la covariance avec de fortes charges pour PFNA, PFDA et PFUnDA. Pas d'association entre les composantes et les symptômes du TDAH.
Skogheim et al., 2021 [243]	Norvège (MoBa) Cas-témoin niché 2004-2008	36 mois	N = 821 cas de TDAH, 400 cas d'autisme, 980 témoins	PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHpS et PFOS mesurés dans le plasma maternel plasma (2 ^{ème} trimestre)		Cas de TDAH avec au moins 2 enregistrements de trouble hyperkinétique CIM-10 codes F90, F90.0, F90.1, F90.8 ou F90.9.	Risque plus élevé de TDAH observé dans tous les quartiles de PFOA [Q2 : OR = 1,54 (IC95% : 1,16, 2,04) ; Q3 : OR = 1,41 (1,05, 1,89) ; Q4 : OR = 1,38 (1,01, 1,89)] par rapport au quartile 1 (réf). Associations négatives (risque réduit de TDAH) observées dans le 3 ^{ème} et 4 ^{ème} quartile de PFUnDA. Pour PFDA, association négative avec le TDAH observée dans le 4 ^{ème} quartile. Aucun des mélanges de PFAS significativement associé au risque de TDAH.
Quaak et al., 2016 [252]	Pays-Bas (Linking Maternal Nutrition to Child Health LINC) 2011-2013	18 mois		PFOA, PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA, PFDA, PFUnDA mesurés dans le sang de cordon ombilical	PFOA : 0,87 ng/mL PFOS : 1,60 ng/mL	CBCL 1.5–5 Echelles Comportement externalisé et déficit de l'attention et problèmes d'hyperactivité	Aucune association significative entre exposition prénatale aux PFAS et symptômes de TDAH, ni dans les analyses spécifiques au sexe.

Tableau 5. Suite

Auteur	Pays (cohorte, année)	Age des enfants	Population	Exposition prénatale	Concentrations (médiane)	Mesure du comportement	Résultats principaux
Oulhot <i>et al.</i> , 2016 [256]	Iles Feroe 1997–2000	5 et 7 ans	N = 656	5 PFAS mesurés dans le serum maternel pendant la grossesse et chez les enfants à l'âge de 5–7 ans	PFOS : 27,35 ng/mL PFOA : 3,34 ng/mL PFHxS : 8,43 ng/mL PFNA : 0,61 ng/mL PFDA : 0,29 ng/mL	SDQ complété par les parents	Concentrations plus élevées de PFOA, PFNA et PFDA dans le sérum à 5 et 7 ans, mais pas en prénatal, associées à des problèmes de comportement à 7 ans.
Oulhot <i>et al.</i> , 2019 [241]	Iles Feroe 1997-2000	7 ans		Hg, PCB et PFAS mesurés dans le plasma maternel (32 SA) et chez l'enfant à 5 et 7 ans		SDQ complété par les parents	Associations positives observées entre les niveaux maternels de PFOS et de PFOA et les problèmes de comportement (estimateur=0,15 IC95%=(0,08-0,23) et 0,11 (0,02-0,26) respectivement). Concentrations de PFNA à 5 ans associées à des scores plus élevés de difficultés comportementales. L'impact du mélange plus fort et indicateur d'un effet cumulatif à la fois sur les fonctions cognitives et comportementales. Aucune évidence d'éventuelles interactions entre expositions et pas d'indications de relations dose-réponse non linéaires.
Høyer <i>et al.</i> , 2015 [240]	Groenland, Kharkiv (Ukraine) et Varsovie (Pologne) INUENDO 2002–2004	5–9 ans	N = 1106	PFOS et PFOA mesurés dans le plasma maternel pendant la grossesse	PFOS : 20,3, 5,0 et 8,0 ng/mL PFOA : 1,8, 1,0 et 2,7 ng/mL au Groenland en Ukraine et Pologne respectivement	SDQ complété par les parents	Effet faible à modéré d'une augmentation de PFOA et PFOS sur le comportement hyperactif. Dans l'analyse poolée, les enfants exposés dans le 3 ^{ème} tercile par rapport au 1 ^{er} tercile présentait un risque plus élevé d'hyperactivité (OR=3,1 IC95%=(1,3-7,2)
Høyer <i>et al.</i> , 2018 [258]	Groenland, Kharkiv (Ukraine) et Varsovie (Pologne) INUENDO 2002-2004	5-9 ans	N = 1023 paires mère-enfant	PFHxS, PHHpA, PFNA, PFDA mesurés dans le plasma maternel pendant la grossesse	PFHxS : 1,69 ng/mL au Groenland 1,30 ng/mL en Ukraine. PFHpA détecté dans 81,5 % des échantillons	SDQ complété par les parents	Forte exposition au PFHxS associée à un score total du SDQ 0,80 point plus élevé par rapport à une faible exposition. PFDA positivement associée au score total du SDQ au Groenland, mais pas en Ukraine. En Ukraine, exposition moyenne au PFHxS, par rapport à une exposition faible, associée à un score d'hyperactivité 0,45 point plus élevé. PFHpA associée à des scores d'hyperactivité plus élevés en Ukraine, mais pas au Groenland. PFNA associée à des scores d'hyperactivité plus élevés (augmentation de 0,90 (IC95%: 0,10-1,71) points du score total SDQ au Groenland et de 0,72 (0,13-1,31) points dans l'analyse combinée).
Jedynak <i>et al.</i> , 2020 [254]	Europe (6 cohortes) HELIX	3-7 ans	N = 708 paires mère-enfant	Echantillons de sang : 8 composés organochlorés, 2 PBDE, 5 PFAS et 15 métaux et non-métaux Echantillons d'urine : 10 métabolites de phtalates, 7 phénols, 6 métabolites de pesticides organophosphorés, cotinine PFHxS, PFNA, PFOA, PFOS, PFUnDA		SDQ complété par les parents	L'analyse ExWAS a identifié 6 associations : Cu, bisphénol A et mono-n-butyl phtalate positivement associés au score de troubles externalisés, tandis que PFUnDA, DDT et PCB-138 négativement associés. Tous les autres composés de la famille organochlorée avaient tendance à être négativement associés au score de troubles externalisés. L'analyse ExWAS a également identifié une association positive entre le score de troubles internalisés et la concentration de diéthylthiophosphate (DETP) et négative avec le PFOS.

Tableau 5. Suite

Auteur	Pays (cohorte, année)	Age des enfants	Population	Exposition prénatale	Concentrations (médiane)	Mesure du comportement	Résultats principaux
États-Unis							
Stein <i>et al.</i> , 2013 [263]	Etats-Unis C8 2009-2010		N = 320	PFOA mesuré chez l'enfant et estimé in utero : niveau sérique estimé au moment de la grossesse de la femme	PFOA estimé in utero : 43,7 ng/mL chez les enfants : 35,0 ng/mL	Attention et impulsivité mesurées avec le <i>Connors' Continuous Performance Test</i> (CPT)-II	Associations favorables ont été observées entre exposition au PFOA et attention. Exposition au PFOA estimée in utero et mesurée pendant l'enfance associée à des profils moins similaires à celui des enfants atteints de TDAH.
Ghassabi <i>an et al.</i> , 2018 [246]	Etats-Unis New York (<i>Upstate KIDS Study</i>) 2008-2010	7 ans	N = 650 enfants uniques et 134 paires de jumeaux	PFOS et PFOA mesurés dans des échantillons de sang séché prélevés à la naissance	PFOS : 1,74 ng/mL PFOA : 1,12 ng/mL	SDQ complété par les parents	Niveaux de PFOS plus élevés associés à une augmentation des difficultés comportementales (OR = 1,30, IC95% : 1,03-1,65). Aucune association observée pour PFOA. Concentrations plus élevées de PFOA linéairement associées à des difficultés de comportement prosocial (OR = 1,35, IC95% : 1,00-1,75). Association observée avec PFOS principalement due à des problèmes de comportement et émotionnels.
Vuong <i>et al.</i> , 2018 [264]	Etats-Unis Ohio (<i>Health Outcomes and Measures of the Environment HOME</i>) 2003-2006	8 ans	N = 218 paires mère-enfant	PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA mesurés dans le sérum maternel (16 ± 3 SA)		CPT-II	Augmentation des concentrations en PFOA associée à des scores d'erreurs de commission plus bas (β = -2,0, IC95% : -3,8, -0,3, meilleures performances). Aucune association observée entre PFAS et temps de réaction aux hits.
Harris <i>et al.</i> , 2021 [251]	Etats-Unis Massachusetts (Project VIVA) 1999-2002	6,6–10,9 ans	N = 485 à 933	PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, EtFOSAA, MeFOSAA; PFDA, PFOSA mesurés dans le sérum maternel pendant la grossesse		BRIEF et SDQ	Aucune association avec les scores SDQ évalués par les parents. Scores de difficultés totales du SDQ évalués par les enseignants plus élevés chez les enfants ayant des concentrations prénatales plus élevées de PFOS (2 ^{ème} quartile) pour les échelles de troubles internalisés et totale (β =0,6 IC95%=(0,1-1,2) et 1,3 (0,1-2,4)) du SDQ. Aucune tendance cohérente d'effet modificateur du sexe.
Vuong <i>et al.</i> , 2021 [249]	Etats-Unis Ohio (HOME) 2003-2006	5-8 ans	N = 241 paires mère-enfant	PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA mesurés dans le sérum maternel (16±3 SA, n = 210 ; 26 SA (n = 21), et dans les 24 h après la naissance (n = 55).	Moyennes géométriques PFOA : 5,3 ng/mL PFOS : 12,8 ng/mL PFHxS : 1,5 ng/mL PFNA : 0,9 ng/mL	<i>Behavior Assessment System for Children 2nd Edition</i> (BASC-2) comportements internalisés à 5 et 8 ans Symptômes et critères diagnostiques de TDAH évalués à 5 ans avec le <i>Diagnostic Interview Schedule for Children-Parent Scale-Young Child</i> (DISC-YC)	PFOS, PFHxS et PFNA associés à des risques plus élevés de TDAH : PFOS: OR=2,7, IC95%= (1,2-5,9); PFHxS: 2,5 (1,5-4,3); PFNA: 3,2 (1,3-8,0)) et PFHxS associé à des risques de troubles du comportement internalisé (OR = 2,0 IC95% = (1,1-3,4)). Associations positives significatives observées entre plusieurs PFAS et des scores élevés pour les problèmes de comportement externalisés, l'hyperactivité, les problèmes d'attention, de comportement internalisé et la somatisation.

Tableau 5. Suite

Auteur	Pays (cohorte, année)	Age des enfants	Population	Exposition prénatale	Concentrations (médiane)	Mesure du comportement	Résultats principaux
Asie							
Chen <i>et al.</i> , 2013 [265]	Taiwan (<i>Taiwan Birth Panel Study</i>) 2004-2005	2 ans	N = 239	PFOS et PFOA mesurés dans le sang de cordon ombilical	Moyennes PFOA : 2,5 ng/mL PFOS : 7,0 ng/mL	<i>Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers</i> (CDIIT)	Mesures d'association entre concentrations de PFOA et les scores proches de zéro.
Lien <i>et al.</i> , 2016 [259]	Taiwan (<i>Taiwan Birth Panel Study</i>) 2004-2005	7 ans	N = 282	PFOA, PFOS, PFNA et PFUnDA mesurés dans le sang de cordon ombilical	Moyennes PFOA : 1.55 ng/mL PFOS : 4.79 ng/mL PFNA : 4.49 ng/mL PFUnDA : 7,96 ng/mL	Comportement évalué par les parents avec l'échelle <i>Swanson, Nolan and Pelham</i> (SNAP-IV), le CBCL et le SDQ.	PFNA inversement associé à l'inattention et au trouble oppositionnel avec provocation du SNAP-IV (p trend=0,01 et 0,02), ainsi qu'à l'hyperactivité/inattention du SDQ (p trend=0,048). Aucune association observée entre PFOA, PFOS ou PFUnDA et les symptômes du TDAH.
Itoh <i>et al.</i> , 2022 [250]	Japon (<i>Hokkaido prospective birth cohort study</i>) 2003-2011	8 ans	N = 772 paires mère-enfant	PFHxS, PFOS, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA et PFTeDA mesurés dans le sang maternel	PFOS : 6,22 ng/mL PFOA : 1,98 ng/mL PFUnDA : 1,35 ng/mL	TDAH évalué par les parents selon la version japonaise de l'ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS IV)	PFHxS significativement associé à un score total réduit (OR = 0,68, IC95 % = 0,47-0,98). Aucune autre association significative avec les scores de l'ADHD-RS.
Xie <i>et al.</i> , 2022 [247]	Chine (<i>Shanghai-Minhang Birth Cohort Study</i>) 2012	2 et 4 ans		PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoA et PFTrDA mesurés dans le plasma maternel entre 12 et 16 SA	Moyennes géométriques PFOA : 19,82 ng/mL PFOS : 10,82 ng/mL PFHxS : 2,72 ng/mL PFDA : 1,80 ng/mL PFNA : 2,08 ng/mL PFUnDA : 1,56 ng/mL PFDoA : 0,10, ng/mL PFTrDA : 0,10 ng/mL	CBCL 1.5-5.	Mélange de PFAS associé à moins de Plaintes Somatiques et plus de Troubles Externalisés chez les garçons, mais à plus de Plaintes Somatiques et de Problèmes de Sommeil chez les filles. Associations suggérées entre PFNA et PFOS et diminution du risque de Plaintes Somatiques : PFOS (2 ^{ème} tercile vs. 1 ^{er} tercile : RR = 0,82 IC95% =(0,69-0,96) et PFNA (2 ^{ème} tercile vs. 1 ^{er} tercile : RR = 0,84 (0,71-0,98); 3 ^{ème} tercile vs. 1 ^{er} tercile : RR = 0,81 (0,68-0,98), ainsi qu'entre PFUnDA et PFTrDA et augmentation du risque de Problèmes Externalisés chez les garçons. Tendances à une augmentation du risque chez les filles observées entre le PFUnDA et Plaintes Somatiques, ainsi qu'entre PFTrDA et Problèmes de Sommeil. Dans l'ensemble, pas d'évidence claire que l'exposition prénatale aux PFAS ait des effets négatifs sur le comportement des enfants.

2.6.5 Perturbation de la fonction thyroïdienne

2.6.5.1 Mécanismes biologiques

La majorité des POP et certains PFAS (PBDE [14], PCB [15], pesticides organochlorés [215] et PFOA/PFOS [16]) sont connus pour perturber le système endocrinien dont le système thyroïdien. Les mécanismes principaux de perturbation endocrinienne de la thyroïde par des composés chimiques reconnus comme perturbateurs endocriniens sont [80,81] :

- Une perturbation de l'activité générale de la thyroïde par interférence avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes ou de la TSH au travers de la stimulation, l'inhibition ou des mécanismes d'interférence avec d'autres récepteurs,
- La stimulation ou l'inhibition des fonctions enzymatiques qui régulent l'absorption d'iode,
- Le déplacement concurrentiel des hormones thyroïdiennes sur leurs protéines de liaison.

Le tableau 6 présente les mécanismes de perturbation potentiels et à titre d'exemple une liste de polluants environnementaux connus pour perturber la régulation ou l'activité des hormones thyroïdiennes.

Tableau 6. Exemples de composés chimiques, dont certains polluants organiques persistants (POP), impliqués dans les mécanismes de perturbation endocrinienne de la thyroïde – d'après Gutleb et al., 2016 [80]

Cible de la perturbation	Effet sur la régulation de la fonction thyroïdienne ou action	Exemples de composés actifs
Récepteur de signalisation de la TRH	Interfère avec la production de TSH par les cellules thyrotrophiques	Aucun connu
Récepteur de signalisation de la TSH	Diminution de la stimulation des thyrocytes	DDT Aroclor 1254
Absorption de l'iode médiée par le symporteur sodium-iodure	Diminution de la synthèse thyroïdienne de T3 et T4	Perchlorate
Inhibition de la thyroperoxydase (TPO)	Diminution de la synthèse thyroïdienne de T3 et T4	propylthiourée
Liaison aux protéines de transport TTR et TBG	Diminution des niveaux sériques de T3 et T4	PCB et PBDE hydroxylés
Transporteurs cellulaires des hormones thyroïdiennes	Altération de la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes pour les cellules cibles	Colorants aromatiques
Inhibition de l'activité de l'enzyme désiodase	Diminution de la synthèse périphérique de T3	PCB
Induction de l'activité de l'enzyme de sulfatation et de glucuronidation	Augmentation de l'élimination biliaire de T3 et T4	PCB
Inhibition de l'activité des enzymes de sulfatation et de glucuronidation	Diminution de l'élimination biliaire de T3 et T4	PCB et PBDE hydroxylés
Transporteurs des cellules hépatiques	Altération de l'élimination biliaire de T3 et T4	
Liaison hormone thyroïdienne récepteur	Altération de l'activation de transcription de gène thyroïde hormono-dépendant	PCB et PBDE hydroxylés T3-like

Au niveau du noyau cellulaire, la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes peut être réduite du fait de l'interférence des perturbateurs endocriniens (soit directement comme antagonistes ou agonistes ou en régulant l'expression des gènes des récepteurs) avec les protéines de transport [81].

Gutleb *et al.* [80] listent les processus les plus importants du métabolisme des hormones thyroïdiennes qui conduisent à une activation ou inactivation ou à l'excrétion : (1) la désiodation, (2) la modification de la chaîne alanine périphérique, (3) la sulfatation, (4) la glucuronidation. Une exposition à des perturbateurs endocriniens pourrait conduire à des altérations de l'activité désiodase [80]. La métabolisation des hormones thyroïdiennes par le foie se fait par conjugaison (sulfatation et

glucuronidation) à l'aide d'enzymes dont la stimulation par des perturbateurs endocriniens peut accélérer la clairance des hormones thyroïdiennes [81].

Par ailleurs, les processus de détoxification permettant d'éliminer les perturbateurs endocriniens, tout comme les processus métaboliques de manière générale sont influencés par les niveaux d'hormones thyroïdiennes [81]. Cette influence des niveaux d'hormones thyroïdiennes sur le niveau de perturbateurs endocriniens dans les échantillons biologiques est à ce jour encore obscure, ce fait pourrait être à l'origine de mécanismes de causalité inversée [81].

2.6.5.1.1 Les PCB et PBDE

Il a été mis en évidence que de nombreux métabolites hydroxylés de POP, par exemple les métabolites hydroxylés des PCB (OH-CB), présentaient une affinité forte pour la protéine de transport TTR, parfois plus élevée que celle, endogène, de T4 [80] ; ces composés, présents ainsi dans le plasma, sont transportés à travers le placenta et la barrière hémato-encéphalique, ce qui conduit à une diminution des niveaux plasmatiques de T4 [80]. Cette compétition pourrait entraîner une augmentation de la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes endogènes ; cependant, le rétrocontrôle via la TSH va venir compenser ce changement [81]. Il a également été mis en évidence que les métabolites T3-like de PCB par exemple ou de PBDE interagissent avec les récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes [80]. Grâce à un mécanisme de rétrocontrôle qui se traduit par une augmentation de la TSH, le corps humain est en mesure de faire face à ces perturbations, telles que la réduction des niveaux de T3 et T4 libres, jusqu'à un certain niveau d'exposition, dont la valeur demeure actuellement inconnue [81].

2.6.5.1.2 Les pesticides organochlorés

Les pesticides persistants tels que les organochlorés peuvent interférer avec la fonction thyroïdienne. Les pesticides les plus étudiés sont le DDT, et son métabolite le DDE et l'hexachlorobenzène [81]. De nombreuses études animales ont montré que l'exposition aux pesticides étaient associés à des niveaux d'hormones diminués [81]. Chez des rats, des associations négatives entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes et l'exposition au DDT, à l'HCB, et des mélanges de pesticides ont été mises en évidence [81,266]. Des interférences dans la production et le transport des hormones thyroïdiennes, l'augmentation du métabolisme hépatique et des effets indirects sur la fonction thyroïdienne font partie des mécanismes suggérés pour expliquer la réduction des hormones thyroïdiennes circulantes et/ou l'augmentation de la TSH, incluant [266].

2.6.5.1.3 PFAS

Les processus de perturbation endocrinienne des PFAS pourraient impliquer des mécanismes de cytotoxicité, de génotoxicité, des interférences avec la synthèse des hormones thyroïdiennes, la fonction thyroperoxydase (TPO) et l'absorption d'iode [83]. Une perturbation de la régulation des enzymes de glucuronidation hépatique et de l'activité désiodase (impliquées dans le métabolisme hépatique) et une compétition avec T4 pour se lier à la protéine TTR a été rapportée chez des rats [83]. Une altération de l'expression des gènes impliqués dans la signalisation des hormones thyroïdiennes a été rapporté chez des embryons et larves de saumon et une perturbation de l'activité des récepteurs

nucléaires des hormones rapporté chez des embryons de zebrafish [83]. Des niveaux réduits de T3 et T4 après une exposition à court ou long terme au PFOS et PFOA ont été rapportés dans des études animales [81]. Concernant le PFOS, une des hypothèses soulevées pour expliquer son mécanisme d'action serait la compétition avec les protéines de liaison mais le PFOS n'affecterait pas les fonctions de régulation des hormones thyroïdiennes, à l'inverse de ce qui a été mis en évidence pour les pesticides organochlorés [84].

2.6.5.2 Etudes épidémiologiques

2.6.5.2.1 Les PCB

Des études épidémiologiques ont montré des associations entre exposition aux PCB et des niveaux de TSH augmentés ainsi que des niveaux de fT3 et fT4 diminués. Le lien entre PCB et hormones thyroïdiennes est bien décrit dans la littérature : Osius *et al.* [267] ont identifié une association entre le PCB 118 et une augmentation de la TSH chez des enfants âgés de 7 à 10 ans ainsi qu'une association entre PCB 138, 153, 180, 183 et 187 et un niveau diminué de fT3 ; tandis que Croes *et al.* [268] ont rapporté des corrélations positives entre PCB 138, 153 et 180 et niveau de fT4 chez des adolescents belges. Les métabolites hydroxylés des PCB, qui sont également biologiquement actifs, ont un très fort degré de ressemblance avec la thyroxine (T4). Une exposition aux PCB, aux niveaux rencontrés habituellement dans l'environnement, pourrait être à l'origine d'une réduction de niveaux d'hormones périphériques ou d'une augmentation de la TSH [81].

2.6.5.2.2 Les PBDE

Plusieurs revues ont synthétisé les résultats des études d'association entre exposition aux PBDE et perturbation de la fonction thyroïdienne chez les humains [269–271]. Singh *et al.* (2022) [272] ont revu les études ayant exploré les associations entre exposition aux PBDE et perturbation de la fonction thyroïdienne dans une population exposée près d'un site de recyclage des déchets électroniques. Les niveaux élevés de PBDE étaient positivement corrélés avec T3 totale et négativement corrélés avec T4 totale et fT4. Tous les congénères de PBDE, sauf le BDE-47, étaient associés négativement aux niveaux de fT3, tandis que la TSH variait en termes de direction et d'amplitude des effets selon les études. Cependant, les études incluses n'ajustaient pas sur certains facteurs de confusion importants, tels que les antécédents familiaux de maladies thyroïdiennes, les niveaux d'iode et les autres perturbateurs endocriniens. De plus, la plupart des associations n'étaient pas significatives, signe d'effets faibles ou d'un manque de puissance. Dans leur revue, Hofman *et al.* [271] rapportent que les relations entre PBDE et hormones thyroïdiennes suivent des schémas en U, avec des niveaux faibles d'exposition associés de manière inverse aux hormones thyroïdiennes et des niveaux plus élevés associés à une augmentation des hormones thyroïdiennes (TSH et TT4).

2.6.5.2.3 Les pesticides organochlorés

Comme rapporté par Langer [273] et par Leemans *et al.* [266] dans leurs revues, l'évidence du potentiel de perturbation de la fonction thyroïdienne des pesticides organochlorés (tel que p,p'-DDE, β -HCH et HCB entre autres) est plus faible que celui des PCB, à tout le moins en ce qui concerne les

adultes. Un faible nombre d'études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre exposition à HCB et des niveaux diminués d'hormones thyroïdiennes [266,273]. Chez les enfants, Freire *et al.* [274] ont identifié une tendance linéaire à l'augmentation entre exposition à HCB, beta-HCH, et p,p'-DDE et niveau de fT3 chez des enfants brésiliens âgés de 6 ans. Croes *et al.* [268] ont, quant à eux, identifiés des corrélations positives entre p,p'-DDE et HCB et fT4 chez des adolescents belges ; ils ont également rapporté un niveau élevé de TSH associé à la concentration en HCB.

2.6.5.2.4 Les PFAS

Concernant la famille des PFAS, une revue réalisée par Lee et Choi [275] a conclu, à la vue des études expérimentales et, dans une moindre mesure, des études épidémiologiques et cliniques, qu'une exposition aux PFAS était associée à une diminution des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et une augmentation de la TSH. Chez les adultes, une revue plus récente de Coperchini *et al.* [276] a rapporté des associations entre PFAS et niveau d'hormones thyroïdiennes spécifiques en fonction du sexe, avec des associations positives ou négatives en fonction du composé et de l'hormone étudiés. Lewis *et al.* [277] ont identifié que chez des adolescents américains âgés de 12 à 20 ans, PFOS et PFNA étaient associés avec une augmentation de la TSH chez les garçons, tandis que cette relation était inversée pour le PFOA chez les filles. Lopez-Espinosa *et al.* [278] ont rapporté une association entre PFOA et diminution de la TSH chez des filles âgées de moins de 5 ans, ainsi qu'une association entre PFOS et PFNA et une augmentation de la concentration de T4 total chez des filles et des garçons, âgés de 10 à 17 ans pour le PFOS et de 1 à 17 ans pour le PFNA. Caron-Beaudoin *et al.* [279] ont, quant à eux, identifié que le PFNA était associé avec une augmentation du niveau de T4 chez des enfants canadiens (filles et garçons). Et finalement, Lin *et al.* [280] ont identifié le PFNA comme étant associé avec une augmentation du niveau de T4, en particulier chez les hommes âgés de 20 à 30 ans.

2.6.5.2.5 Conclusion

Le lien entre PCB et hormones thyroïdiennes chez les adultes est bien décrit dans la littérature, une exposition aux PCB est associée à des niveaux de TSH augmentés et des niveaux de fT3 et fT4 diminués. Des expositions aux PBDE chez les adultes ont également été associées à des perturbations de la fonction thyroïdienne, les relations dose-réponse pourraient être non linéaire et en forme de U. Pour les pesticides organochlorés (tel que p,p'-DDE, β -HCH et HCB), l'évidence du potentiel de perturbation de la fonction thyroïdienne est plus faible. Pour les PFAS, chez les adultes, les associations avec les niveaux d'hormones thyroïdiennes seraient spécifique à chaque composé et pourrait varier en fonction du sexe.

Chez les enfants et les adolescents, les études sont beaucoup moins nombreuses et ne permettent pas de dégager des tendances. Les variations attendues des niveaux d'hormones thyroïdiennes pendant l'enfance et surtout à l'adolescence rendent difficiles la mise en évidence d'associations, et ce, d'autant plus que le stade pubertaire n'est en général pas pris en compte. Il est important de compléter les connaissances sur les associations entre expositions aux POP et PFAS et modifications de la fonction thyroïdienne chez les enfants et les adolescents afin de mieux comprendre les effets des expositions à des perturbateurs endocriniens.

3 Objectifs

L'objectif général de cette thèse est d'étudier si les expositions prénatales et pendant l'enfance à des contaminants chimiques de l'environnement ont un effet sur le comportement de l'enfant jusqu'au début de l'adolescence. Compte-tenu du rôle régulateur de la fonction thyroïdienne sur le comportement, l'association entre exposition et fonction thyroïdienne sera également étudiée. Le cadre conceptuel de ces travaux repose sur l'hypothèse DOHaD qui soutient que les expositions à des contaminants chimiques pendant la vie fœtale et l'enfance peuvent avoir des conséquences sur la santé, et induire des effets à plus long terme sur la santé, le bien-être et la qualité de vie. De telles recherches sur les liens entre expositions et effets sur la santé nécessitent de mettre en place des études de cohortes prospectives, et notamment des cohortes mère-enfant qui vont permettre de mettre en lien des expositions pendant la grossesse, environnementales ou professionnelles, et pendant l'enfance, avec la santé de l'enfant.

Les travaux présentés ici reposent, ainsi, sur l'analyse des données recueillies au sein de la cohorte mère-enfant PELAGIE initiée en 2002 en Bretagne. Les expositions retenues dans ce travail sont les expositions professionnelles des mères pendant la grossesse aux solvants organiques et les expositions environnementales prénatales et au début de l'adolescence aux polluants organiques persistants, dont les PFAS ; les substances d'intérêt ayant été identifiées en tenant compte des caractéristiques du territoire breton (très forte présence de l'industrie agricole et habitudes alimentaires liées à la proximité de la mer).

Afin de répondre à cet objectif général, trois études ont été menées :

- **Etude 1** : Exposition professionnelle aux solvants organiques pendant la grossesse et comportement de l'enfant depuis la petite enfance jusqu'à l'adolescence
- **Etude 2** : Exposition prénatale aux substances per- et polyfluoroalkylées et comportement de l'enfant à 12 ans
- **Etude 3** : Exposition aux polluants organiques persistants et fonction thyroïdienne parmi des enfants âgés 12 ans

4 Méthodes

Les études qui composent ce travail de thèse ont toutes été réalisées au sein de la cohorte PELAGIE. Les données étaient déjà collectées et saisies avant le démarrage de cette thèse. Les données des variables recueillies à l'inclusion, aux 2 ans et aux 6 ans de l'enfant avaient déjà fait l'objet d'analyses. Les données recueillies aux 12 ans de l'enfant, par questionnaire et lors de l'examen clinique pour un sous-échantillon, étaient saisies. Pour cette thèse, j'ai participé activement au nettoyage et au data management des données, en particulier celles concernant les tests comportementaux (recodage des variables, vérification de cohérence, calcul des scores), les dosages de PFAS dans le sang de cordon et de POP et PFAS à 12 ans (nettoyage, modélisation et stratégies d'utilisation des données sous la limite de détection (LOD) etc.), les covariables nécessaires aux analyses (Short-Form SF36, traitements médicamenteux, événements de vie de l'enfant, antécédents parentaux, ...). J'ai ensuite défini les variables pertinentes et les stratégies d'analyses et mené la rédaction des articles scientifiques.

4.1 Population d'étude : la cohorte PELAGIE

La cohorte mère-enfant PELAGIE a été initiée en 2002 dans 3 départements de Bretagne (Côtes d'Armor, Finistère et Ile-et-Vilaine). Les femmes enceintes étaient recrutées par leur gynécologue, obstétricien ou échographiste lors de leur première visite prénatale [27]. Environ 20 % des professionnels sollicités ont accepté de participer à l'étude. Les critères d'inclusion exigeaient que les femmes remplissent le questionnaire d'inclusion (auto-administré à domicile) sur leurs caractéristiques familiales, sociales, professionnelles et démographiques, leur alimentation et leur mode de vie avant la 19^{ème} semaine de grossesse et qu'elles soient toujours enceintes à ce moment-là ; 3592 (environ 80 %) ont accepté de participer. Les femmes ayant retourné le questionnaire d'inclusion après la 19^{ème} semaine d'aménorrhée ont été exclues et la cohorte est finalement constituée de 3421 femmes incluses entre 2002 et 2006 (cf. figure 10).

À la naissance, les sages-femmes et pédiatres des maternités ont fourni des informations sur l'accouchement, le déroulement de la grossesse et la santé de l'enfant pour 3399 (99 %) femmes, dont 3323 ont donné naissance à un enfant unique vivant. Des échantillons de sang de cordon ont été prélevés sur 2 138 femmes (62 %).

Un suivi a été mis en place pour les 3 323 enfants uniques nés vivants. Lorsque leurs enfants ont atteint 2, 6 et 12 ans, les parents (les mères dans la très grande majorité des cas) ont rempli un questionnaire auto-administré à domicile sur leurs caractéristiques familiales, sociales et démographiques, l'alimentation et le mode de vie, ainsi que sur la santé de l'enfant.

A 2 ans, 2 996 familles ont été recontactées (320 enfants ayant plus de 2ans et demi au moment de l'étude, 6 enfants décédés et 1 dont la mère était décédée ont été exclus), 1 506 ont renvoyé le questionnaire complété (50 %). Les femmes ont complété certaines informations concernant l'allaitement et leur activité professionnelle pendant la grossesse.

A 6 ans, 2 767 familles ont été recontactées, 1 418 (ont renvoyé le questionnaire sur l'environnement et 1 415 le questionnaire santé.

A 12 ans, 2 620 familles non perdues de vue ont été invitées à participer au suivi par courrier postal, 1 212 ont retourné le questionnaire auto-administré sur leurs caractéristiques familiales, sociales et démographiques, leur mode de vie, leur alimentation et la santé de l'enfant.

Parmi les 2 138 femmes pour lesquelles un prélèvement de sang de cordon avait été réalisé à la naissance, 887 familles (41,5 %) étaient perdues de vue, et pour 60 familles (2,8 %), aucun échantillon de sang de cordon n'était disponible ; 1 191 étaient donc éligibles pour l'examen clinique à 12 ans. Parmi ces familles, 933 (78,4 %) ont été contactées par téléphone, et 559 (59,9 %) enfants ont accepté de se soumettre à un examen clinique dans un cadre hospitalier.

Les adultes participant à l'étude PELAGIE ont donné leur consentement éclairé par écrit et les enfants de 12 ans ont donné leur accord écrit. Le consentement éclairé écrit a été obtenu des parents/tuteurs légaux pour tous les participants de moins de 18 ans. L'étude a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le Domaine de la Santé (CCTIRS 2015 : n°15.326bis), le Comité de Protection des Personnes (CPP 2015 : n°15/23-985) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL 2002 et 2007 : n°902076 ; 2015 ; n° 915420).

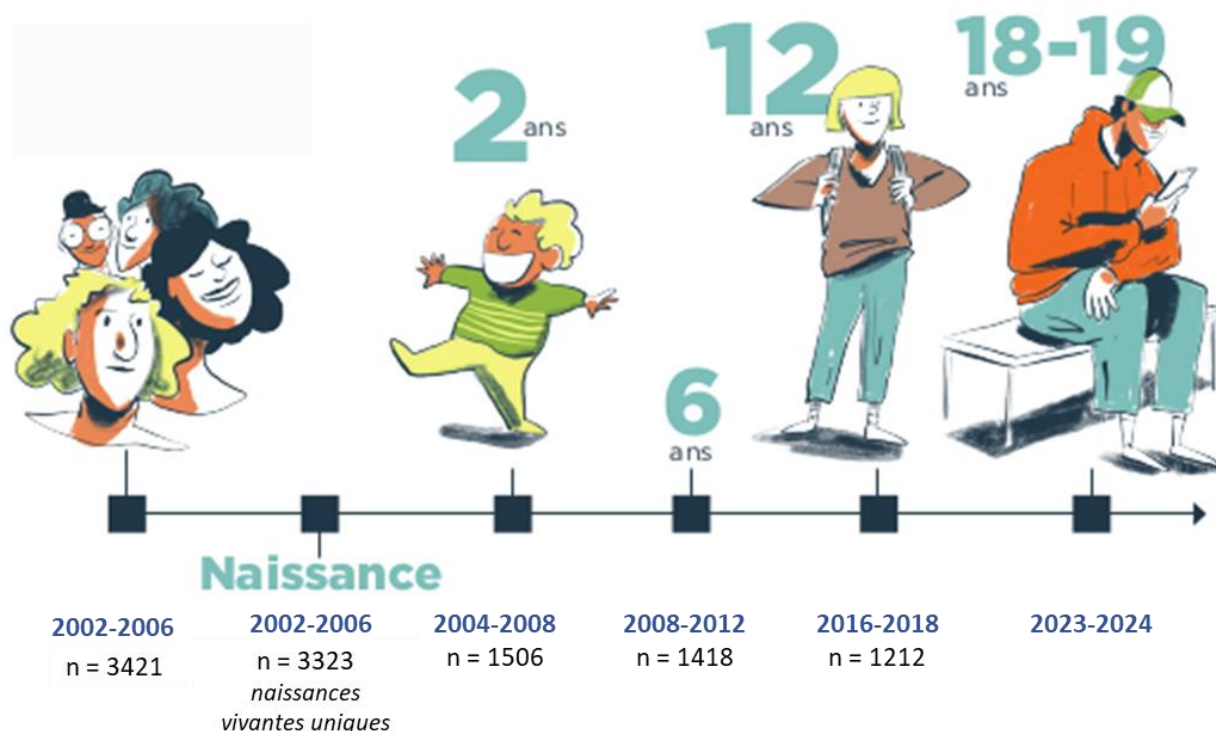


Figure 10. Chronologie de la cohorte PELAGIE précisant l'âge des enfants, les années d'inclusion des participants et le nombre d'enfants inclus (n) à chaque suivi.

4.2 Mesure des expositions

L'évaluation de l'exposition est cruciale en épidémiologie environnementale, puisqu'il s'agit de classer les individus selon leur niveau d'exposition avec le moins d'erreur possible afin de permettre une évaluation juste des associations entre exposition et événement de santé [281]. D'après Nieuwenhuysen [281], « l'objectif de l'évaluation de l'exposition est d'obtenir une estimation exacte, précise et biologiquement pertinente de l'exposition d'un individu de manière efficiente et coût efficace ».

Cette évaluation peut se faire par des méthodes directes ou indirectes en fonction des objectifs et du contexte de l'étude et des ressources disponibles (financières notamment). Les méthodes directes sont plus précises mais plus onéreuses.

Les mesures indirectes incluent le recueil d'information auprès des individus par questionnaire standardisé sur les types, fréquences et intensité d'exposition individuelle. Ce recueil peut être prospectif ou rétrospectif, administré par un enquêteur ou auto-rapporté, est soumis à la subjectivité de la déclaration et au biais de mémoire [281]. En contexte professionnel, les réponses à ces questionnaires peuvent être expertisées par des hygiénistes du travail pour caractériser le niveau d'exposition [282]. Pendant longtemps méthode de référence, cette expertise s'est avérée inadéquate pour les études de grande ampleur et des matrices emplois-expositions (MEE) ont été construites afin de définir des indices d'exposition [283]. Ces indices permettent de classer l'exposition (probabilité et niveau – combinant fréquence et intensité) à une substance ou à une famille de produits en fonction du poste occupé et du domaine d'activité définis selon des nomenclatures nationales ou internationales [283]. Ces mesures d'expositions indirectes peuvent faire l'objet d'étude sur un sous-échantillon dans une étude de cohorte pour valider avec des mesures directes la qualité des mesures indirectes [281].

La mesure de l'exposition indirecte peut reposer également sur des techniques écologiques comme le monitoring environnemental (mesures de contaminants dans l'environnement, chaque individu se voit ensuite assigner un niveau d'exposition en fonction de sa proximité géographique et/ou temporelle avec la mesure) ou la modélisation à partir de connaissances sur les émissions polluantes et leur dispersion par l'utilisation de systèmes d'information géographique [281].

Les mesures directes incluent, quant à elles, la mesure de l'exposition environnementale individuelle à l'aide d'un exposimètre [284]. Les connaissances sur les voies d'exposition (quantité de poussières, de sol, ou d'eau ingérée par jour, ...), les caractéristiques toxicologiques et toxicocinétiques accumulées sur les polluants (coefficient d'absorption, biodisponibilité, bioaccessibilité, ...) permettent ensuite de modéliser l'exposition individuelle interne [284].

Parmi les mesures d'exposition directes, la mesure de biomarqueurs reflète au mieux l'exposition interne. Une définition de biomarqueur (terme obtenu par la contraction de marqueur biologique ou biochimique) a été donnée par Grandjean en 1995 [285], il s'agit d'un « évènement mesurable survenant dans un système biologique ». Grandjean précise également qu'en épidémiologie environnementale, un biomarqueur représente un changement subclinique et réversible ; ce n'est pas un test diagnostic mais un indicateur qu'un changement est en train de s'opérer [285]. Les biomarqueurs peuvent être classés en 3 grandes catégories non complètement distinctes : biomarqueurs d'exposition, d'effets ou de susceptibilité. Un biomarqueur d'exposition, toujours selon Grandjean, peut être un composé xénobiotique ou un métabolite, un produit interactif entre le composé (ou le métabolite) et un composant endogène, ou un autre évènement lié à l'exposition [285]. Ces biomarqueurs d'exposition sont généralement dosés dans les matrices biologiques (sang, sérum, urines, cheveux, lait maternel, etc.) [285]. La mesure de l'exposition via le dosage de biomarqueurs permet de considérer toutes les sources d'exposition agrégées.

4.2.1 Exposition professionnelle autodéclarée aux solvants organiques

À l'inclusion, au début de la grossesse (avant 19 semaines d'aménorrhée), les femmes ont été invitées à déclarer leur emploi actuel et à indiquer si elles utilisaient, produisaient ou étaient exposées professionnellement à l'un des 11 groupes de produits connus pour contenir des solvants organiques (peintures, décapants, vernis, teintures, encres, colles, essence, dégraissants, détergents et agents de nettoyage, agents de traitement des textiles et cosmétiques) selon une échelle à trois niveaux (jamais, occasionnellement, régulièrement). La profession occupée par ces femmes a été codée selon la classification de l'Organisation internationale du travail. Les femmes déclarant une exposition régulière à au moins un groupe de produits ont été considérées comme "régulièrement exposées" ; les femmes déclarant une exposition occasionnelle à au moins un groupe de produits ont été considérées comme "occasionnellement exposées" ; enfin, les femmes ne déclarant aucune exposition à l'un de ces groupes de produits ont été classées comme "non exposées" [286]. Lors du suivi à deux ans, les femmes ont été interrogées à nouveau sur leur emploi pendant la grossesse et sur le fait qu'elles avaient changé d'emploi pendant la grossesse.

Une étude réalisée par mesures de biomarqueurs d'exposition sur un sous-échantillon sélectionné de manière aléatoire (n = 451) dans la cohorte PELAGIE a permis de confronter les données recueillies par cette évaluation de l'exposition auto-rapportée avec des concentrations urinaires de certains solvants organiques mesurées en début de grossesse [287]. Les concentrations de 8 métabolites d'éthers de glycol (solvants oxygénés) et de deux métabolites de solvants chlorés (trichloroéthanol (TCOH) et acide trichloroacétique (TCAA)) ont été mesurées dans les échantillons d'urine prélevés chez les femmes en début de grossesse (avant 19 semaines d'aménorrhée). Trois (acide éthoxyacétique EAA, acide éthoxyéthoxyacétique EEAA, acide butoxyacétique BAA) des 8 métabolites d'éthers de glycol et le TCOH ont été mesurés de manière significativement plus fréquente dans l'urine des femmes déclarant une exposition professionnelle régulière par rapport aux femmes non exposées, et les taux de détection augmentaient avec la fréquence de l'exposition auto-déclarée. Les concentrations urinaires d'acide phénoxyacétique (PhAA) et de BAA étaient plus élevées chez les infirmières comparées à toutes les autres professions, tandis que la concentration d'acide méthoxyéthoxyacétique (MEAA) était plus élevée chez les aides-soignantes. Parmi les agents d'entretien, EAA et EEAA étaient les plus fréquents. Travailler comme coiffeuse était associé avec la détection d'EAA, EEAA, BAA et PhAA. Les taux de détection d'EEAA étaient plus élevés chez les femmes déclarant une exposition aux peintures, aux décapants et aux colorants ou encres. Le taux de détection de l'acide méthoxyacétique (MAA) était plus élevé chez les femmes exposées aux colles. Les taux de détection d'EAA, EEAA, BAA, TCAA et TCOH étaient plus élevés parmi les femmes exposées professionnellement régulièrement à des agents de nettoyage. Le taux de détection de EEAA et les niveaux de BAA et PhAA étaient plus élevés chez les femmes exposées occasionnellement ou régulièrement aux cosmétiques.

4.2.2 Exposition prénatale et postnatale par dosage de biomarqueurs

A la naissance, un échantillon de sang de cordon a été prélevé chez 2 138 femmes, immédiatement centrifugé à la maternité puis stocké à -20°C au laboratoire. La mesure de l'exposition

dans le sang de cordon ombilical permet d'approcher l'exposition qui parvient réellement au fœtus après transfert transplacentaire [288]. Cependant, la mesure dans le sang de cordon des polluants organiques persistants lipophiles peut être problématique en raison du niveau de lipides plus faible dans le sang de cordon que dans le sang maternel [289]. Malgré cette difficulté potentielle, les concentrations de polluants organiques persistants et de PFAS mesurées dans le sang de cordon ont montré une corrélation importante avec les concentrations de sang maternel mesurées pendant la grossesse [290].

Pour les enfants ayant participé à l'examen clinique à 12 ans, un prélèvement de sang de 21 mL a été réalisé et stocké à -80°C.

4.2.2.1 POP

Les polluants organiques persistants à analyser dans les échantillons de sang de cordon ont été sélectionnés à partir des données de biosurveillance en population générale et en fonction de leur potentiel d'exposition dans la population d'étude, à savoir la Bretagne, région agricole et côtière. Les pesticides pour lesquels des usages actuels et passés étaient connus ont été retenus, les polluants susceptibles de contaminer les coquillages et poissons côtiers ont également été listés. Quatorze PCB (101, 118, 138, 153, 170, 180, 183, 187, 194, 203, 28, 52, 74, 99), 8 pesticides organochlorés (Dieldrine, heptachlore époxyde, hexachlorobenzène, p,p'-DDE, p,p'-DDT, γ-HCH, β-HCH, α-endosulfan) et 3 PBDE (47, 99, 209) ont ainsi été recherchés dans les échantillons de sang de cordon. Les analyses ont été réalisées par le Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) de l'Institut national de santé public du Québec (INSPQ). Les échantillons ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS *Gas Chromatography coupled to mass spectrometry*).

Une première vague d'analyse a été réalisée en 2008-2009 pour 155 échantillons de sang de cordon. Les analyses ont ensuite été complétées en 2018-2019 pour 383 échantillons.

Pour les échantillons sanguins prélevés à 12 ans, une première série d'analyses basée sur la liste des POP dosés dans le sang de cordon a été réalisée sur 60 échantillons issus de prélèvements chez les garçons et a permis de réduire la liste aux polluants détectés dans plus de 5 % des échantillons. Ont ainsi été analysés : 7 PCB (118, 138, 153, 170, 180, 187 et 194) et 4 pesticides organochlorés (β-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzène, dieldrine et p,p'-DDE). Les analyses ont également été réalisées par le CTQ selon le même protocole que pour les POP dans le sang de cordon. Les échantillons de sang prélevés à 12 ans ont été analysés en 2019 et 2020 pour les garçons et en 2021 pour les filles. Les limites de détection (LOD) variaient de 0,01 à 0,3 µg/L en fonction du composé analysé et de l'année d'analyse (cf. tableau 7).

4.2.2.2 PFAS

La sélection des PFAS à rechercher dans les échantillons de sang de cordon et à 12 ans a été faite sur la base d'études de contaminations alimentaires et des études de biosurveillance conduites en France (Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - tome 1: contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise; 2011) [176]. L'exposition à 9 PFAS (PFBA, PFHxA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFBS, PFHxS et PFOS) a été évaluée par le dosage de ces composés dans les échantillons de sérum de sang de cordon et de sang à 12 ans. Les analyses ont été réalisées par le centre de

toxicologie du Québec (CTQ). Les échantillons ont été analysés par chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-MS/MS Ultra High Performance Liquid Chromatography coupled to tandem mass spectrometry).

Les analyses des échantillons de sang de cordon ont été réalisées entre 2018 et 2019 et selon le même calendrier que les POP dans le sang à 12 ans. A 12 ans, les premières analyses réalisées sur 60 échantillons ont permis de restreindre à 6 composés la liste des PFAS analysés (PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS et PFOS). Les LOD variaient de 0,01 à 0,16 µg/L en fonction du composé analysé et de l'année d'analyse pour les échantillons à 12 ans (cf. tableau 7).

Tableau 7. Limites de détection (en ug.L⁻¹) des POP et PFAS dosés dans les échantillons sanguins de la cohorte PELAGIE

	Limite de détection (LOD) ug,L-1		
	Sang de cordon	Sang 12 ans	
		garçons	filles
Polychlorobiphényles (PCB)			
PCB101	0,01	non dosé	non dosé
PCB118	0,01	0,01	0,01
PCB138	0,01	0,01	0,01
PCB153	0,01	0,01	0,01
PCB170	0,01	0,01	0,01
PCB180	0,01	0,01	0,01
PCB183	0,01	non dosé	non dosé
PCB187	0,01	0,01	0,01
PCB194	0,01	0,01	0,01
PCB203	0,01	non dosé	non dosé
PCB28	0,05	non dosé	non dosé
PCB52	0,3	non dosé	non dosé
PCB74	0,02	non dosé	non dosé
PCB99	0,02	non dosé	non dosé
Polybromodiphényléthers (PBDE)			
PBDE47	0,01	non dosé	non dosé
PBDE99	0,01	non dosé	non dosé
PBDE209	0,05/0,02	non dosé	non dosé
Pesticides organochlorés			
alphaEndosulfan	0,01	non dosé	non dosé
beta-HCH	0,01	0,01	0,01
gamma-HCH	0,01	non dosé	non dosé
Hexachlorobenzène	0,02	0,02	0,02
Heptachlor époxyde	0,01/0,02	non dosé	non dosé
Dieldrine	0,01	0,01	0,01
ppDDE	0,02	0,02	0,02
ppDDT	0,05	non dosé	non dosé
Substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS)			
PFBA	0,08	non dosé	non dosé
PFHxA	0,08	non dosé	non dosé
PFOA	0,07	0,07	0,02
PFNA	0,09	0,09	0,01
PFDA	0,06	0,06	0,01
PFUDA	0,05	0,05	0,01
PFBS	0,07	non dosé	non dosé
PFHxS	0,06	0,06	0,03
PFOS	0,16	0,16	0,07

4.3 Mesure des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent

Le comportement des enfants inclus dans PELAGIE a été évalué lors du suivi à 2 ans, à 6 ans et à 12 ans. Sont présentés ci-dessous les outils utilisés lors de ces 3 temps. A 2 ans, le comportement a été rapporté par les parents (la mère dans plus de 95 % des cas) avec un outil adapté du Child Behavior Checklist CBCL/1,5-5 et du Preschool Behavior Questionnaire (PSBQ). A 6 et 12 ans, le Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) a été complété par les parents. En complément, à 12 ans, le Dominic Interactive pour Adolescents a été complété par les 559 enfants qui ont accepté de passer un examen clinique. Ce dernier questionnaire est auto-rapporté par les enfants.

4.3.1 Child Behavior Checklist (CBCL) et Preschool Social Behavior Questionnaire (PSBQ)

Le CBCL est un questionnaire qui évalue une large gamme de troubles émotionnels et comportementaux chez les enfants d'âge préscolaire (CBCL/1,5-5, pour les enfants de 1,5 à 5 ans) et d'âge scolaire (CBCL/6-18, pour les enfants de 6 à 18 ans) [291,292]. Les questions comprennent des énoncés concernant l'enfant et les réponses sont codées selon une échelle de Likert à 3 niveaux : 0 (pas vrai), 1 (un peu ou parfois vrai), ou 2 (très vrai ou souvent vrai).

Pour les enfants d'âge préscolaire, le questionnaire CBCL/1,5-5 est complété par les parents, ou le cas échéant, par la personne en charge de l'enfant [291]. Sept domaines comportementaux sont évalués : (1) réactivité émotionnelle ; (2) anxiété/dépression ; (3) plaintes somatiques ; (4) repli sur soi ; (5) problèmes de sommeil ; (6) problèmes d'attention ; et (7) comportement agressif [291]. De plus, cinq échelles correspondant aux classifications du DSM sont rapportées : problèmes affectifs ; problèmes d'anxiété ; problèmes du développement global ; problèmes de déficit d'attention/hyperactivité ; et problèmes d'opposition et de provocation. Le questionnaire comporte 99 points. Cette longueur peut être problématique et entraîner de nombreuses données manquantes surtout si le questionnaire est envoyé par courrier dans un contexte d'étude de cohorte. Au sein de la cohorte PELAGIE, le comportement de l'enfant à 2 ans a été évalué avec un outil dérivé du CBCL, construit et validé dans le cadre de l'Etude longitudinale du développement des enfants du Québec (ELDEQ). La majorité des items sont dérivés du CBCL [27,28] et le reste provient du Preschool Social Behavior Questionnaire (PSBQ) [293]. Pour l'étude PELAGIE, quatre sous-échelles différentes issues de 15 items ont été utilisées : un score pour la sous-échelle déficit d'attention/hyperactivité a été calculé à partir de six items, et des scores pour les sous-échelles agressivité, opposition et émotivité ont été dérivés de trois items chacun. D'après les études réalisées au sein de ELDEQ, l'utilisation de ces sous-échelles chez des enfants d'âge préscolaire étaient de bons prédicteurs des troubles diagnostiqués plus tard (TDAH, trouble des conduites, trouble oppositionnel avec provocation, troubles émotionnels) [294–298].

4.3.2 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Le SDQ est un questionnaire abrégé de dépistage des troubles psycho-comportementaux des enfants de 4 à 16 ans, largement utilisé [299] depuis le début des années 2000 [300,301]. Des versions sont disponibles pour les parents, l'enseignant et l'adolescent (11-16 ans). Il est constitué de 25

questions réparties en cinq échelles de cinq questions mesurant : 1) les difficultés émotionnelles ; 2) les difficultés de comportement ; 3) l'hyperactivité / inattention ; 4) les troubles relationnels avec les pairs et 5) le comportement prosocial. Les quatre premières échelles combinées permettent d'obtenir un score de difficultés socio-émotionnelles et la cinquième un score de comportement prosocial (<https://www.sdqinfo.org/>) [52,302]. Ces échelles sont construites à partir de 20 questions notées de 0 (faux) à 2 (certainement vrai). En France, une étude de validation a mis en évidence une bonne distinction entre échantillons cliniques et communautaires [303].

Les questions et sous-échelles ont été construites en référence aux principales catégories nosologiques reconnues par les systèmes de classification des troubles mentaux chez l'enfant comme le DSM-4 [300]. Les 5 sous-échelles ont été affinées après la réalisation d'une analyse factorielle exploratoire [300]. Des analyses factorielles confirmatoires ont ensuite été menées et fournissent des résultats mitigés concernant la structure en 5 facteurs [299]. Comme recommandé par Goodman *et al.* [299], les échelles composites plus larges de troubles internalisés (somme des scores des symptômes émotionnels et des problèmes de pairs) et externalisés (somme des scores d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite) peuvent être utilisées de manière fructueuse dans les analyses d'échantillons à faible risque issus de la population générale. Les versions françaises du SDQ rapportées par les parents ont été démontrées comme mesurant correctement les symptômes psychopathologiques chez les jeunes (surtout dans les cas de troubles externalisés) [52,304].

Quand 3 questions (ou plus) ne sont pas renseignées dans une échelle, aucun score n'est calculé. Pour les enfants avec 1 ou 2 items manquants dans une échelle, le score de l'échelle correspondante est extrapolé proportionnellement à partir des items complétés (<https://www.sdqinfo.org/>).

4.3.3 Dominic Interactif pour Adolescents

Le Dominic Interactif (DI), développé au départ pour dépister rapidement les problèmes de santé mentale les plus fréquents de l'enfant de 6 à 11 ans, a ensuite été adapté en 2010 pour les adolescents (12 à 16 ans), Dominic Interactif pour Adolescents (DIA). Il permet d'identifier 7 troubles du comportement tels que définis dans le DSM-4 [305]. Le DIA compte 91 questions évaluant 4 troubles internalisés : trouble dépressif majeur (19 items), trouble anxieux généralisé (16 items), phobie spécifique (8 items) et trouble de l'abus de substances (6 items), ainsi que 3 troubles externalisés : trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH, 18 items), trouble oppositionnel avec provocation (9 items) et trouble des conduites (15 items) [306]. L'échelle composite des troubles internalisés est la somme des sous-échelles du trouble dépressif majeur, du trouble anxieux généralisé, de la phobie spécifique et du trouble de l'abus de substances (48 éléments), tandis que l'échelle composite des troubles externalisés est la somme des sous-échelles du TDAH, du trouble oppositionnel avec provocation et du trouble des conduites (42 éléments).

Le Dominic Interactif met en scène un personnage de dessin-animé, Dominic (fille ou garçon), dans des situations de la vie quotidienne et l'enfant ou l'adolescent doit indiquer s'il agit ou réagit à l'instar de Dominic pour chacun des scénarii correspondant à des critères diagnostiques (Figure 11)

[305]. Le test utilise des stimuli visuels et auditifs (<https://dominic-interactif.net/>). Pour chaque item, la réponse est donc oui ou non ; et l'enfant ne peut passer à la question suivante que s'il y a répondu.

Le Dominic Interactif produit des tendances qui sont des approximations diagnostiques plutôt que des diagnostics. En effet, pour respecter les inégalités du développement cognitif des adolescents, ni la fréquence, ni la durée, ni la gravité des symptômes ne sont évaluées [305,306].

Les propriétés psychométriques des différentes versions du Dominic Interactif et Dominic Interactif pour Adolescents ont été évaluées [306,307]. La plus récente étude évalue les propriétés (fidélité, cohérence interne, indices de fidélité test-retest (coefficients de corrélation intra-classe), validité externe, sensibilité, spécificité) du Dominique Interactive pour Adolescents-révisé [307]. Ces propriétés demeurent constantes quels que soient l'âge, le sexe, la langue et le sous-échantillon (clinique, populationnel).

Le Dominic Interactif pour Adolescents (version 3.3.5) a été proposé aux 559 enfants ayant participé à l'examen clinique à 12 ans (seul dans une pièce). Au moment de l'étude PELAGIE, le DIA était disponible uniquement pour le DSM-4. Cependant, les troubles examinés dans l'étude PELAGIE n'ont pas fait l'objet de modifications du DSM-4 au DSM-5 [307].

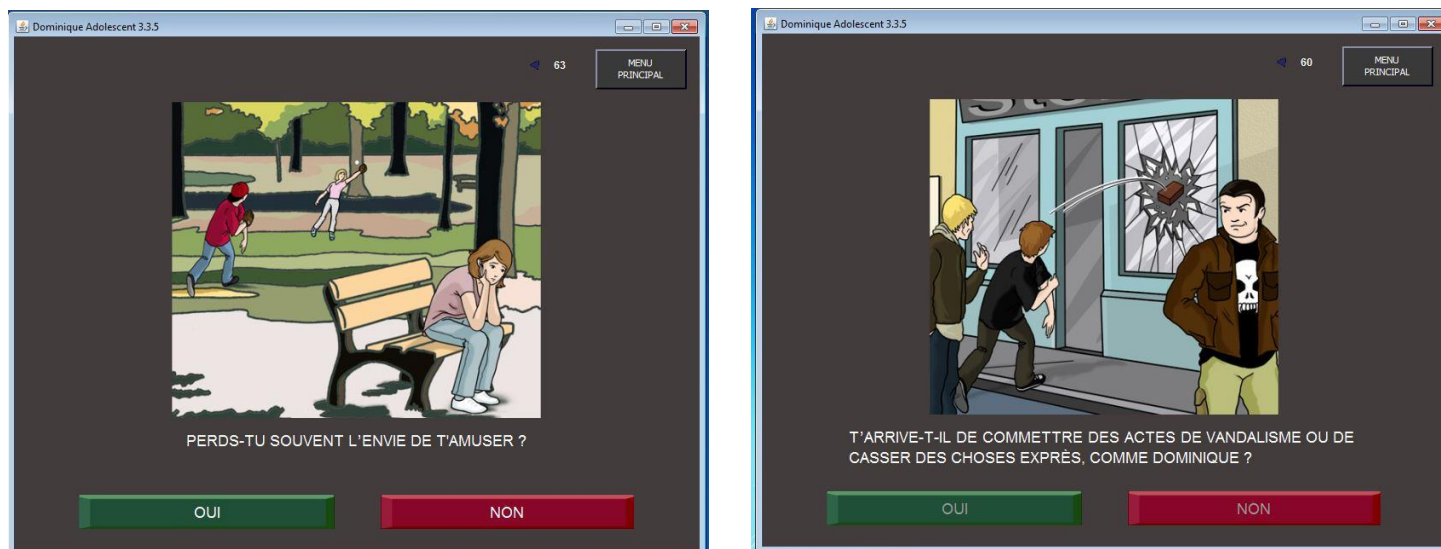


Figure 11. Exemples de questions extraites du Dominic Interactif pour Adolescents [305]

4.4 Mesure de la fonction thyroïdienne à 12 ans

La mesure de la fonction thyroïdienne passe prioritairement par le dosage sanguin de T4, seule hormone produite directement par la glande thyroïde [308]. Par ailleurs, le niveau de T3 est maintenu à l'équilibre du fait de la régulation des enzymes désiodases des tissus périphériques qui convertissent T4 en T3 en fonction des fluctuations de T4 [308]. La mesure de T3 peut être utile pour investiguer l'hyperthyroïdisme [308]. Les mesures de T3 et T4 libres (fT3 et fT4), non liées aux protéines plasmatiques (TBG, TTR et albumine), sont privilégiées pour mesurer la fonction thyroïdienne : elles sont moins susceptibles de refléter un dysfonctionnement des protéines de liaison et représentent au plus près la fraction biologiquement active et susceptible d'exercer une activité hormonale [308]. Le ratio fT4/fT3 est utilisé comme marqueur possible du métabolisme périphérique par les enzymes désiodases [309]. La mesure de la TSH représente une bonne alternative pour mesurer la fonction thyroïdienne,

notamment en raison de la relation log-linéaire entre TSH et fT4 : une très légère modification du niveau de T4 entraîne une modification par 100 du niveau de TSH ce qui permet ainsi de détecter des degrés modérés (sous-cliniques) d'hyper- ou hypothyroïdisme [308].

Les concentrations sériques de fT3, fT4 et TSH ont été mesurées dans les échantillons sanguins par test immuno-enzymatique colorimétrique (DKO013 TSH ELISA Kit, DKO037 fT3 ELISA Kit, DKO038 fT4 ELISA Kit, DiaMetra). Les analyses ont été réalisées à l'hôpital Henri-Mondor de Paris. Les résultats sont exprimés en mIU/L (international unit) pour la TSH, pg/mL pour fT3 et ng/dL pour fT4. Les coefficients de variation intra- et inter essais étaient inférieurs à 4,6 % et 10,8 % pour TSH, 4,94 % et 13,19 % pour fT3 et 10,98 % et 10,81 % pour fT4, respectivement. Les limites de détection étaient de 0,01 mIU/L pour la TSH, 0,05 pg/mL pour fT3 et 0,05 ng/dL pour fT4.

4.5 Variables d'ajustement

4.5.1 Recueil

Le recueil des variables d'ajustement s'est fait par questionnaire à l'inclusion (complété par la femme enceinte), à la maternité lors de l'accouchement (complété par les équipes des hôpitaux), aux 3 temps de suivi à 2, 6 et 12 ans (complétés par les familles). Dans l'étude de l'association entre exposition prénatale aux PFAS et comportement de l'enfant à 12 ans, les expositions aux POP ont été considérées comme des co-expositions.

4.5.1.1 Caractéristiques familiales

A l'inclusion, le questionnaire a permis de recueillir l'âge maternel, le niveau d'étude (niveau d'étude inférieur au baccalauréat, égal au baccalauréat, études supérieures), la parité correspondant au nombre de naissances antérieures, l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, défini comme le rapport du poids avant la grossesse sur la taille au carré (en kg/m²), la supplémentation en acide folique. Le statut tabagique en début de grossesse a été évalué par le nombre de cigarettes fumées par jour. La consommation d'alcool a été également renseignée en début de grossesse (pas de consommation d'alcool, consommation occasionnelle < 1 fois/jour ou consommation régulière ≥ 1 fois/jour). Les fréquences de consommations de poisson (jamais ou <1 fois/mois, moins d'1 fois/semaine, au moins 2 fois/semaine) ont été rapportées par la femme enceinte. Le statut marital (seule ou non) et le lieu de résidence rural / urbain était rapporté.

Le questionnaire à 2 ans renseignait les stimulations familiales à travers 5 questions : Chantez-vous avec votre enfant ? Lisez-vous des histoires ou montrez-vous des images dans un livre à votre enfant ? Jouez-vous à des jeux avec votre enfant à la maison ? L'emmenez-vous se promener ? Jouez-vous à des jeux physiques (ballon) avec votre enfant ? Les parents devaient renseigner la fréquence à laquelle ils pratiquaient ces activités avec leur enfant : (5) chaque jour ou presque, (4) 3 à 5 fois par semaine, (3) 1 à 2 fois par semaine, (2) moins d'une fois par semaine, (1) jamais ou presque jamais. A partir de ces questions, un score d'interaction mère/enfant a été créé correspondant à la somme des réponses aux questions. Le minimum (5) correspond à une faible interaction, le maximum (25) à une forte interaction.

Au suivi à 12 ans, les antécédents médicaux de pathologies thyroïdiennes, psychologiques et psychiatriques des parents ont été recueillis. Le parent complétant le questionnaire a complété certaines échelles du questionnaire Short Form 36 [310] qui permet d'évaluer la qualité de vie et notamment le bien-être émotionnel. Le niveau d'étude du père a également été renseigné.

4.5.1.2 Caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement

Ont été recueillies lors de l'accouchement, des informations sur le déroulé de la grossesse telles que la survenue d'infection (fièvre dans les 3 mois), la présence de pathologies (diabète gestationnel ou préexistant, hypertension gestationnelle ou préexistante) et de l'accouchement (voie basse ou césarienne).

4.5.1.3 Caractéristiques de l'enfant

A la naissance, le sexe, le terme gestationnel, le poids de naissance, la prématurité définie comme la naissance de l'enfant avant 37 semaines d'aménorrhée, l'hypotrophie (poids de naissance inférieur au 10^{ème} ou au 5^{ème} percentile par rapport aux courbes de référence françaises (AUDIPOG 2008) par sexe et âge gestationnel) ont été recueillis. La présence de malformations congénitales et l'hospitalisation du nouveau-né ont été renseignées. A 2 ans (complété à 6 ans), la durée de l'allaitement en semaine a été recueillie.

A 12 ans, les antécédents de santé de l'enfant (traumatisme crânien, cancer, diabète, épilepsie, troubles hormonaux, maladie du cœur, des intestins et des reins) et la prise de médicaments (en catégories : antiépileptiques, anti-diabétiques, traitements hormonaux, tranquillisants, antidépresseurs, benzodiazépines, psychostimulants (méthylphénidate), antipsychotiques (neuroleptiques)) ont été collectés depuis la naissance (âge et durée du traitement). La notion de puberté précoce a été renseignée. La date de premières règles était renseignée pour les filles et si la voix avait mué pour les garçons. L'exposition au tabagisme passif était renseignée (nombre de fumeurs vivant au(x) domicile(s) de l'enfant).

A 12 ans, lors de l'examen clinique, les enfants ont été mesurés et pesés et leur indice de masse corporelle a été calculé. Le stade de puberté a été évalué par des professionnels formés, en utilisant les 5 stades de Tanner [36].

4.5.2 Stratégie de prise en compte des facteurs de confusion

Une sélection a priori des facteurs de confusion a été faite en identifiant dans la littérature les facteurs de risque prénataux et dans la petite enfance du comportement de l'enfant (revus plus haut). Dans le but de modéliser les relations causales intervenant dans nos études d'association entre exposition prénatale et comportement de l'enfant et afin d'identifier les facteurs de confusion potentiels, nous avons utilisé des graphes acycliques dirigés (Directed Acyclic Graph – DAG). Nous avons identifié parmi les facteurs de risque du comportement de l'enfant ceux qui pouvaient influencer les expositions et les différents liens entre ces covariables en considérant également la temporalité entre les expositions et les covariables [311–315]. Le DAG ci-dessous (Figure 12), réalisé en utilisant l'application Dagitty

[316], présente de manière simplifiée notre schéma conceptuel, un DAG spécifique est fourni pour chacune des 2 études d'association entre exposition prénatale et comportement.

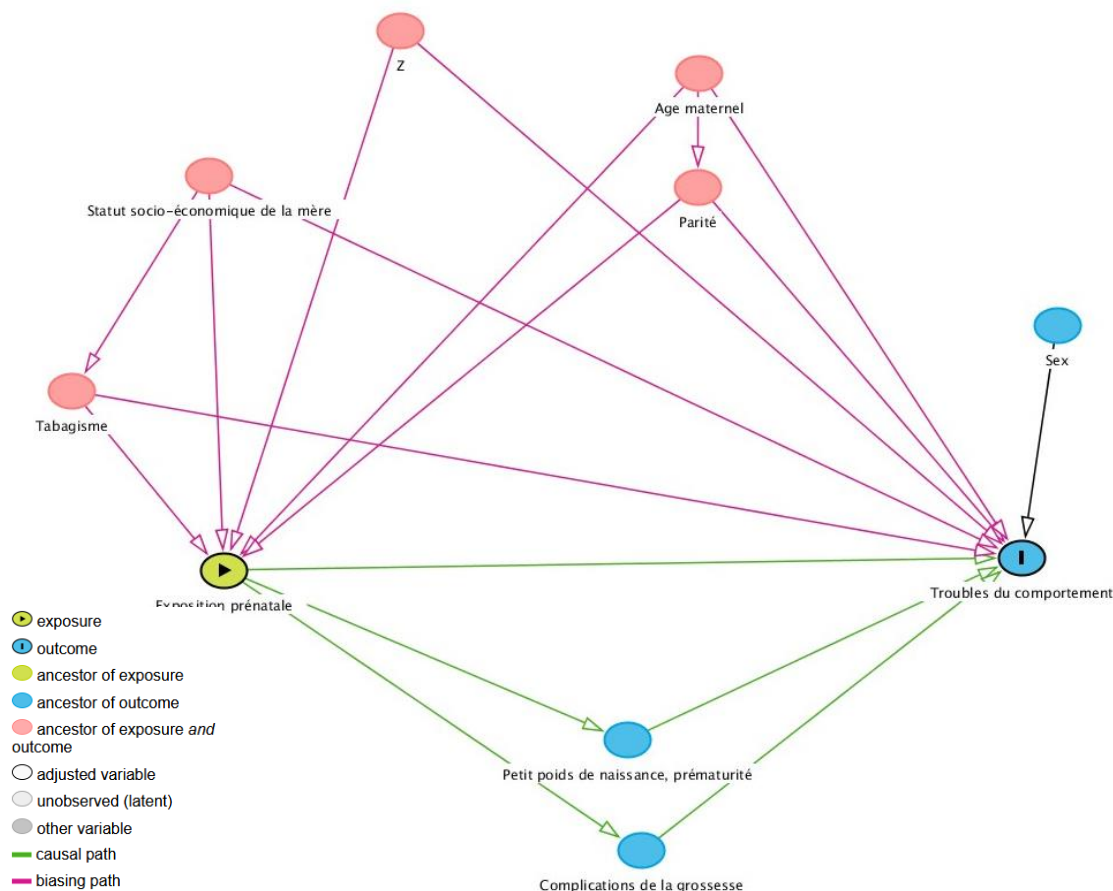


Figure 12. Graph acyclique dirigé (Directed Acyclic Graph – DAG) type représentant les relations entre expositions prénatales à des contaminants chimiques et comportement de l'enfant
Z : set de facteurs de confusion spécifiques à chaque étude

4.6 Analyses statistiques

4.6.1 Traitement des données de biomarqueurs d'exposition

La mesure de l'exposition par dosages de biomarqueurs permet d'obtenir des variables quantitatives qui sont parfois censurées à gauche du fait de la présence de limites de détection inhérentes aux techniques analytiques employées. La façon de traiter les variables d'exposition dépend de la proportion de données inférieures à la limite de détection. Les composés détectés dans moins de 5 % des échantillons n'ont pas été inclus dans les analyses. Pour les composés détectés dans moins de 50 % des échantillons, les valeurs ont été classées en deux groupes (détectées/non détectées). Pour les composés détectés entre 50 et 70 %, 3 catégories ont été constituées : <LOD ; ≥LOD et <médiane des valeurs détectées et ≥médiane des valeurs détectées). Pour les composés détectés dans plus de 70 % des échantillons, une vérification de la forme de la distribution log-normale a été réalisée graphiquement et, dans un premier temps, les valeurs inférieures à la limite de détection ont été imputées par tirage au sort à partir d'une distribution de probabilité log-normale, dont les paramètres ont été estimés par une méthode de maximum de vraisemblance [317]. Dans un second temps, pour

les PFAS mesurés dans le sang de cordon uniquement, le laboratoire d'analyse a fourni les valeurs machine inférieures à la limite de détection. Après vérification de la log-normalité de l'intégralité des distributions, nous avons choisi de conserver ces valeurs machines dans les analyses.

4.6.2 Modélisation

4.6.2.1 Approche cross-lagged panel

Dans notre 1^{ère} étude, les caractéristiques multidimensionnelles et longitudinales des scores de comportement des enfants à 2, 6 et 12 ans, ont été traitées en utilisant une approche cross-lagged panel dans la cadre théorique des modèles d'équations structurelles (SEM) [318–320]. La composante « cross » des modèles correspond à l'estimation des associations bidirectionnelles entre les variables et la composante « lagged » correspond à l'estimation des relations entre les variables à travers différents points temporels [321]. Dans l'ensemble, « les cross-lagged panel models (CLPM) estiment l'influence directionnelle que les variables exercent les unes sur les autres au fil du temps » [321].

Compte-tenu qu'à 2 ans, les échelles comportementales différaient de celles utilisées à 6 et 12 ans, nous avons préféré construire des variables latentes plutôt qu'utiliser les scores de troubles du comportement internalisés et externalisés observés comme c'est le cas habituellement dans les CLPM. N'ayant pas d'a priori sur la stabilité des relations entre troubles du comportement internalisés et externalisés au fil du temps, nous avons choisi de ne pas contraindre les coefficients cross-lagged et d'autorégression à l'égalité, contrairement aux pratiques habituelles dans le cadre des CLPM. Afin d'évaluer les effets directs et indirects de l'exposition à chaque âge, des modèles de régression linéaire ont été construits pour estimer les scores de comportement (variables latentes) incluant la variable d'exposition et les covariables à chaque temps de mesure.

4.6.2.2 Prise en compte des mélanges de polluants – Bayesian Kernel Machine Regression

Dans notre 2^{ème} étude, afin de prendre en compte les expositions prénatales simultanées aux PFAS et modéliser l'association entre le mélange de polluants et le comportement des enfants, nous avons utilisé un modèle Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) [322]. Le modèle BKMR a été conçu pour permettre l'estimation de l'effet de l'ensemble du mélange, l'identification du polluant ou du groupe de polluants le plus contributeur des effets observés du mélange, la visualisation de la fonction exposition-réponse, ou la détection des interactions entre les polluants individuels [322]. Le modèle peut s'écrire ainsi [322] :

$$Y_i = h(z_{i1}, \dots, z_{iM}) + \beta x_i + \epsilon_i$$

Où Y_i est une variable continue de mesure d'un événement de santé, h est une fonction des variables d'exposition $z_{i1}, \dots, z_{iM}$ et x_i est un vecteur de covariables, β étant le vecteur associé de coefficients. Le modèle permet d'estimer la fonction exposition – réponse h en présence de plusieurs variables d'expositions corrélées, lorsque la relation est non linéaire et en présence d'interactions entre les expositions. Chaque composé dans le modèle se voit attribuer une probabilité d'inclusion postérieure (PIP), indiquant l'importance relative de chaque exposition [322]. Un seuil de probabilité d'inclusion postérieure de 0,5 permet de considérer un composé comme important dans un mélange [323].

L'effet global des variables d'expositions est mesuré en comparant la valeur de la fonction h lorsque toutes les variables d'expositions sont fixées à un certain percentile par rapport à lorsque ces mêmes variables sont fixées à un percentile de référence (50^{ème} ou 25^{ème} percentile par exemple). La contribution de chacune des expositions est estimée en comparant la valeur de h lorsque cette exposition est fixée à son 75^{ème} percentile par rapport au cas où cette variable est fixée au 25^{ème} percentile, tout en maintenant tous les autres prédicteurs à un certain percentile fixé (50^{ème} percentile par exemple) [324].

5 Résultats

5.1 Description de la cohorte PELAGIE : répondants à 2, 6 et 12 vs non-répondants

Les caractéristiques des mères et des enfants à l'inclusion et au cours des différentes vagues de suivi sont présentées dans les tableaux 8 et 9. A l'inclusion dans la cohorte, les femmes avaient 31,1 ans en moyenne (SD = 3,9 ans), 15 % étaient en surpoids ou obèse avant la grossesse. Vingt-huit pourcents des femmes déclaraient fumer en début de grossesse (la moitié avait arrêté au moment de l'inclusion). Au moment de l'inclusion, 73 % des femmes avaient dépassé le niveau baccalauréat (12 ans d'études). Un peu plus de la moitié (55,4 %) des femmes étaient multipares à l'inclusion dans la cohorte. Au fur et à mesure des différentes vagues de suivi à 2, 6 et 12 ans, les femmes toujours incluses étaient plus éduquées, plus âgées et fumaient moins que les femmes non incluses dans les suivis successifs.

Les enfants inclus dans la cohorte présentaient un poids moyen de naissance de 3 352g (SD = 557g) et un âge gestationnel moyen de 39.2 SA (SD = 2.4) ; moins de 5 % d'entre eux étaient nés avant 37SA et 18 % étaient nés par césarienne. La majorité des enfants a été allaités (65 %), parmi lesquels 22 % ont été allaités plus de 6 mois. Au fur et à mesure des différentes vagues de suivi, les enfants inclus présentaient un poids de naissance et un âge gestationnel plus élevés, étaient moins souvent prématurés, et nés moins souvent par césarienne. Ils étaient également plus nombreux à avoir été allaités.

A chaque vague de suivi, les questionnaires concernant la santé de l'enfant, et notamment les questions concernant le comportement, étaient complétés en grande majorité par la mère (97,5 %, 99,5 % et 97,8 % à 2, 6 et 12 ans respectivement) parfois aidé par une autre personne (17,3 %, 11,9 % à 2 et 6 ans respectivement), cette personne étant le père à de très rares exception près.

Tableau 8. Caractéristiques maternelles à l'inclusion et aux différentes vagues de suivi de la cohorte PELAGIE.

	Inclusion	2 ans		6 ans		12 ans		Etude 1 – Solvants comportement		Etude 2 – PFAS comportement		Etude 3 – POP/PFAS hormones thyroïdiennes	
Caractéristiques maternelles	Total (N = 3 421)	N = 1 506	p value	N = 1 418	p value	N = 1 212	p value	N = 459	p value	N = 444	p value	N = 476	p value
Age			< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001
Moyenne (SD)	30,1 (4,3)	30,4 (4,2)		30,6 (4,0)		30,7 (4,0)		31,1 (3,9)		30,8 (3,9)		30,8 (3,9)	
Niveau d'éducation (nombre d'années d'étude)			< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001
NA	8	4		2		3		1		0		0	
< 12 ans	648 (19,0 %)	221 (14,7 %)		199 (14,1 %)		130 (10,8 %)		41 (9,0 %)		48 (10,8 %)		52 (10,9 %)	
12 ans	635 (18,6 %)	278 (18,5 %)		243 (17,2 %)		198 (16,4 %)		64 (14,0 %)		71 (16,0 %)		79 (16,6 %)	
> 12 ans	2130 (62,4 %)	1003 (66,8 %)		974 (68,8 %)		881 (72,9 %)		353 (77,1 %)		325 (73,2 %)		345 (72,5 %)	
Indice de masse corporel avant la grossesse			0,218		0,529		0,303		0,126		0,047		0,052
NA	26	5		5		3		1		3		3	
<18,5 kg/m ²	257 (7,6 %)	98 (6,5 %)		99 (7,0 %)		91 (7,5 %)		27 (5,9 %)		38 (8,6 %)		41 (8,7 %)	
18,5kg/m ² - < 25kg/m ²	2540 (74,8 %)	1139 (75,9 %)		1070 (75,7 %)		925 (76,5 %)		363 (79,3 %)		345 (78,2 %)		368 (77,8 %)	
25kg/m ² - < 30kg/m ²	432 (12,7 %)	193 (12,9 %)		181 (12,8 %)		140 (11,6 %)		50 (10,9 %)		45 (10,2 %)		50 (10,6 %)	
30kg/m ² ou plus	166 (4,9 %)	71 (4,7 %)		63 (4,5 %)		53 (4,4 %)		18 (3,9 %)		13 (2,9 %)		14 (3,0 %)	
Parité			0,121		0,031		0,061		0,058		0,003		0,005
NA	12	8		2		4		0		1		1	
Aucun enfant	1521 (44,6 %)	646 (43,1 %)		601 (42,4 %)		513 (42,5 %)		186 (40,5 %)		169 (38,1 %)		184 (38,7 %)	
≥1 enfant	1888 (55,4 %)	852 (56,9 %)		815 (57,6 %)		695 (57,5 %)		273 (59,5 %)		274 (61,9 %)		291 (61,3 %)	
Statut tabagique à l'inclusion			< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		0,007		0,004
NA	37	15		12		8		3		3		3	
Non ou ancienne fumeuse	2434 (71,9 %)	1129 (75,7 %)		1086 (77,2 %)		953 (79,2 %)		367 (80,5 %)		341 (77,3 %)		366 (77,4 %)	
Fumeuse en début de grossesse													
< 10 cig/jour	626 (18,5 %)	251 (16,8 %)		219 (15,6 %)		178 (14,8 %)		70 (15,4 %)		74 (16,8 %)		79 (16,7 %)	
10 cig/day	324 (9,6 %)	111 (7,4 %)		101 (7,2 %)		73 (6,1 %)		19 (4,2 %)		26 (5,9 %)		28 (5,9 %)	
Supplémentation en acide folique			0,578		0,314		0,093		0,319		0,016		< 0,001
NA	63	26		27		18		8		6		6	
Non	2802 (83,4 %)	1229 (83,0 %)		1150 (82,7 %)		979 (82,0 %)		369 (81,8 %)		348 (79,5 %)		367 (78,1 %)	
Oui	556 (16,6 %)	251 (17,0 %)		241 (17,3 %)		215 (18,0 %)		82 (18,2 %)		90 (20,5 %)		103 (21,9 %)	
Travail pendant la grossesse			< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		0,144		0,175
NA	6	3		3		3		0		1		1	
Non	386 (11,3 %)	137 (9,1 %)		125 (8,8 %)		101 (8,4 %)		0 (0,0 %)		41 (9,3 %)		45 (9,5 %)	
Oui	3029 (88,7 %)	1366 (90,9 %)		1290 (91,2 %)		1108 (91,6 %)		459 (100,0 %)		402 (90,7 %)		430 (90,5 %)	

NA : données manquantes ; p-value (T-test ou Chi²) du test de comparaison entre population incluse et non incluse à chaque vague et pour chaque étude (n = 1 915 à 2 ans, 2 003 à 6 ans, 2 209 à 12 ans, 2 962 pour l'étude 1, 2 977 pour l'étude 2 et 2 945 pour l'étude 3.

Tableau 9. Caractéristiques des enfants à l'inclusion et aux différentes vagues de suivi de la cohorte PELAGIE.

	Inclusion	2 ans	6 ans	12 ans	Etude 1 – Solvants comportement	Etude 2 – PFAS comportement	Etude 3 – POP/PFAS hormones thyroïdiennes						
Caractéristiques de l'enfant	Total (N = 3460)	N = 1506	p value	N = 1418	p value	N = 1212	p value	N = 459	p value	N = 444	p value	N = 476	p value
Poids de naissance			< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001
NA	35	2		2		1		1		0		0	
Moyenne (SD)	3352,1 (556,8)	3411,0 (484,0)		3411,6 (487,6)		3409,9 (497,7)		3449,6 (458,2)		3467,3 (439,2)		3448,3 (489,2)	
Age gestationnel (SA)			< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001
NA	25	1		2		1		1		0		0	
Moyenne (SD)	39,2 (2,4)	39,4 (1,5)		39,4 (1,5)		39,4 (1,6)		39,6 (1,2)		39,6 (1,2)		39,5 (1,6)	
Min - Max	17,0 - 42,0	26,0 - 42,0		26,0 - 42,0		26,0 - 42,0		35,0 - 42,0		34,0 - 42,0		26,0 - 42,0	
Prématurité ≤37 SA			< 0,001		< 0,001		0,021		0,01		0,004		0,043
NA	78	4		8		6		2		2		2	
Non	3220 (95,2 %)	1453 (96,7 %)		1368 (97,0 %)		1162 (96,4 %)		446 (97,6 %)		433 (98,0 %)		460 (97,0 %)	
Oui	162 (4,8 %)	49 (3,3 %)		42 (3,0 %)		44 (3,6 %)		11 (2,4 %)		9 (2,0 %)		14 (3,0 %)	
Petit pour l'âge gestationnel* (<10 %)			0,192		0,203		0,214		0,626		<0,001		0,004
NA	63	2		3		1		1		0		0	
Non	3156 (92,9 %)	1407 (93,6 %)		1324 (93,6 %)		1134 (93,6 %)		428 (93,4 %)		431 (97,1 %)		457 (96,0 %)	
Oui	241 (7,1 %)	97 (6,4 %)		91 (6,4 %)		77 (6,4 %)		30 (6,6 %)		13 (2,9 %)		19 (4,0 %)	
Naissance par césarienne			0,182		0,427		0,032		0,037		< 0,001		< 0,001
NA	114	27		34		35		8		21		19	
Non	2735 (81,7 %)	1221 (82,6 %)		1144 (82,7 %)		990 (84,1 %)		378 (83,8 %)		376 (88,9 %)		404 (88,4 %)	
Programmée	511 (15,3 %)	209 (14,1 %)		198 (14,3 %)		156 (13,3 %)		54 (12,0 %)		40 (9,5 %)		45 (9,8 %)	
Pendant le travail	100 (3,0 %)	49 (3,3 %)		42 (3,0 %)		31 (2,6 %)		19 (4,2 %)		7 (1,7 %)		8 (1,8 %)	
Sexe			0,559		0,672		0,661		0,625		0,994		0,386
NA	28	1		1		1		0		0		0	
Garçons	1732 (50,5 %)	768 (51,0 %)		709 (50,0 %)		605 (50,0 %)		236 (51,4 %)		224 (50,5 %)		249 (52,3 %)	
Filles	1700 (49,5 %)	737 (49,0 %)		708 (50,0 %)		606 (50,0 %)		223 (48,6 %)		220 (49,5 %)		227 (47,7 %)	
Allaitement			0,86		0,022		< 0,001		< 0,001		0,031		0,021
NA	1514	27		4		164		0		76		68	
Aucun	675 (34,7 %)	515 (34,8 %)		466 (33,0 %)		307 (29,3 %)		125 (27,2 %)		106 (28,8 %)		118 (28,9 %)	
<6 mois	843 (43,3 %)	643 (43,5 %)		622 (44,0 %)		491 (46,9 %)		221 (48,1 %)		175 (47,6 %)		195 (47,8 %)	
≥ 6 mois	428 (22,0 %)	321 (21,7 %)		326 (23,1 %)		250 (23,9 %)		113 (24,6 %)		87 (23,6 %)		95 (23,3 %)	

NA : données manquantes ; p-value (T-test ou Chi²) du test de comparaison entre population incluse et non incluse à chaque vague et pour chaque étude (n = 1 954 à 2 ans, 2 042 à 6 ans, 2 248 à 12 ans, 3 001 pour l'étude 1, 3 016 pour l'étude 2 et 2 984 pour l'étude 3).

* selon les courbes AUDIPOG 2008

5.2 Article 1 : Exposition professionnelle pendant la grossesse aux solvants organiques et comportement de l'enfant à 2, 6 et 12 ans

5.2.1 Résumé

Introduction

Les solvants font partie de la composition d'une vaste gamme de produits à usage professionnel et domestiques tels que les peintures, les vernis, les colles et les produits de nettoyage. Les solvants organiques peuvent être classés en trois groupes principaux : les composés oxygénés (alcools, cétones, esters et éthers de glycol), les hydrocarbures ou les produits pétroliers (aromatiques tels que le toluène ou le benzène, aliphatiques tels que le cyclohexane, paraffiniques) et les composés halogénés (principalement chlorés, tels que le dichlorométhane, le chloroforme, le chlorobenzène et le trichloroéthylène). Des études sur les animaux et les humains ont suggéré que l'exposition in utero pourrait avoir des effets sur le neurodéveloppement, incluant des troubles du comportement plus élevés chez les enfants. Compte-tenu de la proportion de femmes qui travaillent pendant leur grossesse (70 % en 2010 en France) et la large utilisation de solvants organiques en milieu professionnel, la question des potentiels effets d'une exposition professionnelle aux solvants organiques pendant la grossesse sur le neurodéveloppement des enfants se pose.

Notre objectif était d'évaluer l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse et le comportement de l'enfant tout au long de l'enfance (de 2 à 12 ans).

Méthodes

Au sein de la cohorte mère-enfant PELAGIE, l'exposition professionnelle aux solvants des femmes a été recueillie au début de la grossesse à l'aide d'un questionnaire autodéclaré. Les femmes devaient indiquer leur emploi actuel et préciser si elles utilisaient, produisaient ou étaient exposées professionnellement à l'un des 11 groupes de produits contenant des solvants organiques (peintures, décapants, vernis, colorants, encres, colles, essence, dégraissants, détergents et agents de nettoyage, agents de traitement textile et cosmétiques), selon une échelle à 3 niveaux (jamais, occasionnellement, régulièrement). Les femmes déclarant une exposition régulière à au moins un groupe de produits étaient considérées comme exposées régulièrement ; puis, les femmes déclarant une exposition occasionnelle à au moins un groupe de produits étaient considérées comme exposées occasionnellement ; enfin, les femmes déclarant ne pas être exposées à l'un de ces groupes de produits étaient classées comme « non exposées ».

Les troubles du comportement internalisés et externalisés de l'enfant ont été évalués par les parents (la mère dans la très grande majorité des cas) à l'aide d'items issus de la Child Behavior Checklist (CBCL) et du Preschool Social Behavior Questionnaire (PSBQ) à l'âge de 2 ans, et du Strengths and Difficulties Questionnaire à l'âge de 6 et 12 ans.

Les facteurs de confusion potentiels ont été identifiés grâce à une revue de la littérature. La sélection de variables intégrées dans les modèles a été faite à l'aide d'un graphe acyclique dirigé (Directed acyclic graph – DAG).

Les associations directes et indirectes entre l'exposition et le comportement de l'enfant à différents âges ont été évaluées à l'aide d'un modèle d'équations structurelles dans le cadre d'une approche cross-lagged panel (N = 459). Après vérification de l'invariance de la mesure (égalité des

factor loadings) entre garçons et filles, nous avons construit un modèle en contraignant les factor loadings, les covariances entre les variables latentes et entre les variables observées à l'égalité entre les garçons et les filles, à chaque temps de mesure. Les associations directes et totales entre l'exposition et le comportement ont ensuite été rapportées selon le sexe.

Résultats

Une augmentation du score de troubles du comportement externalisés à l'âge de 2 ans a été suggérée avec une exposition prénatale aux solvants (score standardisé : 0,28 (IC95% = -0,01, 0,57) pour une exposition occasionnelle et 0,23 (-0,05, 0,51) pour une exposition régulière). Ces effets directs ont disparu à l'âge de 6 ans et sont diminués à l'âge de 12 ans (score standardisé : 0,16 (IC95% = -0,11, 0,43) pour une exposition occasionnelle et 0,20 (-0,04, 0,45) pour une exposition régulière). Un effet total sur les troubles du comportement internalisés (comprenant l'effet direct de l'exposition et l'effet médié par les variables latentes de comportement à l'âge de 6 et/ou 2 ans) a été suggéré à l'âge de 6 et 12 ans pour une exposition occasionnelle (score standardisé : 0,37 (IC95% = 0,06, 0,68) et 0,27 (-0,08, 0,62) respectivement).

Les résultats du modèle avec des charges factorielles et des covariances contraintes à l'égalité entre les garçons et les filles ont mis en évidence que les associations entre l'exposition régulière et occasionnelle aux solvants pendant la grossesse et les troubles du comportement externalisés étaient observées uniquement à l'âge de 2 ans pour les garçons, et à chaque temps de mesure pour les filles, avec une intensité plus marquée à l'âge de 6 et 12 ans (effet total pour l'exposition occasionnelle et régulière respectivement : à l'âge de 2 ans, 0,26, IC95% = (-0,16, 0,68) et 0,18, IC95% = (-0,25, 0,60) ; à l'âge de 6 ans, 0,23, IC95% = (-0,21, 0,68) et 0,44, IC95% = (0,00, 0,88) ; et à l'âge de 12 ans, 0,45, IC95% = (0,06, 0,83) et 0,40, IC95% = (0,03, 0,76)). De plus, l'association entre l'exposition occasionnelle aux solvants pendant la grossesse et les troubles du comportement internalisés a été observée uniquement chez les filles à l'âge de 6 ans (effet total : pour les garçons, 0,11, IC95% = (-0,27, 0,49) et pour les filles, 0,56, IC95% = (0,06, 1,06)), et était faible et similaire à l'âge de 12 ans pour les garçons et les filles.

Conclusion

Les résultats suggèrent des troubles du comportement externalisés plus élevés à l'âge de 2 ans, associé à la fois à une exposition occasionnelle et régulière aux solvants pendant la grossesse. À 6 et 12 ans, des schémas distincts ont été observés chez les garçons et les filles. Chez les garçons, cette relation a disparu, tandis que chez les filles, elle s'est renforcée pour une exposition occasionnelle et régulière. Nous avons observé un niveau plus élevé de troubles du comportement internalisés chez les filles à l'âge de 6 ans, associé à une exposition occasionnelle aux solvants pendant la grossesse, tant par des voies directes que totales (directes et indirectes). À l'âge de 12 ans, cette relation était atténuée, chez les filles et les garçons, et semblait être principalement influencée par des voies indirectes, suggérant un impact potentiellement durable de l'exposition prénatale aux solvants sur les troubles du comportement internalisés de l'enfant.

Le fait que l'association entre l'exposition prénatale aux solvants et les troubles du comportement externalisés n'ait pas été observée à 6 et 12 ans chez les garçons pourrait s'expliquer par des mécanismes de compensation possibles et/ou des expériences socioculturelles qui ont pu

réduire les troubles du comportement externalisés chez les garçons spécifiquement tout au long de l'enfance.

Le fait que l'exposition ait été autodéclarée dans notre étude constitue une limitation majeure. Aucune information n'était disponible sur les conditions de travail (par exemple, si l'espace était ventilé) et le comportement individuel (par exemple, la protection de l'équipement) lié à l'utilisation de ces produits, bien que tous ces paramètres puissent atténuer l'intensité de l'exposition.

L'exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse pourrait avoir un impact sur les troubles du comportement externalisés et internalisés de l'enfant, soit par un effet direct, soit par un effet médiatisé pendant l'enfance, et ces effets semblent persister jusqu'à l'adolescence précoce.

5.2.2 Article

Original Research Article

Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and child behavior from early childhood to adolescence

Hélène Tillaut¹, Nathalie Costet¹, Christine Monfort¹, Rémi Béranger², Ronan Garlantézec², Florence Rouget², Sylvaine Cordier¹, Dave Saint-Amour³, Cécile Chevrier¹

¹ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

² Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

³ Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

Corresponding author :

Hélène Tillaut

Institut de recherche en santé environnement et travail (Irset) – UMR_S Inserm 1085

Postal address: 9 avenue du Prof. Léon Bernard 35000 RENNES

E-mail address: helene.tillaut@univ-rennes.fr

Conflicts of Interest: The authors declare they have nothing to disclose.

Funding: The PELAGIE cohort has been funded (since its inception) by Inserm, the French Ministries of Health (2003-2004), Labor (2002-2003), and Research (ATC 2003-2004), the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS, 2002-2006), the National Agency for Research (ANR, 2005-2008, 2010-2012, 2015-2019), the French Agency for Environmental Health Safety (Afsset/ANSES, 2007-2009, 2009-2012, 2019-2023), the French Agency for Drug Safety (2013-2017), the Fondation de France (2014-2017, 2015-2018, 2017-2020, 2019-2021, 2021-2024), the French Ministry of Ecology (PNRPE 2014-2016), the Research Institute of Public Health (IResP 2011-2014), and the following European programs: Hi-WATE (2007-2009), ENRIECO (2008-2010), and OBERON (2019-2023), REMEDIA (2020-2024). This research is part of a PhD project funded by the French network of doctoral programs and coordinated by EHESP French School of Public Health.

Data sharing: The PELAGIE cohort data comply with European regulation on the protection of personal data (25/05/2018). This regulation is based on a logic of compliance and increased responsibility of actors accessing the data. In addition, the cohort study complies with the French "Informatique et liberté" law (Law No. 78-17, January 1978, 2018). Access to data is thus possible with the agreement of the cohort principal investigators (Cécile Chevrier, Charline Warembourg) and on condition that the actors demonstrate respect for these European and French principles of personal data protection, to strengthen the rights of individuals. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Author contributions

Hélène Tillaut: Conceptualization, Formal analysis, Data curation, Writing - original draft. **Nathalie**

Costet: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Writing - review & editing. **Christine**

Monfort: Data curation, Investigation, Writing - review & editing. **Rémi Béranger:** Data curation,

48 Investigation, Writing - review & editing. **Ronan Garlantézec**: Investigation, Writing - review &
49 editing. **Florence Rouget**: Investigation, Writing - review & editing. **Sylvaine Cordier**: Supervision,
50 Writing - review & editing. **Dave Saint-Amour**: Conceptualization, Supervision, Writing - original
51 draft, Writing - review & editing. **Cécile Chevrier**: Conceptualization, Supervision, Writing - original
52 draft, Writing - review & editing.

53

Abstract

Background: Solvents are used in formulating an extensive range of products for professional use. Animal and human studies suggest that in utero solvent exposure may affect neurodevelopment. Our objective was to assess the association between occupational exposure to solvents during pregnancy and child behavior aged 2-12 years.

Methods: The French mother-child cohort PELAGIE (2002-2006) included 3,421 women recruited in early pregnancy. Occupational exposure to solvents was self-reported. Child behavior was assessed by parents, using items from the Child Behavior Checklist and the Preschool Social Behavior Questionnaire at age 2, and (for 459 children) the Strengths and Difficulties Questionnaire at ages 6 and 12. A cross-lagged structural equation modeling approach was used to assess direct and indirect associations between exposure and child behavior at different ages.

Results: At age 2, an increased externalizing behavior score was suggested with prenatal exposure to solvents (mean change in standardized score (95%CI): 0.28 (-0.01, 0.57) for occasional exposure and 0.23 (-0.05, 0.51) for regular exposure). At ages 6 and 12, distinct sex-specific patterns were observed: among boys, the association with externalizing behavior disappeared, while among girls, it was reinforced for both occasional and regular exposure (total effect at age 12: 0.45 (0.06,0.83) and 0.40 (0.03, 0.76), respectively). For both sexes, occasional exposure may be associated with internalizing behavior (including direct and mediated effects) at ages 6 and 12 (total effect at age 6: 0.37 (0.06, 0.68) and at age 12: 0.27 (-0.08, 0.62)).

Conclusion: Occupational exposure to solvents during pregnancy may impact child externalizing and internalizing behaviors through either direct or cumulative effects during childhood; these associations may persist until early adolescence, especially among girls.

Keywords: Solvents, Prenatal exposure, Occupational exposure, Behavior, Neurodevelopment

Introduction

Organic solvents are substances capable of dissolving, diluting or dispersing other substances. They are used across many industries – in paints, varnishes, lacquers, adhesives and glues, as well as in degreasing and cleaning agents and in the production of dyes, polymers, plastics, textiles, printing inks, agricultural products, and pharmaceuticals. Since 70% of pregnant women in France reported working during pregnancy in 2010 (Blondel et Kermarrec 2011), the issue of occupational exposure to organic solvents during pregnancy is certainly a salient one.

Organic solvents fall into three main groups: oxygenated (alcohols, ketones, esters and glycol ethers), hydrocarbons or petroleum (whether aromatic, such as toluene or benzene, aliphatic, such as cyclohexane, or paraffinic), and halogenated compounds (most of which are chlorinated). Solvents such as toluene, benzene, xylene (Ghantous et Danielsson 1986), and tetrachloroethylene (Brown Dzubow et al. 2009) have been shown, thanks to their lipophilic characteristics, to cross the placental barrier and reach the fetus. Organic solvents have been identified as potential developmental neurotoxicants (P Grandjean et Landrigan 2006) with neurobehavioral effects (Philippe Grandjean et Landrigan 2014). Since the 1980s, animal data have suggested the possible neurodevelopmental toxicity of certain solvents, such as some low-molecular-weight glycol ethers (Nelson et al. 1981; 1984), toluene (Bowen et Hannigan 2006; Burry et al. 2003), white spirit (Ulla Hass et al. 1995; U. Hass et al. 1999; 2001) and trichloroethylene (Blossom et al. 2017). The relationships between prenatal occupational exposure to organic solvents and neurodevelopment (Julvez et Grandjean 2009) have been explored in a few epidemiological studies. Because of the heterogeneity of the studies identified (different outcomes: behavior, cognitive, language and neuromotor functioning, vision; different age of children and measure of exposure), and in some, modest sample sizes, the results remain inconsistent (Eskenazi et al. 1988; Christine Till, Koren, et Rovet 2001; C. Till et al. 2001; Christine Till et al. 2005; Laslo-Baker et al. 2004; Ratzon et al. 2004; Perrin et al. 2007).

Former studies in the PELAGIE (*Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance*) mother-child cohort's large population-based sample with prospectively-assessed exposure have highlighted neurodevelopmental issues in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. Results have shown that occupational exposure to solvents during pregnancy was associated with a higher incidence of externalizing behaviors at age 2 (Pelé et al. 2013), though this was attenuated at age 6 (Costet et al. 2018). It was also associated with lower cognitive abilities (Béranger et al. 2017) and inhibitory capacity (Reilhac et al. 2020; Binter et al. 2019) in children aged 6, especially with prenatal exposure to some glycol ethers. In view of these associations, our objective was to assess the association between occupational exposure to solvents during pregnancy and internalizing and externalizing behaviors throughout

childhood until pre-adolescence, using a longitudinal approach at three time points: 2, 6 and 12 years old.

Methods

Study population

The PELAGIE mother-child cohort included 3,421 pregnant women from Brittany, France in 2002–2006. Women were recruited at their first prenatal visit (before the 19th week of gestation) and 3,323 women gave birth to live-born singletons. At age 2, 1,506 (45.3%) families participated in the 2-year follow-up; of these, 947 (28.5%) and 625 (18.8%) participated in the 6-year and 12-year follow-up, respectively. 50 of these 625 women had declared that they did not work during pregnancy, and were thus excluded from the present study.

At inclusion and when their children were 2, 6 and 12 years of age, mothers completed a self-administered questionnaire at home which asked about their family, social and demographic characteristics as well as the child's health. At birth, hospitals had provided information about the pregnancy and pregnancy outcome. For our study, children born before the 35th week of gestation (n=4) or with a genetic or chromosomal disease (n=1) or who had suffered severe head trauma during childhood (n=1) were excluded. Another eight children treated on a regular or prolonged basis with tranquilizers, anti-depressant or psychostimulant neuroleptic drugs were also excluded. Ultimately, 561 children were eligible. The sample selection flow chart is shown in Figure S1 in the Supplemental Material.

Individuals participating in this study provided their written informed consent. The Advisory Committee on Information Processing in Health Research (CCTIRS 2015: No. 15.326bis), the Committee for the Protection of Persons (CPP 2015: No. 15/23-985) and the French data protection authority (CNIL 2002 and 2007: No. 902076, 2015: No. 915420) approved this study.

Child behavior assessment

Child behavior was reported by parents using standardized psychometric questionnaires. At age 2, items derived from the Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, Edelbrock, et Howell 1987; Boyle et al. 1987) and the Preschool Social Behavior Questionnaire (PSBQ) (Tremblay et al. 1992) were used and broken down into four different subscales: attention deficit/hyperactivity (6 items), aggression, opposition, and emotionality (3 items each). See Table S1 in the Supplemental Material for details.

At 6 and 12 years old, parents assessed their children's behavior using the French version of the

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Shojaei et al. 2009; R. Goodman et al. 2000). The SDQ asks about 25 items (divided into five scales of five items each). In this study we used four scales, generating scores for emotional symptoms, conduct problems, hyperactivity-inattention, and peer problems. A higher score indicates a higher level of problems. The parent-reported French SDQ versions have been shown to accurately measure psychopathological symptoms in young people (especially in cases of externalizing troubles)(Capron, Thérond, et Duyme 2007). For all items of the CBCL, PSBQ and SDQ questionnaires, respondents use a 3-point Likert scale to indicate the extent to which each attribute applies to their child.

At age 2, no score was calculated where any item within a subscale was missing, and 40 children were then excluded from the analyses. At ages 6 and 12, no score was calculated where three (or more) SDQ items were missing within a scale, and six children were thus excluded from the analyses. Where just one or two items were missing, the corresponding subscale score was proportionally extrapolated from the available items (n=45).

Exposure assessment

At inclusion, women were asked to report whether they were occupationally using, producing, or exposed to one of 11 groups of products known to contain organic solvents (paints, strippers, varnishes, dyes, inks, glues, gasoline, grease remover, detergents and cleaning agents, textile treatment agents, and cosmetics) according to a 3-level scale (never, occasionally, regularly). Women reporting regular exposure to at least one group of products were considered “regularly exposed”; women reporting occasional exposure to at least one group of products were considered “occasionally exposed” and those reporting no exposure to any of these groups of products were classified as “not exposed” (Garlantezec et al. 2009). 26 women were excluded because of missing data on their occupational solvents’ exposure status, and another 30 were excluded because they had changed jobs during pregnancy.

Potential confounding factors selection

Potential covariates were identified a priori, based on existing literature on prenatal and perinatal factors capable of impacting mental health and behavior (such as maternal stress and anxiety (Banaschewski et al. 2017; Latimer et al. 2012; Thapar et Cooper 2016); smoking, drug or alcohol consumption during pregnancy(Liu, Chen, et Lewis 2011; Banaschewski et al. 2017; Latimer et al. 2012; Thapar et Cooper 2016; Kim et al. 2020; Millichap 2008); maternal pre-pregnancy body mass index(Kim et al. 2020); hypertensive disorders during pregnancy; preeclampsia and other pregnancy

complications(Latimer et al. 2012; Kim et al. 2020; Millichap 2008); exposure to environmental chemicals(Liu, Chen, et Lewis 2011; Banaschewski et al. 2017; Thapar et Cooper 2016) and low birth weight and prematurity(Banaschewski et al. 2017; Latimer et al. 2012; Thapar et Cooper 2016; Millichap 2008)). A refined selection was made using a directed acyclic graph (DAG) approach (see Figure S2 in the Supplemental Material). Covariates were obtained from the PELAGIE questionnaires completed at inclusion (in early pregnancy), at birth and at the child's 2nd birthday. Because breastfeeding is known to influence child mental health, it was considered a potential confounder. When the child reached 2 years of age, mother-child interaction was assessed, using a score totaled from five items collected at the 2-year follow-up on activities shared with the child (singing, playing, reading, going for walk, playing physical games), which were coded from 1 to 5 (never or almost never, less than once a week, once or twice a week, 3–5 times a week, and every day or almost; see Table S2 in the Supplemental Material for details) (Pelé et al. 2013). Because both attachment and parental stimulation are factors associated with children's mental health and behavior (Claussen et al. 2022; Kiff, Lengua, et Zalewski 2011), this interaction score was also considered a potential confounder. The final adjustment set included: maternal age at delivery (in years), number of years in full-time education for mother (< 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), smoking status at inclusion (non-smoker, < 10 cig/day, ≥ 10 cig/day), child sex, breastfeeding duration (none, < 6 months, ≥ 6 months) and mother-child interactions at age 2 (continuous). Selected covariates had very few missing data (<1%) and were then imputed with the mode.

Statistical analysis

The multidimensional and longitudinal features of child behavior scores were addressed using a cross-lagged panel approach (Kearney, s. d.; Newsom 2015) within a structural equation modeling (SEM) framework, as had been done previously by Costet *et al.* (Costet et al. 2018). In the context of repeated measurements of latent variables, the cross-lagged panel models simultaneously estimate correlations between latent variables at a single time point, as well as the auto-regressive effects of each variable over time and cross-lagged paths between variables at different time points (Newsom 2015). First, latent variables representing both internalizing and externalizing behaviors were defined at ages 6 and 12, as suggested by Goodman *et al.* (A. Goodman, Lamping, et Ploubidis 2010) for the SDQ. The same rationale was applied at age 2 (Fig. 1), so that the internalizing behavior was defined at age 2 by the 'emotional symptoms' subscale, and by the 'emotional symptoms' and 'peer relationship problems' subscales at ages 6 and 12. At age 2, externalizing behavior was defined by the 'attention deficit/hyperactivity', 'aggression' and 'opposition' subscales, and by the 'hyperactivity/inattention' and 'conduct problems' subscales at ages 6 and 12. Covariance between the two latent variables at

each age was estimated. Second, we addressed the longitudinal feature via linear regression of each latent variable at ages 6 and 12, on the two latent variables at age 2 and 6 respectively (Fig. 1). We also allowed covariances between subscales at subsequent times, other than for the 'emotional symptoms' subscale between the ages of 2 and 6.

We used the coefficient-product method (Bollen 1987) to estimate the different types of effects of exposure at each point in time: both the direct effect of the exposure on each latent variable and its overall total effect – which is the sum of coefficient-products through every possible cross-lagged pathway. The direct effect represents the marginal association, at ages 6 and 12, between exposure and behavior, after adjusting for the associations at ages 2 and 6. The associations between exposure and behavior latent variables at ages 6 and 12 (total effects) were broken down into direct and indirect effects. The indirect effect at age 12 represents associations observed at age 12 that are due to the effect of exposure on behavior variables at previous ages (age 2 and 6) and correlations between behavior variables at ages 2 and 6, and ages 6 and 12, respectively.

First, a crude model representing the relations between latent behavior variables at ages 2, 6 and 12 was fitted (Fig. 1). All model parameters were estimated using a weighted least squares procedure (WLSM), which provides robust estimators and standard errors when the normality assumption is violated for observed variables (« Introduction to Structural Equation Modeling » 2019). Factor loadings, variances, covariances and regression coefficients were estimated with their 95% confidence intervals (95% CIs) and standardized for easier interpretation. A root mean square error of approximation (RMSEA) < 0.06, a comparative fit index (CFI) > 0.9, a Goodness-of-Fit statistic (GFI) > 0.9 and a standardized root mean square residual (SRMR) < 0.05 were considered to indicate good fit of the model (« Introduction to Structural Equation Modeling » 2019).

In a second phase, we included both the prenatal solvent exposure variable as a categorical variable, and the potential confounders. Both latent behavior variables at ages 2, 6 and age 12 were linearly regressed on exposure variable, behavior variables at previous age and covariates. The association between exposure and each latent behavioral variable is interpreted as the mean change in the latent score (expressed in number of standard deviations) for exposed (compared to unexposed) children.

To explore possible differential effects and associations between boys and girls, we tested the measurement invariance of the latent behavioral variables between boys and girls by comparing a restricted model (constrained to estimate equal factor loadings in both sexes) with the unrestricted model. The chi square change (and associated p-value) was used to state whether measurement models were equivalent. This was done for both the crude and the adjusted models. We then computed a model by constraining factor loadings, covariances between latent variables and between

those variables observed equally among boys and girls at each time point. Direct and total associations between exposure and behavior were then reported by sex.

Analyses were performed using R-4.0.2 software.(R Core Team 2019) The lavaan package was used for SEM analyses (Rosseel 2012).

Results

The characteristics of mother-child pairs are shown in Table 1, and mothers' jobs during pregnancy are described in Table 2. Table 3 presents the results for parent-reported outcomes both for the sample population as a whole, and for boys and girls separately. At each age, boys had higher median scores than girls on both the externalizing subscale ($p<0.001$) and the hyperactivity/inattention subscale ($p<0.001$). In terms of internalizing scores, no differences were seen between boys and girls. For externalizing scores at ages 2, 6 and 12, Cronbach's alpha (polychoric) was >0.8 . For internalizing scores, Cronbach's alpha (polychoric) was 0.61 at age 2, and 0.78 and 0.85 at ages 6 and 12 respectively (see Table S3 in the Supplemental Material for the coefficients for each subscale).

Regarding job types, teachers represented the highest proportion (17%) in the study population, followed by healthcare workers (nurses, midwives and medical x-ray technicians) (12%) and clerical and related workers (10%). Occupational exposure to solvents during pregnancy was declared by 229 women (49.9%). Of these, 88 (38.4%) reported occasional exposure and 141 (61.6%) reported regular exposure. Nurses and midwives represented the highest proportion of women regularly exposed to solvents (27%), followed by teachers (13%) and cleaners and helpers (11%). Teachers represented the highest proportion of occasionally exposed women (25%): see Table 3 for details. In terms of types of solvent products, women declared being exposed to cleaning products, with detergents most often observed (36.5% of women). This was followed by glues, mastics, resins and adhesives (19.2%) for occasional and regular use (see details in Table S4 in the Supplemental Materials). In comparison to the original cohort ($n=3,421$, see Table S5 in Supplemental Material), women included in this study ($n=459$) were better educated (77% with >12 years of schooling, vs. 60% for those not included ($n=2962$), $p<0.001$), and older (mean age (SD) 31.1 (3.9) vs. 29.9 (4.3), $p<0.001$). The externalizing behavior scores of the children at age 2 tended to be lower among the included than the non-included population (see Table S6 in the Supplemental Material). The distribution of prenatal occupational exposure to solvents across the included and non-included population was similar ($p=0.9$) although we observed more nurses, midwives and x-ray technicians and teachers, and fewer cleaners and helpers in the study sample, compared to the non-included (see Table S5 in the Supplemental Material).

The crude structural equation model of relationships between behavior subscales and latent behavior variables (factor loadings λ) is shown in Table 4 and Figure 1. At age 2, externalizing behavior was determined mainly by the attention deficit/hyperactivity score (factor loadings $\lambda = 0.69$). At ages 6 and 12, externalizing behavior was determined mainly by conduct problems ($\lambda = 0.75$ and 0.81) and then by the hyperactivity score ($\lambda = 0.51$ and 0.60). The internalizing behavior latent variable, at ages 6 and 12, was related to both 'emotional' ($\lambda = 0.68$ and 0.62 , respectively) and 'peer relational' problems ($\lambda = 0.50$ and 0.54 , respectively).

For each behavior type, the latent variables were strongly associated between the ages 6 and 12 (mean change in standardized regression coefficients: 0.68 (95% CI = $0.46, 0.90$) for internalizing behavior, and 0.86 (95% CI = $0.68, 1.05$) for externalizing behavior) and between the ages 2 and 6, though with a lower magnitude (0.37 (95% CI = $0.24, 0.50$) for internalizing behavior and 0.50 (95% CI = $0.36, 0.63$) for externalizing behavior respectively). Adjustment of the model for covariates and exposure variable did not modify these structural relations. Indeed, after adjustment, we found similar factor loadings (see Table S7 in the Supplemental Material) and associations between behavioral latent variables at ages 2, 6 and 12 (Table S8 in the Supplemental Material).

At age 2, externalizing behavior scores were slightly higher among children whose mothers reported occasional and regular occupational exposure to organic solvents during pregnancy (mean change in standardized score respectively, 0.28 , 95% CI = $-0.01, 0.57$ and 0.23 , 95% CI = $-0.05, 0.51$) than among unexposed mothers. No association was observed between exposure and the internalizing behavior score at age 2.

At age 6, an association between occasional prenatal exposure and higher internalizing behavior appeared (0.37 , 95% CI = $0.06, 0.68$); this was due mainly to marginal association, i.e. the direct effect (0.29 , 95% CI = $0.00, 0.58$). Association for regular exposure and internalizing behavior was also positive, though weaker. No association was observed between prenatal exposure and externalizing behavior at age 6.

At age 12, externalizing behavior scores were slightly higher among children whose mothers reported occasional and regular occupational exposure to organic solvents during pregnancy, compared to those of non-exposed mothers (respectively, 0.20 , 95% CI = $(-0.07, 0.48)$ and 0.19 , 95% CI = $(-0.08, 0.45)$), with evidence of a possible direct effect between exposure and behavior at 12 years of age (respectively, 0.16 , 95% CI = $-0.11, 0.43$ and 0.20 , 95% CI = $-0.04, 0.45$). A slight association between occasional prenatal exposure and internalizing behavior at age 12 was observed (0.27 , 95% CI = $-0.08, 0.62$) though without any evidence of direct effect. The fit statistics of the model were satisfactory (RMSEA = 0.017 , GFI = 0.999 , CFI = 0.99 , SRMR = 0.03).

The measurement invariance of the latent variables between boys and girls was not rejected for factor loadings in the crude or the adjusted models ($p=0.3$ and $p=0.18$, respectively). The results for the model with factor loadings and covariances constrained to equality between boys and girls (Table5) suggested that the associations between regular and occasional exposure to solvents during pregnancy and externalizing behavior was observed only at age 2 for boys, and at every time point for girls, with stronger magnitude at ages 6 and 12 (total pathway for occasional and regular exposure respectively: at age 2, 0.26, 95%CI= (-0.16,0.68) and 0.18, 95%CI= (-0.25, 0.60), at age 6, 0.23, 95%CI= (-0.21,0.68) and 0.44, 95%CI=(0.00, 0.88) and at age 12, 0.45, 95%CI= (0.06,0.83) and 0.40, 95%CI= (0.03, 0.76)). Moreover, the association between occasional exposure to solvents during pregnancy and internalizing behavior was observed only among girls at age 6 (total pathway: for boys, 0.11, 95%CI= (-0.27,0.49) and for girls, 0.56, 95%CI= (0.06, 1.06)), and was weak and similar at age 12 for both boys and girls.

Discussion

Our study aimed to assess the association between maternal occupational exposure to solvents during pregnancy, and child behavior throughout childhood (from 2 to 12 years). The results suggested a higher level of externalizing behavior at age 2 that was associated with both occasional and regular exposure to solvents during pregnancy. At ages 6 and 12, distinct patterns were observed for boys and girls. Among boys, this association disappeared, while among girls it was reinforced for both occasional and regular exposure. We observed a higher level of internalizing behavior in girls at age 6, associated with occasional exposure to solvents during pregnancy, for both direct and total (direct and indirect) pathways. At age 12, this was attenuated and seemed driven mostly by indirect pathways, suggesting a possible long-lasting impact of prenatal exposure to solvents on the child's internalizing behavior.

We note that the fact that the association with externalizing behavior was not observed at ages 6 and 12 among boys may be explained by possible compensatory mechanisms and/or sociocultural experiences that may have reduced externalized behavioral disorders across childhood among boys specifically. Research on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has until recently focused on boys and men (Hinshaw et al. 2022). Presentations in females are still underrepresented, and therefore less well-known. The list of symptoms associated with ADHD is biased toward male behaviors such as physical hyperactivity and risk-taking, whereas symptoms more associated with girls are excessive verbalization and subtle signs of impulsivity (Hinshaw et al. 2022). Girls are also less likely than boys to display disruptive behaviors, or at least, they do so later on – which delays detection of their disorder. Screening tools are mainly completed by parents and teachers, both of whom tend to systematically underreport symptoms presented by girls (Mowlem et al. 2019). These differences in behavior

measurement may have impacted the association between prenatal exposure and externalizing behavior.

The current study serves to extend previous findings from the PELAGIE mother-child cohort. The first study, conducted on the sample of the 1,278 mother-child pairs followed up at age 2, identified that prenatally-exposed children were more likely to show higher scores for attention deficit/hyperactivity and aggression at age 2 (Pelé et al. 2013). It identified an increase in scores for each level of occupational exposure (occasional and regular). The second study, conducted among the families at ages 2 and 6 (N=715), confirmed the earlier findings and also suggested a possible impact on behavior at age 6, though at a lower magnitude than at age 2 – and more pronounced among girls (Costet et al. 2018). This second study also suggested an association between occasional exposure and internalizing behavior at age 6.

Few epidemiological studies have examined the association between maternal occupational exposure to organic solvents during pregnancy and child behavior. The earliest of these (1988) was performed in the USA on 82 mother-child pairs, and did not identify any association between occupational solvent exposure (measured by hygienist) and child behavior at age 4, assessed by the Conners Parent Hyperactivity Rating Scale or Childhood Personality Scale-Revised (Eskenazi et al. 1988). In this study, women were mostly lab-workers, artists or art teachers, and were mostly exposed to hydrocarbons (41.5%) and halogenated (31.7%) solvents. Two Canadian case-control studies were performed on 61 (Christine Till, Koren, et Rovet 2001) and 64 (Laslo-Baker et al. 2004) mother-child pairs respectively. For both, higher internalizing and externalizing behavior scores were suggested among children aged 3 to 9 whose mothers had been occupationally exposed to solvents (Christine Till, Koren, et Rovet 2001; Laslo-Baker et al. 2004). In the first Canadian study by Till *et al.* (Christine Till, Koren, et Rovet 2001), child behavior was measured using the Child Behavior Checklist (CBCL), while the second, by Laslo-Baker *et al.*, also used CBCL as well as Conner's Rating Scale-Revised and the Behavioral Style Questionnaire, completed by the mother (Laslo-Baker et al. 2004). None of these studies explored the possible sex-specific effect (perhaps because of limited sample sizes). In both studies, occupational exposure to solvents was assessed through mother interview by physicians. In the study by Till *et al.* (Christine Till, Koren, et Rovet 2001), women were mostly lab (27%) or factory (18%) workers, or graphic designers (18%), and were mostly exposed to hydrocarbons (48%), halogenated (39%), alcohol (30%) or glycol (27%) solvents.

In our study sample, women reporting occasional occupational exposure were mostly teachers (25%) and those reporting regular exposure were mostly nurses, midwives and x-ray technicians (27%). Cleaning products and detergents were most often cited as product categories (36.5% of women – 16.3% and 20.2% for occasional and regular use, respectively) followed by glues, mastics, resins and

adhesives (19.2% - 11.7% and 7.5% for occasional and regular use, respectively). This reflects exposure mainly to oxygenated solvents, an aspect in which we differ from the previous studies cited above (Laslo-Baker et al. 2004; Christine Till, Koren, et Rovet 2001).

In our study, child behavior assessment at age 2 was performed using a questionnaire adapted from two different scales (CBCL and PSBQ) and used in several Canadian studies (Huijbregts et al. 2007; Romano et al. 2006), though not strictly validated. While internal consistency measured using Cronbach's alpha was fairly satisfactory for the hyperactivity / inattention and aggression subscales in our study, this was much less true of other subscales – especially the 'emotionality' subscale, built on just three items. This lack of consistency might have prevented us from identifying associations between prenatal exposure and internalizing behavior at age 2.

The fact that exposure was self-reported in our study is a major limitation. Even though we asked about types of products rather than chemical names as a way of increasing the response rate (Joffe 1992; VAN DER GULDEN et al. 1993; van der Gulden, Vogelzang, et Kolk 1993), our assessment collected only frequency (occasional or regular) of exposure, neglecting intensity. No information was available on working conditions (e.g. whether space was ventilated) or individual behavior (e.g. equipment protection) related to the use of these products, even though such parameters could mitigate intensity of exposure. The way women reported their frequency of exposure might also vary across jobs, as well as across individuals (Tielemans et al. 1999). For instance, we might suspect that the most anxious individuals may have overestimated their exposure frequency. And we cannot rule out the possibility that this could go some way to explaining the association observed between occupational prenatal exposure and higher internalizing behavior scores at 6 years – while this is not observed for regular exposure. One biomonitoring study is however noteworthy (Garlantézec et al. 2012): performed on a randomly-selected subsample (N=451) within the PELAGIE mother-child cohort, it reported associations between the presence of metabolites of glycol ethers and chlorinated solvents in maternal urine samples collected at inclusion, and the concomitant self-reported use of products containing solvents. Urine levels of 8 metabolites of glycol ethers (GE; family of oxygenated solvents) and two metabolites of chlorinated solvents (trichloroethanol (TCOH) and trichloroacetic acid (TCAA)) were measured in urine samples that women provided at the beginning of pregnancy. Three (ethoxyacetic acid – EAA, ethoxyethoxyacetic acid – EEAA, butoxyacetic acid – BAA) of the 8 GE metabolites and TCOH were found significantly more frequently in the urine of women who reported regular occupational exposure compared with unexposed women (OR [95%CI] =4.2 [1.5, 11.4]; 2.1 [1.2, 3.8] and $\beta=0.14$ $p=0.01$ for EAA, EEAA and BAA respectively) and detection rates increased with the frequency of self-reported exposure. Nurses presented with BAA and phenoxyacetic acid (PhAA) in their urine more often than all women working in all other occupations, geometric mean (GM) 0.15 vs 0.12 mg/L, $p=0.04$ and GM= 0.78 vs 0.41 mg/L, $p=0.07$ respectively), whereas methoxyethoxyacetic

acid (MEAA) was the most frequent among nursing aides (GM=0.24 vs 0.12 mg/L, $p=0.07$). Among cleaners, EAA and EEAA were the most frequently detected (OR=3.2 95%CI=[1.0, 10.2] and OR=2.1 [0.9, 5.0], respectively). The occupation of hairdresser was associated with urinary excretion of EAA, EEAA (respectively, OR=6.8 [1.7, 27.8]; OR=5.7 [1.6, 20.5]), BAA (GM=0.16 vs 0.12 mg/L, $p=0.07$) and PhAA (GM=1.17 vs 0.41 mg/L, $p=0.03$). Self-reported occupational exposure to paints was associated with EEAA detection (OR=2.7 [1.2, 6.4]). Exposure to strippers and to dyes or inks was also associated with EEAA (OR=4.1 [1.5, 11.4]; 2.9 [1.3, 6.4], respectively). Regular exposure at work to cleaning agents was associated with the presence of EAA (OR=3.3 [1.2, 8.5]), EEAA (OR=2.2 [1.2, 4.1]), BAA ($\beta=0.12$, $p=0.04$), TCAA (OR=2.7 [1.1, 4.5]) and TCOH (3.7 [1.5, 9.0]). Exposure to cosmetics was associated with a higher detection rate of EEAA (OR=4.4 [1.8, 10.7]), BAA ($\beta=0.21$, $p=0.04$) and PhAA ($\beta=0.67$, $p=0.03$). This suggests that the self-reported exposure assessment was of good quality (Garlantézec et al. 2012). Concerning the temporal issue, the exposure assessment was conducted at the beginning of pregnancy – and women did mention at the 2-year follow-up that they had not changed occupation or activities during pregnancy. We thus believe that our assessment is likely to represent exposure during the whole pregnancy – at least up until the women went on maternity leave. Lastly, products containing solvents are likely to also contain other chemicals suspected of developmental toxicity. The way our exposure categories were defined may include many job types, and thus a wide variety of other chemicals to which women are exposed. Nevertheless, exposure to organic solvents remains the common factor; we cannot however rule out the possibility that the jobs accounting for the highest proportion in each exposure category may also have other chemical exposures in common that could account for the association we found.

In conclusion, occupational exposure to solvents during pregnancy could impact externalizing and internalizing behavior in children from infancy to early adolescence, via either direct or mediated effects during childhood. These effects may persist until early adolescence, especially for girls. These findings are in accordance with the sparse literature available on younger children. Further studies, using biomarkers of exposure to solvents, and/or considering older children and adolescents, are needed to confirm those results.

Acknowledgments

We are grateful to the physicians and mid-wives and all the families who participated in the study (and continue to do so). We especially thank Véronique Villalon, and Isabelle Coiffec who contributed to the PELAGIE cohort in general. We also thank Luc Multigner, Research director at the Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset Inserm UMR 1085), Gina Muckle, Professor at the

457 School of Psychology, Faculty of Social Sciences, Laval University (Québec, Canada), and Fabienne
458 Pelé (Irset Inserm UMR 1085) for their involvement at the beginning of the study, their help and
459 advice. We particularly thank Jane Roffe for the English editing.

460

References

- Achenbach, Thomas M., Craig Edelbrock, et Catherine T. Howell. 1987. « Empirically Based Assessment of the Behavioral/Emotional Problems of 2- and 3- Year-Old Children ». *Journal of Abnormal Child Psychology* 15 (4): 629-50. <https://doi.org/10.1007/BF00917246>.
- Banaschewski, Tobias, Katja Becker, Manfred Döpfner, Martin Holtmann, Michael Rösler, et Marcel Romanos. 2017. « Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder ». *Deutsches Aerzteblatt Online*, mars. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0149>.
- Béranger, Rémi, Ronan Garlantézec, Gaïd Le Maner-Idrissi, Agnès Lacroix, Florence Rouget, Jessica Trowbridge, Charline Warembourg, et al. 2017. « Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Neurocognitive Abilities in 6-Year-Old Children: The PELAGIE Cohort Study ». *Environmental Health Perspectives* 125 (4): 684-90. <https://doi.org/10.1289/EHP39>.
- Binter, Anne-Claire, Elise Bannier, Grégory Simon, Dave Saint-Amour, Jean-Christophe Ferré, Christian Barillot, Christine Monfort, Sylvaine Cordier, Cécile Chevrier, et Fabienne Pelé. 2019. « Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Motor Inhibition Function Evaluated by Functional MRI at the Age of 10 to 12 Years in the PELAGIE Mother-Child Cohort ». *Environment International* 133 (décembre): 105163. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105163>.
- Blondel, B., et M. Kermarrec. 2011. « Enquête nationale périnatale 2010 - Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. »
- Blossom, Sarah J., Stepan B. Melnyk, Ming Li, William D. Wessinger, et Craig A. Cooney. 2017. « Inflammatory and Oxidative Stress-Related Effects Associated with Neurotoxicity Are Maintained after Exclusively Prenatal Trichloroethylene Exposure. » *Neurotoxicology* 59 (mars): 164-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.01.002>.
- Bollen, Kenneth A. 1987. « Total, Direct, and Indirect Effects in Structural Equation Models ». *Sociological Methodology* 17: 37-69. <https://doi.org/10.2307/271028>.
- Bowen, Scott E., et John H. Hannigan. 2006. « Developmental Toxicity of Prenatal Exposure to Toluene ». *The AAPS Journal* 8 (2): E419-24. <https://doi.org/10.1007/BF02854915>.
- Boyle, Michael H., David R. Offord, Hank G. Hofmann, Gary P. Catlin, John A. Byles, David T. Cadman, John W. Crawford, Paul S. Links, Naomi I. Rae-Grant, et Peter Szatmari. 1987. « Ontario Child Health Study: I. Methodology ». *Archives of General Psychiatry* 44 (9): 826-31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800210078012>.
- Brown Dzubow, Rebecca, Susan Makris, Cheryl Siegel Scott, et Stanley Barone. 2009. « Early Lifestage Exposure and Potential Developmental Susceptibility to Tetrachloroethylene ». *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20222>.
- Burby, Mark, Marina Guizzetti, Jan Oberdoerster, et Lucio G. Costa. 2003. « Developmental Neurotoxicity of Toluene: In Vivo and in Vitro Effects on Astroglial Cells. » *Developmental Neuroscience* 25 (1): 14-19. <https://doi.org/10.1159/000071463>.
- Capron, Christiane, Carine Thérond, et Michel Duyme. 2007. « Psychometric Properties of the French Version of the Self-Report and Teacher Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ». *European Journal of Psychological Assessment* 23 (2): 79-88. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.23.2.79>.
- Claussen, Angelika H., Joseph R. Holbrook, Helena J. Hutchins, Lara R. Robinson, Jeanette Bloomfield, Lu Meng, Rebecca H. Bitsko, et al. 2022. « All in the Family? A Systematic Review and Meta-Analysis of Parenting and Family Environment as Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children ». *Prevention Science*, avril. <https://doi.org/10.1007/s11121-022-01358-4>.
- Costet, Nathalie, Rémi Béranger, Ronan Garlantézec, Florence Rouget, Christine Monfort, Sylvaine Cordier, Fabienne Pelé, et Cécile Chevrier. 2018. « Occupational Exposure to Organic Solvents

- during Pregnancy and Childhood Behavior: Findings from the PELAGIE Birth Cohort (France, 2002–2013) ». *Environmental Health* 17 (1): 63. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0406-x>.
- Eskenazi, Brenda, Lynn Gaylord, Michael B. Bracken, et Debra Brown. 1988. « In Utero Exposure to Organic Solvents and Human Neurodevelopment ». *Developmental Medicine & Child Neurology* 30 (4): 492-501. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1988.tb04776.x>.
- Garlantezec, R, C Monfort, F Rouget, et S Cordier. 2009. « Maternal Occupational Exposure to Solvents and Congenital Malformations: A Prospective Study in the General Population ». *Occupational and Environmental Medicine* 66 (7): 456-63. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.041772>.
- Garlantézec, Ronan, Luc Multigner, Laurence Labat, Nathalie Bonvallot, Juha Pulkkinen, Brigitte Dananché, Christine Monfort, Florence Rouget, et Sylvaine Cordier. 2012. « Urinary Biomarkers of Exposure to Glycol Ethers and Chlorinated Solvents during Pregnancy: Determinants of Exposure and Comparison with Indirect Methods of Exposure Assessment ». *Occupational and Environmental Medicine* 69 (1): 62-70. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.062315>.
- Ghantous, H., et B. R. Danielsson. 1986. « Placental Transfer and Distribution of Toluene, Xylene and Benzene, and Their Metabolites during Gestation in Mice ». *Biological Research in Pregnancy and Perinatology* 7 (3): 98-105.
- Goodman, Anna, Donna L. Lamping, et George B. Ploubidis. 2010. « When to Use Broader Internalising and Externalising Subscales Instead of the Hypothesised Five Subscales on the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Data from British Parents, Teachers and Children ». *Journal of Abnormal Child Psychology* 38 (8): 1179-91. <https://doi.org/10.1007/s10802-010-9434-x>.
- Goodman, Robert, Tamsin Ford, Helen Simmons, Rebecca Gatward, et Howart Meltzer. 2000. « Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to Screen for Child Psychiatric Disorders in a Community Sample ». *British Journal of Psychiatry* 177 (6): 534-39. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.534>.
- Grandjean, P, et Pj Landrigan. 2006. « Developmental Neurotoxicity of Industrial Chemicals ». *The Lancet* 368 (9553): 2167-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69665-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69665-7).
- Grandjean, Philippe, et Philip J Landrigan. 2014. « Neurobehavioural Effects of Developmental Toxicity ». *The Lancet Neurology* 13 (3): 330-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3).
- Gulden, J. W. J. van der, P. F. J. Vogelzang, et J. J. Kolk. 1993. « RE: "VALIDITY OF EXPOSURE DATA DERIVED FROM A STRUCTURED QUESTIONNAIRE" ». *American Journal of Epidemiology* 138 (5): 350-51. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116865>.
- Hass, U., O. Ladefoged, H. R. Lam, G. Ostergaard, S. P. Lund, et L. Sinonsen. 2001. « Behavioural Effects in Rats after Prenatal Exposure to Dearomatized White Spirit. » *Pharmacology & Toxicology* 89 (4): 201-7. <https://doi.org/10.1111/j.0901-9928.2001.890410.x>.
- Hass, U., S. P. Lund, K. S. Hougaard, et L. Simonsen. 1999. « Developmental Neurotoxicity after Toluene Inhalation Exposure in Rats. » *Neurotoxicology and Teratology* 21 (4): 349-57. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(99\)00013-6](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(99)00013-6).
- Hass, Ulla, Søren Peter Lund, Leif Simonsen, et A. Schaich Fries. 1995. « Effects of Prenatal Exposure to Xylene on Postnatal Development and Behavior in Rats ». *Neurotoxicology and Teratology* 17 (3): 341-49. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(94\)00093-S](https://doi.org/10.1016/0892-0362(94)00093-S).
- Hinshaw, Stephen P., Phuc T. Nguyen, Sinclair M. O'Grady, et Emily A. Rosenthal. 2022. « Annual Research Review: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Girls and Women: Underrepresentation, Longitudinal Processes, and Key Directions ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 63 (4): 484-96. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13480>.
- Huijbregts, Stephan C. J., Jean R. Séguin, Mark Zoccolillo, Michel Boivin, et Richard E. Tremblay. 2007. « Associations of Maternal Prenatal Smoking with Early Childhood Physical Aggression,

- Hyperactivity-Impulsivity, and Their Co-Occurrence ». *Journal of Abnormal Child Psychology* 35 (2): 203-15. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9073-4>.
- « Introduction to Structural Equation Modeling ». 2019. In *Structural Equation Modeling*, 1-32. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119422730.ch1>.
- Joffe, Michael. 1992. « Validity of Exposure Data Derived from a Structured Questionnaire ». *American Journal of Epidemiology* 135 (5): 564-70. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116323>.
- Julvez, Jordi, et Philippe Grandjean. 2009. « Neurodevelopmental Toxicity Risks Due to Occupational Exposure to Industrial Chemicals during Pregnancy ». *Industrial Health* 47 (5): 459-68. <https://doi.org/10.2486/indhealth.47.459>.
- Kearney, Michael W. s. d. « Cross-Lagged Panel Analysis ».
- Kiff, Cara J., Liliana J. Lengua, et Maureen Zalewski. 2011. « Nature and Nurturing: Parenting in the Context of Child Temperament ». *Clinical Child and Family Psychology Review* 14 (3): 251-301. <https://doi.org/10.1007/s10567-011-0093-4>.
- Kim, Jae Han, Jong Yeob Kim, Jinhee Lee, Gwang Hun Jeong, Eun Lee, San Lee, Keum Hwa Lee, et al. 2020. « Environmental Risk Factors, Protective Factors, and Peripheral Biomarkers for ADHD: An Umbrella Review ». *The Lancet Psychiatry* 7 (11): 955-70. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30312-6).
- Laslo-Baker, Dionne, Maru Barrera, Dafna Knittel-Keren, Eran Kozier, Jacob Wolpin, Sohail Khattak, Richard Hackman, Joanne Rovet, et Gideon Koren. 2004. « Child Neurodevelopmental Outcome and Maternal Occupational Exposure to Solvents ». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 158 (10): 956. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.10.956>.
- Latimer, K., P. Wilson, J. Kemp, L. Thompson, F. Sim, C. Gillberg, C. Puckering, et H. Minnis. 2012. « Disruptive Behaviour Disorders: A Systematic Review of Environmental Antenatal and Early Years Risk Factors: Risk Factors for Disruptive Behaviour Disorders ». *Child: Care, Health and Development* 38 (5): 611-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2012.01366.x>.
- Liu, J., X. Chen, et G. Lewis. 2011. « Childhood Internalizing Behaviour: Analysis and Implications. » *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 18 (10): 884-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2011.01743.x>.
- Millichap, J. Gordon. 2008. « Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder ». *Pediatrics* 121 (2): e358-65. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1332>.
- Mowlem, Florence, Jessica Agnew-Blais, Eric Taylor, et Philip Asherson. 2019. « Do Different Factors Influence Whether Girls versus Boys Meet ADHD Diagnostic Criteria? Sex Differences among Children with High ADHD Symptoms ». *Psychiatry Research* 272 (février): 765-73. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.128>.
- Nelson, B. K., W. S. Brightwell, J. R. Burg, et V. J. Massari. 1984. « Behavioral and Neurochemical Alterations in the Offspring of Rats after Maternal or Paternal Inhalation Exposure to the Industrial Solvent 2-Methoxyethanol. » *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 20 (2): 269-79. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90254-5](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90254-5).
- Nelson, B. K., W. S. Brightwell, J. V. Setzer, B. J. Taylor, R. W. Hornung, et T. L. O'Donohue. 1981. « Ethoxyethanol Behavioral Teratology in Rats. » *Neurotoxicology* 2 (2): 231-49.
- Newsom, Jason T. 2015. *Longitudinal structural equation modeling: a comprehensive introduction*. Multivariate applications series. New York: Routledge, Taylor and Francis Group.
- Pelé, Fabienne, Gina Muckle, Nathalie Costet, Ronan Garlantézec, Christine Monfort, Luc Multigner, Florence Rouget, et Sylvaine Cordier. 2013. « Occupational Solvent Exposure during Pregnancy and Child Behaviour at Age 2 ». *Occupational and Environmental Medicine* 70 (2): 114-19. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100892>.

- Perrin, Mary C., Mark G. Opler, Susan Harlap, Jill Harkavy-Friedman, Karine Kleinhaus, Daniella Nahon, Shmuel Fennig, Ezra S. Susser, et Dolores Malaspina. 2007. « Tetrachloroethylene Exposure and Risk of Schizophrenia: Offspring of Dry Cleaners in a Population Birth Cohort, Preliminary Findings. » *Schizophrenia Research* 90 (1-3): 251-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.024>.
- R Core Team. 2019. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Ratzon, Navah Z., Asher Ornoy, Asher Pardo, Margolin Rachel, et Maureen Hatch. 2004. « Developmental Evaluation of Children Born to Mothers Occupationally Exposed to Waste Anesthetic Gases ». *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 70 (7): 476-82. <https://doi.org/10.1002/bdra.20044>.
- Reilhac, Astrid, Ronan Garlantézec, Agnès Lacroix, Florence Rouget, Charline Warembourg, Christine Monfort, Florent Le Gléau, Sylvaine Cordier, Jean-François Viel, et Cécile Chevrier. 2020. « Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Response Inhibition in 6-Year-Old Children: The PELAGIE Cohort Study ». *Environmental Research* 181 (février): 108950. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108950>.
- Romano, Elisa, Richard E. Tremblay, Abdeljelil Farhat, et Sylvana Côté. 2006. « Development and Prediction of Hyperactive Symptoms From 2 to 7 Years in a Population-Based Sample ». *Pediatrics* 117 (6): 2101-10. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0651>.
- Rosseel, Yves. 2012. « Lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling ». *Journal of Statistical Software* 48 (mai): 1-36. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>.
- Shojaei, Taraneh, Ashley Wazana, Isabelle Pitrou, et Viviane Kovess. 2009. « The Strengths and Difficulties Questionnaire: Validation Study in French School-Aged Children and Cross-Cultural Comparisons ». *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 44 (9): 740-47. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0489-8>.
- Thapar, Anita, et Miriam Cooper. 2016. « Attention Deficit Hyperactivity Disorder. » *Lancet (London, England)* 387 (10024): 1240-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X).
- Tielemans, E., D. Heederik, A. Burdorf, R. Vermeulen, H. Veulemans, H. Kromhout, et K. Hartog. 1999. « Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods ». *Occupational and Environmental Medicine* 56 (3): 145-51.
- Till, C., C. A. Westall, J. F. Rovet, et G. Koren. 2001. « Effects of Maternal Occupational Exposure to Organic Solvents on Offspring Visual Functioning: A Prospective Controlled Study. » *Teratology* 64 (3): 134-41. <https://doi.org/10.1002/tera.1056>.
- Till, Christine, Gideon Koren, et Joanne F Rovet. 2001. « Prenatal Exposure to Organic Solvents and Child Neurobehavioral Performance ». *Neurotoxicology and Teratology* 23 (3): 235-45. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(01\)00141-6](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(01)00141-6).
- Till, Christine, Carol A. Westall, Gideon Koren, Irena Nulman, et Joanne F. Rovet. 2005. « Vision Abnormalities in Young Children Exposed Prenatally to Organic Solvents. » *Neurotoxicology* 26 (4): 599-613. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.05.011>.
- Tremblay, R. E., F. Vitaro, C. Gagnon, C. Piché, et N. Royer. 1992. « A Prosocial Scale for the Preschool Behaviour Questionnaire: Concurrent and Predictive Correlates ». *International Journal of Behavioral Development* 15 (2): 227-45. <https://doi.org/10.1177/016502549201500204>.
- VAN DER GULDEN, J W J, I W JANSEN, A L M VERBEEK, et J J KOLK. 1993. « Repeatability of Self-Reported Data on Occupational Exposure to Particular Compounds ». *International Journal of Epidemiology* 22 (2): 284-87. <https://doi.org/10.1093/ije/22.2.284>.

652 Table 1. Characteristics of the study population (PELAGIE mother-child cohort, France, N=459)

	N	Mean (SD) or N (%)
Mother's characteristics at inclusion		
Age	459	31.1 (3.9)
Education (years)	458	
< 12		41 (9.0)
12		64 (14.0)
≥12		353 (77.1)
BMI (kg/m²)	458	
<18.5		27 (5.9)
18.5 - < 25		363 (79.3)
25 - < 30		50 (10.9)
30 or more		18 (3.9)
Tobacco status	456	
Non or former smoker		367 (80.5)
< 10 cig/day		70 (15.4)
10 cig/day		19 (4.2)
Parity	459	
Nulliparous		186 (40.5)
Multiparous		273 (59.5)
Exposure to solvents	459	
None		230 (50.1)
Occasional		88 (19.2)
Regular		141 (30.7)
Child's characteristics		
Birth weight	458	3449.6 (458.2)
Gestational age	458	39.6 (1.2)
Gender	459	
Boys		236 (51.4)
Girls		223 (48.6)
Breastfeeding	459	
None		125 (27.2)
<6 months		221 (48.1)
≥ 6 months		113 (24.6)

653

654 Table 2. Distribution of maternal occupations during pregnancy in the PELAGIE mother-child cohort

Job titles	Exposure to solvents		N (%)	
	No N=230	Occasional N=88	Regular N=141	Total N=459
Scientific, technical workers				
Medical, dental, veterinarians, pharmacists	18 (9.3)	5 (6.8)	8 (5.8)	31 (7.7)
Nurses, midwives, medical x-ray technicians	4 (2.1)	7 (9.6)	37 (26.6)	48 (11.9)
Architects, engineers and related technicians	12 (6.2)	4 (5.5)	1 (0.7)	17 (4.2)
Statisticians, mathematicians, system analysts	11 (5.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	12 (3.0)
Teachers	33 (17.1)	18 (24.7)	18 (12.9)	69 (17.0)
Social workers	4 (2.1)	5 (6.8)	1 (0.7)	10 (2.5)
Chemists, biologists and related workers	4 (2.1)	3 (4.1)	10 (7.2)	17 (4.2)
Jurists, journalists and related workers	29 (15.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	31 (7.7)
Other professional and technical workers	6 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.2)	9 (2.2)
Managerial workers	5 (2.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	6 (1.5)
Clerical and related workers	31 (16.1)	3 (4.1)	6 (4.3)	40 (9.9)
Sales workers and commercial				
Technical saleswomen, commercial travelers	6 (3.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	7 (1.7)
Saleswomen, shop assistants	10 (5.2)	6 (8.2)	10 (7.2)	26 (6.4)
Other sales workers	6 (3.1)	1 (1.4)	4 (2.9)	11 (2.7)
Service workers				
Cleaners and helpers	2 (1.0)	1 (1.4)	15 (10.8)	18 (4.4)
Hairdressers, beauticians	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.6)	5 (1.2)
Nurses' aides	2 (1.0)	4 (5.5)	10 (7.2)	16 (4.0)
Other service workers	3 (1.6)	2 (2.7)	4 (2.9)	9 (2.2)
Agricultural workers	2 (1.0)	2 (2.7)	3 (2.2)	7 (1.7)
Industrial workers				
Textile workers	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Food and beverage processors	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Electronic or metal processors	2 (1.0)	1 (1.4)	3 (2.2)	6 (1.5)
Material handlers and related equipment operators	1 (0.5)	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
Other production workers	2 (1.0)	2 (2.7)	1 (0.7)	5 (1.2)
N-Miss	37	15	2	54

655

Table 3. Behavior scores at ages 2, 6 and 12 years (PELAGIE mother-child cohort, France, N=459)

Subscale	2 years (CBCL / PSBQ)				6 years (SDQ)				12 years (SDQ)			
	median (Q1, Q3)				median (Q1, Q3)				median (Q1, Q3)			
	Total (N=459)	Girls (N=223)	Boys (N=236)	p value ^a	Total (N=459)	Girls (N=223)	Boys (N=236)	p value ^a	Total (N=459)	Girls (N=223)	Boys (N=236)	p value ^a
Emotion ^{b,c}	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (1, 2)	0.7	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 4)	0.9	2 (1, 4)	3 (1, 4)	2 (1, 4)	0.1
Peer relationships ^c					1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.9	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.2
Internalizing^{b,d}	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (1, 2)	0.7	3 (1, 5)	3 (1, 5)	3 (1, 5)	0.9	3 (2, 6)	3 (2, 5)	3 (1, 6)	0.6
Hyperactivity/inattention ^{c,e}	5 (3, 6)	4 (3, 6)	5 (3, 7)	0.02	2 (1, 4)	2 (0, 3)	3 (1, 5)	< 0.001	2 (0, 4)	1 (0, 3)	3 (1, 5)	< 0.001
Aggression ^b	1 (0, 3)	1 (0, 3)	1 (0, 3)	0.02								
Opposition ^b	3 (2, 3)	3 (2, 3)	3 (2, 4)	0.7								
Conduct ^c					2 (1, 3)	1 (1, 2)	2 (1, 3)	< 0.001	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.005
Externalizing^d	8 (6, 11)	8 (6, 11)	9 (6, 12)	0.03	4 (2, 6)	3 (2, 5)	5 (3, 7)	< 0.001	3 (1, 6)	2 (1, 4)	4 (2, 7)	< 0.001

CBCL: Child behavior checklist, PSBQ: Preschool Social Behavior Questionnaire, SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire

^ap value of the Wilcoxon test comparing boys and girls; ^bCBCL/PSBQ: 3 items; ^cSDQ: 5 items; ^dSDQ: 5 items; ^eCBCL/PSBQ: 6 items

Table 4. Associations between occupational solvent exposure during pregnancy and child behavior at ages 2, 6 and 12 (PELAGIE mother-child cohort, France, N=459)

		2 years		6 years		12 years	
			Stand.coeff. ^a (95%CI)	Direct effect Stand.coeff. ^a (95%CI)	Total (direct + indirect effect) Stand.coeff. ^a (95%CI)	Direct effect Stand.coeff. ^a (95%CI)	Total (direct + indirect effect) Stand.coeff. ^a (95%CI)
Behavior score	Self-reported exposure	N					
Internalizing	None	230	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
	Occasional	88	0.14 (-0.09, 0.36)	0.29 (0.00, 0.59)	0.37 (0.06, 0.68)	0.02 (-0.33, 0.36)	0.27 (-0.08, 0.62)
	Regular	141	0.16 (-0.06, 0.38)	0.07 (-0.21, 0.35)	0.15 (-0.14, 0.44)	0.03 (-0.26, 0.33)	0.14 (-0.17, 0.46)
Externalizing	None	230	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
	Occasional	88	0.28 (-0.01, 0.57)	-0.04 (-0.31, 0.24)	0.09 (-0.20, 0.38)	0.16 (-0.11, 0.43)	0.20 (-0.07, 0.48)
	Regular	141	0.23 (-0.05, 0.51)	-0.11 (-0.36, 0.15)	-0.01 (-0.28, 0.26)	0.20 (-0.04, 0.45)	0.19 (-0.08, 0.45)

95% CI, 95% Confidence Interval; SEM: structural equation model; SD: standard deviation

^aSEM standardized regression coefficients, expressed in number of SD of the latent variable. Models were adjusted for sex, maternal education level, maternal age, breastfeeding duration, smoking during pregnancy, parity, and mother-child interaction score. Fit indices: Chi Square = 122.885, df = 109, p = 0.17; RMSEA = 0.034; GFI = 0.999; CFI = 0.990; SRMR = 0.030

Table 5. Associations between occupational solvent exposure during pregnancy and child behavior at ages 2, 6 and 12 for boys (N=236) and girls (N=223) (PELAGIE mother-child cohort, France)

			2 years	6 years		12 years	
				Direct effect	Total (direct + indirect) effect	Direct effect	Total (direct + indirect) effect
Behavior score	Self-reported exposure	N	Stand.coeff. ^a (95%CI)	Stand.coeff. ^a (95%CI)	Stand.coeff. ^a (95%CI)	Stand.coeff. ^a (95%CI)	Stand.coeff. ^a (95%CI)
Boys							
Internalizing	None	121	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
	Occasional	37	0.06 (-0.26, 0.38)	0.05 (-0.34, 0.43)	0.11 (-0.27, 0.49)	0.19 (-0.27, 0.65)	0.26 (-0.22, 0.73)
	Regular	78	0.26 (-0.03, 0.56)	0.04 (-0.34, 0.42)	0.16 (-0.23, 0.54)	-0.05 (-0.43, 0.33)	0.05 (-0.36, 0.46)
Externalizing	None	121	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
	Occasional	37	0.31 (-0.09, 0.72)	-0.20 (-0.59, 0.19)	-0.05 (-0.45, 0.36)	0.04 (-0.38, 0.46)	-0.01 (-0.43, 0.41)
	Regular	78	0.28 (-0.09, 0.65)	-0.36 (-0.70, -0.03)	-0.22 (-0.56, 0.12)	0.29 (-0.07, 0.66)	0.08 (-0.31, 0.47)
Girls							
Internalizing	None	109	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
	Occasional	51	0.21 (-0.09, 0.51)	0.47 (-0.01, 0.94)	0.56 (0.06, 1.06)	-0.11 (-0.63, 0.41)	0.29 (-0.21, 0.80)
	Regular	63	0.02 (-0.31, 0.36)	-0.07 (-0.52, 0.38)	-0.04 (-0.50, 0.41)	0.35 (-0.12, 0.83)	0.21 (-0.23, 0.65)
Externalizing	None	109	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
	Occasional	51	0.26 (-0.16, 0.68)	0.13 (-0.32, 0.58)	0.23 (-0.21, 0.68)	0.20 (-0.17, 0.56)	0.45 (0.06, 0.83)
	Regular	63	0.18 (-0.25, 0.60)	0.35 (-0.05, 0.74)	0.44 (0.00, 0.88)	0.20 (-0.18, 0.58)	0.40 (0.03, 0.76)

95% CI, 95% Confidence Interval; SEM: structural equation model; SD: standard deviation

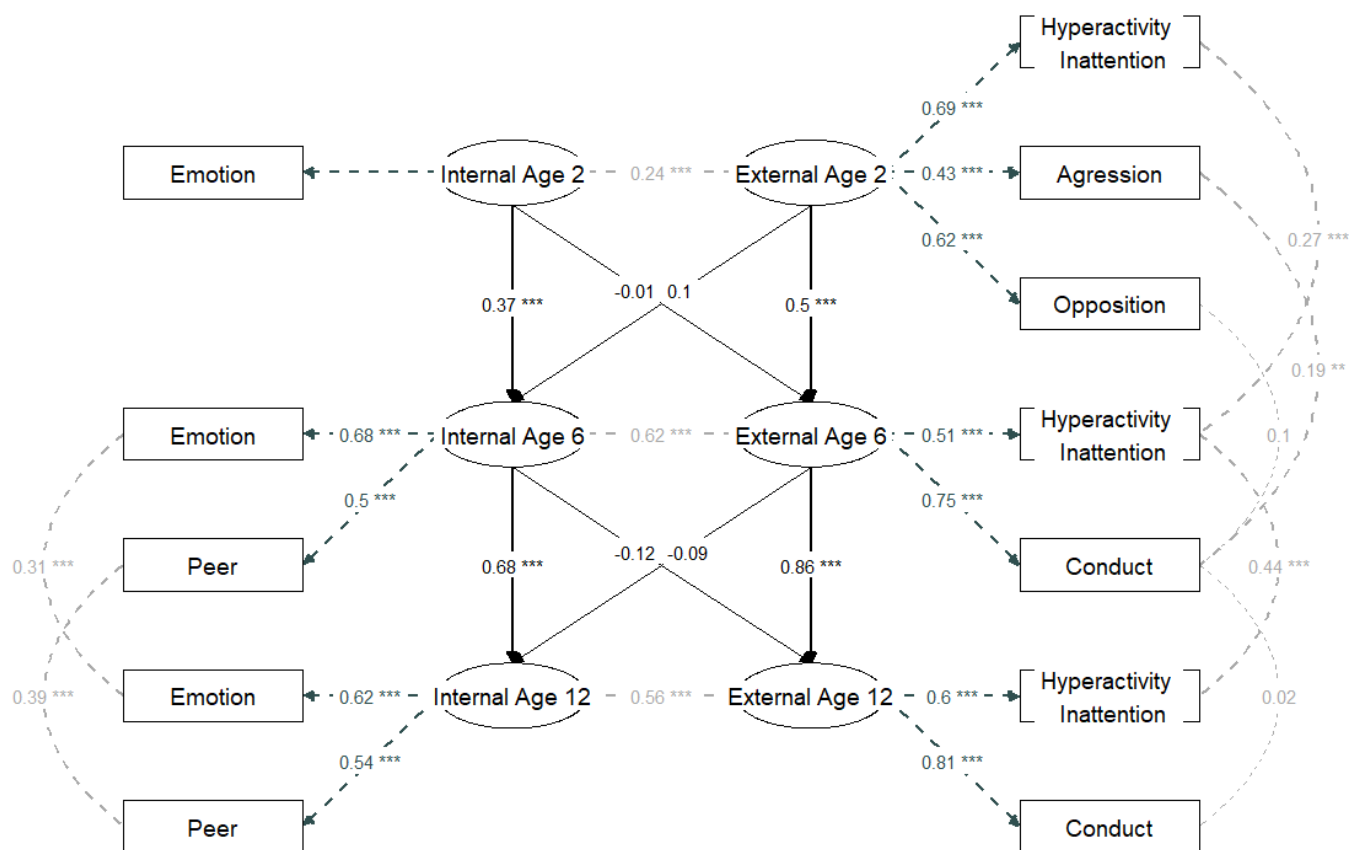
^aSEM standardized regression coefficients, expressed in number of SD of the latent variable.

Factor loadings, covariances between latent variables and between subscales at subsequent time point were constrained to equality between boys and girls.

Models were adjusted for maternal education level, maternal age, breastfeeding duration, smoking during pregnancy, parity, and mother-child interaction score. Fit indices:

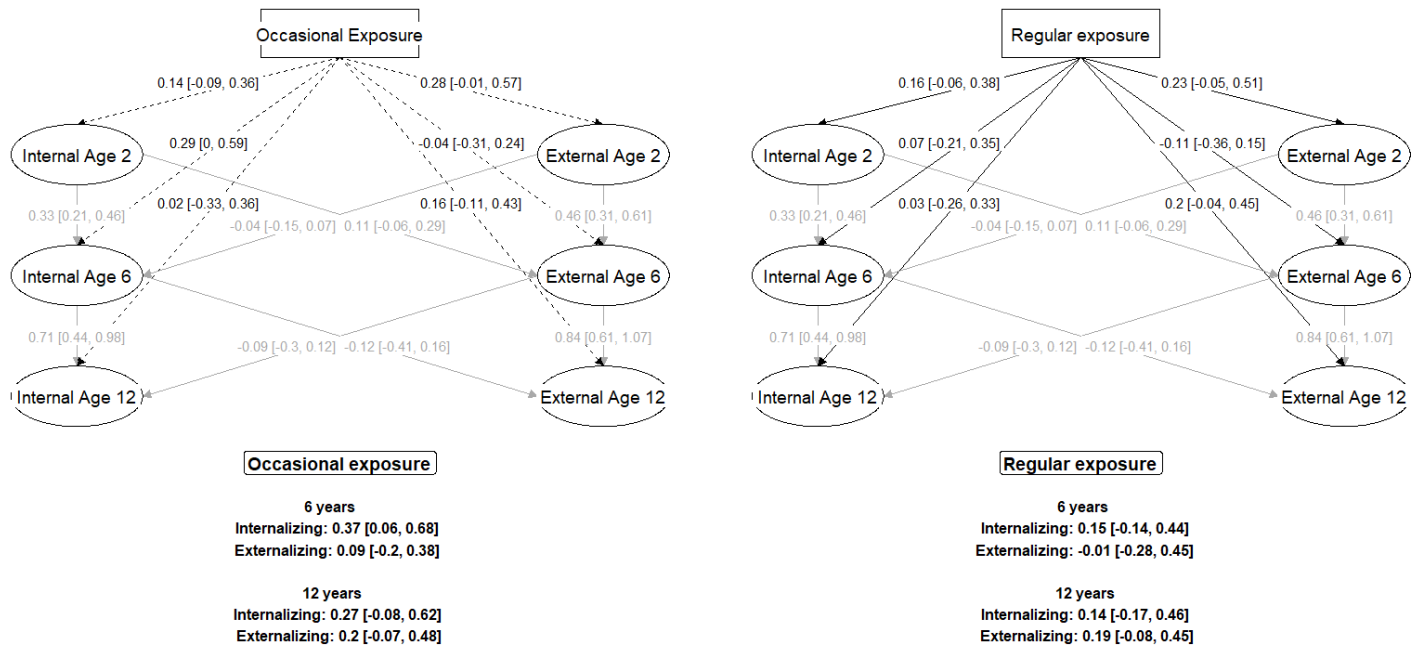
Chi Square = 205.525, df = 222, p = 0.78; RMSEA = 0.035; GFI = 0.999; CFI = 1.0; SRMR = 0.039

Figure 1. Crude model of behavioral latent variables at ages 2, 6 and 12 (PELAGIE mother-child cohort, France, N=459)



Abbreviations: Latent variables: Internal, internalizing behavior; External, externalizing behavior. Observed variables are scores from the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Preschool Social Behavior Questionnaire (PSBQ) at age 2 and from the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) at ages 6 and 12. At age 2: Emotion, "Emotional symptoms"; Hyperactivity/Inattention, "Attention deficit/hyperactivity"; "Aggression"; "Opposition". At ages 6 and 12: Emotion, "Emotional symptoms", Peer-relation, "Peer-relationship problems"; "Hyperactivity/Inattention"; Conduct, "Conduct problems". Arrows between latent variables and observed variables represent standardized factor loadings. Gray lines represent covariances between observed variables and between latent variables at the same time point. Arrows between latent variables at different ages represent auto-regressive effect. Arrows between different latent variables at subsequent time point represent cross-lagged-effects.

Figure 2. Associations of occasional and regular prenatal self-reported occupational exposure to solvents with behavior at ages 2, 6 and 12 (PELAGIE mother-child cohort, France, N=459) compared to non-exposure.



Latent variables: Internal, internalizing behavior; External, externalizing behavior. All regression coefficients were adjusted for sex, maternal education level, maternal age, breastfeeding duration, smoking during pregnancy, parity and mother-child interaction score at age 2. The direct effect of latent variables at a given age with prenatal exposure can be directly read for occasional exposure on the left and regular exposure on the right. The indirect associations of each latent variable at age 6 and 12 were derived by summing the associations along the two effects pointing to it via internal and external variables at age 2 and 6 (gray arrows). Each of these effects generates an association with exposure. The intensity of the association is given by multiplying all the regression coefficients along the respective effect. The total association, indicated under each latent variable at age 12, was obtained by summing the direct and indirect associations with exposure. Example of decomposition of the total association of occasional exposure to solvents with internalizing behavior at age 12: Direct association = 0.02; Indirect association via internalizing behavior variable at age 2 and 6 = $(0.14 \times 0.33 \times 0.71)$; via internalizing behavior variable at age 2 and externalizing at age 6 = $(0.14 \times -0.04 \times -0.12)$; via externalizing behavior variable at age 2 and 6 = $(0.28 \times 0.46 \times -0.12)$ and via externalizing behavior variable at age 2 and internalizing at age 6 = $(0.28 \times 0.11 \times 0.71)$; via internalizing behavior variable at age 6 = (0.29×0.71) ; via externalizing behavior variable at age 6 = (-0.04×-0.12) ; Indirect association = $(0.14 \times 0.33 \times 0.71) + (0.14 \times -0.04 \times -0.12) + (0.28 \times 0.46 \times -0.12) + (0.28 \times 0.11 \times 0.71) + (0.29 \times 0.71) + (-0.04 \times -0.12) = 0.25$. Total association = $0.02 + 0.25 = 0.27$.

5.2.3 Matériel supplémentaire

Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and child behavior from early childhood to adolescence

Hélène Tillaut¹, Nathalie Costet¹, Christine Monfort¹, Ronan Garlantézec², Florence Rouget², Sylvaine Cordier¹, Dave Saint-Amour³, Cécile Chevrier¹

¹ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

² Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

³ Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

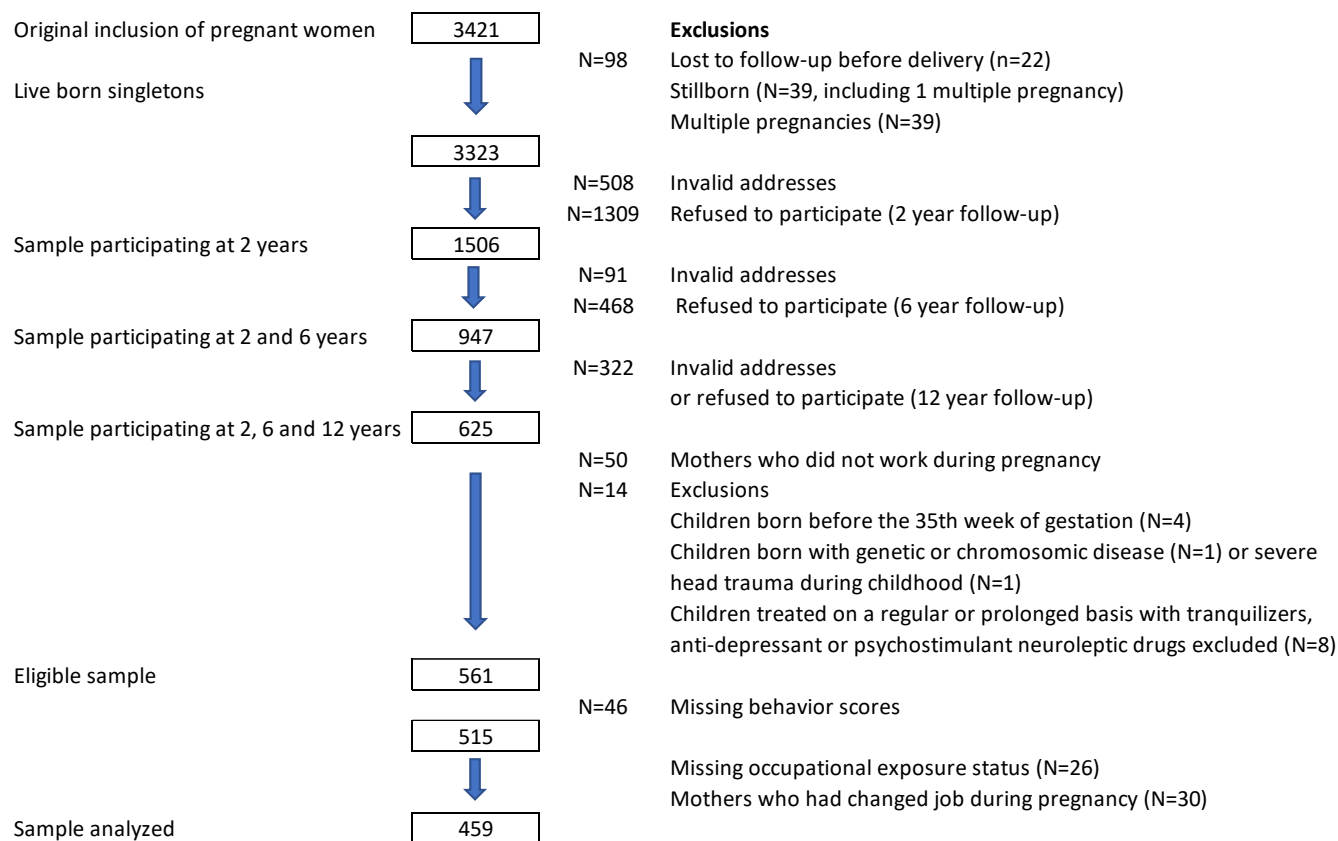


Figure S1. Flow chart of sample selection (PELAGIE mother-child cohort, N=459)

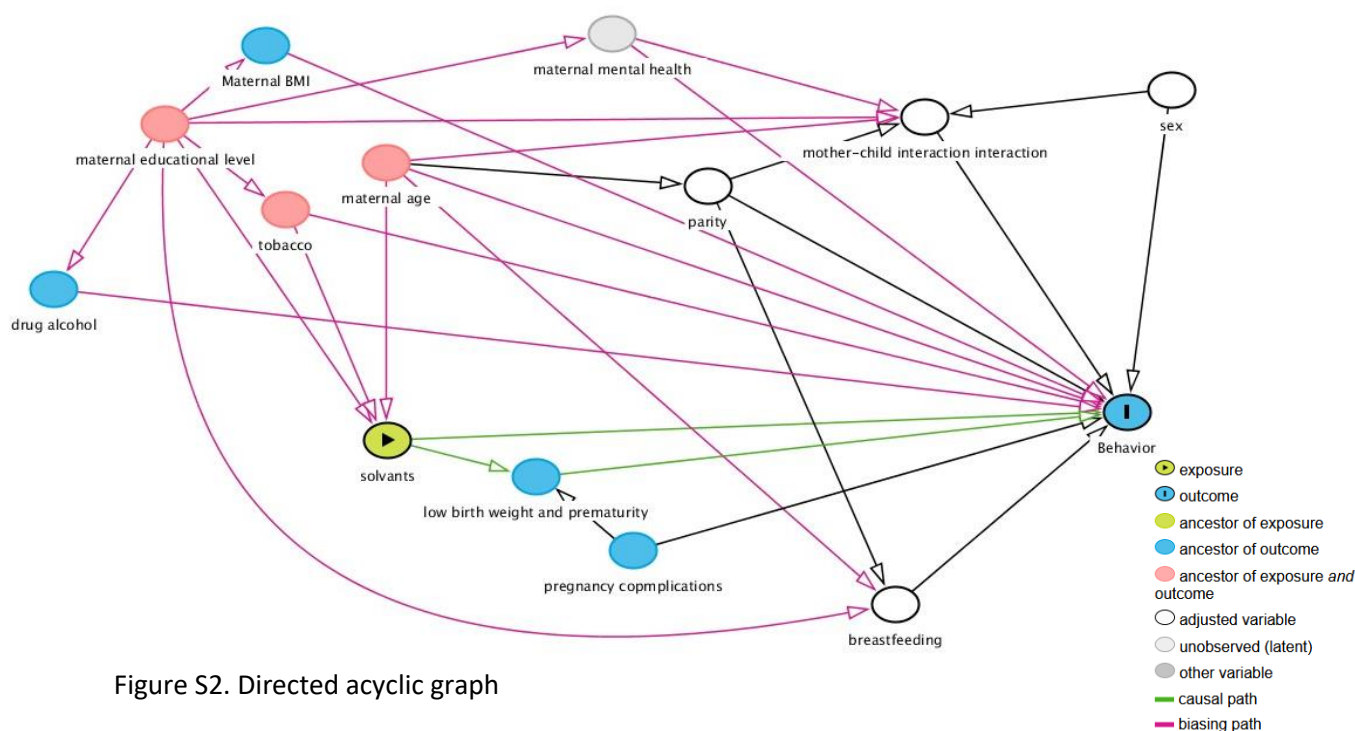


Table S1. Items used to assess the child behavior at age 2 in the PELAGIE cohort study, France, 2002-2013.

“During the last 3 months, would you say that your child”	Corresponding subscales
Was easily distracted, had trouble sticking to any activity Couldn't concentrate or hold his/her attention for a long period Was inattentive Couldn't sit still, was restless or hyperactive Fidgeted Had difficulty awaiting for his/her turn in games	Attention deficit /hyperactivity items (0 – 12 points)
Got into fight Physically attacked others Hit, bit, kicked others	Aggression items (0 – 6 points)
Was defiant or refused to comply with adults' request or rules Didn't seem to feel guilty after misbehaving Punishment didn't change his/her behavior	Opposition items (0 – 6 points)
Seemed to be unhappy or sad Was too fearful or anxious Was worried	Emotionality items (0 – 6 points)
Helped someone who was injured Comforted a crying or an upset child (friend, brother or sister) Helped another child (friend, brother or sister) who felt unwell	Prosocial items (0 – 6 points)

Score for each item were obtained from a 3-points Likert scale (0 = never, 1 = sometimes, 2 = often).

Subscale scores were obtained by summing the score obtained for the corresponding items.

Table S2. Items used to assess the mother-child interaction at age 2 in the PELAGIE mother-child cohort.

Items	Score range
Do you sing with your child?	1 - 5
Do you read stories or show pictures in a book to your child?	1 - 5
Do you play with games at home with your child?	1 - 5
Do you take your child for walks?	1 - 5
Do you have physical games with your child?	1 - 5

Based on Pelé, Fabienne, Gina Muckle, Nathalie Costet, Ronan Garlantézec, Christine Monfort, Luc Multigner, Florence Rouget, et Sylvaine Cordier. « Occupational Solvent Exposure during Pregnancy and Child Behaviour at Age 2 ». Occupational and Environmental Medicine 70, n° 2 (février 2013): 114-19.

<https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100892>.

Score for each item were obtained from a 5-points Likert scale (1 = never or almost never, 2 = less than once a week, 3 = once or twice a week, 4 = 3-5 times a week, 5 = every day or almost). Internal consistency was 0.74 for mother-child interaction.

Table S3. Internal consistency for subscales (Cronbach alpha)

CBCL-QLBC 2 years		SDQ 6 years		SDQ 12 years	
CBCL-QLBC / SDQ	α Cronbach	α Cronbach (polychoric)	α Cronbach	α Cronbach (polychoric)	α Cronbach (polychoric)
Emotion			0.60 ^a	0.70 ^a	0.71 ^a
Peer			0.56 ^a	0.77 ^a	0.70 ^a
Internalizing	0.49 ^b	0.61 ^b	0.67 ^c	0.78 ^c	0.75 ^c
Agression	0.76 ^b	0.63 ^b			
Opposition	0.54 ^b	0.65 ^b			
Conduct			0.51 ^a	0.70 ^a	0.59 ^a
Hyperactivity	0.73 ^d	0.78 ^d	0.73 ^a	0.81 ^a	0.77 ^a
Externalizing	0.78 ^c	0.83 ^c	0.74 ^c	0.83 ^c	0.79 ^c
Prosocial			0.60 ^a	0.74 ^a	0.69 ^a

^a 5 items, ^b 3 items, ^c 10 items, ^d 6 items

Table S4. Groups of products related to occupational exposure to solvents (N= 459) in the PELAGIE mother-child cohort.

Self-reported occupational tasks ^a	Group of occupational exposure		
	Occasional (N=88)	Regular (N=141)	Total (N=459)
Paints, lacquer			453
Occasional	10 (11.4%)	15 (11.1%)	25 (5.5%)
Regular	0 (0.0%)	11 (8.1%)	11 (2.4%)
Stripper			449
Occasional	7 (8.0%)	10 (7.6%)	17 (3.8%)
Regular	0 (0.0%)	8 (6.1%)	8 (1.8%)
Inks, dyes			450
Occasional	14 (16.3%)	10 (7.5%)	24 (5.3%)
Regular	0 (0.0%)	22 (16.4%)	22 (4.9%)
Glues, mastics, resins, adhesives			453
Occasional	34 (38.6%)	19 (14.1%)	53 (11.7%)
Regular	0 (0.0%)	34 (25.2%)	34 (7.5%)
Varnish (wood)			451
Occasional	1 (1.2%)	7 (5.2%)	8 (1.8%)
Regular	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Wood processing products			452
Occasional	3 (3.4%)	5 (3.7%)	8 (1.8%)
Regular	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.4%)
Cleaning products, detergents			455
Occasional	56 (63.6%)	18 (13.1%)	74 (16.3%)
Regular	0 (0.0%)	92 (67.2%)	92 (20.2%)
Diluent, grease remover			445
Occasional	7 (8.2%)	17 (13.1%)	24 (5.4%)
Regular	0 (0.0%)	17 (13.1%)	17 (3.8%)
Fuel, gasoline			451
Occasional	8 (9.2%)	6 (4.5%)	14 (3.1%)
Regular	0 (0.0%)	6 (4.5%)	6 (1.3%)
Textile treatment agents			449
Occasional	1 (1.1%)	2 (1.5%)	3 (0.7%)
Regular	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.2%)
Cosmetics			451
Occasional	0 (0.0%)	12 (9.0%)	12 (2.7%)
Regular	0 (0.0%)	8 (6.0%)	8 (1.8%)

^a Reading mode: column %, non-exposure is not presented.

Table S5. Characteristics of samples across the PELAGIE mother-child cohort follow-ups

2 years														6 years				12 years			
MATERNAL CHARACTERISTICS	Total (N=3421)	Not included (N=1915)	Included (N=1506)	p value	Not included (N=2474)	Included (N=947)	p value	Not included (N=2796)	Included (N=625)	p value	Not included (N=2962)	Included (N=459)	p value								
Mother's age				< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001								
Mean (SD)	30.1 (4.3)	29.8 (4.3)	30.4 (4.2)		29.8 (4.3)	30.8 (4.1)		29.9 (4.3)	31.0 (4.0)		29.9 (4.3)	31.1 (3.9)									
Mother's education				< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001								
N-Miss	8	4	4		7	1		7	1		7	1									
< 12 years	648 (19.0%)	427 (22.3%)	221 (14.7%)		524 (21.2%)	124 (13.1%)		586 (21.0%)	62 (9.9%)		607 (20.5%)	41 (9.0%)									
12 years	635 (18.6%)	357 (18.7%)	278 (18.5%)		473 (19.2%)	162 (17.1%)		534 (19.1%)	101 (16.2%)		571 (19.3%)	64 (14.0%)									
> 12 years	2130 (62.4%)	1127 (59.0%)	1003 (66.8%)		1470 (59.6%)	660 (69.8%)		1669 (59.8%)	461 (73.9%)		1777 (60.1%)	353 (77.1%)									
BMI group				0.218			0.343			0.55			0.121								
N-Miss	26	21	5		24	2		24	2		25	1									
<18.5 kg/m²	257 (7.6%)	159 (8.4%)	98 (6.5%)		195 (8.0%)	62 (6.6%)		215 (7.8%)	42 (6.7%)		230 (7.8%)	27 (5.9%)									
18.5kg/m² - < 25kg/m²	2540 (74.8%)	1401 (74.0%)	1139 (75.9%)		1819 (74.2%)	721 (76.3%)		2060 (74.3%)	480 (77.0%)		2177 (74.1%)	363 (79.3%)									
25kg/m² - < 30kg/m²	432 (12.7%)	239 (12.6%)	193 (12.9%)		310 (12.7%)	122 (12.9%)		358 (12.9%)	74 (11.9%)		382 (13.0%)	50 (10.9%)									
30kg/m² or more	166 (4.9%)	95 (5.0%)	71 (4.7%)		126 (5.1%)	40 (4.2%)		139 (5.0%)	27 (4.3%)		148 (5.0%)	18 (3.9%)									
Parity				0.121			0.006			0.007			0.051								
N-Miss	12	4	8		11	1		11	1		12	0									
0	1521 (44.6%)	875 (45.8%)	646 (43.1%)		1135 (46.1%)	386 (40.8%)		1273 (45.7%)	248 (39.7%)		1335 (45.3%)	186 (40.5%)									
≥1	1888 (55.4%)	1036 (54.2%)	852 (56.9%)		1328 (53.9%)	560 (59.2%)		1512 (54.3%)	376 (60.3%)		1615 (54.7%)	273 (59.5%)									
Tobacco status				< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001								
N-Miss	37	22	15		29	8		31	6		34	3									
Non or former smoker	2434 (71.9%)	1305 (68.9%)	1129 (75.7%)		1702 (69.6%)	732 (78.0%)		1936 (70.0%)	498 (80.5%)		2067 (70.6%)	367 (80.5%)									
< 10 cig/day	626 (18.5%)	375 (19.8%)	251 (16.8%)		483 (19.8%)	143 (15.2%)		539 (19.5%)	87 (14.1%)		556 (19.0%)	70 (15.4%)									
10 cig/day	324 (9.6%)	213 (11.3%)	111 (7.4%)		260 (10.6%)	64 (6.8%)		290 (10.5%)	34 (5.5%)		305 (10.4%)	19 (4.2%)									
Alcohol drinking				0.874			0.973			0.61			0.591								
N-Miss	43	27	16		33	10		38	5		40	3									
0	2873 (85.1%)	1611 (85.3%)	1262 (84.7%)		2074 (85.0%)	799 (85.3%)		2348 (85.1%)	525 (84.7%)		2483 (85.0%)	390 (85.5%)									
-1	440 (13.0%)	241 (12.8%)	199 (13.4%)		320 (13.1%)	120 (12.8%)		360 (13.1%)	80 (12.9%)		385 (13.2%)	55 (12.1%)									
-2	65 (1.9%)	36 (1.9%)	29 (1.9%)		47 (1.9%)	18 (1.9%)		50 (1.8%)	15 (2.4%)		54 (1.8%)	11 (2.4%)									
Job during pregnancy				< 0.001			< 0.001			0.004											
N-Miss	6	3	3		5	1		5	1		6	0									
No	386 (11.3%)	249 (13.0%)	137 (9.1%)		306 (12.4%)	80 (8.5%)		336 (12.0%)	50 (8.0%)		386 (13.1%)	0 (0.0%)									
Yes	3029 (88.7%)	1663 (87.0%)	1366 (90.9%)		2163 (87.6%)	866 (91.5%)		2455 (88.0%)	574 (92.0%)		2570 (86.9%)	459 (100.0%)									

MATERNAL CHARACTERISTICS	Total (N=3421)	0 (N=1915)	1 (N=1506)	p value	0 (N=2474)	1 (N=947)	p value	0 (N=2796)	1 (N=625)	p value	0 (N=2962)	1 (N=459)	p value
Job title				< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001
N-Miss	873	572	301		696	177		760	113		819	54	
Medical, dental, veterinarians, pharmacists	151 (5.9%)	56 (4.2%)	95 (7.9%)		86 (4.8%)	65 (8.4%)		107 (5.3%)	44 (8.6%)		120 (5.6%)	31 (7.7%)	
Nurses, midwives, medical x ray technicians	210 (8.2%)	100 (7.4%)	110 (9.1%)		128 (7.2%)	82 (10.6%)		149 (7.3%)	61 (11.9%)		162 (7.6%)	48 (11.9%)	
Nurses' aides	134 (5.3%)	77 (5.7%)	57 (4.7%)		96 (5.4%)	38 (4.9%)		110 (5.4%)	24 (4.7%)		118 (5.5%)	16 (4.0%)	
Architects, engineers and related technicians	77 (3.0%)	39 (2.9%)	38 (3.2%)		50 (2.8%)	27 (3.5%)		58 (2.8%)	19 (3.7%)		60 (2.8%)	17 (4.2%)	
Statisticians, mathematicians, system analysts	55 (2.2%)	21 (1.6%)	34 (2.8%)		33 (1.9%)	22 (2.9%)		40 (2.0%)	15 (2.9%)		43 (2.0%)	12 (3.0%)	
Teachers	320 (12.6%)	159 (11.8%)	161 (13.4%)		209 (11.8%)	111 (14.4%)		240 (11.8%)	80 (15.6%)		251 (11.7%)	69 (17.0%)	
Social workers	60 (2.4%)	34 (2.5%)	26 (2.2%)		41 (2.3%)	19 (2.5%)		48 (2.4%)	12 (2.3%)		50 (2.3%)	10 (2.5%)	
Chemists, biologists and related workers	85 (3.3%)	37 (2.8%)	48 (4.0%)		51 (2.9%)	34 (4.4%)		64 (3.1%)	21 (4.1%)		68 (3.2%)	17 (4.2%)	
Jurists, journalists and related workers	143 (5.6%)	72 (5.4%)	71 (5.9%)		94 (5.3%)	49 (6.4%)		108 (5.3%)	35 (6.8%)		112 (5.2%)	31 (7.7%)	
Other professional and technical workers	54 (2.1%)	34 (2.5%)	20 (1.7%)		41 (2.3%)	13 (1.7%)		44 (2.2%)	10 (2.0%)		45 (2.1%)	9 (2.2%)	
Managerial workers	47 (1.8%)	28 (2.1%)	19 (1.6%)		35 (2.0%)	12 (1.6%)		38 (1.9%)	9 (1.8%)		41 (1.9%)	6 (1.5%)	
Clerical and related workers	291 (11.4%)	169 (12.6%)	122 (10.1%)		216 (12.1%)	75 (9.7%)		240 (11.8%)	51 (10.0%)		251 (11.7%)	40 (9.9%)	
Technical saleswomen, commercial travellers	80 (3.1%)	44 (3.3%)	36 (3.0%)		63 (3.5%)	17 (2.2%)		71 (3.5%)	9 (1.8%)		73 (3.4%)	7 (1.7%)	
Saleswomen, shop assistants	195 (7.7%)	115 (8.6%)	80 (6.6%)		143 (8.0%)	52 (6.8%)		158 (7.8%)	37 (7.2%)		169 (7.9%)	26 (6.4%)	
Other sales workers	109 (4.3%)	57 (4.2%)	52 (4.3%)		82 (4.6%)	27 (3.5%)		95 (4.7%)	14 (2.7%)		98 (4.6%)	11 (2.7%)	
Cleaners and helpers	204 (8.0%)	113 (8.4%)	91 (7.6%)		160 (9.0%)	44 (5.7%)		178 (8.7%)	26 (5.1%)		186 (8.7%)	18 (4.4%)	
Hairdressers, beauticians	54 (2.1%)	36 (2.7%)	18 (1.5%)		46 (2.6%)	8 (1.0%)		49 (2.4%)	5 (1.0%)		49 (2.3%)	5 (1.2%)	
Other service workers	67 (2.6%)	43 (3.2%)	24 (2.0%)		51 (2.9%)	16 (2.1%)		58 (2.8%)	9 (1.8%)		58 (2.7%)	9 (2.2%)	
Agricultural workers	45 (1.8%)	26 (1.9%)	19 (1.6%)		33 (1.9%)	12 (1.6%)		37 (1.8%)	8 (1.6%)		38 (1.8%)	7 (1.7%)	
Textile workers	14 (0.5%)	7 (0.5%)	7 (0.6%)		9 (0.5%)	5 (0.6%)		12 (0.6%)	2 (0.4%)		13 (0.6%)	1 (0.2%)	
Food and beverage processors	33 (1.3%)	16 (1.2%)	17 (1.4%)		27 (1.5%)	6 (0.8%)		30 (1.5%)	3 (0.6%)		32 (1.5%)	1 (0.2%)	
Electronic or metal processors	33 (1.3%)	12 (0.9%)	21 (1.7%)		21 (1.2%)	12 (1.6%)		26 (1.3%)	7 (1.4%)		27 (1.3%)	6 (1.5%)	
Material handlers and related equipment operators	35 (1.4%)	18 (1.3%)	17 (1.4%)		26 (1.5%)	9 (1.2%)		31 (1.5%)	4 (0.8%)		32 (1.5%)	3 (0.7%)	
Other production workers	52 (2.0%)	30 (2.2%)	22 (1.8%)		37 (2.1%)	15 (1.9%)		45 (2.2%)	7 (1.4%)		47 (2.2%)	5 (1.2%)	

	2 years				6 years			12 years					
MATERNAL CHARACTERISTICS	Total (N=3421)	0 (N=1915)	1 (N=1506)	p value	0 (N=2474)	1 (N=947)	p value	0 (N=2796)	1 (N=625)	p value	0 (N=2962)	1 (N=459)	p value
Exposure to solvents				0.928			0.736			0.856			0.856
N-Miss	572	364	208		453	119		494	78		572	0	
No	1416 (49.7%)	776 (50.0%)	640 (49.3%)		1001 (49.5%)	415 (50.1%)		1139 (49.5%)	277 (50.6%)		1186 (49.6%)	230 (50.1%)	
Occasional	573 (20.1%)	310 (20.0%)	263 (20.3%)		414 (20.5%)	159 (19.2%)		467 (20.3%)	106 (19.4%)		485 (20.3%)	88 (19.2%)	
Regular	860 (30.2%)	465 (30.0%)	395 (30.4%)		606 (30.0%)	254 (30.7%)		696 (30.2%)	164 (30.0%)		719 (30.1%)	141 (30.7%)	
Exposure to oxygenated solvents				0.401			0.466			0.992			0.992
N-Miss	435	290	145		352	83		384	51		435	0	
No	2331 (78.1%)	1278 (78.6%)	1053 (77.4%)		1664 (78.4%)	666 (77.2%)		1883 (78.1%)	448 (78.0%)		1973 (78.1%)	358 (78.0%)	
Yes	655 (21.9%)	347 (21.1%)	308 (22.6%)		458 (21.6%)	197 (22.8%)		529 (21.9%)	126 (22.0%)		554 (21.9%)	101 (22.0%)	
Exposure to chlorinated solvents				0.191			0.265			0.992			0.856
N-Miss	440	291	149		355	85		387	53		439	1	
No	2887 (96.8%)	1579 (97.2%)	1308 (96.4%)		2057 (97.1%)	830 (96.3%)		2333 (96.8%)	554 (96.9%)		2444 (96.9%)	443 (96.7%)	
Yes	94 (3.2%)	45 (2.8%)	49 (3.6%)		62 (2.9%)	32 (3.7%)		76 (3.2%)	18 (3.1%)		79 (3.1%)	15 (3.3%)	
Exposure to petroleum solvents				0.663			0.371			0.039			0.103
N-Miss	438	288	150		352	86		384	54		437	1	
No	2672 (89.6%)	1461 (89.8%)	1211 (89.3%)		1894 (89.3%)	778 (90.4%)		2147 (89.0%)	525 (91.9%)		2253 (89.2%)	419 (91.5%)	
Yes	311 (10.4%)	166 (10.2%)	145 (10.7%)		228 (10.7%)	83 (9.6%)		265 (11.0%)	46 (8.1%)		272 (10.8%)	39 (8.5%)	

CHILD'S CHARACTERISTICS	Total (N=3460)	0 (N=1954)	1 (N=1506)	p value	0 (N=2513)	1 (N=947)	p value	0 (N=2835)	1 (N=625)	p value	0 (N=3001)	1 (N=459)	p value
Birth weight				< 0.001			< 0.001			<0.001			< 0.001
N-Miss	35	33	2		33	2		34	1		34	1	
Mean (SD)	3352 (557)	3306 (604)	3411 (484)		3326 (580)	3420 (485)		3336 (572)	3423 (474)		3337 (569)	3450 (458)	
Gestational age				< 0.001			< 0.001			<0.001			< 0.001
N-Miss	25	24	1		24	1		24	1		24	1	
Mean (SD)	39.2 (2.4)	38.9 (2.9)	39.4 (1.5)		39.1 (2.6)	39.4 (1.5)		39.1 (2.5)	39.4 (1.4)		39.1 (2.5)	39.6 (1.2)	
Range	17.0 - 42.0	17.0 - 42.0	26.0 - 42.0		17.0 - 42.0	26.0 - 42.0		17.0 - 42.0	31.0 - 42.0		17.0 - 42.0	35.0 - 42.0	
Prematurity ≤37 WG				< 0.001			0.006			0.024			0.001
N-Miss	78	74	4		74	4		76	2		76	2	
No	3220 (95.2%)	1767 (94.0%)	1453 (96.7%)		2307 (94.6%)	913 (96.8%)		2616 (94.8%)	604 (97.0%)		2774 (94.8%)	446 (97.6%)	
Yes	162 (4.8%)	113 (6.0%)	49 (3.3%)		132 (5.4%)	30 (3.2%)		143 (5.2%)	19 (3.0%)		151 (5.2%)	11 (2.4%)	
Gender				0.559			615			0.797			621
N-Miss	28	27	1		27	1		27	1		27	1	
Boys	1732 (50.5%)	964 (50.0%)	768 (51.0%)		1248 (50.2%)	484 (51.2%)		1420 (50.6%)	312 (50.0%)		1496 (50.3%)	236 (51.5%)	
Girls	1700 (49.5%)	963 (50.0%)	738 (49.0%)		1238 (49.8%)	462 (48.8%)		1388 (49.4%)	312 (50.0%)		1478 (49.7%)	222 (48.5%)	
Breastfeeding				0.86			0.094			< 0.001			< 0.001
N-Miss	1514	1487	27		1514	0		1514	0		1514	0	
None	675 (34.7%)	160 (34.3%)	515 (34.8%)		369 (36.9%)	306 (32.3%)		504 (38.2%)	171 (27.4%)		550 (37.0%)	125 (27.2%)	
<6 months	843 (43.3%)	200 (42.8%)	643 (43.5%)		421 (42.1%)	422 (44.6%)		551 (41.7%)	292 (46.7%)		622 (41.8%)	221 (48.1%)	
≥ 6 months	428 (22.0%)	107 (22.9%)	321 (21.7%)		209 (20.9%)	219 (23.1%)		266 (20.1%)	162 (25.9%)		315 (21.2%)	113 (24.6%)	

Table S6. Comparison of behavior of children participating at the 2 year, 6 year and 12 year follow-ups with those participating only at the 2 year follow-up

	2 years (CBCL / PSBQ)				6 years (SDQ)				12 years (SDQ)			
	Not included (N=3001)	Included (N=459)	Total (N=3460)	p value	Not included (N=3001)	Included (N=459)	Total (N=3460)	p value	Not included (N=3001)	Included (N=459)	Total (N=3460)	p value
Emotion^{b,c}								0.888				0.583
Missing					2045	0	2045		2255	0	2255	
Median					2	2	2		2	2	2	
Q1, Q3					1, 3	1, 3	1, 3		1, 4	1, 4	1, 4	
Range					0 - 10	0 - 10	0 - 10		0 - 10	0 - 10	0 - 10	
Peer relationships^c								0.02				0.671
Missing					2046	0	2046		2255	0	2255	
Median					1	1	1		1	1	1	
Q1, Q3					0, 2	0, 2	0, 2		0, 2	0, 2	0, 2	
Range					0 - 10	0 - 9	0 - 10		0 - 9	0 - 9	0 - 9	
Internalizing^{b,d}				0.934				0.239				0.7
Missing	1964	0	1964		2046	0	2046		2255	0	2255	
Median	1	1	1		3	3	3		3	3	3	
Q1, Q3	0, 2	0, 2	0, 2		2, 5	1, 5	2, 5		2, 6	2, 6	2, 6	
Range	0 - 6	0 - 5	0 - 6		0 - 14	0 - 15	0 - 15		0 - 16	0 - 15	0 - 16	
Hyperactivity^{c,e}				< 0.001				0.015				0.32
Missing	1965	0	1965		2045	0	2045		2257	0	2257	
Median	5	5	5		3	2	3		2	2	2	
Q1, Q3	3, 7	3, 6	3, 7		1, 5	1, 4	1, 4		0, 4	0, 4	0, 4	
Range	0 - 12	0 - 12	0 - 12		0 - 10	0 - 10	0 - 10		0 - 10	0 - 10	0 - 10	
Conduct^c								0.344				0.131
Missing					2045	0	2045		2256	0	2256	
Median					2	2	2		1	1	1	
Q1, Q3					1, 3	1, 3	1, 3		0, 2	0, 2	0, 2	
Range					0 - 9	0 - 8	0 - 9		0 - 10	0 - 8	0 - 10	
Aggression^b				0.002								
Missing	1969	0	1969									
Median	2	1	2									
Q1, Q3	0, 3	0, 3	0, 3									
Range	0 - 6	0 - 6	0 - 6									
Opposition^b				0.023								
Missing	1964	0	1964									
Median	3	3	3									
Q1, Q3	2, 4	2, 3	2, 4									
Range	0 - 6	0 - 6	0 - 6									
Externalizing^d				< 0.001				0.035				0.158
Missing	1965	0	1965		2045	0	2045		2257	0	2257	
Median	10	8	9		4	4	4		3	3	3	
Q1, Q3	7, 12	6, 11	6, 12		2, 7	2, 6	2, 7		1, 6	1, 6	1, 6	
Range	0 - 24	0 - 22	0 - 24		0 - 18	0 - 18	0 - 18		0 - 20	0 - 17	0 - 20	

CBCL: Child behavior checklist, PSBQ: Preschool Social Behavior Questionnaire, SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire

^ap value of the Wilcoxon test; ^bCBCL/PSBQ: 3 items; ^cSDQ: 5 items; ^dSDQ: 5 items; ^eCBCL/PSBQ: 6 items

Table S7. Structural Equation Modeling of behavior at ages 2, 6 and 12 in the PELAGIE mother-child cohort – Factor loadings for the latent variables and covariances between latent variables and between subscales at subsequent time point at ages 2, 6 and 12 (crude and adjusted models, N=459).

		Crude model		Adjusted model	
		Factor loadings		Factor loadings	
Latent variables	Observed variables	Stand. Estimate (95%CI)	% of variance explained by latent variable	Stand. Estimate (95%CI)	% of variance explained by latent variable
Age 2					
Internalizing behavior	Emotionality score	1 (1, 1)	1.00	1 (1, 1)	1.00
Externalizing behavior	Inattention / Hyperactivity score	0.69 (0.59, 0.8)	0.48	0.69 (0.59, 0.8)	0.48
	Agression score	0.43 (0.31, 0.54)	0.18	0.45 (0.34, 0.56)	0.20
	Opposition score	0.62 (0.52, 0.71)	0.38	0.59 (0.5, 0.68)	0.35
Age 6					
Internalizing behavior	Emotional symptoms score	0.68 (0.55, 0.81)	0.46	0.73 (0.61, 0.85)	0.53
	Peer-relationship problems score	0.5 (0.37, 0.62)	0.25	0.46 (0.35, 0.57)	0.21
Externalizing behavior	Inattention / Hyperactivity score	0.51 (0.41, 0.62)	0.26	0.58 (0.48, 0.68)	0.34
	Conduct problems score	0.75 (0.62, 0.87)	0.56	0.66 (0.56, 0.77)	0.44
Age 12					
Internalizing behavior	Emotional symptoms score	0.62 (0.45, 0.78)	0.38	0.62 (0.47, 0.76)	0.38
	Peer-relationship problems score	0.54 (0.41, 0.66)	0.29	0.54 (0.42, 0.65)	0.29
Externalizing behavior	Inattention / Hyperactivity score	0.6 (0.5, 0.7)	0.36	0.67 (0.58, 0.75)	0.44
	Conduct problems score	0.81 (0.69, 0.94)	0.66	0.73 (0.64, 0.83)	0.54

Abbreviations: 95% CI. 95% Confidence Interval; Stand. standardized

Adjusted SEM models were adjusted for maternal education level. maternal age. breastfeeding duration. smoking during pregnancy. parity. and mother-child interaction score, and sex for analyses for the total population. Fit indices crude models: Chi Square=34.059; df=37; p=0.61; RMSEA=0.043; GFI=0.991; CFI=0.964; SRMR=0.037; Fit indices adjusted model: Chi Square=122.885; df=109; p=0.17; RMSEA=0.034; GFI=0.999; CFI=0.99; SRMR=0.03.

Table S8. Covariances between latent variables at 2, 6 and 12 years (crude and adjusted models) for the total population (N=459)

				Crude model	Adjusted model
				Covariance	Covariance
Latent variable	Age	Latent variable	Age	Stand. Estimate (95%CI)	Stand. Estimate (95%CI)
Internalizing behavior	2	Externalizing behavior	2	0.24 (0.13, 0.36)	0.26 (0.15, 0.38)
Internalizing behavior	6	Externalizing behavior	6	0.62 (0.46, 0.79)	0.66 (0.48, 0.85)
Internalizing behavior	12	Externalizing behavior	12	0.56 (0.27, 0.86)	0.56 (0.26, 0.87)
Subscale	Age	Subscale	Age		
Inattention / Hyperactivity score	2	Inattention / Hyperactivity score	6	0.27 (0.16, 0.38)	0.24 (0.13, 0.36)
Inattention / Hyperactivity score	6	Inattention / Hyperactivity score	12	0.44 (0.34, 0.55)	0.4 (0.28, 0.52)
Agression score	2	Conduct problems score	6	0.19 (0.08, 0.31)	0.19 (0.08, 0.29)
Opposition score	2	Conduct problems score	6	0.1 (-0.06, 0.25)	0.14 (0, 0.27)
Conduct problems score	6	Conduct problems score	12	0.02 (-0.3, 0.34)	0.22 (0.06, 0.37)
Emotional symptoms	6	Emotional symptoms	12	0.31 (0.16, 0.46)	0.3 (0.13, 0.46)
Peer-relationship problems score	6	Peer-relationship problems score	12	0.39 (0.27, 0.51)	0.4 (0.28, 0.51)
Regressions					
				Crude model	Adjusted model
Latent variable	Age	Latent variable	Age	Stand. Estimate (95%CI)	Stand. Estimate (95%CI)
Internalizing behavior	2	Internalizing behavior	6	0.37 (0.24, 0.5)	0.33 (0.21, 0.46)
Externalizing behavior	2	Externalizing behavior	6	0.5 (0.36, 0.63)	0.46 (0.31, 0.61)
Internalizing behavior	2	Externalizing behavior	6	-0.01 (-0.13, 0.1)	-0.04 (-0.15, 0.07)
Externalizing behavior	2	Internalizing behavior	6	0.1 (-0.07, 0.27)	0.11 (-0.06, 0.29)
Internalizing behavior	6	Internalizing behavior	12	0.68 (0.46, 0.9)	0.71 (0.44, 0.98)
Externalizing behavior	6	Externalizing behavior	12	0.86 (0.68, 1.05)	0.84 (0.61, 1.07)
Internalizing behavior	6	Externalizing behavior	12	-0.12 (-0.3, 0.06)	-0.09 (-0.3, 0.12)
Externalizing behavior	6	Internalizing behavior	12	-0.09 (-0.32, 0.13)	-0.12 (-0.41, 0.16)

Abbreviations: 95% CI. 95% Confidence Interval; Stand. standardized

Adjusted SEM models were adjusted for maternal education level. maternal age. breastfeeding duration. smoking during pregnancy. parity. and mother-child interaction score, and sex for analyses for the total population. Fit indices of the crude models: Total: Chi Square=34.059; df=37; p=0.61; RMSEA=0.043; GFI=0.991; CFI=0.964; SRMR=0.037. Fit indices for the adjusted models: Chi Square=122.885; df=109; p=0.17; RMSEA=0.034; GFI=0.999; CFI=0.99; SRMR=0.03.

5.3 Article 2 : Exposition prénatale aux substances perfluoroalkylées et comportement de l'enfant à 12 ans

5.3.1 Résumé

Introduction

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont des substances chimiques répandues dans l'environnement à travers le monde. L'exposition pendant la grossesse représente une fenêtre spécifique de susceptibilité pour la santé de l'enfant. Notre objectif était d'évaluer l'impact de l'exposition prénatale à plusieurs PFAS sur les fonctions émotionnelles et comportementales chez les enfants de 12 ans. Des études épidémiologiques ont examiné les liens entre l'exposition prénatale aux PFAS et les troubles du comportement externalisés, les résultats ne permettent pas de conclure. Peu d'études sur la toxicité neurodéveloppementale des PFAS ont jusqu'à présent pris en compte les troubles du comportements internalisés, et celles-ci n'ont encore fourni que des résultats peu concluants.

Méthode

Dans la cohorte mère-enfant PELAGIE (France), l'exposition prénatale à 9 PFAS a été mesurée à partir des concentrations dans les échantillons de sérum de cordon. Le comportement a été évalué à l'âge de 12 ans à l'aide du Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) rapporté par les parents et du Dominic Interactive for Adolescents (DIA) auto-rapporté par les enfants, pour 444 enfants. Les facteurs de confusion potentiels ont été identifiés par une revue de la littérature et la sélection des variables à inclure dans les modèles a été faite avec un graphe acyclique dirigé (Directed acyclic graph – DAG).

Seuls les composés détectés dans plus de 5 % des échantillons ont été inclus dans les analyses. Pour les PFAS présentant moins de 30 % de valeurs non détectées, les valeurs fournies par le laboratoire sous la limite de détection ont été utilisées dans les analyses. Les variables d'exposition ont été log2-transformées, vu leur distribution. Les associations ont été estimées à l'aide de modèles de régression binomiale négative pour chaque PFAS. La linéarité des relations a été investiguée avec des modèles additifs généralisés incluant des splines cubiques restreintes. Pour évaluer un possible effet hétérogène selon le sexe, un terme d'interaction a été introduit dans les modèles pour lequel la significativité statistique était considérée au seuil de 0,1. Des modèles stratifiés selon le sexe ont ensuite été réalisés.

Des modèles de régression Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) ont été utilisés pour évaluer l'effet du mélange des expositions sur le comportement des enfants, la linéarité des relations et les potentielles interactions entre les PFAS.

Résultats

La population étudiée avait un niveau d'éducation élevé (73 % avec plus de 12 ans d'éducation). Des scores plus élevés de troubles externalisés mesurés par le SDQ ont été observés avec l'augmentation des concentrations de sérum de cordon en acide perfluorooctanoïque (PFOA) et en acide perfluorononanoïque (PFNA) (adjusted mean ratio aMR = 1,18 IC95% = [1,03-1,34] et aMR =

1,14 IC95% = [1,00-1,29] pour chaque doublement de concentration, respectivement). Les résultats pour le score d'hyperactivité étaient similaires (aMR = 1,20 IC95% = [1,04-1,40] et aMR = 1,18 IC95% = [1,02-1,36], respectivement). Pour les troubles dépressifs majeurs et les troubles internalisés, l'acide perfluorodécanoïque (PFDA) était associé à des scores plus élevés (aMR = 1,14 IC95% = [1,01-1,27] et aMR = 1,11 IC95% = [1,02-1,21], respectivement). En ce qui concerne la sous-échelle de l'anxiété, le PFDA et le PFNA étaient associés à des scores plus élevés (aMR = 1,11 IC95% = [1,02-1,21] et aMR = 1,10 IC95% = [1,01-1,19], respectivement). Aucun effet spécifique en fonction du sexe n'a été mis en évidence. Les augmentations concurrentes des concentrations de PFAS incluses dans les modèles BKMR n'ont montré qu'une très faible augmentation (non statistiquement significative) des scores de troubles externalisés du SDQ et de troubles internalisés du DIA.

Conclusion

L'exposition prénatale au PFNA et au PFOA était associée à une fréquence croissante de troubles externalisés, en particulier l'hyperactivité. Nous avons également identifié des associations entre les niveaux d'exposition prénatale au PFNA et au PFDA et une fréquence croissante de troubles comportementaux internalisés (anxiété généralisée et trouble dépressif majeur), ce qui contribue à la littérature encore peu abondante examinant les liens entre l'exposition prénatale aux PFAS et les troubles du comportement internalisés. La plausibilité biologique de l'association entre l'exposition prénatale aux PFAS et les troubles du comportement internalisés reste encore à confirmer, mais les relations entre les troubles du comportement externalisés et internalisés (surtout chez les adolescents) sont connues, et ce domaine nécessite davantage d'études.

5.3.2 Article

Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child behavior at age 12 – A PELAGIE mother-child cohort study

Hélène Tillaut¹, Christine Monfort¹, Florence Rouget², Fabienne Pelé¹, Fabrice Lainé³, Eric Gaudreau⁴, Sylvaine Cordier¹, Charline Warembourg¹, Dave Saint-Amour⁵, Cécile Chevrier¹

¹ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

² Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

³ Univ Rennes, CHU Rennes, INSERM CIC1414, F-35000, Rennes, France

⁴ Centre de Toxicologie du Québec (CTQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec, Canada

⁵ Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

Corresponding author :

Hélène Tillaut

Institut de recherche en santé environnement et travail (Irset) – UMR_S Inserm 1085

Postal address: 9 avenue du Prof. Léon Bernard 35000 RENNES

E-mail address: helene.tillaut@univ-rennes.fr

Conflicts of Interest: The authors declare they have nothing to disclose.

Abstract

Background

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are chemical substances spread throughout the environment worldwide. Exposure during pregnancy represents a specific window of vulnerability for child health. Our objective was to assess the impact of prenatal exposure to multiple PFASs on emotional and behavioral functions in 12-year-old children.

Method

In the PELAGIE mother-child cohort (France), prenatal exposure to 9 PFASs was measured from concentrations in cord-serum samples. Behavior was assessed at age 12 using the parent-reported Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) and the self-reported Dominic Interactive for Adolescents (DIA) for 444 children. Associations were estimated using negative binomial models for each PFAS. Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models were performed to assess the exposure mixture effect on children's behavior.

Results

In our study population, 73% of mothers had spent more than 12 years in education. Higher scores on SDQ externalizing subscale were observed with increasing cord-serum concentration of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorononanoic acid (PFNA) (adjusted Mean Ratio aMR=1.18 95%CI=[1.03-1.34] and aMR=1.14 95%CI=[1.00-1.29] for every doubling of concentration, respectively). Results for the hyperactivity score were similar (aMR=1.20 95%CI=[1.04-1.40] and aMR=1.18 95%CI=[1.02-1.36], respectively). With regard to major depressive disorder and internalizing subscales, perfluorodecanoic acid (PFDA) was associated with higher self-reported DIA scores (aMR=1.14 95%CI=[1.01-1.27] and aMR=1.11 95%CI=[1.02-1.21], respectively). In terms of the anxiety subscale, PFDA and PFNA were associated with higher scores (aMR=1.11 95%CI=[1.02-1.21] and aMR=1.10 95%CI=[1.01-1.19], respectively). Concurrent increases in the PFAS concentrations included in the BKMR models showed no change in the SDQ externalizing and DIA internalizing subscales scores.

Conclusion

Prenatal exposure to PFNA and PFOA were associated with increasing scores for measures of externalizing behaviors, specifically hyperactivity. We also identified associations between PFNA and PFDA prenatal exposure levels and increasing scores related to internalizing behaviors (general anxiety and major depressive disorder), which adds to the as yet sparse literature examining the links between prenatal exposure to PFASs and internalizing disorders.

Introduction

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) form a group of over 9,000 synthetic chemicals that have been used worldwide for more than 70 years now. Their surfactant properties have ensured their entry into the composition of everyday consumer products – including protectants for paper and cardboard packaging, carpets, leather, textiles, food packaging, nonstick cookware, and firefighting foam.¹ As a result of their long half-lives (estimated between 2 and 30 years in humans), PFASs are both widespread and persistent in the environment.¹ For the general population, the major exposure routes are via food and water ingestion – though exposure can also occur through inhalation and dust ingestion.¹ The main PFASs dietary sources are fish, seafood and food items contaminated by coated food packaging.² Many studies have highlighted the ubiquity of contamination among humans³, including among pregnant women.⁴ PFASs have been also detected in breast milk and cord-serum samples^{5,6}, and this highlights the ability of PFASs to cross the placental barrier⁷, resulting in fetal exposure.^{8,9} Results from both animal and in vitro studies suggest that some PFASs are developmental neurotoxicants affecting several neurochemical targets in the developing brain.^{8,9} Mechanisms include changes in calcium homeostasis, protein kinase C, synaptic plasticity, cellular differentiation and alterations to the thyroid hormones.^{10,11}

Epidemiological studies have examined the links between prenatal exposure to PFASs and neurodevelopment endpoints, in particular with regard to behavioral disorders. A 2018 review by Liew *et al.*¹² stated that these links were fairly inconclusive. For PFOA specifically, two other reviews drew the same conclusions.^{13,14} The majority of the 12 prospective cohort studies reviewed by Liew *et al.*¹² had examined the associations between prenatal exposure to some PFASs and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (3 studies), behavior disorders (4 studies) or autistic traits (4 studies) among children aged 5-12 years. Just one study noted that prenatal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) was associated with hyperactivity in children aged 5-9 years old.¹⁵ Recent studies have since reported the adverse impact of prenatal exposure to PFASs on child behavior, including increased ADHD^{6,16}, attention deficits² or externalizing behavioral difficulties^{17–23} – including, moreover, conduct disorders and opposition-defiant disorder. However, other recent studies reported reverse^{24,25} or no associations^{26–30}, leaving conclusions still unclear. Several studies observed girls showing more externalizing disorders following prenatal^{2,6,19} or postnatal exposure³⁰ to several PFASs, compared to boys. However, this literature remains both scarce and inconsistent.

Internalizing behavior disorders include emotional troubles, major depressive disorder, generalized anxiety disorder, and specific phobia.³¹ Children and adolescents showing internalizing disorders may also present with externalizing behavior problems, and some studies suggest that internalizing and

externalizing disorders may involve common brain structures and circuits.^{32–34} Few human studies on the neurodevelopmental toxicity of PFASs have thus far considered internalizing behaviors^{20,28,30}, and even these have still provided only inconclusive results: higher internalizing difficulties among children were reported in association with prenatal exposure to perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS)²⁰ as well as to perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluorononanoic acid (PFNA) and perfluoroheptane sulfonic acid (PFHpS)¹⁹, while in two other studies, no association was observed.^{28,30} Liew *et al.*¹¹ concluded that more studies are needed on internalizing difficulties such as depression, and that (in the studies they reviewed) there was a lack of consideration of the PFASs mixture. Such effects of this mixture have been investigated in a few recent studies, with mixed results.^{16,18,19,30}

The aim of the present study was to assess the association between prenatal exposure to several PFASs and externalizing and internalizing behavior among 12-year-olds. PFASs were studied both individually and as a mixture.

Methods

Study population

The PELAGIE (*Perturbateurs endocriniens: Etude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance*) mother-child cohort included 3,421 pregnant women from Brittany, France and covered the period 2002–2006. Women were recruited at their first prenatal visit by their gynecologist, obstetrician, or ultra-sonographer. The inclusion criteria required that women completed the inclusion questionnaire before 19 weeks of pregnancy, and were still pregnant at that time. At the time of delivery, cord blood samples were collected from 2138 women (62 %). By the time the children reached the age of 12, 887 (41.5%) families were lost to follow up, and for 60 families (2.8%) no cord-blood sample remained; 1,191 were thus eligible for the clinical exam. 933 (78.4%) of these families were reached by phone, and 559 (59.9%) children agreed to undergo a clinical examination in a hospital setting (see Figure S1).

At inclusion and when their children were 2, 6 and 12 years of age, mothers completed a self-administered questionnaire at home on their family, social and demographic characteristics, diet and lifestyle, as well as on the child's health. At birth, hospitals provided information about the pregnancy, pregnancy outcome, and the child's health. Cord-blood samples were collected, and persistent organic pollutants (POPs) were measured.³⁵

The adults participating in this study provided written informed consent and the 12-year-old children provided written assent. Written informed consent was obtained from parents/legal guardians for all participants aged under 18. The study was approved by the Advisory Committee on Information Processing in Health Research (CCTIRS; 2015; no. 15.326bis), the Committee for the Protection of

Persons (CPP; 2015; no. 15/23-985) and the French National Commission for Information Technology and Civil Liberties (CNIL; 2002, 2015; no. 915420/2015-456).

Child's behavior assessment

Parents assessed their children's behavior the year the child turned 12 using the French version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ).^{36,37} A total of 420 of 444 questionnaires (94.6%) were completed by the mother alone, 14 (3.2%) by the father alone, and 10 (2.2%) by both parents. The SDQ asks about 25 attributes divided between five scales of five items each. Respondents use a 3-point Likert scale scored from 0 (not true), 1 (somewhat true) to 2 (certainly true) to indicate the extent to which each attribute applies to the child in question. Scores ranging from 0 to 10 (sum of item responses) are then generated for emotional symptoms, conduct problems, hyperactivity-inattention, peer problems, and prosocial behavior.³⁷

Emotional symptoms and peer problems scores can be summed into an internalizing subscale and hyperactivity-inattention and conduct problems scores can be summed into an externalizing subscale. As recommended by Goodman *et al.*³⁸, these broader internalizing and externalizing composite scales (ranging 0-20) can be fruitfully deployed in analyses of low-risk samples from the general population. The parent-reported French SDQ versions have been shown to accurately measure psychopathological symptoms in young people (especially in cases of externalizing troubles).³⁹

As children mature, the use of self-reported questionnaires should be considered – especially for measurement of internalizing troubles.³¹ The Dominic Interactive for Adolescents (DIA) was thus chosen for this study; it is a highly structured, multimedia self-report screen that uses visual and auditory stimuli to assess the current symptoms defining 7 of the mental disorders most frequently found in adolescents aged 12 to 15 years. The Dominic Interactive for Adolescent comprises 91 items (pictures and questions) and assesses 4 internalizing symptoms: major depressive disorder (MDD, 19 items), generalized anxiety disorder (GAD, 16 items), specific phobia (SPh, 8 items) and substance abuse disorder (SAD, 6 items), as well as 3 externalizing disorders: ADHD (18 items), oppositional defiant disorder (ODD, 9 items) and conduct disorder (CD, 15 items).⁴⁰ The internalizing composite scale is the sum of major depressive disorder, generalized anxiety disorder, specific phobia, and substance abuse disorder subscales (48 items) and the externalizing composite scale is the sum of ADHD, oppositional defiant disorder and conduct disorder subscales (42 items). To minimize possible inhibition or control in children's answers, they were offered the option of completing it alone in a room by the health personnel conducting the clinical exam, who had no access to the results at the end of the test. The Dominic Interactive for Adolescent's psychometric properties were evaluated^{40,41}, and showed good internal consistency; the range of coefficients remained fairly constant across age, sex, language, and type of subsample (school, clinical).⁴¹

In the main analysis, the parent-reported SDQ was used to assess children's hyperactivity and externalizing disorders in order to allow comparisons, as evaluation of children's behavioral disturbances in the literature is typically based on parents (or teachers) reports. As mentioned above, the self-reported Dominic Interactive for Adolescent test was preferred for the assessment of internalizing disorders, general anxiety and major depressive disorder, as these are self-reported by children and meet the classification of the Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM).^{40–42}

Given that both informants (parent and child) might provide unique information about child's behavior⁴³, complementary analyses were conducted on the externalizing and ADHD scales derived from the self-reported Dominic Interactive for Adolescent, and on internalizing behaviors derived from the parent-reported SDQ.

Where one or two items were missing from questionnaire data, the corresponding subscale score was extrapolated from the remaining available items (done for n=16, including 5 participants with two missing values for hyperactivity scale and n=14, including 1 participant with two missing values for the conduct troubles scale). Eleven children were excluded either because questionnaire data was missing (n=1) or because they had three (or more) missing SDQ items within a scale (n=4), and some because they were receiving regular or prolonged treatment in the form of tranquilizers, anti-depressant or psychostimulant neuroleptic drugs (n=6).

Exposure assessment

Prenatal exposure to 9 PFASs (perfluorobutanoic acid (PFBA), perfluorohexanoic acid (PFHxA), PFOA, PFNA, PFDA, perfluoroundecanoic acid (PFUnDA), perfluorobutane sulfonate (PFBS), PFHxS and PFOS) was assessed by measuring biomarkers in cord-blood serum samples by the Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) at the Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ).

The PFASs were extracted from the cord-serum samples (100 µL) using the solid phase extraction (SPE) technique with a weak anion exchange resin. The extracts were evaporated to dryness and taken up in a 5 mM ammonium acetate in 40% methanol solution. Samples were analyzed using Ultra Performance Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS); the method has been described in more detail elsewhere.⁴⁴ The LOD varied from 0.05 to 0.2 µg/L, depending on the analytes. The LOD was calculated using 3 times the standard deviation on 30 replicates, analyzed in different analytical runs, of a serum sample at a concentration between 5 and 7 times the estimated concentration yielding a signal to noise of 3:1. Intra-day precision varied between 2.6 and 8.1% and inter-day precision varied between 5.4 and 7.4% depending on the analytes.

Of the 548 children who had undergone the clinical examination at age 12 and did not meet the exclusion criteria (i.e., missing behavior score or treated on a regular or prolonged basis with

tranquilizers, anti-depressant or psychostimulant neuroleptic drugs, n=11), 444 had their cord-blood samples analyzed for PFAS measurements. Concentrations were reported as wet weight (units of micrograms per liter). Missing data, due to analytical interferences in some samples for the analytes PFNA (n=11), PFDA (n=38) and PFUnDA (n=22) confirmed by qualifying ion ratio which did not meet the expected criterion of $\pm 20\%$, were then excluded.

Several POPs had already been measured, as reported previously,³⁵ and these measurements were used in this study for sensitivity analysis on the influence of co-exposures. Analyses were performed in cord-blood serum samples by the CTQ at the INSPQ: 14 PCBs, (PCBs 28, 52, 74, 99, 101, 118, 138, 153, 170, 180, 183, 187, 194, 203), 8 organochlorine pesticides (OCPs: β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), γ -hexachlorocyclohexane (γ -HCH), hexachlorobenzene (HCB), dieldrin, dichlorodiphenyltrichloroethylene (p,p'-DDT), dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE), heptachlor epoxide, α -Endosulfan) and 3 PBDEs – 47, 99, 209. Total lipid level data (g/L) was also available.

Covariates and potential confounding

Potential covariates were identified a priori, based on existing literature on in utero risk factors for mental health and behavior (maternal stress and anxiety^{45–47}, smoking, drug or alcohol consumption during pregnancy^{31,45–49}, maternal pre-pregnancy body mass index⁴⁸, hypertensive disorders during pregnancy, preeclampsia and other pregnancy complications^{46,48,49}, exposure to environmental chemicals^{31,45,47}, low birth weight and prematurity^{45–47,49}). Refined selection was made using a directed acyclic graph (DAG) approach (see Figure S2).⁵⁰ Covariates were obtained from the PELAGIE questionnaires completed at inclusion (early in pregnancy), at birth and up to the child's 12th birthday. We considered child sex, birth weight, and small for gestational age (SGA, < 10%); maternal age at inclusion, number of years in full-time education for mother, marital status at birth (single or not), parity, pre-pregnancy body mass index, smoking status and alcohol intake during pregnancy, usual fish intake before pregnancy (since fish and seafood may accumulate persistent organic contaminants and heavy metals), and pregnancy complications (hypertension, infection in utero). The final adjustment set included: maternal age (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: < 18.5 kg/m², 18.5–25 kg/m², ≥ 25 kg/m²), number of years in full-time education for mother (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal pre-pregnancy fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex. Selected covariates had very few missing data (<1%) and were then simply imputed with the mode.

Statistical analyses

Comparisons between individuals included in this study and the original cohort were performed using Chi² or Fisher tests for categorical variables or Student tests for mean comparison after having checked applicability criteria. For behavioral scores, internal consistency was checked using polychoric and tetrachoric Cronbach's alpha calculation. Since some items in the Dominic Interactive for Adolescents are used in multiple subscales, Cronbach's alpha for composite internalizing and externalizing subscales was calculated using items only once. Score distributions between boys and girls were compared using Wilcoxon tests. Spearman rank correlations were used to estimate agreement between parent-reported SDQ and self-reported Dominic Interactive for Adolescent internalizing and externalizing behavior scores.

Compounds detected in fewer than 5% of cord-serum samples were excluded from the analyses; this was the case for PFBA, PFHxA and PFBS. The other six PFAS cord-serum concentrations were detected in > 70% of the samples and were then log₂-transformed after graphical check for distribution log-normality.

Since all machine concentration readings below the LOD were available for PFASs, these values (rather than data imputation) were used for the analyses. Spearman rank correlation coefficients were calculated between values of cord-serum PFASs concentrations.

Overall, 444 individuals with prenatal exposure to at least one PFAS compound measured in cord-serum sample and behavior scores were included in the analyses.

Single pollutant approach

For each PFAS, we used negative binomial regression models to explore associations between log₂-transformed cord-serum concentrations and each of the scores (after checking for data overdispersion). Results are presented as adjusted mean ratio (aMR) of behavioral score with 95% confidence intervals (CIs), reflecting the relative change in the mean score with every doubling of the PFAS cord-serum concentration. All models were adjusted for the potential confounders listed above. Linearity was investigated using generalized additive models (GAM) including restricted cubic splines. Non-linearity was quantified using the effective degree of freedom (edf), which is a summary statistic of GAM: an edf equal to 1 reflects a linear relationship, 1 < edf < 2 corresponds to a weakly non-linear relationship and edf ≥ 2 can be considered a non-linear relationship.^{51,52} Models with exposure categorized in quartiles were retained when edf was > 1.5. To evaluate the possible sex-specific effect of PFASs on behavioral scores, we introduced to the models a cross-product term between child sex and PFAS exposure variable, and retained statistical significance at p < 0.10. Stratified analyses on child sex were then performed to determine whether results were qualitatively similar between groups.

Multiple pollutant approach – Bayesian Kernel Machine Regression

We used Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR), a nonparametric high dimensional exposure-response function resulting from component-wise variable selection (50,000 iterations) to investigate nonlinear associations, interactions, and joint effects of the mixture of PFASs.⁵³ Each compound within the model is assigned a posterior inclusion probability (PIP), indicating the relative importance of each exposure. We used a threshold for posterior inclusion probability of 0.5 (i.e., considered an important compound in a mixture).⁵⁴

Only the six PFAS exposures accounting for more than 70% of detected data were included as continuous log₂-transformed data and were centered on the median and IQR-scaled. Although our outcomes were score counts, we used gaussian regression in the BKMR models. Potential confounders identified earlier were included in the models.

Sensitivity analysis

Although breastfeeding has been associated with children's mental health, it was not considered in our a priori set of potential confounders because prenatal PFASs concentrations have previously been associated with decreased breastfeeding duration.^{55,56} To control for possible confounding, single-pollutant models were additionally adjusted for breastfeeding duration (none, ≤ 3 months, > 3 months) (excluding missing data n=76).

Both maternal and paternal mental health have been associated with children's internalizing and externalizing behavior.^{57,58} Furthermore, parental mental health can influence the way they evaluate their own child's behavior.⁵⁹ At age 12, the respondent parent's mental health was measured using the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire's emotional well-being subscale.⁶⁰ The parent completing the questionnaire (overwhelmingly the mother, as mentioned above) was answering both the SDQ for the child and the SF36 part for his or her own mental health. When both parents declared having answered the questionnaire (n=10), we have assumed that the SF36 questionnaire was completed by the mother. We then performed a second sensitivity analysis, adding this covariate into the single pollutant models for each behavioral score.

Since prenatal exposure to other pollutants (including persistent organic pollutants such as PCBs and PBDEs or organochlorine (OC) pesticides) has already been identified as linked to child behavior^{61,62}, we performed a third sensitivity analysis to verify the potential influence of co-exposures. PCBs, PBDEs and OC pesticides were available for a reduced sample size, ranging from 401 to 415 depending on the compound considered. Values below the LOD were randomly imputed from a log-normal probability distribution, the parameters of which were estimated using a maximum-likelihood method.⁶³ Concentrations were log₂-transformed for compounds detected in > 70% of the population and

categorized for compounds detected in < 70%. Compounds detected in fewer than 5% of samples were not included in the analyses. To identify potential co-exposures linked to outcomes, we used separate binomial negative regression models adjusted for potential confounders (same set as for the main models). Given that PCBs, OC pesticides and PBDEs are lipophilic compounds⁶⁴, total lipid levels were included in these models as covariates. Spearman rank correlation coefficients were also calculated between cord-serum PFAS and POP concentrations. For each outcome and each PFAS, models performed in the single-pollutant approach were then run adding all co-exposure variables linked at $p < 0.1$ with the outcome. The multiple pollutant approach with BKMR models was also performed, adjusting models for potential confounders and co-exposures. Analyses were performed using R-4.0.2 software.⁶⁵ Results were considered statistically significant when the p-value was < 0.05 .

Results

Mother-child pairs characteristics are shown in Table 1. Mothers were a mean of 30.8 (SD = 3.9) years of age at inclusion, and 13% (n=68) were overweight or obese prior to pregnancy. Twenty-three percent of mothers reported that they were smokers at the beginning of pregnancy. Seventy-three percent had spent more than 12 years in education. At the time of the clinical exam, the children were aged 12.8 years on average.

In comparison to the original cohort (n=3421), women included in this study (n=444) were better educated (47% with ≥ 15 years vs. 32% for women not included (n=2977), $p < 0.001$), were older (mean age (SD) 30.80 (3.88) vs. 29.99 (4.35), $p < 0.001$), were less likely to be primipara ($p = 0.003$), had lower pre-pregnancy BMI ($p = 0.03$), smoked less at the beginning of pregnancy (77% were nonsmoker vs. 71%, $p = 0.01$) and ate fish more often before pregnancy ($p < 0.001$). Their babies were born with higher gestational age (mean (SD): 39.58 (1.25) vs. 39.10 (2.48)) than those not included in the study ($p < 0.001$), and had higher birth weights (mean (SD): 3467g (439g) vs. 3334g (570g), $p < 0.001$) and were less likely to be small-for-gestational-age ($p < 0.001$) than those not included. Details are displayed in Table S1.

Tables 2 and 3, respectively, present the results for parent-reported SDQ, as well as self-reported Dominic Interactive for Adolescents scores for the entire sample population, and for boys and girls separately. Detailed results of the SDQ and Dominic Interactive for Adolescent subscales are available in Tables S2 and S3. Boys had higher median scores than girls on both the SDQ externalizing subscale (4; range=[0-17] vs. 2; [0-13], respectively, $p < 0.001$) and the hyperactivity subscale (3; [0-10] vs. 1; [0-9] for boys and girls respectively, $p < 0.001$) as well as for externalizing (8; [0-28] vs. 6 [0-24], $p < 0.001$) and ADHD scores (6; [0-18] vs. 4 [0-16] $p < 0.001$) for boys and girls respectively on the Dominic

Interactive for Adolescents scale. Girls had higher median scores than boys on the Dominic Interactive for Adolescent internalizing subscale (9; range=[0-39] vs. 11; range=[0-31], respectively, $p=0.002$). Cronbach's alpha (polychoric) was 0.84 and 0.86 for the SDQ hyperactivity and externalizing subscales, respectively and 0.81 for the SDQ internalizing behavior subscale. For the Dominic Interactive for Adolescent anxiety, major depressive and internalizing subscales, tetrachoric Cronbach's alpha was 0.80, 0.87 and 0.89, respectively, and 0.91 and 0.90 for ADHD and externalizing subscales (see Tables S4 and S5 for the coefficients for other subscales). Spearman rank correlations between SDQ and Dominic Interactive for Adolescent were higher for externalizing behaviors ($\rho=0.47$) than for internalizing ($\rho=0.33$).

Table 4 shows the distribution of cord-serum concentrations of PFASs in our sample. Concentrations above the LOD were measured in more than 70% of samples for PFHxS (100%), PFOS (100%), PFOA (100%), PFNA (99.8%), PFDA (88.4%) and PFUnDA (73.2%). PFOS and PFOA had the highest medians (4.6 $\mu\text{g/L}$ inter-quartile range (IQR)=[3.5-5.9] and 2.2 $\mu\text{g/L}$ IQR=[1.7-2.8], respectively), and the strongest correlations were between PFNA and PFDA ($\rho=0.78$) and PFNA and PFOA ($\rho=0.73$, see Figure S3).

Associations between cord-blood PFAS concentrations and child behavioral scores

Single pollutant approach – main analysis

Table 5 presents the main results for the associations between PFAS prenatal exposure and SDQ externalizing and hyperactivity scores and Dominic Interactive for Adolescent and internalizing, general anxiety and major depressive disorders scores. Linearity was not rejected for any PFASs (see Figure S4 for results of the splines regression models), and no heterogeneity was identified between boys and girls (results for interaction term significance and for stratified models are displayed in Figures S5 and S6 and Table S6). Higher scores on the SDQ externalizing subscale were observed with increasing cord-serum concentration of PFOA and PFNA (aMR=1.18 95%CI=[1.03-1.34] and aMR=1.14 95%CI=[1.00-1.29] for every doubling of PFAS concentration, respectively). Hyperactivity score results were similar (aMR=1.20 95%CI=[1.04-1.40] and aMR=1.18 95%CI=[1.02,1.36], respectively). Concerning major depressive and internalizing subscales, higher PFDA concentrations were associated with higher scores (aMR=1.14 95%CI=[1.01-1.27] and aMR=1.11 95%CI=[1.02-1.21] respectively, for every doubling of concentration). In terms of the anxiety subscale, both PFDA and PFNA concentrations were associated with higher scores (aMR=1.11 95%CI=[1.02-1.21] and aMR=1.10 95%CI=[1.01-1.19] respectively).

Single-pollutant approach – complementary analysis

When using externalizing and ADHD scores obtained from self-reported Dominic Interactive for Adolescent, the results were similar on the whole: associations were in the same direction (see Table 5), although they were diminished and no longer statistically significant for PFOA and PFNA and became statistically significant for PFDA. When using the parent-reported SDQ subscale for internalizing behavior, no association was identified with any PFAS.

BKMR models

Concurrent increases in concentrations of PFASs included in the models (reference 25th percentile) showed no, or only a very slight, increase in both SDQ externalizing and Dominic Interactive for Adolescent internalizing scores (Figure 1), CI for mixture-outcome associations crossed the null value. For the externalizing score, PFOA was identified as the predominant component of the joint effect (PIP=0.46, see Figure 1) followed by PFUnDA (PIP=0.20). The single exposure effect of PFOA suggested a weak association with a higher score on the SDQ externalizing subscale (see Figure S7-A).

For the internalizing subscale, PFDA was the predominant component of the joint effect (PIP=0.47, see Figure 1), followed by PFNA (PIP=0.15). The single exposure effect of PFDA suggested a weak association with higher score on the Dominic Interactive for Adolescent internalizing subscale (see Figure S7-B).

No evidence of either interaction or nonlinear association was identified, other than for PFDA prenatal exposure and Dominic Interactive for Adolescent internalizing subscale, where the response curve seemed to reach a plateau as concentration increased (see Figures S8 and S9).

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses performed for the single pollutant approach on multivariable binomial negative regression models revealed results similar, on the whole, to those of the main analyses re-run on the same sample sizes (see Tables S7 and S8). The association between prenatal exposure to PFDA and the SDQ hyperactivity score became statistically significant (aMR=1.18 95%CI=[1.00-1.38] p<0.05) after controlling for breastfeeding (Table S7). When models were re-run on the sample using data for parental emotional well-being measured by SF-36 (with and without adjusting for SF36-EWB, see Table S8), effect sizes for anxiety and internalizing behavior scores were slightly amplified, and the association between PFOA and anxiety score appeared statistically significant (aMR=1.10 95%CI=[1.00-1.20]).

Potential persistent organic pollutant co-exposures considered in sensitivity analyses included PCB 118, 138, 153, 170, 180, 183, 187, 194, 203, 74 and 99, PBDE 209, 47 and 99, Dieldrin, Heptachlor epoxide, HCB, p,p'-DDE, γ -HCH and β -HCH. The proportion of non-detected values and the

distributions for each compound is displayed in Table S9. Correlations between co-exposure (OC, PCB and PBDE) and PFASs are displayed in Figure S3. Higher correlations were seen between PFUnDA and PCBs (0.27 for PCB118 to 0.34 for PCB153). Detailed results for models studying associations between prenatal exposure to POP and behavior scores are displayed in Table S10. γ -hexachlorocyclohexane (γ -HCH, detected vs. non-detected) was associated ($p < 0.1$) with higher scores on the SDQ hyperactivity scale (aMR=1.4 95%CI=[1.0-2.0]) and with Dominic Interactive for Adolescent internalizing, major depressive and anxiety subscales (aMR=1.3 95%CI=[1.0-1.6]). Dieldrin (values > median in reference to non-detected values) was also negatively associated with major depressive subscale (aMR_{values>LOD and <median vs. non-detected}=1.1 [0.9,1.3] and aMR_{values>median vs. non-detected}=0.8 95%CI=[0.7,1.0]). When models were further adjusted for these co-exposures, the conclusions were no different from the main analysis. The associations between PFUnDA and anxiety and internalizing subscales became statistically significant (aMR=1.10 95%CI=[1.01-1.20] and aMR=1.09 95%CI=[1.00-1.18], respectively; see Table S11). In the BKMR models, results were also similar to those of the main analysis (see Table S12).

Discussion

Our objective was to assess the link between prenatal exposure to several PFASs and behavior among 12-year-olds. The results of the single pollutant approach showed increased scores on externalizing and hyperactivity subscales associated with increasing cord-blood serum levels of PFOA and PFNA. The study also highlighted the fact that prenatal exposures to increasing levels of PFNA and PFDA were associated with increasing scores on depressive, anxiety and internalizing subscales. Our results also suggested a weak association between prenatal PFUnDA and scores on anxiety and internalizing subscales. For both internalizing and externalizing subscales, the overall mixture effect from BKMR modeling suggested no, or very slight deleterious effects.

In light of our findings, the discussion below focuses on studies also conducted in European areas and on the associations between prenatal exposure to PFOA and PFNA and externalizing behaviors, on the one hand, and, on PFDA and PFNA and any other PFAS and internalizing behaviors on the other.

The cord-serum samples used in our study were collected between 2002 and 2006. The median cord-serum concentration of PFAS was generally within the range reported by other contemporaneous studies using cord-blood measurements. For PFOA, we observed a median of 2.25 $\mu\text{g/L}$, while studies in European countries observed median values of 3.4 $\mu\text{g/L}$ in Germany⁶⁶, 3.7 $\mu\text{g/L}$ from the Danish Birth Cohort study⁶⁷, 0.88 $\mu\text{g/L}$ in a Norwegian study⁶⁸ (n=123), 1.5 $\mu\text{g/L}$ in Belgium⁶⁹ (n=346), and 1.27 $\mu\text{g/L}$ (geometric mean GM) in a pooled analyses of 4 cohorts from Belgium and Slovakia.⁷⁰ The median cord-

concentration of PFNA of 0.35 µg/L in our study was slightly higher than in the pooled analysis from Belgium and Slovakia (GM of 0.21 µg/L) or the Norwegian study (median 0.12 µg/L). The median level of cord-blood PFDA in our study (0.10 µg/L) was higher than in the Norwegian study (median 0.04 µg/L) and similar that found in the Faroese Islands^{71,72} (GM of 0.07 µg/L and 0.11 µg/L). For PFOS cord-serum concentration, median concentration was 4.6 µg/L in our sample and was lower to that found in other studies (medians of 7.3 µg/L in Germany⁶⁶ and 11.0 µg/L in Denmark⁶⁷).

In the INUENDO cohort (Greenland, Ukraine and Poland), prenatal exposure to PFOA was associated with a small-to-moderate effect on behavior (especially hyperactivity) in 5 to 9 year-olds, as assessed using the parent-reported SDQ (0.5 point higher hyperactivity score for high exposure compared with low exposure).¹⁵ In the Faroese Islands birth cohort, prenatal PFOA exposure was reported to be associated with higher externalizing behaviors, as assessed using the SDQ at age 7.²¹ In contrast, in the Danish Birth Cohort study, increased prenatal exposure to PFOA (2nd and 3rd quartiles) was statistically significantly associated with lower OR of children scoring higher in terms of total difficulties, emotional symptoms, and hyperactivity assessed using the SDQ, compared with the lowest quartile of exposure.⁷³ Studies focusing on ADHD diagnosis or symptoms were also identified. In a nested case-control study in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort study (MoBa), prenatal exposure to PFOA was associated with a higher risk of ADHD.¹⁶ In the Human Milk Study (HUMIS), exposure to PFOA measured in breast-milk was positively associated with ADHD in single pollutant analysis – though this association disappeared in the multi-pollutant approach.⁶ In the Danish Birth Cohort study, even though no association was found between prenatal exposure to PFAS and risk of an ADHD diagnosis, when categorized in quartiles, the PFOA concentration was positively associated with ADHD (RR_{3rd vs. 1st quartile} (95%CI)=1.46 (1.14, 1.88) and RR_{4th vs. 1st quartile} (95%CI)=2.02 (1.49, 2.75)⁷⁴ where PFAS were entered into models simultaneously.

In the present study, we detected no difference between girls and boys in the association between prenatal PFOA exposure and scores on externalizing and hyperactivity subscales. Effect modification by sex has been reported previously^{2,17–20,24,29,75,76} but few studies have found any such effect for the association between prenatal PFOA exposure and externalizing behaviors. In the Dutch mother-child cohort LINC (Linking Maternal Nutrition to Child Health), boys having the highest prenatal exposure to PFOA showed lower scores on the Externalizing Problem Scale of the Child Behavior Checklist.⁷⁵ In Denmark, though no associations between maternal PFOA concentrations in serum and symptoms of ADHD at the age of 2.5 or 5 years were seen overall, a sex difference was suggested with a higher risk among girls (though the association was not statistically significant).⁷⁶ In a meta-analysis performed on 9 European birth cohorts, Forns *et al.* identified no overall association between prenatal exposure to PFOA and ADHD, but they did suggest a sex-specific association between early life exposure (including

prenatal) to PFOA and ADHD, with girls being more at risk than boys, as seen in the 2 studies cited previously.¹⁴

Ten other European studies have also reported no association between prenatal exposure to PFOA and externalizing behaviors, making it difficult to draw any firm conclusions from these studies. For sex-specific effects, it is even more complicated, although the studies identified do tend to suggest that girls are at a higher risk.^{2,19,25,26,28,30,73,74,77,78}

In our study, prenatal PFNA exposure (cord-serum median concentration 0.35 ng/mL) was associated with higher externalizing and hyperactivity subscales scores measured by SDQ. This finding is in accordance with the literature. A study from Greenland, Ukraine and Poland²² reported prenatal PFNA exposure (median maternal plasma concentration 0.64 ng/mL) to be associated with higher SDQ-total difficulties and hyperactivity scores among children aged 5 to 9 years. In the Danish National Birth Cohort¹⁹, an increasing prenatal PFNA exposure was associated with externalizing difficulties at 7 and 11 years, reported (via SDQ) by parents and children; no sex-specific differences were identified, although associations measured at age 7 appeared stronger in girls.

In Europe, in the other 9 studies identified, no associations were seen in term of links between prenatal exposure to PFNA and externalizing behaviors.^{2,16,21,25,26,30,74–76}

Beyond Europe, 3 studies have suggested associations between prenatal exposure to PFNA and externalizing behavior: lower scores for inattention and oppositional defiant subscales in 7-year-old⁷⁹, increased hyperactivity and hyperactive-type ADHD symptoms and diagnostic criteria in children aged 5 and 8 years²⁰, higher ADHD and hyperactivity-impulsivity scores among boys.²⁴

Our study reported that prenatal exposure to PFNA was associated with higher scores on the anxiety subscale (as well as on internalizing subscale, though to a lesser extent) measured by the self-reported Dominic Interactive for Adolescents. A similar association was also suggested with SDQ self-reported internalizing difficulties at 11 years in the DNBC.¹⁹ Beyond Europe, 1 study have suggested associations between prenatal exposure to PFNA and less somatic complaints problems in two- and four-year-old boys in China.¹⁸

Using the Dominic Interactive for Adolescents, we also observed that prenatal PFDA exposure was associated with higher scores for internalizing, depressive and anxiety subscales. While there is a scarcity of literature regarding the effect of prenatal PFDA exposure on behavior, our result is in line with that of the study in the DNBC, in which a suggestive association was also observed between prenatal PFDA exposure (median maternal plasma concentration 0.17 ng/mL) and higher SDQ self-reported internalizing difficulties scores at 11 years.¹⁹

In our study, a further association was suggested between PFUnDA and scores on anxiety and internalizing subscales. Only one study (performed in China) identified prenatal exposure to both PFUnDA and Perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) as associated with internalizing problems, measured

using the Child Behavior Check-List (CBCL) in two and four year-old boys.¹⁸ Few other studies have explored associations between prenatal exposure to PFASs and internalizing disorders. In Europe, a study of the association between prenatal exposure to PFOA and PFOS and depression diagnosis identified through the prescription of antidepressants reported no association²⁸, while an inverse association was identified between PFOS and SDQ parent-reported internalizing subscale score in children aged 3 to 7 years.²⁵ In the USA, among 8-year-olds, prenatal PFHxS was associated with more severe internalizing problems, especially depression and somatization, measured using BASC-2.²⁰

Since we are all exposed to a mixture of many intercorrelated PFASs, including before we are born, there is a growing interest in addressing this issue, including through the use of more complex statistical approaches.^{80–82} We therefore used a BKMR model, retaining six compounds in the mixture: PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS and PFOS. We did not find any statistically significant association of the PFAS mixture observed in our French population with externalizing or internalizing behavior scores of children. The fact that we contrasted all PFAS compounds in the mixture model may have somewhat diluted or concealed stronger compound-specific effect. However, when we introduced in the BKMR models only the PFAS that were associated with outcomes in the single-pollutant approach, the mixture effect still did not reach statistical significance. This mixture approach did not raise any concern about interactions between PFASs, and suggested that it may be PFOA and PFDA that predominantly affect behavioral scores (externalizing and internalizing, respectively), although both posterior inclusion probabilities were less than 0.5, which is the threshold identified in the literature at which a compound is considered to be of importance.⁵⁴ In contrast to findings using the single pollutant approach, PFNA was not identified as contributing much to the mixture effect on behavior scores. The associations seen with PFNA and externalizing behavior and internalizing behavior might be due to strong correlations between PFOA and PFNA and PFDA and PFNA (see Figure S2).

Using Weighted Quantile Sum (WQS) regression, Luo *et al.*¹⁹, found that the mixture of six PFASs (PFOA, PFNA, PFDA, PFOS, PFHxS, PFHpS) was associated with higher total SDQ difficulties in Danish children at age 7, though the effect sizes of the associations decreased by the age of 11. They also identified higher (though not statistically significant) externalizing troubles scores in parental and child reports at 7 and 11 years, associated with the prenatal PFAS mixture, with PFNA contributing most to the mixture effect. Using structural equation modeling with mutual adjustment for pre- and postnatal exposures, Oulhote *et al.* did not identify any effect of prenatal exposure to a PFAS mixture (PFOA, PFNA, PFDA, PFOS, PFHxS) on the SDQ in 7 year-olds from the Faroe Islands, though they did find that postnatal exposure to PFASs measured at 5 and 7 years was associated with the latent function of several SDQ subscales, i.e., total difficulties, externalizing subscale, conduct problems and autism spectrum disorder scores.³⁰ Again, no association between PFAS mixture (PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA,

PFOS, PFHxS, PFHpS) and risk of ADHD was observed using quantile g-computation, though there was a lower risk of autism spectrum disorder among prenatally exposed Norwegian children (PFNA, PFOA, and PFOS had the highest positive influence in the mixture, while PFDA, PFUnDA, PFHpS, and PFHxS had the highest negative influence).¹⁶ A few studies have included several families of POPs in a mixture model. Oulhote *et al.*²¹ identified an overall adverse effect of a mixture of Hg, PCBs and PFASs measured prenatally on behavioral scores measured via the SDQ and using the G-formula combined with SuperLearner.

In animal studies (mostly focused on PFOA and PFOS), the most consistent neurobehavioral deficit associated with developmental exposure has been impaired motor activity⁸³ (increased or decreased, both of which were associated with disruption of the cholinergic system as reported earlier for PCBs and PBDEs⁸⁴). Starnes *et al.* argued in their review that the interpretation of tests relying on exploratory and motor behavior could be impaired due to concurrent physical and emotional (anxiety-like) reactions in the face of new environments.⁸³ Impaired learning and memory were also identified, though less frequently, in the literature. A few studies have focused on other PFAS (mostly long-chained)⁸⁵ and data on PFNA and PFDA are sparse; Kawabata *et al.* did not identify PFDA exposure as being associated with alteration in cognitive function or anxiety in adult rat models⁸⁶, and Johansson *et al.* identified no effect in rats exposed neonatally to PFDA.⁸⁴

The major mechanisms identified to explain PFAS neurotoxicity are modification in calcium homeostasis, alterations in neurotransmitters (glutamate, γ -aminobutyric acid (GABA), dopamine, acetylcholine, and serotonin levels) and neuroendocrine disruption (including sex, stress and thyroid hormones).⁸³ PFAS neurotoxicity might increase with carbon chain length and fluorination level.⁸³ It has also been suggested that the biological mechanisms of developmental neurotoxicity could include inhibition of DNA synthesis, deficits in cell numbers and growth, oxidative stress, and reduced cell viability, differing from one PFAS to another.⁸⁷ PFAS toxicity to the brain and behavior might also express itself through indirect pathways such as alteration of immune functions, or dysregulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), which intervene in regulating cellular differentiation, proliferation, and metabolic routes.⁸³

One strength of our study is that we used different tests to evaluate both externalizing and internalizing behaviors based on the parental reports and the child self-reports, respectively. The SDQ has been shown to accurately capture externalizing disorders in low-risk community samples³⁸, and has been very widely used in studies on associations between chemical prenatal exposure and behavior in childhood. This allowed us to compare our results to other published data. When considering externalizing behavior assessed with the Dominic Interactive for Adolescents, associations

with prenatal exposures to PFAS were on the whole similar, highlighting the consistency of these results. Given that thus far, internalizing disorders have rarely been studied at ages at which children were capable of self-reporting, the Dominic Interactive for Adolescents has not been used in such studies. Nevertheless it remains a very promising tool, since it is easy to implement and allows the assessment of disorders meeting the Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM) classification.⁴⁰⁻⁴² The fact that our complementary analysis using the parent-reported SDQ internalizing composite scale did not show any association highlights the importance of using self-reported questionnaire to accurately assess internalizing behaviors in adolescents.

Prenatal exposure to PFAS was assessed in cord-blood samples collected at delivery in our study. We believe that this is likely to represent direct fetal exposure to PFAS; indeed, it has been shown that transplacental transfer of PFAS from maternal blood to fetal blood differs depending on type of PFAS (sulfonate compounds such as PFOS and PFHxS show lower transplacental transfer rates than carboxylates) and carbon chain length.^{88,89} The relationship between transplacental transfer rate and carbon chain length seemed U-shaped: compounds including 8 carbons (such as PFOA) showing a higher level of transplacental transfer rate than compounds with 9, 10 or 11 carbons (such as PFNA, PFDA and PFUnDA, respectively) and the rate seemed to increase then with chain length^{88,89}; this might be explained by differences in binding affinity to serum proteins according to chain length. It is also described that the PFAS concentration in maternal blood decreases throughout the pregnancy.⁹⁰ Cord-blood samples might reflect exposure at the end of pregnancy and then under-estimate it by assuming the PFAS transplacental transfer rate to be constant throughout pregnancy. Had they been available, maternal blood samples collected in early pregnancy would certainly have contributed other valuable information and potentially allowed the indirect effects of PFAS exposure on behavior in later life to be included via mediation related to alterations in maternal thyroid function⁹¹ and, to a lesser extent, in newborns and infants⁹² as a result of exposure to PFAS. These alterations in maternal thyroid function may impair a child's neuropsychological development, including in terms of externalizing behaviors such as ADHD and internalizing behaviors like anxiety and depression.⁹³

As we stated earlier, postnatal exposure to PFAS has been shown to be associated with behavioral outcomes among children. In our study population, we did not measure postnatal exposure to PFASs during childhood. Breastfeeding is known to be a source of exposure to PFASs during infancy, and due to their long half-lives, we can assume that postnatal exposure in infancy is driven by breastfeeding. For our study, we performed a sensitivity analysis adjusting our models for breastfeeding (as a way of somehow controlling for early postnatal exposure) and there was no effect on results, which supports our findings regarding associations between prenatal exposure to some PFASs and behavior at age 12. Although maternal education level and age in our study sample were higher than those in the original cohort, all regression models were adjusted for these two covariates, which minimized the effect of a

potential selection bias on the results. In this prospective longitudinal cohort, we were able to take account of many confounding factors, including prenatal co-exposure to other persistent organic pollutants, such as PCBs⁶¹, PBDEs⁶², and organochlorine pesticides. We cannot however exclude residual confounding from other unmeasured or unknown confounders. Because the socioeconomic status of our study population is both high and fairly homogenous, confounding linked to socioeconomic status is unlikely to occur. We measured parent emotional well-being using the SF36 questionnaire, it allowed us to partially take parent mental health into consideration in our study. However, it is worth noting that parent mental health assessment occurred at the same time as the child behavior assessment. Previous measure was not available in our study.

In recent years, exposure levels to PFOA and PFOS have decreased for the general population in Europe and the US, as a result of their inclusion in the Stockholm convention list of banned or restricted POPs.^{94,95} Yet this trend is mixed; exposure levels to PFNA and PFDA and other PFAS (such as PFBA, PFHxA or PFBS that were detected in less than 5% in our study) are increasing.⁹⁴⁻⁹⁶ Both these compounds and the new generation of PFASs (such as GenX and C604) are now spreading worldwide and demand fresh investigation.

Conclusion

This study has highlighted prenatal PFOA and PFNA exposures as being associated with higher scores on externalizing and hyperactivity subscales among 12-year-olds, which is in accordance with the literature regarding younger children. We also found prenatal exposure to PFNA and PFDA to be associated with scores on internalizing subscale; this result adds some information to the as yet sparse literature examining the links between prenatal exposure to PFASs and internalizing disorders. The toxicological plausibility of the association between prenatal exposure to PFASs and internalizing behavior has yet to be studied, but the links and relationships between externalizing and internalizing behaviors (especially among adolescents) are known, and this field warrants further studies. Indeed, internalizing disorders such as depression and anxiety can impact future mental health.

Acknowledgments

Funding: The PELAGIE cohort has been funded (since its inception) by Inserm, the French Ministries of Health (2003-2004), Labor (2002-2003), and Research (ATC 2003-2004), the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS, 2002-2006), the National Agency for Research (ANR,

2005-2008, 2010-2012, 2015-2019), the French Agency for Environmental Health Safety (Afsset/ANSES, 2007-2009, 2009-2012, 2019-2023), the French Agency for Drug Safety (2013-2017), the Fondation de France (2014-2017, 2015-2018, 2017-2020, 2019-2021, 2021-2024), the French Ministry of Ecology (PNRPE 2014-2016), the Research Institute of Public Health (IResP 2011-2014), and the following European programs: Hi-WATE (2007-2009), ENRIECO (2008-2010), and OBERON (2019-2023), REMEDIA (2020-2024). This research is part of a PhD project funded by the French network of doctoral programs and coordinated by EHESP French School of Public Health.

Acknowledgments: We are grateful to the physicians and nurses and all the families who participated in the study (and continue to do so). We especially thank the UIC health personnel, Stéphanie Métayé and Cécile Réminiac for their rigorous work in examining the children, and Nathalie Costet, Véronique Villalon, and Isabelle Coiffec who contributed to the PELAGIE cohort in general. We also thank Viviane Kovess-Masfety, Professor in the Department of Psychiatry at McGill University (Montréal, Canada) and at the Laboratory of Psychopathology and Health Process the University of Paris, Gina Muckle, Professor at the School of Psychology, Faculty of Social Sciences, Laval University (Québec, Canada) and Valérie Siroux, Researcher at the Institute for Advanced Biosciences (IAB) Centre de recherche UGA - INSERM U 1209 - CNRS UMR5309, for their help and advice. We particularly thank Jane Roffe for the English editing.

Data sharing: The PELAGIE cohort data comply with the European regulation on the protection of personal data (25/05/2018). This regulation is based on a logic of compliance and increased responsibility of the actors who access to the data. In addition, the cohort study complies with the French "informatique et liberté" law (law n°78-17, January 1978, 2018). Access to data is thus possible following the agreement of the cohort principal investigators (Cécile Chevrier, Charline Warembourg) and on condition that the actors demonstrate respect for these European and French principles of personal data protection, to strengthen the rights of individuals. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

References

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for perfluoroalkyls*. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/59198> (2021) doi:10.15620/cdc:59198.
2. Bach, C. C. *et al.* In utero exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and attention and executive function in the offspring: A study in the Danish National Birth Cohort. *Environ. Res.* **212**, 113262 (2022).
3. Fromme, H., Tittlemier, S. A., Völkel, W., Wilhelm, M. & Twardella, D. Perfluorinated compounds – Exposure assessment for the general population in western countries. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **212**, 239–270 (2009).
4. Bjerregaard-Olesen, C. *et al.* Maternal serum concentrations of perfluoroalkyl acids in five international birth cohorts. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **220**, 86–93 (2017).
5. Cariou, R. *et al.* Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environ. Int.* **84**, 71–81 (2015).
6. Lenters, V. *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.* **125**, 33–42 (2019).
7. Ma, D. *et al.* A Critical Review on Transplacental Transfer of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Prenatal Exposure Levels, Characteristics, and Mechanisms. *Environ. Sci. Technol.* **56**, 6014–6026 (2022).
8. van de Bor, M. Fetal toxicology. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 162 31–55 (Elsevier, 2019).
9. Grandjean, P. & Landrigan, P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* **13**, 330–338 (2014).
10. Lau, C., Butenhoff, J. L. & Rogers, J. M. The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **198**, 231–241 (2004).
11. Liew, Z., Goudarzi, H. & Oulhote, Y. Developmental Exposures to Perfluoroalkyl Substances (PFASs): An Update of Associated Health Outcomes. *Curr. Environ. Health Rep.* **5**, 1–19 (2018).
12. Liew, Z. *et al.* Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and IQ Scores at Age 5; a Study in the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* **126**, 067004 (2018).
13. Steenland, K. *et al.* Review: Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel. *Environ. Int.* **145**, 106125 (2020).
14. Forns, J. *et al.* Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ. Health Perspect.* **128**, 057002 (2020).
15. Høyer, B. B. *et al.* Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5–9 years – a prospective study. *Environ. Health* **14**, 2 (2015).
16. Skogheim, T. S. *et al.* Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children. *Environ. Res.* **202**, 111692 (2021).
17. Ghassabian, A. *et al.* Concentrations of perfluoroalkyl substances and bisphenol A in newborn dried blood spots and the association with child behavior. *Environ. Pollut.* **243**, 1629–1636 (2018).
18. Xie, Z. *et al.* Associations between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and neurobehavioral development in early childhood: A prospective cohort study. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **241**, 113818 (2022).

- 704 19. Luo, J. *et al.* Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and behavioral difficulties in
705 childhood at 7 and 11 years. *Environ. Res.* **191**, 110111 (2020).
- 706 20. Vuong, A. M. *et al.* Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and
707 neurobehavior in US children through 8 years of age: The HOME study. *Environ. Res.* **195**,
708 110825 (2021).
- 709 21. Oulhote, Y. *et al.* Joint and independent neurotoxic effects of early life exposures to a chemical
710 mixture. *Environ. Epidemiol.* **3**, e063 (2019).
- 711 22. Høyer, B. B. *et al.* Exposure to perfluoroalkyl substances during pregnancy and child behaviour at
712 5 to 9 years of age. *Horm. Behav.* **101**, 105–112 (2018).
- 713 23. Liu, J. Childhood Externalizing Behavior: Theory and Implications. *J. Child Adolesc. Psychiatr.*
714 *Nurs.* **17**, 93–103 (2004).
- 715 24. Itoh, S. *et al.* The association between prenatal perfluoroalkyl substance exposure and symptoms
716 of attention-deficit/hyperactivity disorder in 8-year-old children and the mediating role of
717 thyroid hormones in the Hokkaido study. *Environ. Int.* **159**, 107026 (2022).
- 718 25. Jedynak, P. *et al.* Prenatal exposure to a wide range of environmental chemicals and child
719 behaviour between 3 and 7 years of age – An exposome-based approach in 5 European cohorts.
720 *Sci. Total Environ.* **763**, 144115 (2021).
- 721 26. Skogheim, T. S. *et al.* Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with
722 symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool
723 children. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **223**, 80–92 (2020).
- 724 27. Vuong, A. M. *et al.* Prenatal and childhood exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and
725 measures of attention, impulse control, and visual spatial abilities. *Environ. Int.* **119**, 413–420
726 (2018).
- 727 28. Strøm, M. *et al.* Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring
728 neurodevelopmental outcomes--a prospective study with long-term follow-up. *Environ. Int.* **68**,
729 41–48 (2014).
- 730 29. Harris, M. H. *et al.* Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances
731 (PFAS) and child executive function and behavioral problems. *Environ. Res.* **202**, 111621 (2021).
- 732 30. Oulhote, Y., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P. & Grandjean, P. Behavioral difficulties in 7-year
733 old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ.*
734 *Int.* **97**, 237–245 (2016).
- 735 31. Liu, J., Chen, X. & Lewis, G. Childhood internalizing behaviour: analysis and implications. *J.*
736 *Psychiatr. Ment. Health Nurs.* **18**, 884–894 (2011).
- 737 32. Beauchaine, T. P., Hinshaw, S. P., Levy, F., Hawes, D. J. & Johns, A. Externalizing and Internalizing
738 Comorbidity. in *The Oxford Handbook of Externalizing Spectrum Disorders* (eds. Beauchaine, T.
739 P. & Hinshaw, S. P.) (Oxford University Press, 2015).
740 doi:10.1093/oxfordhb/9780199324675.013.007.
- 741 33. Angold, A., Costello, E. J. & Erkanli, A. Comorbidity. *J. Child Psychol. Psychiatry* **40**, 57–87 (1999).
- 742 34. Andre, Q. R., Geeraert, B. L. & Lebel, C. Brain structure and internalizing and externalizing
743 behavior in typically developing children and adolescents. *Brain Struct. Funct.* **225**, 1369–1378
744 (2020).
- 745 35. Chevrier, C. *et al.* Organochlorine Pesticides, Polychlorinated Biphenyls, Seafood Consumption,
746 and Time-to-Pregnancy: *Epidemiology* **24**, 251–260 (2013).
- 747 36. Goodman, R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J. Child Psychol.*
748 *Psychiatry* **38**, 581–586 (1997).
- 749 37. Goodman, R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J. Am.*
750 *Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **40**, 1337–1345 (2001).

38. Goodman, A., Lamping, D. L. & Ploubidis, G. B. When to Use Broader Internalising and Externalising Subscales Instead of the Hypothesised Five Subscales on the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Data from British Parents, Teachers and Children. *J. Abnorm. Child Psychol.* **38**, 1179–1191 (2010).
39. Capron, C., Thérond, C. & Duyme, M. Psychometric Properties of the French Version of the Self-Report and Teacher Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Eur. J. Psychol. Assess.* **23**, 79–88 (2007).
40. Bergeron, L. *et al.* Psychometric Properties of a Pictorial Instrument for Assessing Psychopathology in Youth Aged 12 to 15 Years: The Dominic Interactive for Adolescents. *Can. J. Psychiatry* **55**, 211–221 (2010).
41. Bergeron, L. *et al.* Reliability, Validity, and Clinical Utility of the Dominic Interactive for Adolescents—Revised: A DSM-5 –Based Self-Report Screen for Mental Disorders, Borderline Personality Traits, and Suicidality. *Can. J. Psychiatry* **62**, 211–222 (2017).
42. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (American Psychiatric Association, 2013).
43. De Los Reyes, A. *et al.* The validity of the multi-informant approach to assessing child and adolescent mental health. *Psychol. Bull.* **141**, 858–900 (2015).
44. Garcia-Barrios, J. *et al.* Biomarkers of poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) in Sub-Arctic and Arctic communities in Canada. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **235**, 113754 (2021).
45. Banaschewski, T. *et al.* Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2017) doi:10.3238/arztebl.2017.0149.
46. Latimer, K. *et al.* Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors: Risk factors for disruptive behaviour disorders. *Child Care Health Dev.* **38**, 611–628 (2012).
47. Thapar, A. & Cooper, M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond. Engl.* **387**, 1240–1250 (2016).
48. Kim, J. H. *et al.* Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry* **7**, 955–970 (2020).
49. Millichap, J. G. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* **121**, e358–e365 (2008).
50. Greenland, S., Pearl, J. & Robins, J. M. Causal Diagrams for Epidemiologic Research. *Epidemiology* **10**, 37–48 (1999).
51. Zuur, A. F., Ieno, E. N., Walker, N., Saveliev, A. A. & Smith, G. M. *Mixed effects models and extensions in ecology with R*. (Springer, 2009). doi:10.1007/978-0-387-87458-6.
52. Hunsicker, M. E. *et al.* Characterizing driver–response relationships in marine pelagic ecosystems for improved ocean management. *Ecol. Appl.* **26**, 651–663 (2016).
53. Bobb, J. F. *et al.* Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics* **16**, 493–508 (2015).
54. Barbieri, M. M. & Berger, J. O. Optimal predictive model selection. *Ann. Stat.* **32**, (2004).
55. Romano, M. E. *et al.* Maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and duration of breastfeeding. *Environ. Res.* **149**, 239–246 (2016).
56. Nielsen, C., Li, Y., Lewandowski, M., Fletcher, T. & Jakobsson, K. Breastfeeding initiation and duration after high exposure to perfluoroalkyl substances through contaminated drinking water: A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ. Res.* **207**, 112206 (2022).
57. Pietikäinen, J. T. *et al.* Maternal and paternal depressive symptoms and children’s emotional problems at the age of 2 and 5 years: a longitudinal study. *J. Child Psychol. Psychiatry* **61**, 195–204 (2020).

- 798 58. Amrock, S. M. & Weitzman, M. Parental Psychological Distress and Children's Mental Health:
799 Results of a National Survey. *Acad. Pediatr.* **14**, 375–381 (2014).
- 800 59. De Los Reyes, A. & Kazdin, A. E. Informant Discrepancies in the Assessment of Childhood
801 Psychopathology: A Critical Review, Theoretical Framework, and Recommendations for Further
802 Study. *Psychol. Bull.* **131**, 483–509 (2005).
- 803 60. Cuijpers, P., Smits, N., Donker, T., ten Have, M. & de Graaf, R. Screening for mood and anxiety
804 disorders with the five-item, the three-item, and the two-item Mental Health Inventory.
805 *Psychiatry Res.* **168**, 250–255 (2009).
- 806 61. Pessah, I. N., Lein, P. J., Seegal, R. F. & Sagiv, S. K. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and
807 related organohalogens. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **138**, 363–387 (2019).
- 808 62. Gibson, E. A., Siegel, E. L., Eniola, F., Herbstman, J. B. & Factor-Litvak, P. Effects of
809 Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. *Int. J.*
810 *Environ. Res. Public Health* **15**, (2018).
- 811 63. Jin, Y., Hein, M. J., Deddens, J. A. & Hines, C. J. Analysis of lognormally distributed exposure data
812 with repeated measures and values below the limit of detection using SAS. *Ann. Occup. Hyg.* **55**,
813 97–112 (2011).
- 814 64. Schisterman, E. F., Whitcomb, B. W., Buck Louis, G. M. & Louis, T. A. Lipid Adjustment in the
815 Analysis of Environmental Contaminants and Human Health Risks. *Environ. Health Perspect.* **113**,
816 853–857 (2005).
- 817 65. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* (2019).
- 818 66. Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M. W. & Angerer, J. Transplacental exposure of
819 neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int. Arch. Occup.*
820 *Environ. Health* **80**, 643–648 (2007).
- 821 67. Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E. & Olsen, J. Perfluorinated Chemicals and Fetal Growth: A
822 Study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* **115**, 1677–1682 (2007).
- 823 68. Gützkow, K. B. *et al.* Placental transfer of perfluorinated compounds is selective – A Norwegian
824 Mother and Child sub-cohort study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **215**, 216–219 (2012).
- 825 69. Cai, A. *et al.* Prenatal exposure to persistent organic pollutants and changes in infant growth and
826 childhood growth trajectories. *Chemosphere* **314**, 137695 (2023).
- 827 70. Fábelová, L. *et al.* PFAS levels and exposure determinants in sensitive population groups.
828 *Chemosphere* **313**, 137530 (2023).
- 829 71. Blomberg, A. J. *et al.* Early-life associations between per- and polyfluoroalkyl substances and
830 serum lipids in a longitudinal birth cohort. *Environ. Res.* **200**, 111400 (2021).
- 831 72. Eryasa, B. *et al.* Physico-chemical properties and gestational diabetes predict transplacental
832 transfer and partitioning of perfluoroalkyl substances. *Environ. Int.* **130**, 104874 (2019).
- 833 73. Fei, C. & Olsen, J. Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Behavioral or Coordination
834 Problems at Age 7 Years. *Environ. Health Perspect.* **119**, 573–578 (2011).
- 835 74. Liew, Z. *et al.* Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with
836 prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: a nested case-control study in the Danish
837 National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* **123**, 367–373 (2015).
- 838 75. Quaak, I. *et al.* Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Behavioral Development in
839 Children. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13**, 511 (2016).
- 840 76. Dalsager, L. *et al.* No association between maternal and child PFAS concentrations and repeated
841 measures of ADHD symptoms at age 2½ and 5 years in children from the Odense Child Cohort.
842 *Neurotoxicol. Teratol.* **88**, 107031 (2021).
- 843 77. Ode, A. *et al.* Fetal Exposure to Perfluorinated Compounds and Attention Deficit Hyperactivity
844 Disorder in Childhood. *PLOS ONE* **9**, e95891 (2014).

- 845 78. Forns, J. *et al.* Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological
846 development up to two years of life. *Environ. Int.* **45**, 72–77 (2012).
- 847 79. Lien, G.-W. *et al.* Perfluoroalkyl substances in cord blood and attention deficit/hyperactivity
848 disorder symptoms in seven-year-old children. *Chemosphere* **156**, 118–127 (2016).
- 849 80. Gibson, E. A. *et al.* An overview of methods to address distinct research questions on
850 environmental mixtures: an application to persistent organic pollutants and leukocyte telomere
851 length. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* **18**, 76 (2019).
- 852 81. Braun, J. M., Gennings, C., Hauser, R. & Webster, T. F. What Can Epidemiological Studies Tell Us
853 about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health? *Environ. Health Perspect.* **124**, A6–A9
854 (2016).
- 855 82. Lazarevic, N., Barnett, A. G., Sly, P. D. & Knibbs, L. D. Statistical Methodology in Studies of
856 Prenatal Exposure to Mixtures of Endocrine-Disrupting Chemicals: A Review of Existing
857 Approaches and New Alternatives. *Environ. Health Perspect.* **127**, 026001 (2019).
- 858 83. Starnes, H. M., Rock, K. D., Jackson, T. W. & Belcher, S. M. A Critical Review and Meta-Analysis of
859 Impacts of Per- and Polyfluorinated Substances on the Brain and Behavior. *Front. Toxicol.* **4**,
860 (2022).
- 861 84. Johansson, N., Fredriksson, A. & Eriksson, P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate
862 (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice.
863 *NeuroToxicology* **29**, 160–169 (2008).
- 864 85. Piekarski, D., Diaz, K. & McEnerney, M. Perfluoroalkyl chemicals in neurological health and
865 disease: Human concerns and animal models. *NeuroToxicology* **77**, 155–168 (2020).
- 866 86. Kawabata, K. *et al.* Perfluorododecanoic Acid Induces Cognitive Deficit in Adult Rats. *Toxicol. Sci.*
867 **157**, 421–428 (2017).
- 868 87. Slotkin, T. A., MacKillop, E. A., Melnick, R. L., Thayer, K. A. & Seidler, F. J. Developmental
869 Neurotoxicity of Perfluorinated Chemicals Modeled in Vitro. *Environ. Health Perspect.* **116**, 716–
870 722 (2008).
- 871 88. Zheng, P. *et al.* Prenatal and postnatal exposure to emerging and legacy per-/polyfluoroalkyl
872 substances: Levels and transfer in maternal serum, cord serum, and breast milk. *Sci. Total*
873 *Environ.* **812**, 152446 (2022).
- 874 89. Wang, Y. *et al.* Efficiency of maternal-fetal transfer of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl
875 substances. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **26**, 2691–2698 (2019).
- 876 90. Kato, K. *et al.* Changes in serum concentrations of maternal poly- and perfluoroalkyl substances
877 over the course of pregnancy and predictors of exposure in a multiethnic cohort of Cincinnati,
878 Ohio pregnant women during 2003–2006. *Environ. Sci. Technol.* **48**, 9600–9608 (2014).
- 879 91. Boesen, S. A. H. *et al.* Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a
880 review. *Environ. Health* **19**, 107 (2020).
- 881 92. Sun, M., Cao, X., Wu, Y., Shen, L. & Wei, G. Prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals
882 and thyroid function in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol. Environ.*
883 *Saf.* **231**, 113215 (2022).
- 884 93. Salazar, P., Villaseca, P., Cisternas, P. & Inestrosa, N. C. Neurodevelopmental impact of the
885 offspring by thyroid hormone system-disrupting environmental chemicals during pregnancy.
886 *Environ. Res.* **200**, 111345 (2021).
- 887 94. Kim, K., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Hertz-Picciotto, I. & Shin, H.-M. Temporal trends and
888 determinants of serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances among Northern
889 California mothers with a young child, 2009–2016. *Environ. Res.* **186**, 109491 (2020).
- 890 95. Göckener, B., Weber, T., Rüdell, H., Bücking, M. & Kolossa-Gehring, M. Human biomonitoring of
891 per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019.
892 *Environ. Int.* **145**, 106123 (2020).

893 96. Zheng, G. *et al.* Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Breast Milk: Concerning Trends for
894 Current-Use PFAS. *Environ. Sci. Technol.* **55**, 7510–7520 (2021).
895
896

Tables

Table 1 – Study population characteristics (n=444), PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France

Characteristics	N (%) or mean (± sd)
Mother	
Age at inclusion	
mean (± sd) years	30.80 (± 3.88)
Age group	
<20 years	0
20 - < 25 years	23 (5.2)
25 - < 30 years	172 (38.7)
30 - < 35 years	178 (40.1)
35 - < 40 years	67 (15.1)
40 years or more	4 (0.9)
Parity	
no child	169 (38.1)
at least one child	275 (61.9)
Pre-pregnancy body-mass index (BMI)	
mean (± sd) kg/m ²	22.05 (± 3.73)
BMI group	
<18.5 kg/m ²	38 (8.6)
18.5kg/m ² - < 25kg/m ²	345 (78.2)
25kg/m ² - < 30kg/m ²	45 (10.2)
30kg/m ² or more	13 (2.9)
Mother's education^a	
< 12 years	48 (10.8)
12 years	71 (16)
> 12 years	325 (73.2)
Tobacco status	
no or former smoker	341 (77.3)
smoker at the beginning of pregnancy	100 (22.7)
Food intake - Fish consumption before pregnancy^b	
<1 once/month	52 (11.7)
at least once a month	256 (57.8)
at least twice a week	135 (30.5)
Birth	
Gestational age	
mean (± sd) gestational weeks	39.58 (± 1.25)
Birth weight	
mean (± sd) g	3467.26 (± 439.17)
Small for gestational age (<10%)	
no	431 (97.1)
yes	13 (2.9)
Breastfeeding^c	
none	106 (28.8)
<= 3 months	103 (28)
> 3 months <= 6 months	98 (26.6)
> 6 months	61 (16.6)
Parental mental health (when child was aged 12 years)	
Short-Form 36 - Emotional well-being^{d,e}	
mean (± sd)	69.13 (± 13.57)
Child sex at birth	
Boys	224 (50.5)
Girls	220 (49.5)
Child age at examination	
mean (± sd) years	12.81 (± 0.13)

Missing data ^a n=3, ^b n=1, ^c n=76, ^d n=15, ^e responding parent - mother n=415/429-96.7%

Table 2: Parent-reported Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) - Scores at age 12, PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France (n=444). Values reported are the median (minimum-maximum) scores.

Sex	Externalizing	Hyperactivity	Internalizing
Total (n=444)	3 (0-17)	2 (0-10)	3 (0-15)
Boys (n=224)	4 (0-17)	3 (0-10)	3 (0-14)
Girls (n=220)	2 (0-13)	1 (0-9)	4 (0-15)
p.value*	<0.001	<0.001	0.009

* Wilcoxon test p.value comparing boys vs. girls

Table 3: Self-reported Dominic Interactive for Adolescents (DIA) - Scores at age 12, PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France (n=444). Values reported are the median (minimum-maximum) scores.

Sex	Externalizing	ADHD	Internalizing	Anxiety	Major depressive disorder
Total (n=444)	7 (0-28)	5 (0-18)	10 (0-39)	5 (0-15)	3 (0-17)
Boys (n=224)	8 (0-28)	6 (0-18)	9 (0-39)	5 (0-15)	3 (0-17)
Girls (n=220)	6 (0-24)	4 (0-16)	11 (0-31)	5 (0-15)	3 (0-12)
p.value*	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.4

ADHD: Attention deficit / Hyperactivity disorder; * Wilcoxon test p.value comparing boys vs. girls

Table 4 – Distribution of cord-blood serum concentrations of PFAS – including machine concentration readings below the LOD available, PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France (n=444)

	LOD (µg/L)	N	N ND (%)	Min	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	Max
PFOA	0.07	444	0 (0)	0.31	1.04	1.32	1.70	2.24	2.84	3.72	4.14	7.36
PFNA	0.09	433	1 (0.2)	0.07	0.16	0.20	0.26	0.35	0.46	0.58	0.67	1.55
PFDA	0.06	406	47 (11.6)	0.02	0.05	0.06	0.07	0.10	0.13	0.16	0.18	0.51
PFUnDA	0.05	422	113 (26.8)	0.00	0.00	0.03	0.05	0.07	0.09	0.12	0.14	0.30
PFHxS	0.06	444	0 (0)	0.06	0.26	0.31	0.42	0.56	0.70	0.95	1.09	3.17
PFOS	0.2	444	0 (0)	0.54	2.24	2.78	3.52	4.61	5.89	7.63	8.50	27.17

LOD: limit of detection, ND: non-detected

PFBA, PFHxA and PFBS were detected in less than 5 % of samples (0.5%, 2.5% and 1.3% respectively).

PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, PFBA: perfluorobutanesulfonic acid, PFHxA: perfluorohexanoic acid, PFBS: perfluorobutanesulfonic acid

Table 5: Associations between prenatal exposure measured in cord serum and behavior scores at age 12 – Results from the single pollutant approach, PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France (n=444)

Outcome	Exposure					
	PFOA (log ₂ µg/L) n= 444	PFNA (log ₂ µg/L) n= 433	PFDA (log ₂ µg/L) n= 406	PFUnDA (log ₂ µg/L) n= 422	PFHxS (log ₂ µg/L) n= 444	PFOS (log ₂ µg/L) n= 444
	aMR (95%CI)	aMR (95%CI)	aMR (95%CI)	aMR (95%CI)	aMR (95%CI)	aMR (95%CI)
Main analysis						
SDQ Externalizing	1.18 (1.03,1.34)	1.14 (1.00,1.29)	1.07 (0.94,1.21)	1.00 (0.88,1.13)	1.02 (0.90,1.16)	1.06 (0.94,1.21)
SDQ Hyperactivity	1.20 (1.04,1.40)	1.18 (1.02,1.36)	1.11 (0.96,1.30)	0.99 (0.85,1.14)	1.07 (0.93,1.23)	1.08 (0.94,1.26)
DIA Internalizing	1.05 (0.96,1.14)	1.08 (1.00,1.17)	1.11 (1.02,1.21)	1.06 (0.97,1.15)	1.02 (0.94,1.10)	1.02 (0.94,1.11)
DIA Anxiety	1.06 (0.98,1.16)	1.10 (1.01,1.19)	1.11 (1.02,1.21)	1.07 (0.98,1.16)	1.02 (0.94,1.11)	1.01 (0.93,1.10)
DIA Depression	1.08 (0.97,1.21)	1.11 (1.00,1.23)	1.14 (1.01,1.27)	1.05 (0.95,1.17)	1.02 (0.92,1.13)	1.02 (0.92,1.14)
Complementary analysis						
DIA Externalizing	1.05 (0.94,1.17)	1.03 (0.93,1.14)	1.13 (1.01,1.27)	1.04 (0.94,1.16)	1.03 (0.93,1.14)	1.00 (0.90,1.11)
DIA ADHD	1.07 (0.96,1.19)	1.06 (0.96,1.18)	1.16 (1.04,1.30)	1.05 (0.95,1.16)	1.06 (0.96,1.17)	1.03 (0.92,1.14)
SDQ Internalizing	1.06 (0.94,1.20)	0.94 (0.84,1.05)	0.97 (0.86-1.09)	0.95 (0.85,1.06)	1.04 (0.93,1.17)	1.00 (0.88,1.13)

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, ADHD: Attention deficit / Hyperactivity disorder, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval; Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal pre-pregnancy fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

Figures

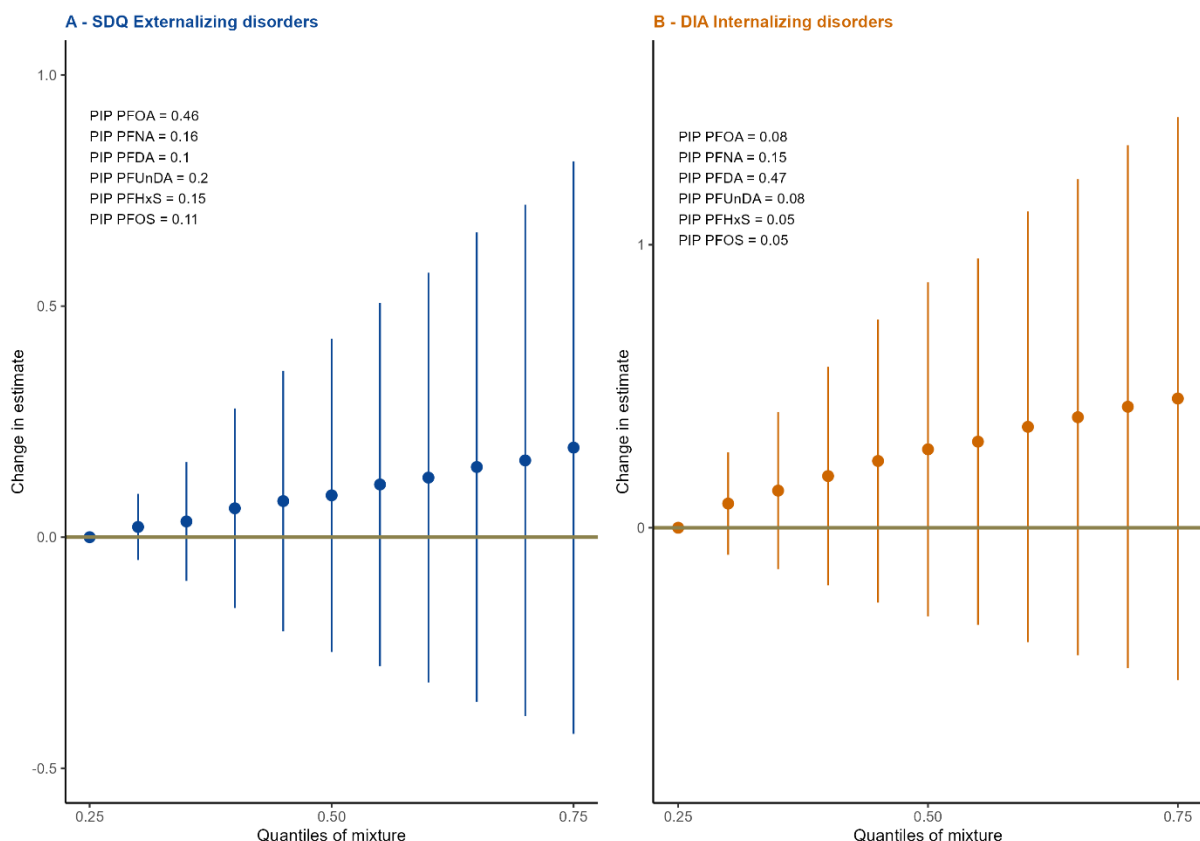


Figure 1: Overall PFAS mixture effect for Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) Externalizing subscale (A) and Dominic Interactive for Adolescents (DIA) Internalizing subscale (B) from Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models ($n = 378$) - PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France. Change in estimate are spotted as blue and orange dots and 95% credible intervals as blue and orange bars (for externalizing and internalizing subscales respectively) for concurrent increase of exposures compared to the 25th percentile. Posterior inclusion probabilities (PIP) are provided on the figure. Mixture composed of PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid. Models were adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: $<18.5 \text{ kg/m}^2$, $18.5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal pre-pregnancy fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex. Numeric data can be found in Table S13.

5.3.3 Matériel supplémentaire

Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child behavior at age 12 – A PELAGIE mother-child cohort study

Hélène Tillaut¹, Christine Monfort¹, Florence Rouget², Fabienne Pelé¹, Fabrice Lainé³, Eric Gaudreau⁴, Sylvaine Cordier¹, Charline Warembourg¹, Dave Saint-Amour⁵, Cécile Chevrier¹

¹ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

² Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

³ Univ Rennes, CHU Rennes, INSERM CIC1414, F-35000, Rennes, France

⁴ Centre de Toxicologie du Québec (CTQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec, Canada ;

⁵ Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada ; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

Supplemental material

Tables

Table S1: PELAGIE mother-child cohort, comparisons between included and not included in the study

<i>PELAGIE</i>	Not included N=2977	Included N=444	Total (N=3421)	p value
Mother's characteristics				
Living area at inclusion - Urban rural				0.738
N-Miss	9 (0.3%)	1 (0.2%)	10 (0.3%)	
Rural	2258 (75.8%)	344 (77.5%)	2602 (76.1%)	
Urban	710 (23.8%)	99 (22.3%)	809 (23.6%)	
Mother's age at inclusion				< 0.001
Mean (SD)	29.99 (4.35)	30.80 (3.88)	30.10 (4.30)	
Age group				< 0.001
< 25 years	358 (12.0%)	23 (5.2%)	381 (11.1%)	
25 - < 30 years	1189 (39.9%)	172 (38.7%)	1361 (39.8%)	
30 - < 35 years	1024 (34.4%)	178 (40.1%)	1202 (35.1%)	
≥35	406 (13.6%)	71 (16.0%)	477 (13.9%)	
Mother's pre-pregnancy BMI				0.038
N-Miss	23	3	26	
Mean (SD)	22.49 (4.14)	22.05 (3.73)	22.43 (4.09)	
BMI categories				0.047
N-Miss	23	3	26	
<18.5 kg/m ²	219 (7.4%)	38 (8.6%)	257 (7.6%)	
18.5kg/m ² - < 25kg/m ²	2195 (74.3%)	345 (78.2%)	2540 (74.8%)	
25kg/m ² - < 30kg/m ²	387 (13.1%)	45 (10.2%)	432 (12.7%)	
30kg/m ² or more	153 (5.2%)	13 (2.9%)	166 (4.9%)	
Mother's education				< 0.001
N-Miss	8	0	8	
< 12 years	600 (20.2%)	48 (10.8%)	648 (19.0%)	
12 years	564 (19.0%)	71 (16.0%)	635 (18.6%)	
> 12 - <15 years	854 (28.8%)	117 (26.4%)	971 (28.5%)	
≥ 15 years	951 (32.0%)	208 (46.8%)	1159 (34.0%)	
Tobacco status				0.01
N-Miss	31	3	34	
Non or former smoker	2093 (71.0%)	341 (77.3%)	2434 (71.9%)	
Smoker at the beginning of pregnancy and stopped at inclusion	421 (14.3%)	57 (12.9%)	478 (14.1%)	
Smoker at inclusion	432 (14.7%)	43 (9.8%)	475 (14.0%)	
Fish intake before pregnancy				< 0.001
N-Miss	13	1	14	
<1 once/month	576 (19.4%)	52 (11.7%)	628 (18.4%)	
at least once a month	1615 (54.5%)	256 (57.8%)	1871 (54.9%)	
at least twice a week	773 (26.1%)	135 (30.5%)	908 (26.7%)	
Parity at inclusion				0.008
N-Miss	10	1	11	
0	1352 (45.6%)	169 (38.1%)	1521 (44.6%)	
1	1085 (36.6%)	176 (39.7%)	1261 (37.0%)	
≥2	530 (17.9%)	98 (22.1%)	628 (18.4%)	
Child's characteristics				
Gestational age				< 0.001
N-Miss	25	0	25	
Mean (SD)	39.13 (2.47)	39.58 (1.25)	39.19 (2.35)	
Birth weight				< 0.001
N-Miss	35	0	35	
Mean (SD)	3346.23 (563.21)	3467.26 (439.17)	3362.10 (550.01)	
Small for gestational age (<10%)				< 0.001
N-Miss	63	0	63	
Non or former smoker	2699 (92.6%)	431 (97.1%)	3130 (93.2%)	
Yes	215 (7.4%)	13 (2.9%)	228 (6.8%)	
Sex at birth				0.96
N-Miss	28	0	28	
Male	1484 (50.3%)	224 (50.5%)	1708 (50.3%)	
Female	1465 (49.7%)	220 (49.5%)	1685 (49.7%)	

N-miss: number of missing values; BMI: body mass index; p.value: Student test for quantitative variables or Chi² for categorical variables.

Table S2: Parent-reported Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) - Scores at age 12, PELAGIE mother-child cohort

Sex		Externalizing	Hyperactivity	Conduct	Internalizing	Peer relationships	Emotions	Total difficulties	Prosocial behavior
Total	Median (Min-Max)	3 (0-17)	2 (0-10)	1 (0-8)	3 (0-15)	0 (0-7)	2 (0-10)	0 (7-24)	9 (2-10)
Boys	Median (Min-Max)	4 (0-17)	3 (0-10)	1 (0-8)	3 (0-14)	1 (0-7)	2 (0-10)	7 (0-24)	9 (2-10)
Girls	Median (Min-Max)	2 (0-13)	1 (0-9)	0 (0-6)	4 (0-15)	0 (0-7)	3 (0-10)	7 (0-20)	9 (2-10)

Table S3: Self-reported Dominic Interactive for Adolescents (DIA) - Scores at age 12, PELAGIE mother-child cohort

Sex at birth		Externalizing	ADHD	Opposition defiant disorder	Conduct disorder	Internalizing	Anxiety	Major depressive disorder	Specific phobia	Substance abuse disorder
Total	Median (Min-Max)	7 (0-28)	5 (0-18)	1 (0-9)	0 (0-4)	10 (0-39)	5 (0-15)	3 (0-17)	1 (0-6)	0 (0-2)
Boys	Median (Min-Max)	8 (0-28)	6 (0-18)	1 (0-9)	0 (0-4)	9 (0-39)	5 (0-15)	3 (0-17)	1 (0-6)	0 (0-2)
Girls	Median (Min-Max)	6 (0-24)	4 (0-16)	1 (0-9)	0 (0-3)	11 (0-31)	5 (0-15)	3 (0-12)	2 (0-6)	0 (0-0)

Table S4: Parent-reported Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) - Scores at age 12 – alpha de Cronbach

SDQ subscale	Emotion	Conduct	Hyperactivity	Peer	Prosocial	Internalizing	Externalizing
α de Cronbach	0.69	0.49	0.76	0.62	0.69	0.69	0.76
α de Cronbach (polychoric)	0.78	0.75	0.84	0.82	0.73	0.81	0.86

Table S5: Self-reported Dominic Interactive for Adolescents (DIA) - Scores at age 12 – alpha de Cronbach

DIA subscale	SPH	GAD	MDD	SA	ODD	CD	ADHD	Internalizing	Externalizing
α de Cronbach	0.47	0.67	0.72	0.33	0.70	0.34	0.83	0.78	0.85
α de Cronbach (tetrachoric)	0.58	0.80	0.87	0.75	0.85	0.55	0.91	0.87	0.89

Table S6: Associations between prenatal exposure measured in cord serum and behavior scores at age 12 – Overall and stratified on child sex –PELAGIE mother-child cohort

		PFOA (log ₂ µg/L) n=444		PFNA (log ₂ µg/L) n=433		PFDA (log ₂ µg/L) n=406		PFUnDA (log ₂ µg/L) n=422		PFHxS (log ₂ µg/L) n=444		PFOS (log ₂ µg/L) n=444	
Outcome		aMR (95%CI)	p.inter	aMR (95%CI)	p.inter	aMR (95%CI)	p.inter	aMR (95%CI)	p.inter	aMR (95%CI)	p.inter	aMR (95%CI)	p.inter
SDQ Externalizing	Total ^a	1.18 (1.03,1.34)	0.80	1.14 (1,1.29)	0.58	1.07 (0.94,1.21)	0.38	1.00 (0.88,1.13)	0.66	1.02 (0.9,1.16)	0.50	1.06 (0.94,1.21)	0.38
	Girls ^b	1.2 (0.97,1.49)		1.2 (0.98,1.45)		1.15 (0.95,1.39)		1.00 (0.82,1.21)		1.07 (0.87,1.31)		1.14 (0.93,1.4)	
	Boys ^b	1.16 (0.98,1.36)		1.08 (0.92,1.28)		0.99 (0.83,1.18)		0.99 (0.85,1.16)		0.98 (0.84,1.14)		1.03 (0.88,1.21)	
SDQ Hyperactivity	Total ^a	1.2 (1.04,1.4)	0.94	1.18 (1.02,1.36)	0.80	1.11 (0.96,1.3)	0.66	0.99 (0.85,1.14)	0.42	1.07 (0.93,1.23)	0.76	1.08 (0.94,1.26)	0.70
	Girls ^b	1.2 (0.92,1.56)		1.21 (0.95,1.54)		1.17 (0.92,1.5)		0.94 (0.74,1.20)		1.08 (0.85,1.38)		1.13 (0.88,1.45)	
	Boys ^b	1.18 (0.99,1.41)		1.12 (0.94,1.35)		1.05 (0.86,1.27)		1.01 (0.85,1.20)		1.04 (0.88,1.23)		1.08 (0.91,1.29)	
DIA Internalizing	Total ^a	1.05 (0.96,1.14)	0.35	1.08 (1,1.17)	0.52	1.11 (1.02,1.21)	0.99	1.06 (0.97,1.15)	0.52	1.02 (0.94,1.11)	0.97	1.02 (0.94,1.11)	0.47
	Girls ^b	0.99 (0.87,1.13)		1.05 (0.94,1.18)		1.10 (0.98,1.22)		1.06 (0.94,1.19)		1 (0.89,1.12)		0.99 (0.88,1.11)	
	Boys ^b	1.11 (0.99,1.24)		1.14 (1.02,1.28)		1.13 (0.99,1.29)		1.07 (0.96,1.20)		1.04 (0.93,1.16)		1.06 (0.95,1.19)	
DIA Anxiety	Total ^a	1.06 (0.98,1.16)	0.53	1.1 (1.01,1.19)	0.61	1.11 (1.02,1.21)	0.80	1.07 (0.98,1.16)	0.58	1.02 (0.94,1.11)	0.75	1.01 (0.93,1.1)	0.49
	Girls ^b	1.01 (0.88,1.14)		1.07 (0.96,1.2)		1.09 (0.98,1.22)		1.06 (0.94,1.19)		1.01 (0.9,1.14)		0.98 (0.87,1.1)	
	Boys ^b	1.12 (0.99,1.25)		1.15 (1.02,1.29)		1.15 (1.01,1.31)		1.08 (0.97,1.21)		1.03 (0.92,1.15)		1.06 (0.94,1.19)	
DIA Depression	Total ^a	1.08 (0.97,1.21)	0.97	1.11 (1,1.23)	0.94	1.14 (1.01,1.27)	0.60	1.05 (0.95,1.17)	0.39	1.02 (0.92,1.13)	0.52	1.02 (0.92,1.14)	0.61
	Girls ^b	1.07 (0.9,1.28)		1.11 (0.95,1.29)		1.15 (0.99,1.35)		1.08 (0.92,1.27)		1.04 (0.89,1.22)		0.99 (0.84,1.16)	
	Boys ^b	1.11 (0.96,1.28)		1.14 (0.99,1.32)		1.13 (0.96,1.32)		1.05 (0.92,1.21)		1.01 (0.88,1.16)		1.07 (0.93,1.23)	

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PUnFDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker)

^a and child sex, with an interaction term between sex and exposure; ^b stratified on child sex.

Table S7: Associations between prenatal exposure measured in cord serum and behavior scores at age 12 – sensitivity analysis – Breastfeeding, PELAGIE mother-child cohort

Outcome	Adjusted for breastfeeding ^a	Exposure											
		PFOA (log ₂ µg/L)		PFNA (log ₂ µg/L)		PFDA (log ₂ µg/L)		PFUnDA (log ₂ µg/L)		PFHxS (log ₂ µg/L)		PFOS (log ₂ µg/L)	
		n= 368		n= 359		n= 337		n= 349		n= 368		n= 368	
		aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI
SDQ Externalizing	No	1.18	(1.03,1.34)	1.16	(1.02,1.32)	1.13	(0.99,1.29)	1.05	(0.92,1.19)	1.02	(0.90,1.16)	1.07	(0.94,1.22)
	Yes	1.17	(1.03,1.34)	1.16	(1.02,1.32)	1.14	(0.99,1.30)	1.06	(0.93,1.21)	1.02	(0.90,1.16)	1.08	(0.94,1.23)
SDQ Hyperactivity	No	1.19	(1.02,1.39)	1.20	(1.03,1.39)	1.17	(1.00,1.38)	1.04	(0.89,1.21)	1.06	(0.92,1.23)	1.09	(0.93,1.27)
	Yes	1.18	(1.02,1.38)	1.20	(1.03,1.39)	1.18	(1.00,1.38)	1.05	(0.90,1.23)	1.06	(0.92,1.22)	1.09	(0.94,1.27)
DIA Internalizing	No	1.06	(0.97,1.17)	1.08	(0.99,1.17)	1.12	(1.02,1.23)	1.07	(0.97,1.17)	1.00	(0.92,1.09)	1.01	(0.92,1.11)
	Yes	1.05	(0.96,1.16)	1.08	(0.99,1.17)	1.13	(1.03,1.24)	1.07	(0.98,1.18)	1.00	(0.91,1.09)	1.01	(0.92,1.11)
DIA Anxiety	No	1.08	(0.98,1.19)	1.10	(1.00,1.19)	1.13	(1.03,1.25)	1.08	(0.98,1.18)	1.00	(0.92,1.10)	1.00	(0.92,1.10)
	Yes	1.07	(0.98,1.18)	1.09	(1.00,1.19)	1.14	(1.04,1.25)	1.08	(0.99,1.19)	1.00	(0.92,1.09)	1.00	(0.92,1.10)
DIA Depression	No	1.08	(0.96,1.22)	1.09	(0.98,1.22)	1.15	(1.02,1.30)	1.08	(0.96,1.21)	1.00	(0.90,1.12)	1.01	(0.90,1.14)
	Yes	1.08	(0.96,1.21)	1.09	(0.98,1.22)	1.16	(1.02,1.31)	1.09	(0.97,1.22)	1.00	(0.89,1.11)	1.01	(0.90,1.13)

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex; ^a breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months)

Table S8: Associations between prenatal exposure measured in cord serum and behavior scores at age 12 – sensitivity analysis – parental mental health (SF36 Emotional well-being), PELAGIE mother-child cohort

Outcome	Adjusted for SF36-EWB ^a	Exposure											
		PFOA (log ₂ µg/L)		PFNA (log ₂ µg/L)		PFDA (log ₂ µg/L)		PFUnDA (log ₂ µg/L)		PFHxS (log ₂ µg/L)		PFOS (log ₂ µg/L)	
		n= 429		n= 420		n= 393		n= 408		n= 429		n= 429	
		aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI	aMR	95%CI
SDQ Externalizing	No	1.18	(1.03,1.36)	1.13	(1.00,1.29)	1.06	(0.93,1.21)	1.00	(0.89,1.14)	1.01	(0.89,1.14)	1.06	(0.93,1.20)
	Yes	1.17	(1.02,1.34)	1.14	(1.01,1.29)	1.06	(0.94,1.21)	1.00	(0.89,1.14)	1.00	(0.89,1.13)	1.04	(0.91,1.18)
SDQ Hyperactivity	No	1.21	(1.04,1.42)	1.17	(1.02,1.36)	1.11	(0.95,1.30)	1.00	(0.86,1.16)	1.04	(0.91,1.21)	1.07	(0.92,1.24)
	Yes	1.20	(1.03,1.40)	1.18	(1.02,1.36)	1.11	(0.96,1.29)	1.00	(0.87,1.16)	1.04	(0.90,1.20)	1.05	(0.91,1.22)
DIA Internalizing	No	1.08	(0.99,1.18)	1.09	(1.00,1.18)	1.11	(1.02,1.21)	1.07	(0.98,1.16)	1.02	(0.94,1.11)	1.04	(0.96,1.13)
	Yes	1.08	(0.99,1.18)	1.09	(1.00,1.18)	1.11	(1.02,1.21)	1.07	(0.98,1.16)	1.02	(0.94,1.11)	1.04	(0.95,1.13)
DIA Anxiety	No	1.10	(1.00,1.20)	1.11	(1.02,1.20)	1.12	(1.03,1.23)	1.08	(1.00,1.17)	1.03	(0.95,1.12)	1.04	(0.95,1.13)
	Yes	1.10	(1.00,1.20)	1.11	(1.02,1.20)	1.13	(1.03,1.23)	1.08	(1.00,1.17)	1.03	(0.95,1.12)	1.04	(0.96,1.13)
DIA Depression	No	1.11	(0.99,1.25)	1.11	(1.00,1.24)	1.14	(1.01,1.28)	1.06	(0.95,1.18)	1.03	(0.92,1.14)	1.04	(0.93,1.16)
	Yes	1.11	(0.98,1.24)	1.12	(1.00,1.24)	1.14	(1.01,1.27)	1.06	(0.95,1.18)	1.02	(0.92,1.14)	1.03	(0.92,1.15)

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex; ^a SF36 Emotional well-being subscale (continuous). Overall, 415/429 (96.7%) mothers and 14/429 fathers (3.3%) answered the SF36 questionnaire

Table S9 – Distribution of cord-blood serum concentrations of persistent organic pollutant

Exposure	LOD (µg/L)	N	N ND	% ND	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90
PCB118	0.01	415	4	1.0	0.015	0.02	0.028	0.039	0.058
PCB138	0.01	402	0	0.0	0.035	0.049	0.0665	0.093	0.13
PCB153	0.01	415	0	0.0	0.065	0.0885	0.12	0.17	0.24
PCB170	0.01	415	6	1.4	0.016	0.023	0.032	0.043	0.061
PCB180	0.01	415	0	0.0	0.042	0.057	0.081	0.11	0.156
PCB183	0.01	415	295	71.1	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.015
PCB187	0.01	415	105	25.3	<0.01	<0.01	0.014	0.02	0.03
PCB194	0.01	415	232	55.9	<0.01	<0.01	<0.01	0.013	0.019
PCB203	0.01	415	360	86.8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011
PCB74	0.02	415	338	81.5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
PCB99	0.02	415	337	81.2	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.029
PBDE209	0.05/0.02	411	368	89.5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
PBDE47	0.01	415	315	75.9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
PBDE99	0.01	415	368	88.7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
Dieldrin	0.01	413	128	31.0	<0.01	<0.01	0.015	0.022	0.032
Heptachlor epoxide	0.01/0.02	401	337	84.0	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02
Hexachlorobenzene	0.02	415	26	6.3	0.024	0.033	0.044	0.058	0.076
p,p'-DDE	0.02	415	12	2.9	0.084	0.13	0.19	0.33	0.5
γ-HCH	0.01	415	389	93.7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
β-HCH	0.01	415	4	1.0	0.026	0.037	0.051	0.076	0.12

LOD: limit of detection, ND: non-detected; α-Endosulfan, dichlorodiphenyltrichloroethylene (p,p'-DDT), PCB28, PCB52 were detected in less than 5 % of samples

PCB: polychlorobiphenyl, HCH: hexachlorobenzene, p,p'-DDE : dichlorodiphenyldichloroethylene

Table S10: Associations between prenatal exposure measured in cord serum and behavior scores at age 12 – Results from the single pollutant approach, PELAGIE mother-child cohort

Outcome	N	Exposure	aMR (95%CI)
SDQ Externalizing		PCB118	1.04 (0.92,1.18)
SDQ Hyperactivity		PCB118	1.03 (0.89,1.19)
DIA Internalizing		PCB118	0.99 (0.91,1.08)
DIA Anxiety		PCB118	1 (0.92,1.09)
DIA Depression		PCB118	1.01 (0.9,1.12)
SDQ Externalizing		PCB138	1.04 (0.9,1.19)
SDQ Hyperactivity		PCB138	1 (0.85,1.17)
DIA Internalizing		PCB138	0.99 (0.91,1.08)
DIA Anxiety		PCB138	0.99 (0.9,1.08)
DIA Depression		PCB138	1.04 (0.93,1.17)
SDQ Externalizing		PCB153	1.07 (0.92,1.24)
SDQ Hyperactivity		PCB153	1.03 (0.87,1.21)
DIA Internalizing		PCB153	0.97 (0.88,1.06)
DIA Anxiety		PCB153	0.96 (0.87,1.05)
DIA Depression		PCB153	1.03 (0.91,1.17)
SDQ Externalizing		PCB170	1.13 (0.97,1.31)
SDQ Hyperactivity		PCB170	1.06 (0.9,1.26)
DIA Internalizing		PCB170	0.97 (0.88,1.06)
DIA Anxiety		PCB170	0.95 (0.86,1.04)
DIA Depression		PCB170	1.02 (0.9,1.16)
SDQ Externalizing		PCB180	1.12 (0.96,1.31)
SDQ Hyperactivity		PCB180	1.06 (0.89,1.27)
DIA Internalizing		PCB180	0.96 (0.87,1.05)
DIA Anxiety		PCB180	0.94 (0.85,1.03)
DIA Depression		PCB180	1.02 (0.89,1.15)
SDQ Externalizing		PCB183	1.1 (0.9,1.35)
SDQ Hyperactivity		PCB183	0.98 (0.78,1.24)
DIA Internalizing		PCB183	0.97 (0.85,1.11)
DIA Anxiety		PCB183	0.97 (0.85,1.1)
DIA Depression		PCB183	0.99 (0.83,1.18)
SDQ Externalizing		PCB187	1.02 (0.88,1.17)
SDQ Hyperactivity		PCB187	0.97 (0.82,1.14)
DIA Internalizing		PCB187	0.94 (0.86,1.03)
DIA Anxiety		PCB187	0.94 (0.86,1.03)
DIA Depression		PCB187	0.96 (0.86,1.09)
SDQ Externalizing		PCB194	1.09 (0.89,1.33)
SDQ Hyperactivity		PCB194	1.01 (0.8,1.27)
DIA Internalizing		PCB194	0.94 (0.83,1.08)
DIA Anxiety		PCB194	0.93 (0.81,1.06)
DIA Depression		PCB194	0.95 (0.8,1.13)
SDQ Externalizing		PCB203	0.95 (0.71,1.28)
SDQ Hyperactivity		PCB203	0.86 (0.61,1.2)
DIA Internalizing		PCB203	0.98 (0.81,1.18)
DIA Anxiety		PCB203	0.92 (0.77,1.11)
DIA Depression		PCB203	1.04 (0.81,1.32)
SDQ Externalizing		PCB74	1.09 (0.86,1.38)
SDQ Hyperactivity		PCB74	1.06 (0.81,1.38)
DIA Internalizing		PCB74	0.99 (0.85,1.16)
DIA Anxiety		PCB74	0.97 (0.84,1.13)
DIA Depression		PCB74	0.97 (0.79,1.19)
SDQ Externalizing		PCB99	0.97 (0.77,1.24)
SDQ Hyperactivity		PCB99	0.94 (0.71,1.23)
DIA Internalizing		PCB99	0.98 (0.84,1.15)
DIA Anxiety		PCB99	1.02 (0.87,1.18)
DIA Depression		PCB99	0.91 (0.74,1.11)
SDQ Externalizing		PBDE209	0.99 (0.75,1.31)

SDQ Hyperactivity	PBDE209	1.07 (0.78,1.48)
DIA Internalizing	PBDE209	1 (0.83,1.2)
DIA Anxiety	PBDE209	1.03 (0.86,1.23)
DIA Depression	PBDE209	0.94 (0.74,1.19)
SDQ Externalizing	PBDE47	1.06 (0.86,1.3)
SDQ Hyperactivity	PBDE47	0.98 (0.78,1.24)
DIA Internalizing	PBDE47	1.02 (0.9,1.17)
DIA Anxiety	PBDE47	1.01 (0.89,1.15)
DIA Depression	PBDE47	1.03 (0.87,1.22)
SDQ Externalizing	PBDE99	1.07 (0.82,1.41)
SDQ Hyperactivity	PBDE99	1.03 (0.76,1.42)
DIA Internalizing	PBDE99	1.06 (0.89,1.26)
DIA Anxiety	PBDE99	1.05 (0.88,1.24)
DIA Depression	PBDE99	1.03 (0.82,1.29)
SDQ Externalizing	Hexachlorobenzene	1.09 (0.94,1.26)
SDQ Hyperactivity	Hexachlorobenzene	1.09 (0.92,1.28)
DIA Internalizing	Hexachlorobenzene	0.98 (0.89,1.08)
DIA Anxiety	Hexachlorobenzene	0.98 (0.89,1.08)
DIA Depression	Hexachlorobenzene	0.99 (0.88,1.12)
SDQ Externalizing	p,p'-DDE	1.04 (0.96,1.12)
SDQ Hyperactivity	p,p'-DDE	1.01 (0.93,1.1)
DIA Internalizing	p,p'-DDE	0.99 (0.94,1.04)
DIA Anxiety	p,p'-DDE	0.99 (0.94,1.04)
DIA Depression	p,p'-DDE	0.99 (0.93,1.06)
SDQ Externalizing	β-HCH	1.08 (0.97,1.19)
SDQ Hyperactivity	β-HCH	1.05 (0.93,1.18)
DIA Internalizing	β-HCH	1 (0.94,1.07)
DIA Anxiety	β-HCH	1.01 (0.95,1.08)
DIA Depression	β-HCH	1.02 (0.93,1.11)
SDQ Externalizing	Dieldrin_2	1.03 (0.83,1.27)
SDQ Externalizing	Dieldrin_3	0.98 (0.78,1.22)
SDQ Hyperactivity	Dieldrin_2	1.08 (0.85,1.38)
SDQ Hyperactivity	Dieldrin_3	1.05 (0.81,1.36)
DIA Internalizing	Dieldrin_2	1.06 (0.93,1.21)
DIA Internalizing	Dieldrin_3	0.88 (0.77,1.01)
DIA Anxiety	Dieldrin_2	1.03 (0.9,1.18)
DIA Anxiety	Dieldrin_3	0.87 (0.75,1)
DIA Depression	Dieldrin_2	1.11 (0.93,1.32)
DIA Depression	Dieldrin_3	0.83 (0.69,1)
SDQ Externalizing	heptachlor epoxide	0.87 (0.69,1.12)
SDQ Hyperactivity	heptachlor epoxide	0.9 (0.69,1.2)
DIA Internalizing	heptachlor epoxide	1.03 (0.89,1.20)
DIA Anxiety	heptachlor epoxide	1.05 (0.9,1.22)
DIA Depression	heptachlor epoxide	1.02 (0.84,1.25)
SDQ Externalizing	γ-HCH	1.25 (0.91,1.74)
SDQ Hyperactivity	γ-HCH	1.37 (0.96,1.97)
DIA Internalizing	γ-HCH	1.28 (1.04,1.59)
DIA Anxiety	γ-HCH	1.29 (1.06,1.58)
DIA Depression	γ-HCH	1.31 (1,1.72)

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PUnFDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

Table S11: Associations between prenatal exposure measured in cord serum and behavior scores at age 12 – sensitivity analysis – co-exposure to persistent organic pollutant, PELAGIE mother-child cohort

Outcome	Co-exposures	Exposure																	
		PFOA (log ₂ µg/L)			PFNA (log ₂ µg/L)			PFDA (log ₂ µg/L)			PFUnDA (log ₂ µg/L)			PFHxS (log ₂ µg/L)			PFOS (log ₂ µg/L)		
		n	aMR	95%CI	n	aMR	95%CI	n	aMR	95%CI	n	aMR	95%CI	n	aMR	95%CI	n	aMR	95%CI
SDQ Externalizing	No	415	1.18	(1.03,1.36)	420	1.13	(1.00,1.29)	393	1.06	(0.93,1.21)	408	1.02	(0.89,1.15)	429	1.01	(0.89,1.14)	429	1.06	(0.93,1.20)
SDQ Hyperactivity	No	415	1.17	(1.01,1.37)	405	1.17	(1.01,1.35)	380	1.10	(0.94,1.28)	396	0.99	(0.85,1.15)	415	1.06	(0.92,1.23)	415	1.08	(0.93,1.25)
	Yes^a	415	1.18	(1.01,1.37)	405	1.18	(1.02,1.37)	380	1.10	(0.94,1.28)	396	1.00	(0.86,1.16)	415	1.07	(0.93,1.24)	415	1.08	(0.93,1.25)
DIA Internalizing	No	413	1.05	(0.96,1.15)	403	1.09	(1.00,1.19)	378	1.11	(1.02,1.22)	394	1.07	(0.98,1.17)	413	1.02	(0.94,1.11)	413	1.03	(0.94,1.12)
	Yes^{a,b}	413	1.06	(0.97,1.16)	403	1.10	(1.02,1.20)	378	1.11	(1.02,1.21)	394	1.09	(1.00,1.18)	413	1.04	(0.96,1.13)	413	1.04	(0.95,1.13)
DIA Anxiety	No	413	1.06	(0.97,1.16)	403	1.11	(1.02,1.20)	378	1.12	(1.03,1.22)	394	1.08	(1.00,1.18)	413	1.02	(0.94,1.11)	413	1.02	(0.94,1.12)
	Yes^{a,b}	413	1.07	(0.99,1.17)	403	1.12	(1.03,1.21)	378	1.12	(1.03,1.22)	394	1.10	(1.01,1.20)	413	1.04	(0.96,1.13)	413	1.03	(0.95,1.13)
DIA Depression	No	413	1.08	(0.96,1.21)	403	1.12	(1.00,1.25)	378	1.14	(1.02,1.29)	394	1.07	(0.96,1.19)	413	1.03	(0.92,1.15)	413	1.03	(0.92,1.16)
	Yes^{a,b}	413	1.10	(0.98,1.23)	403	1.13	(1.02,1.26)	378	1.14	(1.02,1.28)	394	1.09	(0.98,1.21)	413	1.06	(0.95,1.18)	413	1.05	(0.94,1.18)

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²),

maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex; ^a models further adjusted for γ-hexachlorocyclohexane (detected vs. non-detected); ^b models further adjusted for Dieldrin (in 3 groups: ≥median of detected values, ≥LOD and < median of detected values vs. non-detected)

Table S12: Posterior inclusion probability – Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models (n= 378) - PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France

Exposure (log ₂ µg/L)	Posterior Inclusion Probability		
	SDQ Externalizing	DIA Internalizing	DIA Internalizing with co-exposures ^a
	N=378	N=378	N=353
PFOA	0.46	0.08	0.06
PFNA	0.16	0.15	0.17
PFDA	0.10	0.47	0.29
PFUnDA	0.20	0.08	0.15
PFHxS	0.15	0.05	0.05
PFOS	0.11	0.05	0.07

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

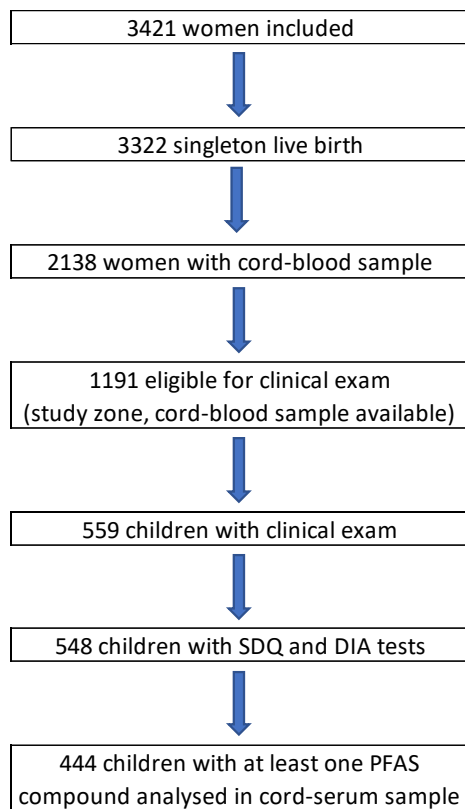
^a model further adjusted for gamma-hexachlorocyclohexane (detected vs. non-detected) and Dieldrin (in 3 groups: ≥median of detected values, ≥LOD and < median of detected values vs. non-detected)

Table S13: Overall PFAS mixture effect for SDQ Externalizing and DIA Internalizing scores – change in estimate (and 95% credible intervals) for concurrent increase of exposures compared to the 25th percentile and posterior inclusion probabilities (PIP) – Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models (n= 378) - PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France

Quantile	SDQ externalizing score			DIA internalizing score		
	Estimate	SD	95%CI	Estimate	SD	95%CI
0.25	0	0	(0, 0)	0	0	(0, 0)
0.30	0.02	0.04	(-0.05, 0.09)	0.09	0.09	(-0.1, 0.27)
0.35	0.03	0.07	(-0.09, 0.16)	0.13	0.14	(-0.15, 0.41)
0.40	0.06	0.11	(-0.15, 0.28)	0.18	0.20	(-0.2, 0.57)
0.45	0.08	0.14	(-0.2, 0.36)	0.24	0.26	(-0.26, 0.74)
0.50	0.09	0.17	(-0.25, 0.43)	0.28	0.30	(-0.31, 0.87)
0.55	0.11	0.20	(-0.28, 0.51)	0.30	0.33	(-0.34, 0.95)
0.60	0.13	0.23	(-0.31, 0.57)	0.36	0.39	(-0.4, 1.12)
0.65	0.15	0.26	(-0.36, 0.66)	0.39	0.43	(-0.45, 1.23)
0.70	0.17	0.28	(-0.39, 0.72)	0.43	0.47	(-0.5, 1.35)
0.75	0.19	0.32	(-0.43, 0.81)	0.46	0.51	(-0.54, 1.45)

Figures

Figure S1 – Flow chart



Exclusions

n=887 families outside the study zone and/or with no available phone number
n=60 cord-serum sample not available

n=258 families unreachable
n=374 refused to participate

n=6 children treated on a regular or prolonged basis with tranquilizers, anti-depressant or psychostimulant neuroleptic drugs
n=4 children without SDQ
n=1 child without DIA

n=108 individuals with no PFAS analysed in cord-serum sample

Figure S2 – Directed acyclic graph

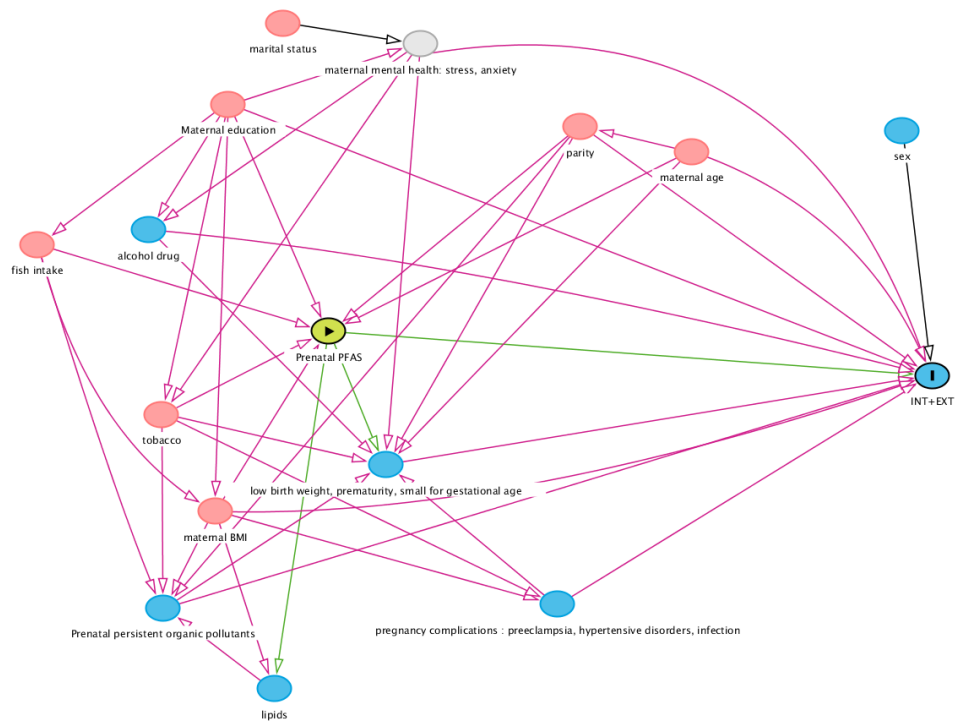


Figure S3 : Spearman correlation coefficients between detected values of cord-serum concentration of POPs and PFASs

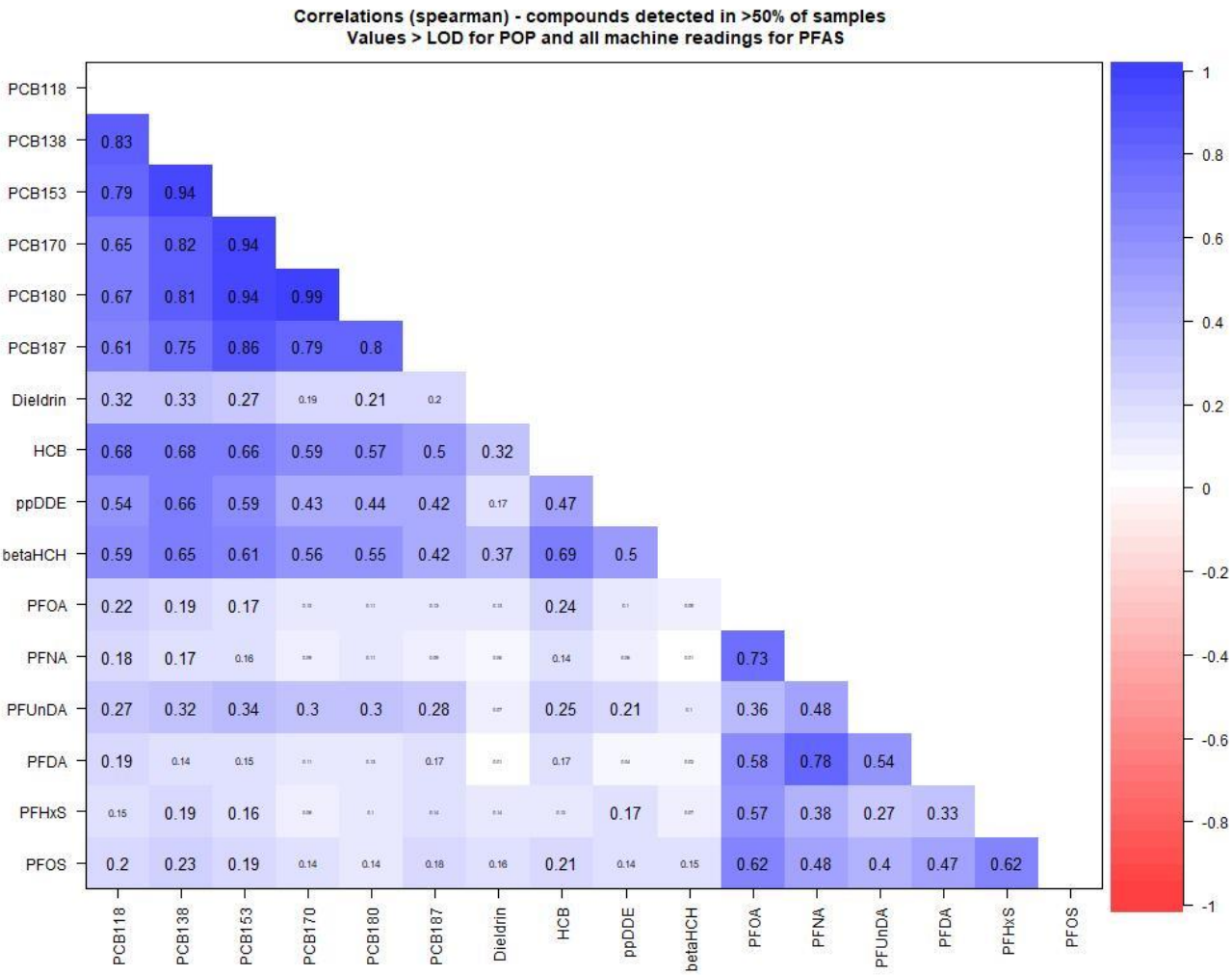
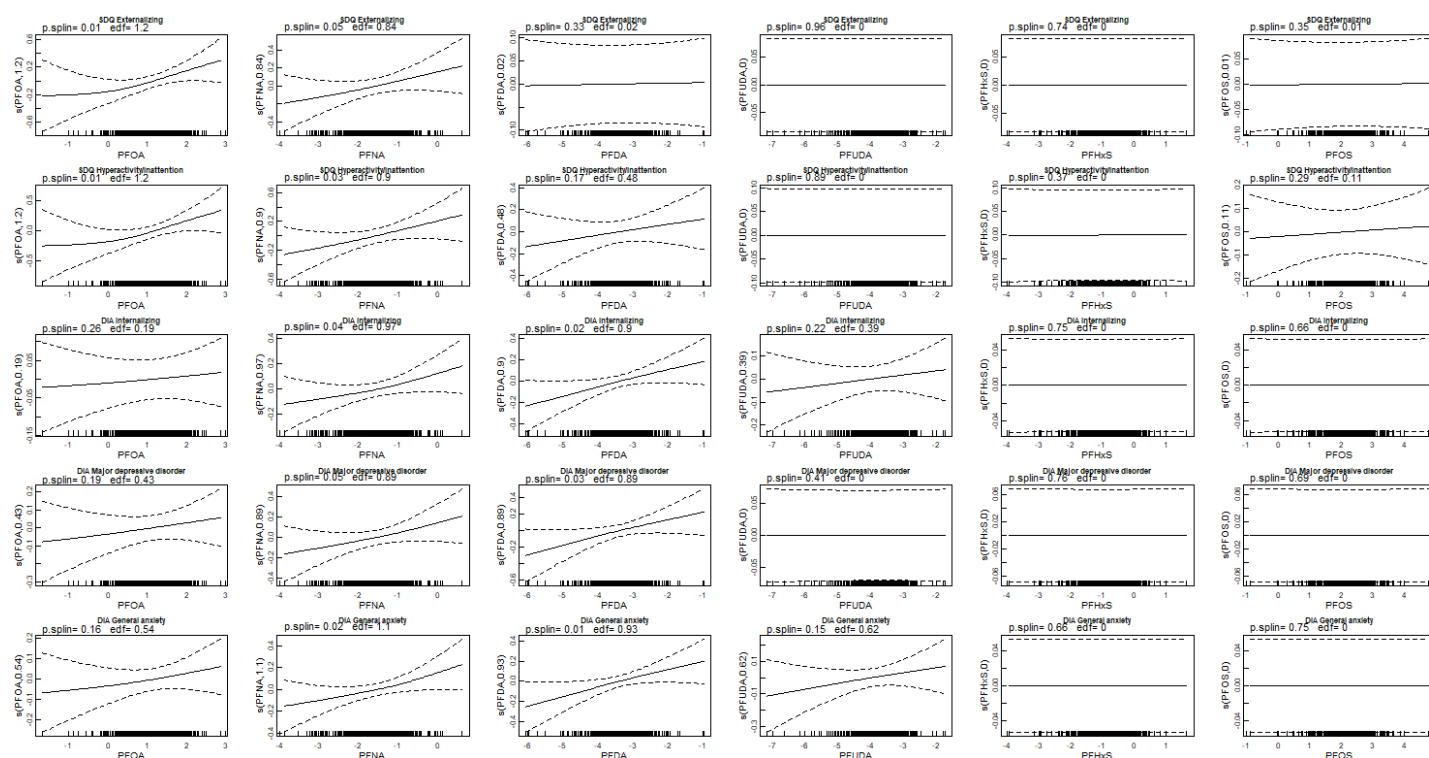


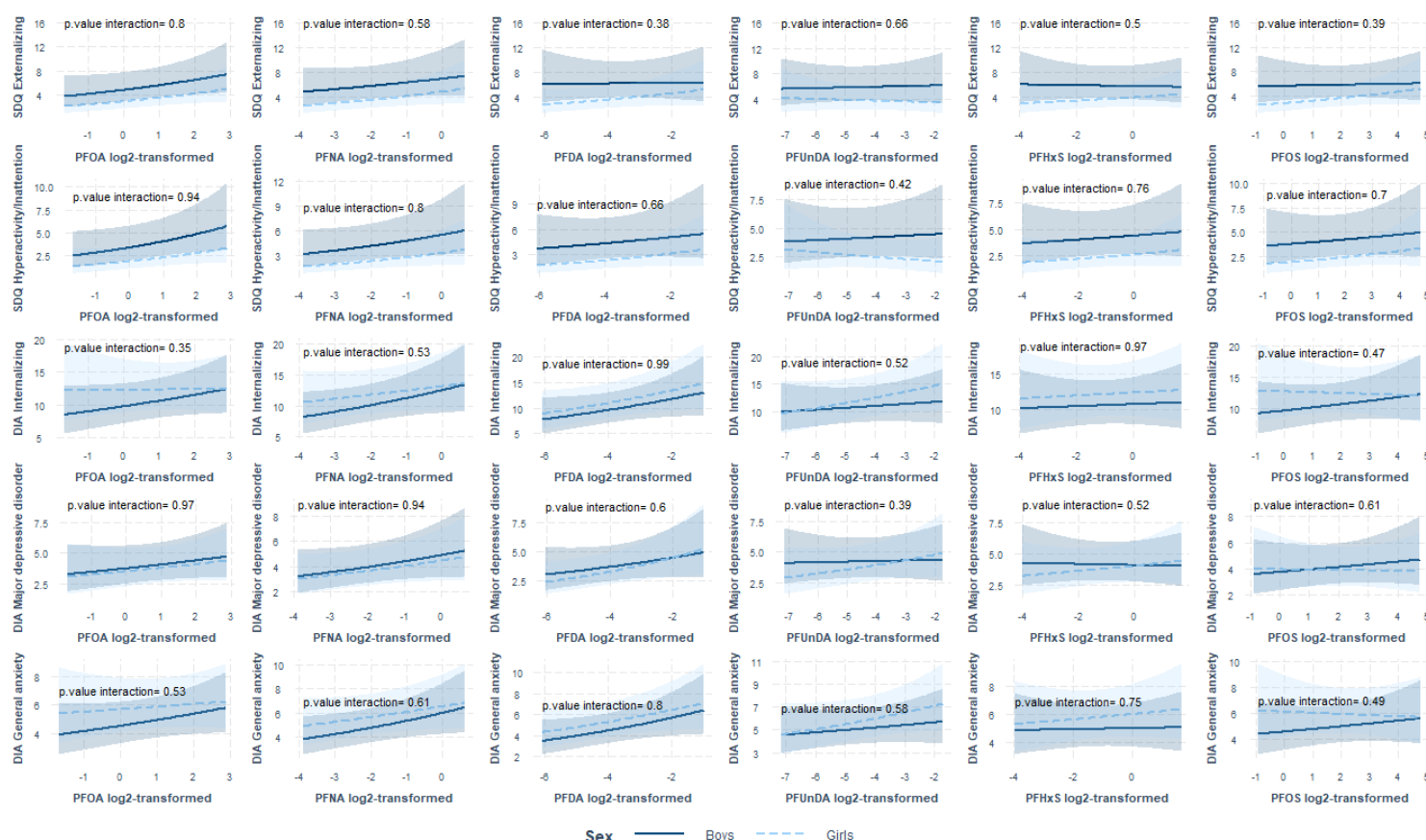
Figure S4 – Associations between prenatal exposure to PFAS and child behavior – Results for the generalized additive models including restricted cubic splines



SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, psplin: pvalue for the exposure included as a restricted cubic spline; edf: effective degree of freedom.

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: <18.5kg/m², 18.5-25 kg/m², ≥25 kg/m²), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

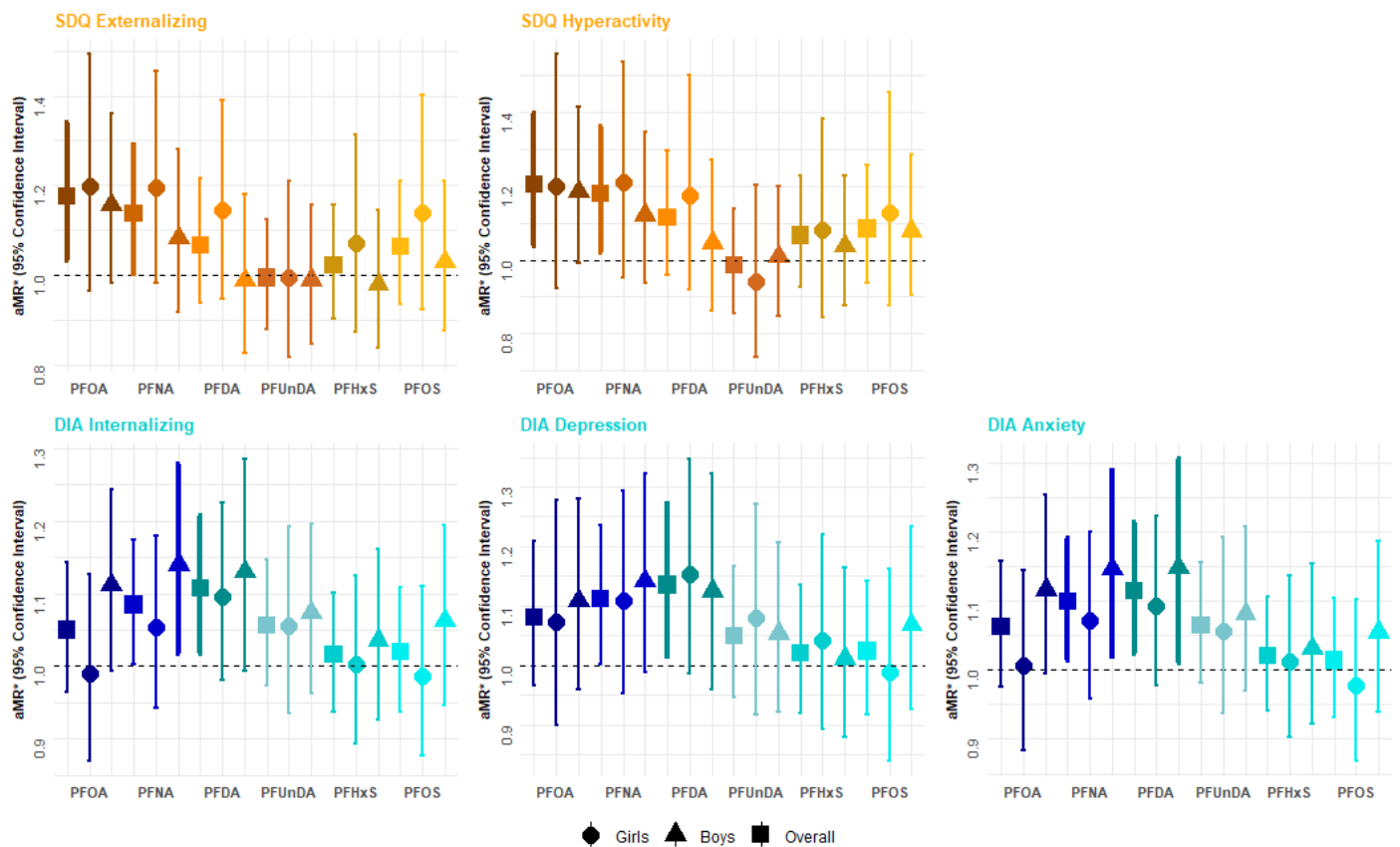
Figure S5 – Associations between prenatal exposure to PFAS and child behavior – Results for negative binomial regression models including an interaction term between exposure and sex – Scores for boys and girls and 95%CI



SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, CI: confidence interval.

Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: $<18.5 \text{ kg/m}^2$, $18.5-25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

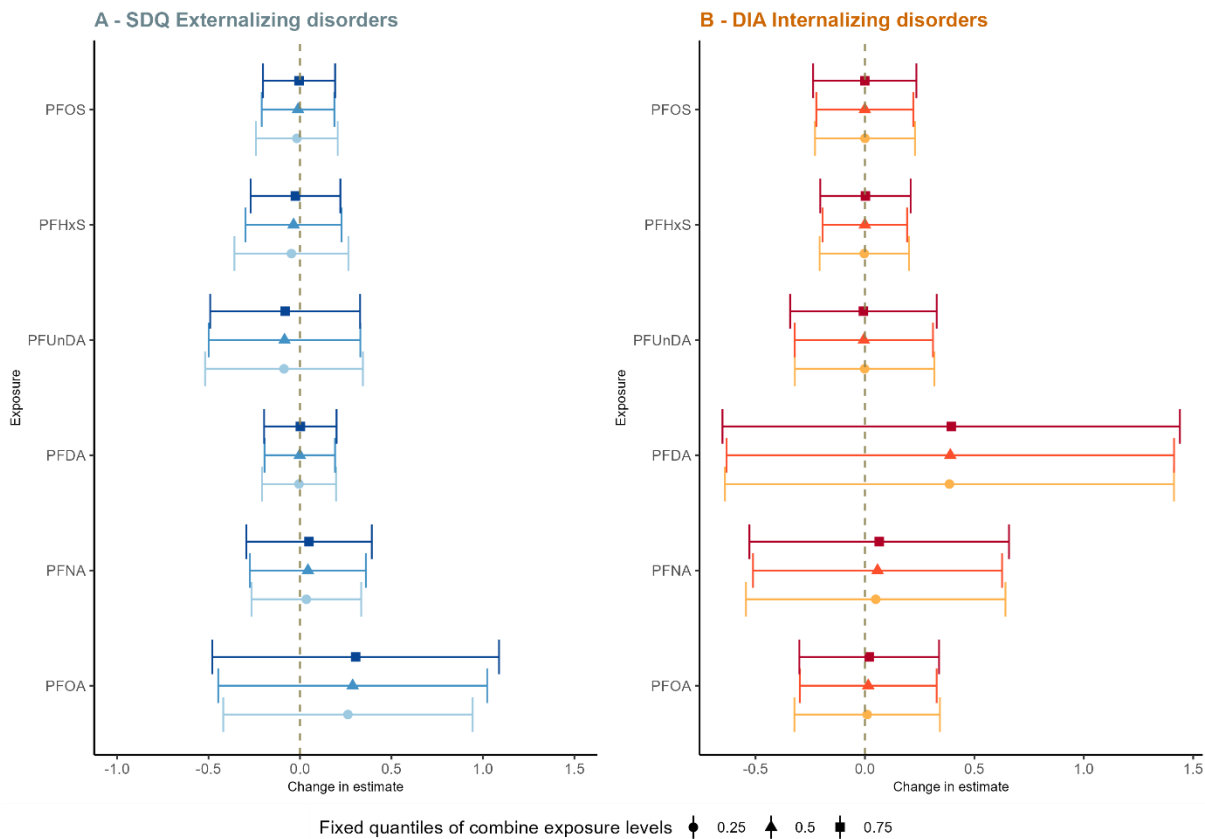
Figure S6 – Associations between prenatal exposure to PFAS measured in cord serum and behavior scores at age 12, overall and for girls and boys separately – Results from the single pollutant approach, PELAGIE mother-child cohort.



SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, DIA: Dominic Interactive for Adolescents, PFOA: perfluorooctanoic acid, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFHxS: perfluorohexanesulfonic acid, PFOS: perfluorooctane sulfonic acid, aMR: adjusted mean ratio, CI: confidence interval.

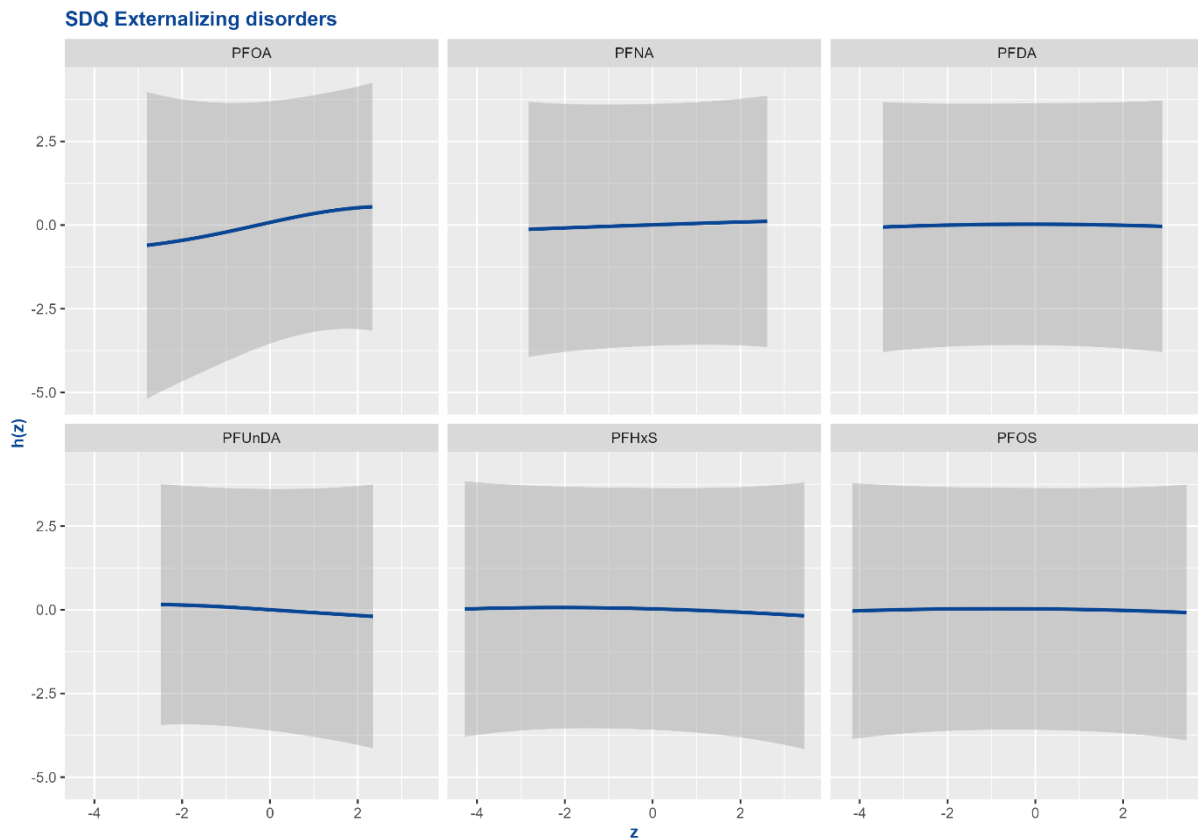
Binomial negative regression models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: $<18.5 \text{ kg/m}^2$, $18.5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), maternal education (in three groups: < 12 years, 12 years, > 12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week) and smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex (for models including the entire population).

Figure S7: Change in estimate (and 95% credible intervals) with all other exposures fixed at specified quantiles from the multipollutant BKMR analyses for SDQ Externalizing subscale (A) and DIA Internalizing subscale (B) – Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models (n= 378) – PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France



Models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: $<18.5\text{kg/m}^2$, $18.5\text{--}25\text{ kg/m}^2$, $\geq 25\text{ kg/m}^2$), maternal education (in three groups: <12 years, 12 years, >12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

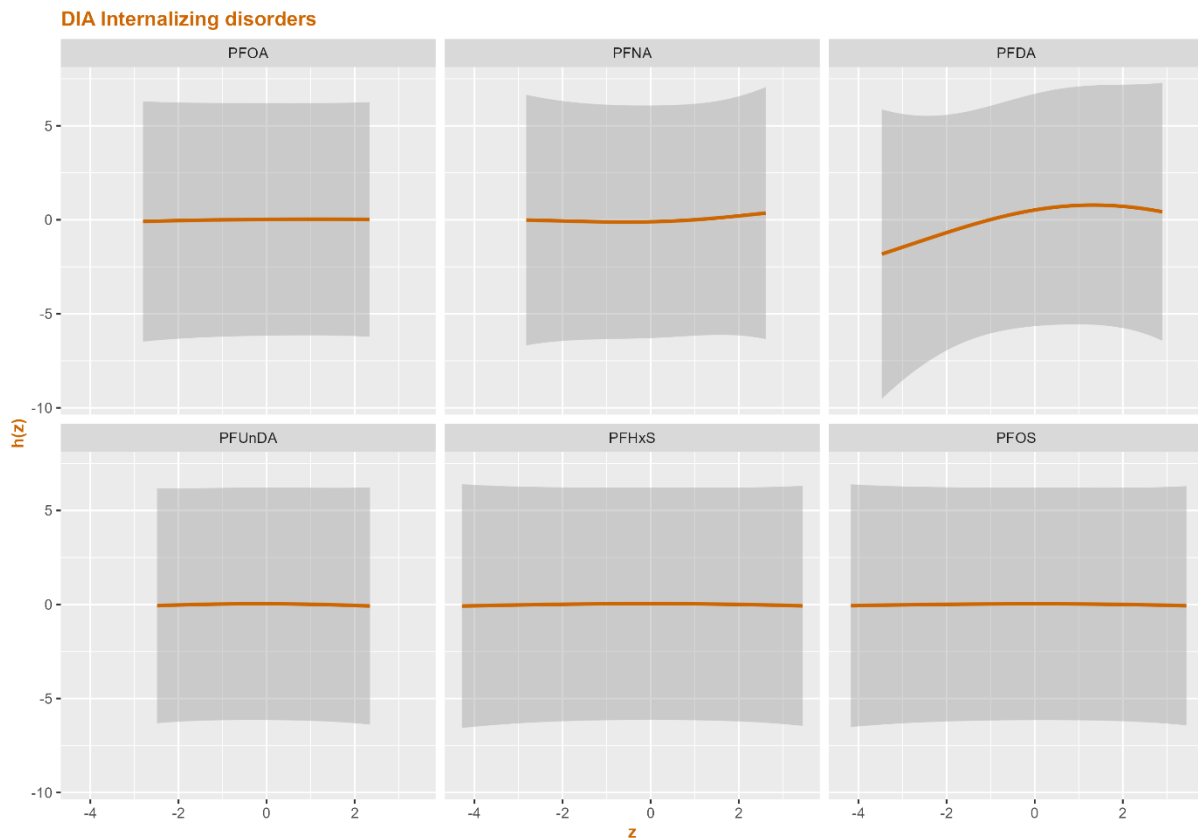
Figure S8: Exposure-response relationships for prenatal exposure to a mixture of PFAS and SDQ externalizing disorders score among 12-years-old children – Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models (n= 378) - PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France



Note: Blue lines represent the exposure-response relationships for individual chemicals from the BKMR analysis. Shaded areas represent 95% credible intervals. We would interpret this as the predicted difference in the exposure-response function at a given exposure level (e.g., PFOA) compared to the median exposure level of that chemical, while holding all other chemical exposures at their median.

Models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: $<18.5\text{kg/m}^2$, $18.5\text{-}25\text{ kg/m}^2$, $\geq 25\text{ kg/m}^2$), maternal education (in three groups: <12 years, 12 years, >12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

Figure S9: Exposure-response relationships for prenatal exposure to a mixture of PFAS and DIA internalizing subscale among 12-years-old children – Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models (n= 378) - PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France



Note: Orange lines represent the exposure-response relationships for individual chemicals from the BKMR analysis. Shaded areas represent 95% credible intervals. We would interpret this as the predicted difference in the exposure-response function at a given exposure level (e.g., PFOA) compared to the median exposure level of that chemical, while holding all other chemical exposures at their median.

Models adjusted for maternal age at the beginning of pregnancy (in years), maternal pre-pregnancy BMI (in 3 categories: $<18.5\text{kg/m}^2$, $18.5\text{-}25\text{ kg/m}^2$, $\geq 25\text{ kg/m}^2$), maternal education (in three groups: <12 years, 12 years, >12 years), parity (nulliparous vs. multiparous), maternal fish intake (<1 once/month, at least once a month, at least twice a week), smoking status at inclusion (smoker vs. nonsmoker) and child sex.

5.4 Article 3 : Exposition aux polluants organiques persistants et fonction thyroïdienne à 12 ans

5.4.1 Résumé

Introduction

Les polychlorobiphényles (PCB), les pesticides organochlorés (OC) et les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont connus, pour certains, pour leur activité potentielle de perturbation des systèmes endocriniens dont la fonction thyroïdienne. Les hormones thyroïdiennes (tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4) ainsi que l'hormone thyroïdienne stimulante (TSH pour thyroid-stimulating hormone) jouent un rôle majeur dans de nombreux processus physiologiques (croissance, métabolisme, fonction cardiovasculaire). Des dysfonctionnements de la fonction thyroïdienne peuvent également impacter la santé mentale et le comportement. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence des associations entre l'exposition aux POP et PFAS et la perturbation des hormones thyroïdiennes chez les adultes ainsi que chez les enfants et les adolescents. Dans l'ensemble, bien que la diminution de la TSH et l'augmentation des hormones thyroïdiennes T3 et T4 aient été généralement observées, les résultats varient en fonction des hormones et des polluants étudiés.

La puberté est une période marquée par de grands changements hormonaux, incluant une augmentation des niveaux d'hormones sexuelles mais également des variations des niveaux d'hormones thyroïdiennes. La puberté implique ainsi des mécanismes neuroendocriniens complexes qui peuvent être influencés par plusieurs facteurs, notamment par l'action de perturbation de certains polluants comme les POP et PFAS.

Notre objectif était d'évaluer l'impact de plusieurs POP et PFAS sur les niveaux d'hormones thyroïdiennes (TSH, T3 et T4) mesurés dans le sérum sanguin d'un échantillon de garçons et de filles français âgés de 12 ans. Un objectif secondaire était d'explorer les associations entre l'exposition aux POP et PFAS et les hormones thyroïdiennes en fonction du stade pubertaire, tel qu'observé chez les enfants de 12 ans.

Méthodes

L'exposition à 7 PCB, 4 pesticides OC et 6 PFAS (en µg/L) a été évaluée par des mesures de sérum sanguin à l'âge de 12 ans chez 249 garçons et 227 filles de la cohorte mère-enfant PELAGIE (France). Les niveaux sanguins de T3 libre (fT3, pg/mL), de T4 libre (fT4, ng/dL) et de TSH (mUI/L) ont été mesurés dans le même échantillons de sang que les POP et PFAS. Le stade pubertaire a été évalué cliniquement en utilisant les stades de Tanner. Pour chaque hormone (fT3, fT4 et TSH) et chaque POP et PFAS, les associations ont été estimées à l'aide de modèles de régression linéaire, ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels. Ont ainsi été inclus dans tous les modèles, historique maternel et/ou paternel de pathologies thyroïdiennes, la saison et l'heure du prélèvement sanguin. En complément, le nombre d'années d'études de la mère et/ou du père (en 3 classes : <12 ans, 12 ans, >12 ans), le tabagisme passif et allaitement de l'enfant ont été inclus dans les modèles si ces variables étaient associées ($p < 0,05$) avec l'hormone et la famille d'exposition (PCB, pesticides OC ou PFAS). Les

modèles incluant les PCB et les pesticides OC ont en plus été ajustés sur le niveau de lipides totaux (g/L).

Résultats

Chez les garçons, l'hexachlorobenzène et l'acide perfluorodécanoïque (PFDA) étaient associés à une diminution de la fT3 (échelle logarithmique ; β [intervalle de confiance à 95 %] = -0,07 [-0,12,-0,02] et β = -0,03 [-0,06,-0,00], respectivement). Des niveaux intermédiaires d'acide perfluorohexanesulfonique (PFHxS) et de PCB180 étaient associés, respectivement, à une augmentation et à une diminution de la fT4. Après stratification selon le stade pubertaire, les PCB et les pesticides OC étaient associés à une diminution de la TSH seulement dans les stades Tanner plus avancés (3-5) et à une diminution de la fT3 parmi les premiers stades Tanner (1-2). Chez les filles, le perfluorohexane sulfonate (PFHxS) était associé à une diminution de la TSH (β = -0,15 [-0,29,-0,00]), et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) était associé à une diminution de la fT3 ($\beta_{2^{\text{ème}} \text{ tercile}}$ = -0,06 [-0,10,-0,03] et $\beta_{3^{\text{ème}} \text{ tercile}}$ = -0,04 [-0,08,-0,00], par rapport au 1^{er} tercile).

Conclusion

Dans l'ensemble, nous avons observé une diminution de la TSH, de la fT3 et de la fT4 en fonction des niveaux d'exposition à plusieurs PCB et pesticides OC, généralement plus marquée chez les garçons. Dans notre analyse secondaire, nous avons constaté que les associations entre les POP et les hormones thyroïdiennes variaient en fonction du stade pubertaire chez les garçons. En particulier, nous avons observé des associations plus marquées entre les PCB et les pesticides OC et une diminution de la TSH chez les garçons ayant atteint le stade de Tanner 3 et plus. Nous avons également constaté que les associations entre les PCB et les pesticides OC et une diminution de la fT3 étaient plus élevées chez les garçons en début de puberté (stades Tanner 1 à 2).

Cette étude transversale a mis en évidence des associations entre certains POP et la perturbation de la fonction thyroïdienne, ce qui semble cohérent avec la littérature. Étant donné que les associations sont spécifiques selon le sexe et modérées par le stade pubertaire chez les garçons, il est probable que des interactions endocriniennes complexes soient impliquées.

5.4.2 Article

Research Article
***Persistent organic pollutant exposure
and thyroid function among 12-year-old children***

Hélène Tillaut^a, Christine Monfort^a, Frank Giton^b, Charline Warembourg^a, Florence Rouget^c, Sylvaine Cordier^a, Fabrice Lainé^d, Eric Gaudreau^e, Ronan Garlantézec^c, Dave Saint-Amour^f, Cécile Chevrier^a

^a Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

^b AP-HP, Pôle Biologie-Pathologie Henri Mondor, Créteil, France ; Inserm IMRB, Faculté de Santé, Créteil, France

^c Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

^d CHU Rennes, INSERM CIC1414, F-35000, Rennes, France

^e Centre de Toxicologie du Québec (CTQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec, Canada

^f Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada ; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

Short Title: to be used as running head

Corresponding Author:

Full name: Hélène Tillaut

Department: Institute/University/Hospital: Institut de recherche en santé environnement et travail (Irset) – UMR_S Inserm 1085

Street Name & Number: 9 avenue du Prof. Léon Bernard

City, State, Postal code, Country: 35000 RENNES, FRANCE

E-mail: helene.tillaut@univ-rennes1.fr

Tel : +33640514587

Number of Tables: 8.

Number of Figures: 0.

Word count: 5686

Keywords: Persistent organic pollutant, per- and polyfluoroalkyl substances, thyroid function, adolescence

Abstract

Introduction

Polychlorobiphenyls (PCBs), organochlorine pesticides (OCPs) and per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are persistent organic pollutants (POPs) having numerous toxicological properties, including thyroid endocrine disruption. Our aim was to assess the impact of POPs on thyroid hormones among 12-years children, while taking puberty into consideration

Methods

Exposure to 7 PCBs, 4 OCPs and 6 PFASs (in $\mu\text{g/L}$), and free triiodothyronine (fT3, pg/mL), free thyroxine (fT4, ng/dL) and thyroid-stimulating hormones (TSH, mIU/L) were assessed through blood-serum measurements at age 12 in 249 boys and 227 girls of the PELAGIE mother-child cohort (France). Pubertal status was clinically rated using the Tanner stages. For each POP, associations were estimated using linear regression, adjusted for potential confounders.

Results

Among boys, hexachlorobenzene and perfluorodecanoic acid were associated with decreased fT3 (log-scale; β (95% Confidence Interval) = -0.07 (-0.12,-0.02) and β = -0.03 (-0.06,-0.00) respectively). Intermediate levels of perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS) and PCB180 were associated, respectively, with increased and decreased fT4. After stratification on pubertal status, PCBs and OCPs were associated with decreased TSH only in the more advanced Tanner stages (3, 4 and 5) and with decreased fT3 among early Tanner stages (1-2).

Among girls, PFHxS was associated with decreased TSH (log-scale; β = -0.15 (-0.29,-0.00)), and perfluorooctanoic acid was associated with decreased fT3 ($\beta_{2\text{nd_tercile}}$ = -0.06 (-0.10,-0.03) and $\beta_{3\text{rd_tercile}}$ = -0.04 (-0.08,-0.00), vs 1st tercile).

Discussion / Conclusion

This cross-sectional study highlights associations between some POPs and thyroid function disruption, which appears consistent with the literature. Considering that the associations were sex-specific and moderated by pubertal status in boys, complex endocrine interactions are likely involved.

Introduction

Polychlorinated biphenyls (PCBs) and organochlorine pesticides (OCPs) are persistent organic pollutants (POPs) that are widespread in the environment. Because of their lipophilic properties, these chemicals bioaccumulate in both organisms (including humans) and in food chains. Exposure occurs mainly via the consumption of contaminated food [1], but also via dust ingestion, absorption from dermal contact, and inhalation. The use of legacy POPs (PCBs and some OCPs) has been restricted by the UN Stockholm convention since 2004, and other OCPs have been added to the list since then. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are a group of synthetic chemicals having hydrophobic and lipophobic properties. They enter the composition of everyday consumer products, including food packaging, nonstick cookware, firefighting foam, and clothing [1]. Two of these, namely perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), were added to the Stockholm convention POP list. As a result of environmental contamination, the general population worldwide is widely exposed to POPs, which are a ubiquitous presence in human biological samples [2,3].

Experimental in vivo and in vitro studies have shown that exposure to POPs leads to disruption of thyroid hormone homeostasis [4]. Thyroid hormones (THs), triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), and thyroid stimulating hormone (TSH) all play a major role in numerous human physiological processes – such as metabolism, cardiovascular functions, and growth and development in children. Small intrapersonal changes in thyroid function, within the normal reference range, have been linked to adverse health outcomes [5]. Furthermore, thyroid hormone dysregulation or disease might also influence cognitive functions [6] and mental health, including dysregulated mood [7], depression [8,9], behavior [10] and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children [11,12]. The most relevant mechanisms of thyroid dysfunction due to endocrine disrupting chemicals (EDCs) are: disturbance of overall thyroid gland activity via interference with the TH or TSH receptors through stimulation, inhibition or interference with other receptors on the thyrocyte; stimulation or inhibition of the enzyme functions that mediate the thyroid gland iodine uptake in the synthesis of T3 and T4; and competitive displacement of THs on their binding protein [4].

Several epidemiological studies have highlighted associations between exposure to POPs and thyroid hormone disruption in adults as well as in children and adolescents. Overall, though decreased TSH and increased thyroid hormones were generally observed, results varied depending on the hormones and pollutants studied. Studies among children and young adults have reported either a drop in TSH serum level in relation to increasing serum PFOA in both sexes [13], or in girls [14], or a rise in TSH level with increasing hexachlorobenzene (HCB) [15], PCBs [16], PFOS and perfluorononanoic acid (PFNA) in boys [14]. Increase in fT4 with increased PCBs, dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE), HCB [15] and PFOA [13], and with PFNA with sex-specific effects were also reported [13,17,18].

Pubertal development is a time windows that brings major hormonal modifications, including rises in sex hormones as well as changes to thyroid hormones level [19–21], with overall decreases in TSH, fT3 and fT4 as well as transient peaks that can be specific to sex or pubertal stage [21]. In general, puberty involves complex neuroendocrine mechanisms that are influenced by several factors, including POPs. Several studies have investigated POP exposure in relation to pubertal timing, at either onset or late milestone points, such as age at menarche [22–26], but their results vary and remain inconclusive.

In the present study, we aimed to assess the impact of several POPs on thyroid hormones (TSH, free T3 and free T4) levels measured in blood serum among a sample of French boys and girls aged 12 years. A secondary objective was to explore the associations between POP exposure and thyroid hormones across pubertal status, as observed among the 12-year-old children.

Materials and Methods

Study population

The PELAGIE mother–child cohort included 3,421 pregnant women from Brittany, France, between 2002 and 2006. Women were recruited before the 19th week of gestation by their gynecologist, obstetrician, or ultra-sonographer at their first prenatal visit [27]. A total of 2,620 participants, not-lost-of-follow-up, were invited to the follow-up of the PELAGIE cohort organized when children reached 12 years of age. Of these, 1191 were eligible for the clinical examination (45%) which was restricted to those families for which a cord blood sample was collected at birth; 933 participants were contacted by phone and 559 agreed to their child’s participation in a clinical examination conducted in a hospital setting. During this examination, puberty status was assessed by trained professionals, using Tanner’s 5 stages [28], while age at menarche was self-reported. Children who were included in the clinical exam were drawn a 21 mL blood sample. The children’s mothers completed a self-administered questionnaire on their family, social and demographic characteristics, diet, lifestyle, and the child’s health. Adult participants provided written informed consent, and children provided a written assent.

Thyroid hormones analyses

fT3, fT4 and TSH were measured in blood-serum by immunoenzymatic colorimetric assay (DKO013 TSH ELISA Kit, DKO037 fT3 ELISA Kit, DKO038 fT4 ELISA Kit, DiaMetra). Analyses were performed at Henri Mondor Hospital in Paris. The results were expressed as concentrations in mIU/L (international unit) for TSH, pg/mL for fT3, and ng/dL for fT4. The intra- and inter-assay coefficients of variation (CVs) were $\leq 4.6\%$ and $\leq 10.8\%$ for TSH, $\leq 4.94\%$ and $\leq 13.19\%$ for fT3, and $\leq 10.98\%$ and $\leq 10.81\%$ for fT4, respectively. The lowest detectable concentrations that can be distinguished from the

calibrator 0 with a confidence limit of 95 % were 0.01 mIU/L for TSH, 0.05 pg/mL for fT3, and 0.05 ng/dL for fT4.

Serum concentrations of free T3, free T4 and TSH were used as main outcomes and we also explored the ratio of fT4/fT3 (using molar weights) as a possible marker of peripheral thyroid metabolism by deiodinase enzymes [29].

Assessment of POP exposure

Fourteen persistent organic pollutants were selected according to their potential of exposure of the general population in the Brittany coastal region (past usages, environmental contamination data, and human biomonitoring data) [30,31]. For PFAS, selection was made on the basis of the national French studies on food contamination and biomonitoring [32]. Exposure to POPs was assessed by measuring biomarkers in blood serum samples (same sample as for TSH, fT3 and fT4 analysis): 7 PCBs (PCBs 118, 138, 153, 170, 180, 187 and 194), 4 OCPs (beta-hexachlorocyclohexane (beta-HCH), HCB, dieldrin and p,p'-DDE), and 6 PFASs (PFOA, PFNA, perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUDA), and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) and PFOS) were determined by the Centre de toxicologie du Québec (CTQ) at the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

Two mL of serum (or cord serum) samples were enriched, using internal labeled standards and proteins were denaturized using reagent alcohol. The POP compounds (PCBs and organochlorine pesticides) were extracted with hexane from the aqueous matrix using a liquid-liquid extraction in the presence of a saturated ammonium sulfate solution. These extracts were cleaned up on deactivated 0.5% florisil columns. Elution was broken down into 2 steps: the first fraction was eluted with a mixture of dichloromethane:hexane (25:75; 9 mL) and contains all compounds except heptachlor epoxide, endrin, dieldrin, endosulfan I and endosulfan II, which were then eluted in the second fraction with a mixture of acetone (dichloromethane, 2:98, 4 mL). The solvent of the first fraction was evaporated, taken up in 125 µL of hexane concentrated to 20 µL and analyzed for PCBs and organochlorine pesticides on an Agilent 6890 Network or 7890A gas chromatograph equipped with an Agilent 7683 or 7693 series automatic injector and an Agilent 5973 Network or 5975C mass spectrometer (MS) (Agilent Technologies Inc.; Mississauga, Ontario, Canada). The GC was fitted with an Agilent 60 m DB-XXLB column (0.25 mm i.d., 0.25 µm film thickness) to the MS and an Agilent Ultra-1 50 m (0.20 mm i.d., 0.33 µm film thickness) to the ECD. The carrier gas was helium, and the injections were 3 µL in splitless mode. Fraction 2 was also evaporated, taken up in 20 µL of acetonitrile and analyzed on a GC-MS described above. The injection was 2 µL in splitless mode. All the mass spectrometers were operated in selected ion monitoring (SIM), using negative ion chemical ionization (NCI), with methane (99.97%) as the reagent gas. Total cholesterol (TC), free cholesterol

(FC), triglycerides (TG) and phospholipids (PL) levels were also measured in these samples by enzymatic methods (in g/L) and allowed to calculate the total lipid level as $1.677 \cdot (TC - FC) + FC + TG + PL$ [33].

The PFASs analysis was split in 2 sets. For the first set (boy samples), serum samples (100 μ L) were enriched with labeled internal standards (PFBA- $^{13}C_4$, PFHxA- $^{13}C_6$, PFOA- $^{13}C_4$, PFNA- $^{13}C_9$, PFDA- $^{13}C_9$, PFUdA- $^{13}C_7$, PFHxS- $^{13}C_3$ and PFOS- $^{13}C_4$) and acidified with a 50% formic acid solution. Thereafter, the samples were extracted using a solid phase extraction (SPE) with a Strata-X AW 96 well plate 30 mg (33 μ m) (Phenomenex; Torrance, CA, USA). After conditioning the 96 well-plate with methanol and water and processing the samples, the resin was washed with a 2% formic acid solution, and methanol and analytes were eluted by a solution of 5% NH_4OH in methanol. The extracts were evaporated to dryness and dissolved in 900 μ L of 5 mM ammonium acetate in 40% methanol. The samples were analyzed using Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC Waters Acquity) with a tandem mass spectrometer (MS/MS Waters Xevo TQ-S) (Waters, Milford, MA, USA) in the MRM mode, with an electrospray ion source in the negative mode. The column used was an ACE EXCEL C18-PFP 50 mm x 2.1 mm, 2.0 μ m (ACE; Aberdeen, Scotland). The mobile phase consisted of a gradient of (30:70) methanol: H_2O with 5 mM ammonium acetate to 100% methanol with 5 mM ammonium acetate in 14.6 minutes and a flow rate of 0.5 mL/minute.

To improve the sensitivity and the precision of the method, the second set of PFASs analysis (girl samples) was done with essentially the same method than previous but with the following differences: the samples were extracted using a solid phase extraction (SPE) with SiliaPrep X WAX cartridges 100 mg/3 mL (Silicycle; Québec, Canada). The extracts were reconstituted in 1 mL of 5 mM ammonium acetate in 20% acetonitrile. The column used for the analysis by UPLC-MS/MS was the same but longer: ACE EXCEL C18-PFP 100 mm x 2.1 mm, 2.0 μ m. The mobile phase was consisted of a gradient of (10:90) acetonitrile: H_2O with 5 mM ammonium acetate to 100% acetonitrile with 5 mM ammonium acetate in 7.0 minutes with a flow rate of 0.5 mL/minute. Based on the Bland-Altman plots, the mean percent differences between the two PFAS methods was lower than 3.2% for the analytes measured and calculated on the analysis of 66 to 150 samples depending on the level of detection of the analyte. The two methods were then considered equivalent.

Blood samples of 476 of the 559 children who attended the clinical examination at age 12 were analyzed for POP measurements. Concentrations were reported as wet weight (μ g/L).

Statistical analyses

Following visual verification for normality distribution, TSH, fT3 and fT4 hormones were log-transformed. Pearson correlation coefficients between log-transformed concentrations were calculated. POP compounds detected in fewer than 70% of the samples were not included in the

analyses. Distributions of selected POPs were graphically checked and concentrations were log-transformed. Values below the LOD were randomly imputed from a log-normal probability distribution, the parameters of which were estimated by a maximum-likelihood method [34]. Pearson correlation coefficients were calculated between imputed log-transformed POP concentrations.

Covariate adjustment strategy

Potential covariates were obtained from questionnaires completed at inclusion (first trimester of pregnancy), at birth or at the age of 2, 6 or 12 years. They were selected a priori on the basis of the existing literature on factors influencing thyroid hormones. A minimal set of confounders was included, namely parental (maternal or paternal) history of thyroid hormonal disorders (yes/no), season, and time of day for the blood draw. For lipophilic POPs (PCBs and OCPs), total lipids were also included in the models. For additional potential confounders selection, passive tobacco smoke exposure (yes/no), number of years in full-time education for mother and father (in 3 groups: < 12 years, 12 years, > 12 years) and whether the child was breastfed (not at all, ≤ 3 months, > 3 months) were also considered. For each hormone and each POP family (PCBs, OCPs and PFASs), we retained the covariates associated with the hormone and at least one POP using minimally-adjusted models with $p < 0.2$ (except for PFOA that differed from other PFAS). Other than for breastfeeding history, selected covariates had very few missing data (<3.5%) and were then simply imputed with the mode. For breastfeeding (missing data $n=68$, 16%), simple imputation was made with chained equations, using a proportional odds model for ordered variable [35] and 10 potential predictive variables, collected at inclusion and at birth. Among the predicted values, the proportions of children not breastfed, breastfed for less than 3 months or longer than 3 months were no different from those among observed values ($p\chi^2 = 0.7$).

Principal analyses

We used separate linear regression models to estimate associations between each POP and each of the 3 hormones' serum concentrations (both log-transformed) and the $ft4/ft3$ ratio adjusted for the covariates selected in the minimal adjustment set. All these models were further adjusted for potential confounders (identified as listed above). Beta coefficients with 95% confidence intervals (CIs) were computed.

Linearity was investigated using models including restricted cubic splines adjusted for the minimal set of covariates. Models with exposure included as either a continuous variable or a restricted cubic spline were compared; linearity was rejected when the p-value of the log-likelihood ratio test was <

0.1 [36]. POP concentrations were then categorized into terciles in the regression models. All models were stratified on child sex.

Sensitivity analyses

Thyroid hormones are involved in mechanisms that can affect BMI [37], but this relationship can also be reversed [38]. To avoid over adjustment in the main analysis, the potential influence of BMI was examined only in a sensitivity analysis by including child BMI as a continuous covariate in the fully adjusted models.

Considering that prenatal exposure to POPs can affect both maternal thyroid hormone homeostasis and that of the child [39–41], the potential influence of POPs concentrations in cord-serum samples was examined. At least one POP analysis in cord-serum sample was available for every child included in the main analysis (n=476). The same analysis strategy (log-transformation, imputation and linearity testing) as for POPs analyzed at the age of 12 years was used. Spearman rank correlations between prenatal and 12-year POPs concentrations were less than 0.3. We then included in each model the corresponding cord-serum log-transformed POP concentration (as well as total lipids concentration in cord serum for PCBs and OCPs) to check whether the results were affected. For this sensitivity analysis, both the main models and those models further adjusted for cord-serum POP concentrations were run on the samples of children having data both for cord serum and 12-year-olds' serum for each POP.

Secondary analysis

Pubertal status was categorized into 3 groups for boys and girls: (1) Tanner stages 1 and 2, representing a somewhat delayed puberty; (2) Tanner stage 3, expected at this age; (3) Tanner stages 4 and 5, advanced puberty. Linear regression models were fitted, first including an interaction term between exposure and pubertal status, and then stratifying on these 3 groups for boys and girls separately. The minimal set of covariates identified in the principal analysis was used for adjustment.

All analyses were performed using R software [42]. A p-value of < 0.05 was considered to be statistically significant, and the heterogeneity-effect was reported when the p-value for interaction was < 0.2 .

Results

Measurements for thyroid hormones, TSH and at least one POP were available for 476 children (249 boys and 227 girls). The characteristics of the study population are summarized in Table 1. Mean age at clinical examination was 12.8 years (SD=0.1). More than 90% of children came from families with adults living in couples, and more than 70% of mothers and 60% of fathers were highly educated (more than 12 years of studies). Around 30% of children were exposed to passive tobacco smoking

(i.e., at least one adult smoking at home). Thirteen percent of mothers and 1% of fathers reported having been diagnosed with thyroid disorders. A little less than half of girls (41.4%) were post-menarche, and 8% of boys were considered pre-pubertal (Tanner stage 1).

Thyroid hormone distributions are summarized in Table 2. Median TSH was 0.87 mIU/L for boys and girls (range: 0.23-5.76 and 0.21-3.65, respectively). Median fT3 was 3.32 pg/mL (range: 2.49-4.40) for boys and 3.25 pg/mL (range: 2.42-6.41) for girls. Median fT4 was 0.98 ng/dL (range: 0.55-1.48) for boys and 0.95 ng/dL (range: 0.51-1.34) for girls. Correlation coefficients reached 0.25 between log-transformed fT3 and TSH, and 0.31 between fT3 and fT4 for girls ($p < 0.001$) and 0.17 between log-transformed fT3 and fT4 ($p < 0.01$) for boys.

Concentrations of TSH did not differ according to pubertal status among boys or girls. fT3 concentrations increased in boys across puberty stages 1-2, 3 and 4-5, from 3.21 pg/mL to 3.42 pg/mL (geometric mean) and decreased in girls from 3.32 pg/mL to 3.14 pg/mL. fT4 concentrations decreased among boys from 1.03 ng/dL (Tanner stages 1-2) to 0.94 ng/dL (Tanner stages 4-5) and did not differ according to pubertal status among girls (Table 3).

Table 4 presents the distribution of POP serum concentrations for boys and girls. PCB 138, 153, 180, hexachlorobenzene, p,p'-DDE, PFOA, PFNA, PFDA, PFUdA, PFHxS and PFOS were detected in more than 90% of samples, followed by beta-HCH detected in 91% of samples among boys and 80% among girls, and PCB 118 detected in 75% of samples for both sexes.

Overall, median concentrations were higher for boys than for girls. The POP Pearson correlation coefficients are shown in the supplemental material (Figures S1). For both sexes, the strongest correlations were between PCB 138, 153, and 180 ($r \geq 0.9$). Of the OCPs, correlation coefficients reached 0.5 for girls and 0.4 for boys. For the PFAS family, the highest coefficients were observed between PFDA and PFUdA ($r = 0.8$) and PFOS ($r = 0.7$) for girls, and, between PFDA and PFUdA and PFOA ($r = 0.6$) and PFNA ($r = 0.5$) for boys. Between families, higher correlation coefficients were observed between p,p'-DDE and beta-HCH and PCB 138, 153, and 180 (r values ≥ 0.7 for girls and boys).

Associations between POP serum concentrations and thyroid hormones and TSH serum concentrations

Boys

POP exposure, overall, was associated with decreased TSH, fT3 and fT4, with the exception of PFAS exposure showing null association with fT4. In particular, HCB and PFDA serum concentrations were associated with decreasing fT3 serum concentration ($\beta = -0.07$ 95%CI = (-0.12,-0.02) and $\beta = -0.03$ 95%CI = (-0.06,-0.00) respectively). PCB 180 was associated with decreased fT4 in a non-linear way,

with a higher beta coefficient for the 2nd tercile than for the 3rd tercile ($\beta_{2\text{nd vs } 1\text{st tercile}} = -0.04$ 95%CI = (-0.08,-0.00) and $\beta_{3\text{rd vs } 1\text{st tercile}} = 0.00$ 95%CI = (-0.04,0.04)) and PFHxS was associated with increased fT4, with higher beta coefficients for the 2nd tercile than for the 3rd tercile ($\beta_{2\text{nd vs. } 1\text{st tercile}} = 0.04$ 95%CI = (0.00,0.08) and $\beta_{3\text{rd vs. } 1\text{st tercile}} = 0.02$ 95%CI = (-0.02,0.06), Table 5). Similar results were obtained when we adjusted models for the minimal set of confounders (see Table S1, shown in supplemental material). Results for the fT4/fT3 ratio were mainly driven by fT3 results and showed similar conclusions, except that association with PFNA was stronger, and statistically significant (see Table S2 in supplemental material). The shape of the statistically significant associations, using restricted cubic splines, were shown in Figure S2 in supplemental material.

Girls

For girls, POP exposure, overall, was associated with decreased TSH and fT3 (Table 6). In particular, PFHxS serum concentration was associated with decreased TSH concentrations ($\beta = -0.15$ 95%CI = (-0.29,-0.00)) and PFOA was associated with decreased fT3 ($\beta_{2\text{nd vs } 1\text{st tercile}} = -0.06$ 95%CI = (-0.10,-0.03) and $\beta_{3\text{rd vs } 1\text{st tercile}} = -0.04$ 95%CI = (-0.08,-0.00)). Similar results were obtained when adjusting for the minimal set of confounders, though the association between hexachlorobenzene and increased fT4 was significant (see Table S1 in supplemental material). Results for the fT4/fT3 ratio showed similar conclusions than those for fT3 (see Table S2 in supplemental material).

Sensitivity analysis

Boys

When considering further adjustment for cord-serum POP concentrations (see Table S3 in supplemental materials for the cord-serum POP distributions), the negative associations between beta-HCH and TSH was strengthened. The other associations were not modified (see supplemental material, Table S4). When further adjusted on BMI, results remained globally unchanged, except for the association between HCB and decreased fT3 that was no longer statistically significant (see supplemental material, Table S6).

Girls

When considering further adjustment for cord-serum POP concentrations, relationships remained globally unchanged. When further adjusted for BMI, the associations between PCB exposure and TSH appeared reversed though without statistical significance, and the association between beta-HCH and increased TSH became statistically significant. Other results remained globally unchanged (see supplemental material for the results of models further adjusted for cord-serum POP concentrations and BMI, Tables S5 and S6).

Secondary analysis - Associations between POP serum concentrations and thyroid hormones and TSH serum concentrations stratified on pubertal status

Boys

Suggestive evidence for a heterogeneous effect across pubertal status was observed for the associations between exposure to PCB and TSH and between exposure to PCB (118 and 138) and p,p'-DDE and fT3 (p-value for interaction < 0.2, Tables 7 and 8). After stratification on pubertal status, PCB and OCP exposures were associated on the whole with decreased TSH among boys having reached Tanner stages 3 and 4-5 (Table 7). The association between HCB and decreased TSH was statistically significant for Tanner stage 4-5 ($\beta = -0.56$ 95%CI = (-1.10,-0.02)). Statistical significance was almost reached for Tanner stages 3 and 4-5 for PCB 138, and for Tanner stage 3 for PCB 153, p,p'-DDE and beta-HCH. For PFAS, no clear pattern was observed, other than for PFOS which was associated with decreased TSH (Tanner stages 4-5: $\beta = -0.25$ 95%CI = (-0.48,-0.02)). For fT3 (Table 8), the association between PCB and OCP exposure and decreased fT3 were stronger among early pubertal boys (Tanner stages 1-2): in particular, PCB 118 ($\beta_{2nd \text{ vs } 1st \text{ tercile}} = -0.01$ 95%CI = (-0.08,0.06) and $\beta_{3rd \text{ vs } 1st \text{ tercile}} = -0.07$ 95%CI = (-0.14,-0.00)), p,p'-DDE ($\beta_{2nd \text{ vs } 1st \text{ tercile}} = -0.00$ 95%CI = (-0.07,0.06) and $\beta_{3rd \text{ vs } 1st \text{ tercile}} = -0.09$ 95%CI = (-0.17,-0.01)). PFOA exposure was associated with increased fT3 in early pubertal boys (Tanner stages 1-2 $\beta = 0.09$ 95%CI = (0.00,0.18)). No clear heterogeneous pattern was observed regarding the associations between POP exposure and fT4 among boys, across pubertal status (Table 8).

Girls

No clear evidence of effect-heterogeneity was observed among girls (see Tables S7.1 and S7.2 in supplemental material), although the association between p,p'-DDE and decreased TSH became statistically significant for the 3rd vs. the 1st tercile of exposure ($\beta_{2nd \text{ vs } 1st \text{ tercile}} = -0.10$ 95%CI = (-0.31,0.12) and $\beta_{3rd \text{ vs. } 1st \text{ tercile}} = -0.25$ 95%CI = (-0.47,-0.03)) among girls in Tanner stage 3.

Discussion/Conclusion

The aim of this study was to assess the impact of POP exposure on thyroid function among adolescents at age 12 by examining TSH, fT3 and fT4. Overall, we observed a decrease of TSH, fT3 and fT4 with the exposure levels of several PCBs and OCPs, generally more accentuated among boys. In our secondary analysis, we observed that associations between POPs and thyroid hormones differ according to pubertal status among boys. Particularly, we found more pronounced associations between PCBs and OCPs and decreased TSH in boys having reached Tanner stage 3 and above. We also found that associations between PCBs and OCPs and decreased fT3 were higher among boys in early puberty (Tanner stages 1-2).

Human studies have shown PCBs to be associated with decreased levels of thyroid hormones (fT3 and fT4) levels or increased TSH levels [43]. As expected, we did indeed find overall negative associations between PCBs and fT3 and fT4 among both boys and girls, though few of these reached statistical significance. Overall, we found fairly negative or null associations between PCB exposure and TSH levels among both boys and girls; however, these associations were stronger among those boys who were advanced in terms of puberty (Tanner stages 3 and above). The link between PCBs and thyroid hormones has been highlighted in the literature: Osius *et al.* [16] identified an association between PCB 118 and increased TSH among children aged 7-10 years as well as an association between PCBs 138, 153, 180, 183 and 187 and decreased fT3, while Croes *et al.* [15] reported positive correlations between PCB 138, 153 and 180 and fT4 in Belgian adolescents.

For organochlorine pesticides, as reviewed by Langer [44] and Leemans *et al.* [45], the evidence of thyroid hormones disrupting effects of organochlorine pesticides (such as p,p'-DDE, beta-HCH and HCB) is weaker than for PCBs, at least insofar as adults are concerned. A small number of human studies on pesticide exposure have found HCB to be associated with decreased thyroid hormones levels [44,45]. Numerous animal studies have shown exposure to pesticides to be associated with decreased thyroid hormones levels [43]. Among children, Freire *et al.* [46] identified a significant and rising linear trend between HCB, beta-HCH and p,p'-DDE and fT3 in Brazilian children aged 6 years. Croes *et al.* [15] identified positive correlations between p,p'-DDE and HCB and fT4 levels in Belgian adolescents; they also found increased TSH to be associated with HCB. Conversely, in our study, we observed overall associations between OCPs and decreased TSH and fT3 among boys and girls, with the exception of beta-HCH and TSH among girls. The associations between OCPs and TSH were stronger among boys having reached Tanner stage 3 and above, while the association between p,p'-DDE and fT3 was stronger among early pubertal boys. Leemans *et al.* [45] concluded, based on epidemiologic, in vivo and in vitro studies, that the underlying mechanisms are multiple and complex, including mimicking TH properties, binding to thyroid receptors or transport proteins, fastening thyroid hormones clearance, increased hepatic metabolism and indirect effects (such as on growth factor, which can in turn impact thyroid function).

Concerning the PFAS family, a review by Lee et Choi [47] concluded, in view of experimental and (to a lesser extent) human studies, that PFASs were associated with a decrease in thyroid hormones (T3 and T4) and an increase in TSH. In adults, a recent review by Coperchini *et al.* [48] reported that PFAS associations with thyroid hormones were sex-specific, with positive and negative associations depending on PFAS types and hormones. In our study in early adolescents, the associations between PFASs and thyroid hormones were also sex-specific (PFHxS and fT4 and PFDA and fT3 among boys vs. PFHxS and TSH and PFOA and fT3 among girls), although they seemed less prone to effect modifications of pubertal status. Lewis *et al.* [14] identified that during adolescence (American

adolescents aged 12-20 years), both PFOS and PFNA were associated with increased TSH in males, whereas PFOA was inversely related with TSH in females. Caron-Beaudoin *et al.* [17] found PFNA (median concentration 1.18 µg/L, which is higher than the median in the present study) to be associated with increased T4 in Canadian boys and girls. Finally, Lin *et al.* [18] also found PFNA (median concentration 1.01 ng/mL) to be associated with increased fT4, especially among men aged 20 to 30. As reported by several in vitro studies [48], the action mechanisms of PFAS endocrine disruption may involve cytotoxicity, genotoxicity, interferences with thyroid hormone synthesis, TPO function, and iodine uptake.

The blood samples collected in our study when children were 12 years-old reflect chronic exposure to POPs. Gallo *et al.* [49] estimated that the half-lives of PCB 118, 138, and 153 range between 3 and 22 years, p,p'-DDE between 7 and 35 years, and HCB between 9 and 70 years. Median concentrations of PCBs were lower in our study than those described by Osius *et al.* in 1999 [16] and Schell *et al.* in 2008 [50]; yet were similar to those reported by Bandow *et al.* [51] in Germany for children aged 3 to 17 years between 2014 and 2017 (PCB 138: 0.02 µg/L, PCB 153: 0.07 µg/L and PCB 180: 0.03 µg/L). The PFASs analyzed in our study were long chain PFASs with half-lives in humans ranging from 3 ½, 5 years for PFOA to 10 years for PFHxS [47]. Median concentrations in our study were similar to those obtained from children aged 6-17 years in France [2]: PFOA: 1.54 µg/L serum, PFNA: 0.57 µg/L, PFDA: 0.24 µg/L, PFHxS: 0.73 µg/L and PFOS: 2.00 µg/L. In our study, boys had higher POP serum concentrations than girls. Among children aged 3 to 17 years, Bandow *et al.* also showed higher concentrations of PCB 138, 153, 180 and HCB in boys' serum; this difference could be due to differences in the proportion of adipose tissue between the sexes [51], which was higher among girls in our study. Due to the POPs long half-lives, the period when modification in thyroid function might have occurred through POPs endocrine disruption effect is, therefore, unidentified and might be long before the study took place.

A complex relationship occurs between circulating TSH and T4 levels: minor changes in T4 can lead to major variations in TSH levels. Thyroid function varies across ages and TSH, fT3 and fT4 levels present a wider range in children than adults. Furthermore, puberty may have some impact on the pituitary-thyroid axis function. Surup *et al.* have shown that a decrease in TSH occurs during puberty, alongside a decrease in fT3 with a temporary peak in males, and a temporary nadir of fT4 in Tanner stage 3 for both sexes [21]. Marwaha *et al.* [52] have shown that fT3 levels increase while children of both sexes enter puberty, then either decrease or remain stable at adolescence. The authors also showed a decrease in fT4 levels and TSH levels, the latter decreasing in boys only. In Australian children, Campbell *et al.* [19] highlighted an increase in fT4 among girls only, and more of an increase in fT3 in boys than girls, as well as no change in TSH between the ages of 12 and 14 years. These

changes may reflect complex relationships between the growth hormone, hypothalamo-pituitary-gonadal and hypothalamo-pituitary-thyroid axis [19,52].

Exposure to POPs during pregnancy has been shown to alter thyroid function in pregnant women [39,53–55], and to a lesser extent or with inconclusive results in newborns and infants [39,41,54,56]. These alterations may impair the child's future health [4,43], including their neuropsychological development [57]. The association of prenatal exposure to POPs and thyroid function among adolescents was investigated by Schell *et al.* [50] by using breastfeeding as a proxy. They found that persistent PCB serum concentration measured at adolescence (mean age 13.3 +/- 1.9 years) was positively associated with TSH levels in individuals who had not been breastfed – despite the fact that breastfed adolescents showed higher PCB levels. The authors interpreted this finding as a predominant prenatal origin of exposure in non-breastfed children, which is thought to be more harmful than postnatal exposure. In the present study, the associations were not modified when adjusted on prenatal exposure, though they were slightly reinforced for TSH.

We found that the relationships between POP exposure and thyroid hormones might be modified according to pubertal stage, among boys in particular. This is in line with Fudvoye *et al.*, pointing out that estimation of POP endocrine disruption effects on puberty is complex due to its effects on endocrine control of maturation of hypothalamic-pituitary development, including thyroid function [58]. POP exposure has also been shown to influence sex hormones in adolescents [59,60], suggesting that their impact on thyroid function might be direct, and indirect through gonadal hormone influences. The interactions between gonadal and thyroid hormones is well established in experimental studies. For instance, estrogen has been shown to have various effects on thyroid function, such as increasing the thyroxine binding globulin, which is the main transport protein for thyroid hormones in the circulation [61]. The onset of puberty in males begins between 9 and 14 years-old, but in females, puberty generally starts earlier, between 8 and 13 years-old [28]. Thus, the mean age of participants in our study (12.8 years old) was perhaps not optimal (i.e., too late) to study the influence of puberty among girls. Because of our limited sample size, we were unable to study the associations between POP exposure and each Tanner stage – and it might have led to a lack of statistical power. We chose to categorize our sample by grouping Tanner stages 1 and 2 together to represent somewhat-delayed puberty. The Tanner stage 3 group can be considered the expected puberty status for this age group, and Tanner stages 4 and 5 were also grouped together to represent adolescents with advanced puberty for their age group. Due to the putative effects of POP exposure on puberty onset [22–26], we cannot rule out the fact that our study participants might have been misclassified regarding their pubertal status. We also adjusted for potential covariates, yet the fact that the associations we observed could be due to residual confounding cannot be ignored.

Lastly, while the present study suggests that among boys, sensitivity to POP exposure effects on thyroid function might differ according to their pubertal development, these results must be confirmed by further studies. New generation compounds of PFAS (such as GenX, perfluorobutane sulfonic acid (PFBS) and C604) must also be investigated as they are now spreading worldwide in replacement of PFOA and PFOS, which have been added to the Stockholm convention list of banned or restricted POPs.

Consistent with the literature, our study has highlighted associations between several POPs and thyroid function within the pubertal development during which complex hormonal changes occur. This is important as thyroid function disruption in early adolescence can have adverse effects at physiological, cognitive and mental health levels. These results invite further investigation of the question in other studies featuring similar background-level POP exposure, as endocrine disruption may still be a matter of concern.

Statements

Acknowledgement

We are grateful to the physicians and nurses and all the families who participated and continue to participate in the study. We specially thank the UIC health personnel, Stéphanie Métayé and Cécile Réminiac for their rigorous work in examining the children, and Nathalie Costet, Véronique Villalon, and Isabelle Coiffec who contributed to the PELAGIE cohort in general. We particularly thank Jane Roffe for the English editing.

Statement of Ethics

The adults participating in this study provided their written informed consent and the children provided a written assent. Written informed consent was obtained from parents/legal guardians for all participants aged under 18. The Advisory Committee on Information Processing in Health Research (CCTIRS; 2015; no. 15.326bis), the Committee for the Protection of Persons (CPP; 2015; no. 15/23-985) and the French National Commission for Information Technology and Civil Liberties (CNIL; 2002, 2015; no. 915420/2015-456) both approved this study.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The PELAGIE cohort has been funded by Inserm (since the beginning), the French Ministries of Health (2003-2004), Labor (2002-2003), and Research (ATC 2003-2004), the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS, 2002-2006), the National Agency for Research (ANR, 2005-2008,

2010-2012, 2015-2019), the French Agency for Environmental Health Safety (Afsset/ANSES, 2007-2009, 2009-2012), the French Agency for Drug Safety (2013-2017), the Fondation de France (2014-2017, 2015-2018, 2017-2021), the French Ministry of Ecology (PNRPE 2014-2016), the Research Institute of Public Health (IResP 2011-2014), and the following European programs: Hi-WATE 2007-2009, ENRIECO 2008-2010, and OBERON 2019-2023. This research is part of a PhD project funded by the French network of doctoral programs, coordinated by EHESP French School of Public Health.

Author Contributions

- Substantial contributions to the conception or design of the work (Hélène Tillaut, Dave Saint-Amour, Cécile Chevrier, Sylvaine Cordier, Ronan Garlantézec, Florence Rouget); or the acquisition (Eric Gaudreau, Franck Giton, Christine Montfort, Florence Rouget, Fabrice Lainé), analysis (Hélène Tillaut, Charline Warembourg, Dave Saint-Amour, Cécile Chevrier), or interpretation of data for the work (Hélène Tillaut, Dave Saint-Amour, Cécile Chevrier, Charline Warembourg, Florence Rouget);
- Drafting the work (Hélène Tillaut, Dave Saint-Amour, Cécile Chevrier) or revising it critically for important intellectual content (all);
- Final approval of the version to be published (all);
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved (all).

Data Availability Statement

The PELAGIE cohort data comply with the European regulation on the protection of personal data (25/05/2018). This regulation is based on a logic of compliance and increased responsibility of the actors who access to the data. In addition, the cohort study complies with the French "informatique et liberté" law (law n°78-17, January 1978, 2018). Access to data is thus possible after the agreement of the cohort principal investigators (Cécile Chevrier, Charline Warembourg) and if the actors demonstrate respect for these European and French principles of personal data protection to strengthen the rights of individuals. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

References

1. Guo W, Pan B, Sakikah S, Yavas G, Ge W, Zou W, et al. Persistent Organic Pollutants in Food: Contamination Sources, Health Effects and Detection Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019 Jan;16(22):4361.
2. Fillol C, Oleko A, Saoudi A, Zeghnoun A, Balicco A, Gane J, et al. Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014–2016: Results from the Esteban study. *Environment International*. 2021 Feb;147:106340.
3. Quinete N, Schettgen T, Bertram J, Kraus T. Occurrence and distribution of PCB metabolites in blood and their potential health effects in humans: a review. *Environ Sci Pollut Res*. 2014 Oct;21(20):11951–72.
4. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of Endocrine Disruptors on the Thyroid Hormone System. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(4):271–8.
5. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. A Review of the Clinical Consequences of Variation in Thyroid Function Within the Reference Range. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Sep;98(9):3562–71.
6. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr*. 2006 Dec;6(1):12.
7. Giannocco G, Kizys MML, Maciel RM, de Souza JS. Thyroid hormone, gene expression, and Central Nervous System: Where we are. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020 Sep;S1084952119302526.
8. Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2019 Jun 4 [cited 2021 Jan 14];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558168/>
9. Saidi S, Iliani Jaafar SN, Daud A, Musa R, Nik Ahmad NNF. Relationship between levels of thyroid stimulating hormone, age, and gender, with symptoms of depression among patients with thyroid disorders as measured by the Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS-21). *Enfermería Clínica*. 2018 Feb;28:180–3.
10. Khan KM, Parvez F, Zoeller RT, Hocevar BA, Kamendulis LM, Rohlman D, et al. Thyroid hormones and neurobehavioral functions among adolescents chronically exposed to groundwater with geogenic arsenic in Bangladesh. *Science of The Total Environment*. 2019 Aug;678:278–87.
11. Albrecht D, Ittermann T, Thamm M, Grabe HJ, Bahls M, Völzke H. The association between thyroid function biomarkers and attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):18285.
12. Pääkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, et al. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid*. 2015 Dec;25(12):1363–74.
13. Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T. Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect*. 2012 Jul;120(7):1036–41.

14. Lewis RC, Johns LE, Meeker JD. Serum Biomarkers of Exposure to Perfluoroalkyl Substances in Relation to Serum Testosterone and Measures of Thyroid Function among Adults and Adolescents from NHANES 2011–2012. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015 Jun;12(6):6098–114.
15. Croes K, Den Hond E, Bruckers L, Loots I, Morrens B, Nelen V, et al. Monitoring chlorinated persistent organic pollutants in adolescents in Flanders (Belgium): Concentrations, trends and dose–effect relationships (FLEHS II). *Environment International*. 2014 Oct;71:20–8.
16. Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect*. 1999 Oct;107(10):843–9.
17. Caron-Beaudoin É, Ayotte P, Laouan Sidi EA, Gros-Louis McHugh N, Lemire M. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with thyroid parameters in First Nation children and youth from Quebec. *Environment International*. 2019 Jul;128:13–23.
18. Lin CY, Wen LL, Lin LY, Wen TW, Lien GW, Hsu SHJ, et al. The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults. *Journal of Hazardous Materials*. 2013 Jan 15;244–245:637–44.
19. Campbell PJ, Brown SJ, Kendrew P, Lewer M, Lim EM, Joseph J, et al. Changes in Thyroid Function Across Adolescence: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4).
20. Taylor PN, Sayers A, Okosieme O, Das G, Draman MS, Tabasum A, et al. Maturation in Serum Thyroid Function Parameters Over Childhood and Puberty: Results of a Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(7):2508–15.
21. Surup H, Vogel M, Koerner A, Hiemisch A, Oelkers L, Willenberg A, et al. Pediatric Reference Intervals for Thyrotropin, Free Triiodothyronine, and Free Thyroxine and the Relevance of Body Mass Index and Puberty in Measurement Interpretation. *Thyroid*. 2021 Aug;31(8):1192–202.
22. Greenspan LC, Lee MM. Endocrine disrupters and pubertal timing: Current Opinion in *Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2018 Feb;25(1):49–54.
23. Seltnerich N. POPs and Pubertal Timing: Evidence of Delayed Development. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Oct [cited 2022 Mar 29];123(10). Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.123-A266>
24. Carwile JL, Seshasayee SM, Aris IM, Rifas-Shiman SL, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Prospective associations of mid-childhood plasma per- and polyfluoroalkyl substances and pubertal timing. *Environment International*. 2021 Nov;156:106729.
25. Zawatski W, Lee MM. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms? *Journal of Endocrinology*. 2013 Aug 1;218(2):R1–12.
26. Attfield KR, Pinney SM, Sjödin A, Voss RW, Greenspan LC, Biro FM, et al. Longitudinal study of age of menarche in association with childhood concentrations of persistent organic pollutants. *Environmental Research*. 2019 Sep;176:108551.
27. Garlantezec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occupational and Environmental Medicine*. 2009 Jul 1;66(7):456–63.
28. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Mar 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>

29. Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, Lindh CH, Peeters RP, Kortenkamp A, et al. Association of phthalate exposure with thyroid function during pregnancy. *Environment International*. 2021 Dec 1;157:106795.
30. Guldner L, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: A prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health*. 2007 Dec;6(1):33.
31. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le Blanc A, Guldner L, et al. Organochlorine Pesticides, Polychlorinated Biphenyls, Seafood Consumption, and Time-to-Pregnancy: *Epidemiology*. 2013 Mar;24(2):251–60.
32. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1: Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise. 2011.
33. Akins JR, Waldrep K, Bernert JT. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clinica Chimica Acta*. 1989 Oct;184(3):219–26.
34. Jin Y, Hein MJ, Deddens JA, Hines CJ. Analysis of lognormally distributed exposure data with repeated measures and values below the limit of detection using SAS. *Ann Occup Hyg*. 2011 Jan;55(1):97–112.
35. Van Buuren S. Flexible Imputation of Missing Data, Second Edition [Internet]. Chapman & Hall/CRC. [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://stefvanbuuren.name/fiml/sec-categorical.html>
36. Witte JS, Greenland S. A nested approach to evaluating dose-response and trend. *Annals of Epidemiology*. 1997 Apr 1;7(3):188–93.
37. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Jul;90(7):4019–24.
38. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 7;18(18).
39. Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environment International*. 2017 Feb;99:15–28.
40. de Cock M, de Boer MR, Govarts E, Iszatt N, Palkovicova L, Lamoree MH, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in newborns and early life exposure to endocrine-disrupting chemicals: analysis of three European mother–child cohorts. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):429–37.
41. El Majidi N, Bouchard M, Carrier G. Systematic analysis of the relationship between standardized biological levels of polychlorinated biphenyls and thyroid function in pregnant women and newborns. *Chemosphere*. 2014 Mar;98:1–17.
42. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2019. Available from: <https://www.R-project.org/>
43. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012 May;355(2):240–8.

44. Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2010 Oct;31(4):497–518.
45. Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini JB. Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:743.
46. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*. 2012 Aug;117:68–74.
47. Lee JE, Choi K. Perfluoroalkyl substances exposure and thyroid hormones in humans: epidemiological observations and implications. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Mar;22(1):6–14.
48. Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.612320>
49. Gallo MV, Deane GD, DeCaprio AP, Schell LM. Changes in persistent organic pollutant levels from adolescence to young adulthood. *Environ Res*. 2015 Jul;140:214–24.
50. Schell LM, Gallo MV, Denham M, Ravenscroft J, DeCaprio AP, Carpenter DO. Relationship of Thyroid Hormone Levels to Levels of Polychlorinated Biphenyls, Lead, *p,p'* - DDE, and Other Toxicants in Akwesasne Mohawk Youth. *Environmental Health Perspectives*. 2008 Jun;116(6):806–13.
51. Bandow N, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Murawski A, Sawal G. Polychlorinated biphenyls (PCB) and organochlorine pesticides (OCP) in blood plasma – Results of the German environmental survey for children and adolescents 2014–2017 (GerES V). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2020 Mar;224:113426.
52. Marwaha RK, Tandon N, Desai AK, Kanwar R, Sastry A, Narang A, et al. The evolution of thyroid function with puberty. *Clinical Endocrinology*. 2012;76(6):899–904.
53. Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonefeld-Jørgensen EC. Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environ Health*. 2020 Oct 13;19:107.
54. Berg V, Nøst TH, Pettersen RD, Hansen S, Veyhe AS, Jorde R, et al. Persistent Organic Pollutants and the Association with Maternal and Infant Thyroid Homeostasis: A Multipollutant Assessment. *Environmental Health Perspectives*. 2017 Jan;125(1):127–33.
55. Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F, Caraccio N, Monzani F. Thyroid Disrupting Chemicals. *IJMS*. 2017 Dec 1;18(12):2583.
56. Sun M, Cao X, Wu Y, Shen L, Wei G. Prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals and thyroid function in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022 Feb;231:113215.
57. Salazar P, Villaseca P, Cisternas P, Inestrosa NC. Neurodevelopmental impact of the offspring by thyroid hormone system-disrupting environmental chemicals during pregnancy. *Environmental Research*. 2021 Sep;200:111345.
58. Fudvoye J, Bourguignon JP, Parent AS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Human Growth and Maturation. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2020 Dec 16]. p. 1–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000953000018>

59. Tsai MS, Lin CY, Lin CC, Chen MH, Hsu SHJ, Chien KL, et al. Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015 Jul;218(5):437–43.
60. Eskenazi B, Rauch SA, Tenerelli R, Huen K, Holland NT, Lustig RH, et al. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2017 Apr;220(2):364–72.
61. Santin AP, Furlanetto TW. Role of Estrogen in Thyroid Function and Growth Regulation. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:1–7.

Table 1: Characteristics of the study population for boys (n=249) and girls (n=227)

		Boys		Girls	
Characteristics		N	%	N	%
Age of child	mean (SD)	12.81 (0.14)		12.81 (0.13)	
Family structure	Marital status				
	couple	231	92.8	208	92.4
	separated	18	7.2	17	7.6
	NA	0		2	
BMI	mean (SD) kg/m ²	17.86 (2.20)		18.47 (2.72)	
Socio-economic status	Mother's education				
	< 12 years	21	8.5	18	8.1
	12 years	32	13.0	43	19.4
	≥ 12 years	194	78.5	161	72.5
	NA	2		5	
	Father's education				
	< 12 years	44	18.1	47	21.7
	12 years	47	19.3	39	18.0
	≥ 12 years	152	62.6	131	60.4
	NA	6		10	
Passive tobacco smoking	Non exposed	182	73.4	151	68.6
	Exposed	66	26.6	69	31.4
	NA	1		7	
Thyroid hormonal disorders	Mother				
	No	211	85.8	191	87.2
	Yes	35	14.2	28	12.8
	NA	3		8	
	Father				
	No	199	98.0	197	99.5
	Yes	4	2.0	1	0.5
	NA	46		29	
	Child breastfed				
	No	64	29.8	54	28.0
Puberty	≤ 3 months	60	27.9	53	27.5
	> 3 months	91	42.3	86	44.6
	NA	34		34	
	Voice changed (boys)			Menarche (girls)	
	No	202	82.1	133	58.6
	Yes	44	17.9	94	41.4
	NA	3		0	
Tanner stages	Male External Genitalia			Female breast development	
	Stage 1	20	9.0	8	3.5
	Stage 2	54	24.2	46	20.3
	Stage 3	87	39.0	122	53.7
	Stage 4	50	22.4	42	18.5
	Stage 5	12	5.4	9	4.0
	NA	26		0	
Season of blood draw	Spring	72	28.9	61	26.9
	Summer	66	26.5	61	26.9
	Autumn	55	22.1	66	29.1
	Winter	56	22.5	39	17.2
Time of blood draw	mean (sd)	13h32 (2h14)		13h42 (2h13)	
	Morning	92	36.9	80	35.2
	Afternoon	157	63.1	147	64.8

Female Breast Development Scale Stage 1: No glandular breast tissue palpable; Stage 2: Breast bud palpable under the areola (1st pubertal sign in females); Stage 3: Breast tissue palpable outside areola; no areolar development; Stage 4: Areola elevated above the contour of the breast, forming a "double scoop" appearance; Stage 5: Areolar mound recedes into single breast contour with areolar hyperpigmentation, papillae development, and nipple protrusion

Male External Genitalia Scale Stage 1: Testicular volume < 4 ml or long axis < 2.5 cm; Stage 2: 4 ml-8 ml (or 2.5 to 3.3 cm long), 1st pubertal sign in males; Stage 3: 9 ml-12 ml (or 3.4 to 4.0 cm long); Stage 4: 15-20 ml (or 4.1 to 4.5 cm long); Stage 5: > 20 ml (or > 4.5 cm long)

^a p Chi² or Fisher test for proportion comparison or T test for group mean comparisons

Table 2: Distribution of TSH, free T3 and free T4 hormones among boys and girls aged 12

	TSH		fT3				fT4			
	boys (n=249)	girls (n=227)	boys (n=249)	girls (n=227)	boys (n=249)	girls (n=227)	boys (n=249)	girls (n=227)	boys (n=249)	girls (n=227)
Percentiles	mIU/L	mIU/L	pg/mL	pmol/L ^a	pg/mL	pmol/L ^a	ng/dL	pmol/L ^b	ng/dL	pmol/L ^b
2.5	0.38	0.35	2.67	4.11	2.61	4.01	0.78	10.04	0.78	10.04
10	0.51	0.49	2.90	4.45	2.80	4.30	0.87	11.20	0.86	11.07
25	0.66	0.65	3.09	4.75	2.99	4.59	0.92	11.84	0.91	11.71
50	0.87	0.87	3.32	5.10	3.25	4.99	0.98	12.61	0.95	12.23
75	1.27	1.23	3.56	5.47	3.48	5.34	1.04	13.39	1.03	13.19
90	1.65	1.59	3.76	5.78	3.71	5.70	1.12	14.42	1.09	14.08
97.5	2.14	2.28	4.01	6.17	4.06	6.23	1.25	16.09	1.20	15.45
Geometric mean	0.90	0.88	3.31		3.24		0.98		0.96	
(SD)	(1.61)	(1.63)	(1.10)		(1.13)		(1.13)		(1.12)	

TSH: thyroid stimulating hormone; fT3: free triiodothyronine; fT4: free thyroxine

^a T3 Pubchem molar weight 650.97 g/mol

^b T4 Pubchem molar weight 776.87 g/mol

Table 3: TSH, freeT3 and free T4 levels according to pubertal status, among boys and girls aged 12

Geometric mean (SD)	N	TSH (mIU/L)	fT3 (pg/mL)	fT4 (ng/dL)
Boys		223		
Tanner stages 1-2 (genitalia)	74	0.90 (1.64)	3.21 (1.13)	1.03 (1.13)
Tanner stage 3 (genitalia)	87	0.91 (1.58)	3.36 (1.10)	0.97 (1.11)
Tanner stages 4-5 (genitalia)	62	0.89 (1.71)	3.42 (1.09)	0.94 (1.15)
p (anova)		0.9	0.0009	0.0004
Girls		227		
Tanner stages 1-2 (breast)	54	0.86 (1.70)	3.32 (1.12)	0.96 (1.15)
Tanner stage 3 (breast)	122	0.86 (1.66)	3.25 (1.13)	0.96 (1.11)
Tanner stages 4-5 (breast)	51	0.97 (1.48)	3.14 (1.14)	0.96 (1.11)
p (anova)		0.3	0.05	0.9

TSH: thyroid stimulating hormone; fT3: free triiodothyronine; fT4: free thyroxine; SD: standard deviation

Table 4: POP serum concentrations, among boys and girls aged 12

POP	sex	LOD (µg/L)	N	% ND	Q10 (µg/L)	Q25 (µg/L)	Q50 (µg/L)	Q75 (µg/L)	Q90 (µg/L)
PCB118	boys	0.01	249	23.69	<0.01	0.010	0.014	0.020	0.029
	girls	0.01	227	27.75	<0.01	<0.01	0.013	0.020	0.031
PCB138	boys	0.01	249	0.40	0.017	0.022	0.034	0.048	0.066
	girls	0.01	227	3.52	0.013	0.019	0.026	0.041	0.072
PCB153	boys	0.01	249	0.00	0.030	0.042	0.065	0.100	0.132
	girls	0.01	227	0.00	0.023	0.033	0.052	0.084	0.144
PCB180	boys	0.01	249	1.61	0.014	0.020	0.037	0.063	0.100
	girls	0.01	227	9.69	0.010	0.016	0.028	0.055	0.092
Hexachlorobenzene	boys	0.02	249	0.00	0.037	0.043	0.054	0.065	0.075
	girls	0.02	227	0.44	0.032	0.037	0.045	0.055	0.068
p,p'-DDE	boys	0.02	249	0.00	0.060	0.070	0.092	0.140	0.192
	girls	0.02	227	0.00	0.050	0.060	0.087	0.130	0.190
Beta-HCH	boys	0.01	248	8.87	0.010	0.010	0.020	0.023	0.033
	girls	0.01	227	20.26	<0.01	0.010	0.010	0.020	0.031
PFOA	boys	0.07	249	0.00	0.898	1.100	1.400	1.600	1.920
	girls	0.02	227	0.00	0.816	0.970	1.200	1.400	1.700
PFNA	boys	0.09	231	0.00	0.300	0.400	0.480	0.610	0.740
	girls	0.01	227	0.00	0.300	0.360	0.440	0.560	0.838
PFUdA	boys	0.05	232	11.26	<0.05	0.070	0.100	0.100	0.200
	girls	0.01	227	0.00	0.064	0.080	0.100	0.140	0.180
PFDA	boys	0.06	234	0.00	0.100	0.200	0.200	0.260	0.327
	girls	0.01	227	0.00	0.120	0.150	0.180	0.220	0.280
PFHxS	boys	0.06	249	0.00	0.438	0.550	0.690	0.890	1.200
	girls	0.03	227	0.00	0.396	0.480	0.580	0.780	1.100
PFOS	boys	0.43	249	0.00	1.700	2.100	2.800	3.800	5.200
	girls	0.07	227	0.00	1.700	2.000	2.500	3.100	4.500

LOD: limit of detection

ND: not detected

p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUdA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table 5: Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12 among boys (n=249).

Exposure (μg/L log-transformed)	TSH (mIU log-transformed)		free T3 (pg/mL log-transformed)		free T4 (ng/dL log-transformed)	
	β	95%CI	β	95%CI	β	95%CI
PCB118	-0.068	(-0.192,0.057) ^a			-0.015	(-0.048,0.019) ^a
PCB118 (T2 vs. T1)			-0.029	(-0.062,0.004) ^c		
PCB118 (T3 vs. T1)			-0.028	(-0.059,0.004) ^c		
PCB138	-0.072	(-0.188,0.045) ^a	-0.015	(-0.041,0.011) ^c	-0.008	(-0.039,0.023) ^a
PCB153	-0.047	(-0.149,0.055) ^a			-0.004	(-0.031,0.023) ^a
PCB153 (T2 vs. T1)			-0.025	(-0.057,0.007) ^c		
PCB153 (T3 vs. T1)			-0.013	(-0.046,0.019) ^c		
PCB180	-0.022	(-0.103,0.059) ^a				
PCB180 (T2 vs. T1)			-0.028	(-0.060,0.004) ^c	-0.041	(-0.080,-0.002) ^{* a}
PCB180 (T3 vs. T1)			-0.025	(-0.059,0.008) ^c	-0.004	(-0.044,0.036)
Hexachlorobenzene	-0.149	(-0.378,0.080) ^a	-0.072	(-0.122,-0.022) ^{** b}	-0.031	(-0.092,0.030)
p,p'-DDE					0.003	(-0.026,0.033)
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.015	(-0.159,0.130) ^a	0.008	(-0.023,0.040) ^b		
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	-0.068	(-0.225,0.090) ^a	-0.015	(-0.050,0.019) ^b		
beta-HCH	-0.087	(-0.189,0.016) ^a	-0.009	(-0.032,0.013) ^b		
beta-HCH (T2 vs. T1)					-0.007	(-0.044,0.031) ^a
beta-HCH (T3 vs. T1)					0.023	(-0.018,0.064) ^a
PFOA	-0.002	(-0.178,0.174)	-0.017	(-0.056,0.021) ^e		
PFOA (T2 vs. T1)					0.012	(-0.026,0.050)
PFOA (T3 vs. T1)					0.021	(-0.019,0.060)
PFNA	0.072	(-0.091,0.234)	-0.009	(-0.046,0.028) ^e	0.022	(-0.024,0.068)
PFUdA	-0.041	(-0.153,0.072)			0.000	(-0.029,0.030)
PFUdA (T2 vs. T1)			0.005	(-0.026,0.037) ^e		
PFUdA (T3 vs. T1)			-0.010	(-0.049,0.030) ^e		
PFDA	-0.108	(-0.242,0.027)	-0.035	(-0.064,-0.005) ^{* e}	0.012	(-0.025,0.048)
PFHxS	0.056	(-0.087,0.198)	-0.013	(-0.044,0.019) ^e		
PFHxS (T2 vs. T1)					0.039	(0.000,0.078) [*]
PFHxS (T3 vs. T1)					0.022	(-0.017,0.061)
PFOS	-0.047	(-0.167,0.072)	-0.016	(-0.043,0.010) ^e	0.002	(-0.030,0.033)

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; Models further adjusted for ^a total lipids (g/L); ^b total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years); ^c total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no); ^d total lipids (g/L), breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months); ^e for father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no); ^f breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months)

· p<0.1; * p<0.05; ** p<0.01; p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta-hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUdA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table 6: Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12, among girls (n=227)

Exposure ($\mu\text{g/L}$ log-transformed)	TSH (mIU log-transformed)			free T3 (pg/mL log-transformed)			free T4 (ng/dL log-transformed)		
	β	95%CI		β	95%CI		β	95%CI	
PCB118	-0.006	(-0.115,0.103)	^c	-0.017	(-0.046,0.011)	^d	0.000	(-0.026,0.027)	^d
PCB138	-0.026	(-0.128,0.075)	^c	-0.026	(-0.055,0.003)	^d	0.006	(-0.021,0.033)	^d
PCB153	-0.013	(-0.106,0.080)	^c	-0.021	(-0.048,0.007)	^d	0.003	(-0.023,0.029)	^d
PCB180	-0.003	(-0.078,0.072)	^c	-0.019	(-0.042,0.004)	^d	-0.001	(-0.022,0.021)	^d
Hexachlorobenzene	-0.149	(-0.359,0.062)	^c	-0.054	(-0.111,0.003)	^d	0.033	(-0.020,0.086)	^d
p,p'-DDE			^c	-0.026	(-0.057,0.004)	^d	0.014	(-0.014,0.042)	^d
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.047	(-0.201,0.106)	^c						
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	-0.086	(-0.238,0.066)	^c						
beta-HCH	0.085	(-0.022,0.193)	^c	-0.012	(-0.042,0.018)	^d			
beta-HCH (T2 vs. T1)							-0.012	(-0.049,0.025)	^d
beta-HCH (T3 vs. T1)							0.015	(-0.025,0.056)	^d
PFOA	-0.098	(-0.310,0.115)	^e				0.009	(-0.042,0.060)	^f
PFOA (T2 vs. T1)				-0.063	(-0.100,-0.026)	^{** f}			
PFOA (T3 vs. T1)				-0.042	(-0.082,-0.002)	^{* f}			
PFNA	-0.055	(-0.203,0.093)		-0.012	(-0.050,0.025)	^f	0.006	(-0.029,0.040)	^f
PFUdA	0.001	(-0.139,0.141)		0.005	(-0.031,0.040)	^f	0.006	(-0.029,0.038)	^f
PFDA	-0.026	(-0.205,0.153)		-0.024	(-0.068,0.021)	^f	0.007	(-0.034,0.048)	^f
PFHxS	-0.149	(-0.294,-0.004)	[*]	-0.019	(-0.056,0.018)	^f	0.020	(-0.014,0.054)	^f
PFOS	-0.130	(-0.285,0.026)		0.000	(-0.040,0.039)	^f			
PFOS (T2 vs. T1)							-0.003	(-0.038,0.032)	^f
PFOS (T3 vs. T1)							0.008	(-0.029,0.045)	^f

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; Models further adjusted for ^a total lipids (g/L); ^b total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years); ^c total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no); ^d total lipids (g/L), breastfeeding (none, $\leq$ 3 months, $\geq$ 4 months); ^e for father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no); ^f breastfeeding (none, $\leq$ 3 months, > 3 months)

· $p < 0.1$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUdA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table 7: Associations between POP serum concentrations and TSH, serum concentrations at age 12 according to pubertal status among boys (n=223)

TSH (mIU log-transformed)							
Exposure (µg/L log-transformed)	Tanner 1-2 for genitalia (n=74)		Tanner 3 for genitalia (n=87)		Tanner 4-5 for genitalia (n=62)		
	β	95%CI	β	95%CI	β	95%CI	
PCB118	0.130	[-0.120,0.381]	-0.142	[-0.367,0.082]	-0.268	[-0.552,0.017]	.
PCB118 (Q2 vs. Q1)							
PCB118 (Q3 vs. Q1)							
PCB138	0.065	[-0.157,0.286]	-0.205	[-0.423,0.013]	-0.214	[-0.469,0.040]	.
PCB153	0.045	[-0.138,0.229]	-0.178	[-0.373,0.017]	-0.114	[-0.344,0.116]	
PCB153 (Q2 vs. Q1)							
PCB153 (Q3 vs. Q1)							
PCB180	0.050	[-0.098,0.197]	-0.125	[-0.277,0.027]	-0.041	[-0.218,0.136]	
PCB180 (Q2 vs. Q1)							
PCB180 (Q3 vs. Q1)							
Hexachlorobenzene	0.054	[-0.381,0.489]	-0.018	[-0.451,0.415]	-0.560	[-1.101,-0.018]	*
p,p'-DDE							
p,p'-DDE (Q2 vs. Q1)	0.100	[-0.178,0.378]	-0.197	[-0.432,0.038]	-0.012	[-0.382,0.358]	
p,p'-DDE (Q3 vs. Q1)	-0.025	[-0.349,0.298]	-0.095	[-0.349,0.159]	-0.086	[-0.476,0.304]	
beta-HCH	0.037	[-0.147,0.221]	-0.174	[-0.375,0.027]	-0.171	[-0.391,0.050]	
beta-HCH (Q2 vs. Q1)							
beta-HCH (Q3 vs. Q1)							
PFOA	0.193	[-0.163,0.550]	-0.092	[-0.374,0.190]	-0.158	[-0.562,0.246]	
PFOA (Q2 vs. Q1)							
PFOA (Q3 vs. Q1)							
PFNA	-0.010	[-0.399,0.378]	-0.083	[-0.393,0.227]	0.062	[-0.208,0.333]	
PFUdA	-0.048	[-0.254,0.157]	0.031	[-0.167,0.230]	-0.127	[-0.376,0.122]	
PFDA	-0.208	[-0.528,0.113]	-0.025	[-0.249,0.200]	-0.146	[-0.393,0.101]	
PFHxS	0.233	[-0.051,0.517]	0.037	[-0.197,0.271]	-0.090	[-0.403,0.223]	
PFHxS (Q2 vs. Q1)							
PFHxS (Q3 vs. Q1)							
PFOS	0.152	[-0.074,0.378]	0.021	[-0.194,0.236]	-0.249	[-0.482,-0.016]	*

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; and further adjusted for total lipids for PCBs, hexachlorobenzene, p,p'-DDE and beta-HCH. . p<0.1; * p<0.05; ** p<0.01

p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; betaHCH: beta-hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUdA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table 8: Associations between POP serum concentrations and free T3 and free T4 serum concentrations at age 12 according to pubertal status among boys (n=223)

	free T3 (pg/mL log-transformed)						free T4 (ng/dL log-transformed)							
	Tanner 1-2 for genitalia (n=74)		Tanner 3 for genitalia (n=87)		Tanner 4-5 for genitalia (n=62)		Tanner 1-2 for genitalia (n=74)		Tanner 3 for genitalia (n=87)		Tanner 4-5 for genitalia (n=62)			
Exposure (μg/L log-transformed)	β	95%CI		β	95%CI		p int	β	95%CI		β	95%CI		p int
PCB118								-0.026	(-0.091,0.040)		0.018	(-0.037,0.072)		
PCB118 (T2 vs. T1)	-0.010	(-0.082,0.061)		-0.009	(-0.057,0.039)		#							
PCB118 (T3 vs. T1)	-0.071	(-0.142,-0.001)	*	-0.023	(-0.073,0.027)									
PCB138	-0.047	(-0.102,0.008)		0.001	(-0.044,0.047)		#	-0.021	(-0.079,0.036)		0.003	(-0.051,0.057)		
PCB153								-0.011	(-0.059,0.037)		0.005	(-0.043,0.053)		
PCB153 (T2 vs. T1)	-0.027	(-0.110,0.055)		-0.023	(-0.080,0.034)									
PCB153 (T3 vs. T1)	-0.037	(-0.110,0.035)		-0.023	(-0.075,0.029)									
PCB180														
PCB180 (T2 vs. T1)	-0.056	(-0.134,0.023)		-0.029	(-0.085,0.027)			-0.074	(-0.153,0.006)		-0.065	(-0.129,0.000)		
PCB180 (T3 vs. T1)	-0.044	(-0.116,0.028)		-0.032	(-0.086,0.023)			-0.008	(-0.081,0.064)		-0.018	(-0.082,0.045)		
Hexachlorobenzene	-0.099	(-0.207,0.009)		-0.084	(-0.170,0.003)			-0.012	(-0.125,0.101)		-0.018	(-0.123,0.086)		
p,p'-DDE								-0.008	(-0.063,0.047)		-0.013	(-0.065,0.040)		
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.005	(-0.072,0.063)		-0.001	(-0.050,0.047)		#							
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	-0.090	(-0.169,-0.011)	*	-0.026	(-0.078,0.026)									
beta-HCH	-0.023	(-0.069,0.022)		-0.030	(-0.071,0.012)									
beta-HCH (T2 vs. T1)								-0.021	(-0.095,0.053)		0.000	(-0.058,0.057)		
beta-HCH (T3 vs. T1)								0.000	(-0.079,0.078)		0.026	(-0.038,0.089)		
PFOA	0.089	(0.001,0.177)	*	-0.009	(-0.067,0.049)									
PFOA (T2 vs. T1)								-0.019	(-0.100,0.063)		0.009	(-0.049,0.066)		
PFOA (T3 vs. T1)								0.034	(-0.040,0.108)		-0.011	(-0.074,0.051)		
PFNA	0.042	(-0.058,0.142)		-0.005	(-0.069,0.060)			0.058	(-0.050,0.165)		0.026	(-0.053,0.105)		
PFUdA								0.026	(-0.025,0.077)		-0.019	(-0.067,0.030)		
PFUdA (T2 vs. T1)	0.000	(-0.071,0.071)		-0.010	(-0.059,0.040)									
PFUdA (T3 vs. T1)	0.012	(-0.078,0.101)		0.008	(-0.055,0.071)									
PFDA	0.029	(-0.055,0.113)		-0.040	(-0.083,0.003)			0.000	(-0.089,0.088)		0.023	(-0.033,0.080)		
PFHxS	0.021	(-0.051,0.094)		-0.004	(-0.052,0.044)									
PFHxS (T2 vs. T1)								0.048	(-0.038,0.135)		0.005	(-0.057,0.068)		
PFHxS (T3 vs. T1)								0.043	(-0.040,0.126)		-0.026	(-0.086,0.034)		
PFOS	0.009	(-0.049,0.066)		-0.031	(-0.074,0.013)			-0.018	(-0.077,0.041)		0.001	(-0.051,0.054)		

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; and further adjusted for total lipids for PCBs, hexachlorobenzene, p,p'-DDE and beta-HCH.

p int: p-value for interaction term between exposure and Tanner stage. # p<0.2; . p<0.1; * p<0.05; ** p<0.01

p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta-hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUdA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

5.4.3 Matériel supplémentaire

Research Article
Persistent organic pollutant exposure
and thyroid function among 12-year-old children

Hélène Tillaut^a, Christine Monfort^a, Frank Giton^b, Charline Warembourg^a, Florence Rouget^c, Sylvaine Cordier^a, Fabrice Lainé^d, Eric Gaudreau^e, Ronan Garlantézec^c, Dave Saint-Amour^f, Cécile Chevrier^a

^a Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

^b AP-HP, Pôle Biologie-Pathologie Henri Mondor, Créteil, France ; Inserm IMRB, Faculté de Santé, Créteil, France

^c Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

^d CHU Rennes, INSERM CIC1414, F-35000, Rennes, France

^e Centre de Toxicologie du Québec (CTQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec, Canada

^f Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada ; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

Supplemental material

Figure S1 - Pearson correlations of POP concentrations at age 12

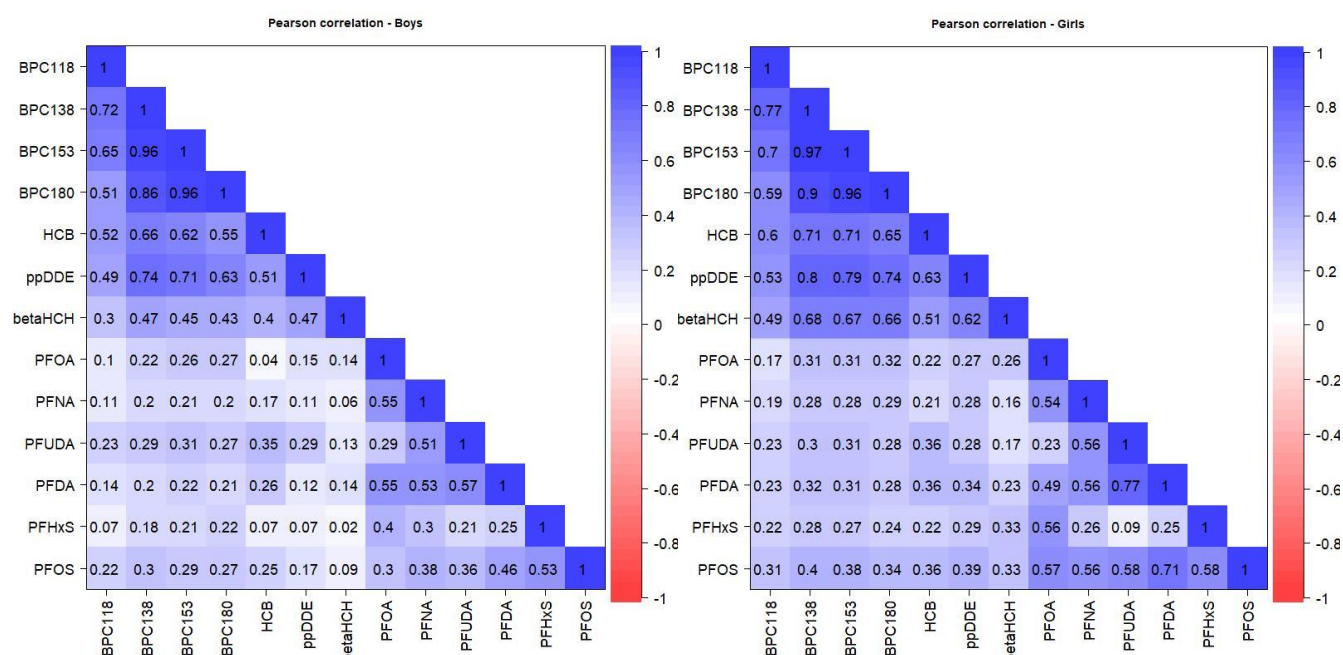


Figure S2 – Shape of the relationship between thyroid hormones and exposures – restricted cubic splines

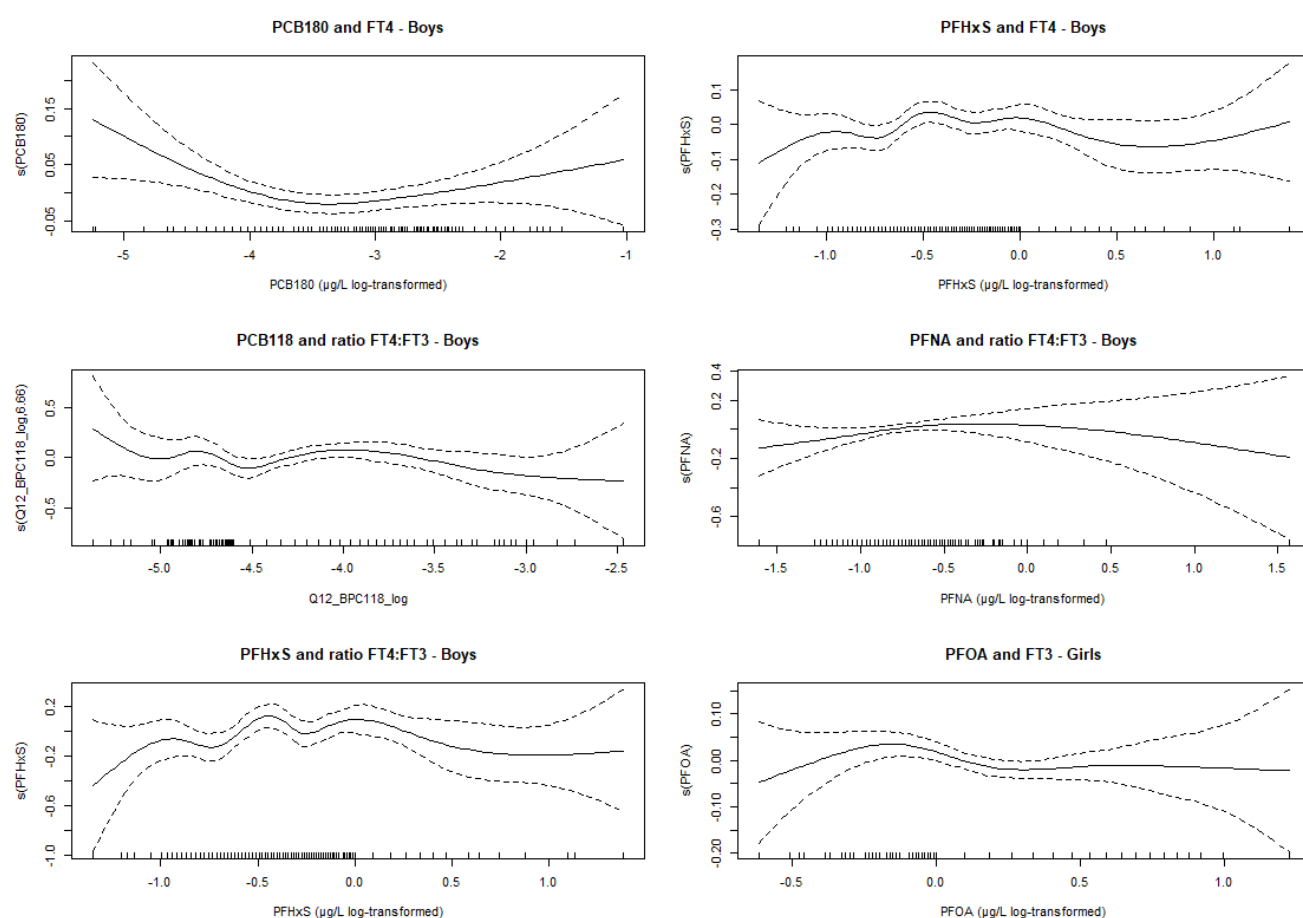


Table S1. Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12. Minimal set of confounders.

Exposure (log-transformed)	TSH (log-transformed)			free T3 (log-transformed)			free T4 (log-transformed)								
	Boys	Girls		Boys	Girls		Boys	Girls							
	β	95%CI	p	β	95%CI	p	β	95%CI	p	β	95%CI	p	β	95%CI	p
PCB118	-0.068	(-0.192,0.057)	a	-0.041	(-0.151,0.069)	a				-0.005	(-0.033,0.023)	a	-0.015	(-0.048,0.019)	a
PCB118 (T2 vs. T1)							-0.026	(-0.059,0.007)	a						
PCB118 (T3 vs. T1)							-0.025	(-0.057,0.006)	a						
PCB138	-0.072	(-0.188,0.045)	a				-0.011	(-0.037,0.015)	a	0.000	(-0.026,0.026)	a	-0.008	(-0.039,0.023)	a
PCB138 (T2 vs. T1)				-0.163	(-0.315,-0.012)	* c									
PCB138 (T3 vs. T1)				-0.122	(-0.275,0.030)	c									
PCB153	-0.047	(-0.149,0.055)	a	-0.052	(-0.143,0.039)	a				0.006	(-0.017,0.030)	a	-0.004	(-0.031,0.023)	a
PCB153 (T2 vs. T1)							-0.023	(-0.055,0.009)	a						
PCB153 (T3 vs. T1)							-0.009	(-0.041,0.024)	a						
PCB180	-0.022	(-0.103,0.059)	a	-0.037	(-0.110,0.037)	a				0.006	(-0.013,0.025)	a			
PCB180 (T2 vs. T1)							-0.027	(-0.059,0.005)	a				-0.041	(-0.080,-0.002)	* a
PCB180 (T3 vs. T1)							-0.019	(-0.052,0.014)	a				-0.004	(-0.044,0.036)	
Hexchlorobenzene	-0.149	(-0.378,0.080)	a	-0.207	(-0.416,0.003)	a	-0.063	(-0.113,-0.014)	* a	-0.013	(-0.067,0.040)	a	-0.031	(-0.092,0.030)	
ppDDE										-0.002	(-0.029,0.026)	a	0.003	(-0.026,0.033)	
ppDDE (T2 vs. T1)	-0.015	(-0.159,0.130)	a	-0.087	(-0.243,0.069)	a	0.007	(-0.025,0.038)	a						
ppDDE (T3 vs. T1)	-0.068	(-0.225,0.090)	a	-0.144	(-0.296,0.008)	a	-0.015	(-0.050,0.019)	a						
betaHCH	-0.087	(-0.189,0.016)	a	0.066	(-0.042,0.175)	a	-0.010	(-0.032,0.013)	a	0.007	(-0.021,0.034)	a			
betaHCH (T2 vs. T1)													-0.007	(-0.044,0.031)	a
betaHCH (T3 vs. T1)													0.023	(-0.018,0.064)	a
PFOA	-0.002	(-0.178,0.174)		-0.110	(-0.328,0.108)		-0.011	(-0.050,0.028)							
PFOA (T2 vs. T1)										-0.063	(-0.101,-0.025)	**	0.012	(-0.026,0.050)	
PFOA (T3 vs. T1)										-0.035	(-0.076,0.005)		0.021	(-0.019,0.060)	
PFNA	0.072	(-0.091,0.234)		-0.055	(-0.203,0.093)		-0.006	(-0.043,0.031)		-0.005	(-0.042,0.033)		0.022	(-0.024,0.068)	
PFUDA	-0.041	(-0.153,0.072)		0.001	(-0.139,0.141)					0.011	(-0.024,0.047)		0.000	(-0.029,0.030)	
PFUDA (T2 vs. T1)							0.010	(-0.022,0.041)							
PFUDA (T3 vs. T1)							-0.004	(-0.044,0.035)							
PFDA	-0.108	(-0.242,0.027)		-0.026	(-0.205,0.153)		-0.031	(-0.060,-0.001)	*	-0.018	(-0.064,0.027)		0.012	(-0.025,0.048)	
PFHxS	0.056	(-0.087,0.198)		-0.149	(-0.294,-0.004)	*	-0.009	(-0.040,0.022)		-0.013	(-0.050,0.025)				
PFHxS (T2 vs. T1)													0.039	(0.000,0.078)	*
PFHxS (T3 vs. T1)													0.022	(-0.017,0.061)	
PFOS	-0.047	(-0.167,0.072)		-0.130	(-0.285,0.026)		-0.015	(-0.041,0.011)		0.004	(-0.036,0.044)		0.002	(-0.030,0.033)	
PFOS (T2 vs. T1)															
PFOS (T3 vs. T1)															

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; ^a Models further adjusted for total lipids (g/L); p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S2. Associations between POP serum concentrations and free T4 : free T3 ratio at age 12.

Ratio FT4/FT3 (molar weight)						
Exposure (µg/L log-transformed)	Boys			Girls		
	β	95%CI	p	β	95%CI	p
PCB118			^a	0.042	(-0.037,0.122)	^d
PCB118 (T2 vs. T1)	0.122	(0.005,0.239)	*			
PCB118 (T3 vs. T1)	0.042	(-0.071,0.154)				
PCB138	0.014	(-0.078,0.105)	^a	0.072	(-0.009,0.153)	^d
PCB153	0.011	(-0.069,0.092)	^a	0.051	(-0.026,0.129)	^d
PCB180	0.016	(-0.048,0.080)	^a	0.038	(-0.027,0.103)	^d
Hexachlorobenzene	0.085	(-0.095,0.265)		0.202	(0.045,0.359)	* ^d
p,p'-DDE	0.025	(-0.062,0.112)		0.091	(0.007,0.175)	* ^d
beta-HCH	0.033	(-0.047,0.113)	^a	0.014	(-0.070,0.097)	^d
PFOA				0.153	(-0.002,0.307)	^f
PFOA (T2 vs. T1)	0.090	(-0.020,0.199)				
PFOA (T3 vs. T1)	0.099	(-0.014,0.212)	.			
PFNA				0.033	(-0.072,0.138)	^f
PFNA (T2 vs. T1)	0.159	(0.043,0.275)	**			
PFNA (T3 vs. T1)	0.115	(-0.002,0.232)	.			
PFUDA				0.003	(-0.096,0.101)	^f
PFUDA (T2 vs. T1)	0.036	(-0.074,0.146)				
PFUDA (T3 vs. T1)	0.050	(-0.087,0.188)				
PFDA	0.116	(0.013,0.220)	*	0.067	(-0.058,0.193)	^f
PFHxS				0.089	(-0.014,0.191)	^f
PFHxS (T2 vs. T1)	0.105	(-0.007,0.218)	.			
PFHxS (T3 vs. T1)	0.115	(0.001,0.228)	*			
PFOS	0.052	(-0.042,0.146)				
PFOS (T2 vs. T1)				0.011	(-0.001,0.024)	^f
PFOS (T3 vs. T1)				0.004	(-0.009,0.017)	^f

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; . $p < 0.1$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Molar weight Triiodothyronine (FT3): 650.98 g·mol⁻¹; Molar weight Thyroxine (FT4): 776.87 g·mol⁻¹. ^a Models further adjusted for total lipids (g/L); ^b Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years); ^c Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no); ^d Models further adjusted for total lipids (g/L), breastfeeding (none, ≤ 3 months, ≥ 4 months); ^e Models further adjusted for father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no); ^f Models further adjusted for breastfeeding (none, ≤ 3 months, ≥ 4 months); p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S3 - POP cord serum concentrations

POP	LOD (µg/L)	N	% ND	Q10 (µg/L)	Q25 (µg/L)	Q50 (µg/L)	Q75 (µg/L)	Q90 (µg/L)
PCB118	0.01	449	1.11	0.02	0.02	0.03	0.04	0.06
PCB138	0.01	436	0.00	0.04	0.05	0.07	0.10	0.13
PCB153	0.01	449	0.00	0.06	0.09	0.12	0.17	0.24
PCB180	0.01	449	0.00	0.04	0.06	0.08	0.11	0.16
Hexachlorobenzene	0.02	449	8.91	0.02	0.03	0.04	0.06	0.07
p,p'-DDE	0.02	449	6.46	0.07	0.12	0.19	0.33	0.49
Beta-HCH	0.01	449	1.34	0.03	0.04	0.05	0.08	0.12
PFOA	0.07	399	0.00	1.30	1.70	2.30	2.80	3.70
PFNA	0.09	390	0.26	0.20	0.28	0.35	0.47	0.58
PFUDA	0.05	399	24.56	<0.05	0.05	0.07	0.09	0.1
PFDA	0.06	393	8.40	0.06	0.08	0.1	0.1	0.2
PFHxS	0.06	399	0.00	0.31	0.42	0.55	0.70	0.95
PFOS	0.43	399	0.00	2.80	3.50	4.50	5.90	7.60

LOD: limit of detection; ND: not detected

p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S4. Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12. Complete set of confounders. Complementary adjustment for cord-serum POP exposure – Boys

Exposure (µg/L log-transformed)	TSH (mIU log-transformed)			free T3 (pg/mL log-transformed)			free T4 (ng/dL log-transformed)		
	Boys [†]		p	Boys ^{††}		p	Boys [†]		p
	β	95%CI		β	95%CI		β	95%CI	
PCB118	-0.051	(-0.181,0.080)	a	-0.088	(-0.227,0.051)	a	-0.005	(-0.039,0.030)	a
PCB118 (T2 vs. T1)				-0.030	(-0.066,0.005)	c	-0.033	(-0.068,0.003)	c
PCB118 (T3 vs. T1)				-0.026	(-0.060,0.008)	c	-0.033	(-0.068,0.001)	c
PCB138	-0.075	(-0.203,0.053)	a	-0.085	(-0.214,0.045)	a	0.001	(-0.032,0.035)	a
PCB153	-0.050	(-0.160,0.060)	a	-0.072	(-0.181,0.038)	a	-0.001	(-0.030,0.028)	a
PCB153 (T2 vs. T1)				-0.021	(-0.055,0.013)	c	-0.018	(-0.052,0.017)	c
PCB153 (T3 vs. T1)				-0.007	(-0.041,0.028)	c	-0.014	(-0.050,0.021)	c
PCB180	-0.020	(-0.108,0.067)	a	-0.042	(-0.129,0.046)	a	-0.035	(-0.076,0.007)	a
PCB180 (T2 vs. T1)				-0.029	(-0.063,0.005)	c	-0.029	(-0.063,0.005)	c
PCB180 (T3 vs. T1)				-0.024	(-0.060,0.012)	c	-0.026	(-0.062,0.011)	c
Hexachlorobenzene	-0.179	(-0.417,0.058)	a	-0.173	(-0.411,0.066)	a	-0.018	(-0.081,0.045)	a
p,p'-DDE							0.006	(-0.027,0.038)	a
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.020	(-0.175,0.135)	a	-0.022	(-0.177,0.134)	a	0.019	(-0.015,0.053)	b
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	-0.078	(-0.245,0.090)	a	-0.099	(-0.271,0.072)	a	-0.007	(-0.043,0.030)	b
beta-HCH	-0.137	(-0.251,-0.022)	* a	-0.153	(-0.275,-0.031)	* a	-0.024	(-0.050,0.003)	b
beta-HCH (T2 vs. T1)							0.005	(-0.036,0.045)	a
beta-HCH (T3 vs. T1)							0.030	(-0.013,0.074)	a
PFOA	0.002	(-0.195,0.199)		-0.004	(-0.200,0.193)		-0.026	(-0.068,0.016)	e
PFOA (T2 vs. T1)							0.005	(-0.038,0.047)	
PFOA (T3 vs. T1)							0.017	(-0.027,0.060)	
PFNA	0.094	(-0.088,0.276)		0.104	(-0.078,0.286)		-0.029	(-0.069,0.011)	e
PFUDA	-0.042	(-0.202,0.118)		-0.022	(-0.187,0.143)		-0.001	(-0.043,0.040)	
PFUDA (T2 vs. T1)				-0.009	(-0.043,0.025)		-0.010	(-0.044,0.025)	
PFUDA (T3 vs. T1)				-0.030	(-0.074,0.014)		-0.032	(-0.076,0.013)	
PFDA	-0.096	(-0.252,0.060)		-0.062	(-0.220,0.095)		-0.053	(-0.086,-0.020)	** e
PFHxS	0.066	(-0.096,0.228)		0.042	(-0.121,0.205)		-0.010	(-0.046,0.025)	e
PFHxS (T2 vs. T1)							0.036	(-0.007,0.080)	
PFHxS (T3 vs. T1)							0.030	(-0.014,0.073)	
PFOS	-0.045	(-0.185,0.096)		-0.050	(-0.194,0.094)		-0.021	(-0.051,0.010)	e

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing

a Models further adjusted for total lipids (g/L), b Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years), c Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no), d Models further adjusted for total lipids (g/L), breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months), e Models further adjusted for father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no), f Models further adjusted for breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months), † Models adjusted for 12-year-old exposure, †† Models adjusted for 12-year-old POP serum concentration and POP cord-serum concentration, p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S5. Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12. Complete set of confounders. Complementary adjustment for cord-serum POP exposure – Girls

Exposure (μg/L log-transformed)	TSH (mIU log-transformed)			free T3 (pg/mL log-transformed)			free T4 (ng/dL log-transformed)		
	Girls [†]		Girls [‡]	Girls [†]		Girls [‡]	Girls [†]		Girls [‡]
	β	95%CI	p	β	95%CI	p	β	95%CI	p
PCB118	0.011	(-0.103,0.126)	^c	0.023	(-0.096,0.141)	^c	-0.021	(-0.051,0.009)	^d
PCB138							-0.021	(-0.052,0.010)	^d
PCB138 (T2 vs. T1)	-0.092	(-0.258,0.074)	^c	-0.077	(-0.246,0.092)	^c	-0.005	(-0.032,0.022)	^d
PCB138 (T3 vs. T1)	-0.051	(-0.220,0.118)	^c	-0.026	(-0.201,0.149)	^c	-0.002	(-0.030,0.027)	^d
PCB153	0.008	(-0.091,0.107)	^c	0.035	(-0.073,0.142)	^c	-0.007	(-0.033,0.020)	^d
PCB180	0.012	(-0.068,0.093)	^c	0.038	(-0.049,0.126)	^c	-0.010	(-0.033,0.012)	^d
Hexachlorobenzene	-0.117	(-0.342,0.108)	^c	-0.108	(-0.338,0.121)	^c	0.025	(-0.030,0.081)	^d
p,p'-DDE							0.016	(-0.013,0.046)	^d
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.088	(-0.253,0.077)	^c	-0.102	(-0.271,0.067)	^c			
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	-0.099	(-0.262,0.063)	^c	-0.119	(-0.289,0.050)	^c			
beta-HCH	0.114	(-0.002,0.230)	^c	0.133	(0.014,0.252)	^c			
beta-HCH (T2 vs. T1)							-0.008	(-0.047,0.030)	^d
beta-HCH (T3 vs. T1)							0.011	(-0.032,0.053)	^d
PFOA	-0.061	(-0.287,0.165)	^e	-0.035	(-0.263,0.194)	^e	0.010	(-0.041,0.061)	^f
PFOA (T2 vs. T1)									
PFOA (T3 vs. T1)									
PFNA	-0.015	(-0.178,0.149)		-0.009	(-0.173,0.156)		0.006	(-0.030,0.042)	^f
PFUDA	0.035	(-0.117,0.188)		0.059	(-0.096,0.214)		0.008	(-0.026,0.041)	^f
PFDA	0.045	(-0.149,0.239)		0.055	(-0.139,0.248)		0.004	(-0.038,0.045)	^f
PFHxS	-0.147	(-0.299,0.005)		-0.114	(-0.271,0.043)		0.024	(-0.009,0.058)	^f
PFOS	-0.110	(-0.274,0.054)		-0.061	(-0.231,0.109)				
PFOS (T2 vs. T1)							0.014	(-0.022,0.050)	^f
PFOS (T3 vs. T1)							0.015	(-0.023,0.052)	^f

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing

a Models further adjusted for total lipids (g/L), b Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years), c Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no), d Models further adjusted for total lipids (g/L), breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months), e Models further adjusted for father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no), f Models further adjusted for breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months), † Models adjusted for 12-year-old exposure, ‡ Models adjusted for 12-year-old POP serum concentration and POP cord-serum concentration, p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S6. Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12. Complete set of confounders. Complementary adjustment for BMI

Exposure (µg/L log-transformed)	TSH (mIU log-transformed)			free T3 (pg/mL log-transformed)			free T4 (ng/dL log-transformed)		
	Boys		Girls	Boys		Girls	Boys		Girls
	β	95%CI	p	β	95%CI	p	β	95%CI	p
PCB118	-0.066	(-0.191,0.058)	a	0.030	(-0.082,0.142)	c	-0.015	(-0.044,0.015)	d
PCB118 (T2 vs. T1)						-0.021	(-0.054,0.011)	c	
PCB118 (T3 vs. T1)						-0.023	(-0.054,0.008)	c	
PCB138	-0.063	(-0.184,0.058)	a			-0.003	(-0.029,0.023)	c	-0.025
PCB138 (T2 vs. T1)				-0.100	(-0.251,0.050)	c			-0.015
PCB138 (T3 vs. T1)				-0.005	(-0.167,0.157)	c			(-0.047,0.017)
PCB153	-0.039	(-0.145,0.068)	a	0.037	(-0.063,0.137)	c	-0.019	(-0.050,0.013)	d
PCB153 (T2 vs. T1)						-0.017	(-0.049,0.014)	c	-0.010
PCB153 (T3 vs. T1)						0.002	(-0.031,0.034)	c	(-0.038,0.018)
PCB180	-0.013	(-0.098,0.071)	a	0.034	(-0.045,0.114)	c	-0.018	(-0.043,0.008)	d
PCB180 (T2 vs. T1)						-0.018	(-0.050,0.014)	c	-0.048
PCB180 (T3 vs. T1)						-0.008	(-0.043,0.026)	c	(-0.087,-0.008)
Hexachlorobenzene	-0.131	(-0.380,0.118)	a	0.012	(-0.255,0.279)	c	-0.063	(-0.137,0.012)	d
p,p'-DDE							-0.024	(-0.058,0.009)	d
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.010	(-0.156,0.135)	a	-0.003	(-0.161,0.155)	c			-0.002
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	-0.056	(-0.218,0.106)	a	-0.023	(-0.185,0.140)	c			(-0.032,0.028)
beta-HCH	-0.083	(-0.186,0.020)	a	0.115	(0.007,0.223)	* c	-0.004	(-0.026,0.018)	b
beta-HCH (T2 vs. T1)									-0.010
beta-HCH (T3 vs. T1)									(-0.040,0.021)
PFOA	0.001	(-0.175,0.177)		-0.067	(-0.279,0.145)	e	-0.015	(-0.053,0.023)	e
PFOA (T2 vs. T1)									
PFOA (T3 vs. T1)							-0.061	(-0.099,-0.024)	** f
PFNA	0.074	(-0.089,0.236)		-0.037	(-0.183,0.109)	e	-0.011	(-0.048,0.027)	f
PFUDA	-0.036	(-0.150,0.078)		0.040	(-0.100,0.180)		0.008	(-0.028,0.044)	f
						0.005	(-0.025,0.036)	e	-0.003
						-0.003	(-0.042,0.036)	e	
PFDA	-0.102	(-0.238,0.033)		0.031	(-0.149,0.210)		-0.030	(-0.059,-0.001)	* e
							-0.020	(-0.065,0.026)	f
PFHxS	0.057	(-0.086,0.200)		-0.127	(-0.271,0.017)	.	-0.017	(-0.054,0.020)	f
PFHxS (T2 vs. T1)									
PFHxS (T3 vs. T1)									0.043
PFOS	-0.043	(-0.163,0.077)		-0.099	(-0.254,0.056)		-0.012	(-0.038,0.014)	e
PFOS (T2 vs. T1)									0.003
PFOS (T3 vs. T1)									(-0.037,0.043)
									0.000
									(-0.032,0.031)
									-0.005
									(-0.040,0.030)
									0.002
									(-0.035,0.040)

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing

a Models further adjusted for total lipids (g/L), b Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years), c Models further adjusted for total lipids (g/L), father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no), d Models further adjusted for total lipids (g/L), breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months), e Models further adjusted for father's education level (< 12 years, 12 years, > 12 years) and passive tobacco smoking (yes/no), f Models further adjusted for breastfeeding (none, ≤ 3 months, > 3 months), p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene;

beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S7.1. Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12. Minimal set of confounders.

Stratified on pubertal stages – Girls

TSH (mIU log-transformed)										
Exposure (µg/L log-transformed)	Tanner 1-2 for breast (n=54)			Tanner 3 for breast (n=122)			Tanner 4-5 for breast (n=51)			p int
	β	95%CI	p	β	95%CI	p	β	95%CI	p	
PCB118	-0.054	(-0.310,0.201)		0.013	(-0.136,0.163)		-0.115	(-0.370,0.141)		
PCB138 (T2 vs. T1)	-0.303	(-0.744,0.139)		-0.193	(-0.411,0.024)	.	0.120	(-0.148,0.387)		
PCB138 (T3 vs. T1)	-0.116	(-0.498,0.266)		-0.110	(-0.342,0.121)		-0.041	(-0.340,0.259)		
T12_BPC153_log	-0.003	(-0.211,0.205)		-0.068	(-0.204,0.069)		0.010	(-0.185,0.205)		
T12_BPC180_log	0.002	(-0.162,0.166)		-0.058	(-0.168,0.052)		0.032	(-0.133,0.197)		
Hexachlorobenzene	-0.263	(-0.721,0.194)		-0.202	(-0.514,0.109)		0.113	(-0.387,0.614)		
p,p'-DDE (T2 vs. T1)	-0.088	(-0.525,0.349)		-0.095	(-0.306,0.115)		-0.103	(-0.376,0.170)		#
p,p'-DDE (T3 vs. T1)	0.085	(-0.285,0.455)		-0.249	(-0.471,-0.026)	*	-0.094	(-0.405,0.218)		
beta-HCH	0.034	(-0.226,0.295)		0.084	(-0.078,0.245)		0.039	(-0.151,0.229)		
PFOA	-0.023	(-0.533,0.488)		-0.112	(-0.454,0.230)		-0.280	(-0.615,0.055)	.	
PFNA	-0.036	(-0.392,0.321)		0.020	(-0.182,0.222)		-0.196	(-0.497,0.106)		
PFUDA	0.109	(-0.215,0.434)		-0.039	(-0.239,0.162)		-0.004	(-0.265,0.257)		
PFDA	0.041	(-0.359,0.441)		-0.094	(-0.371,0.183)		0.031	(-0.309,0.370)		
PFHxS	-0.290	(-0.742,0.161)		-0.160	(-0.351,0.031)	.	-0.101	(-0.349,0.147)		
PFOS	-0.001	(-0.392,0.391)		-0.195	(-0.406,0.016)	.	-0.080	(-0.372,0.212)		

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; and further adjusted for total lipids for PCBs, hexachlorobenzene, p,p'-DDE and beta-HCH. p int: p-value for interaction term between exposure and Tanner stage.

p<0.2; . p<0.1; * p<0.05; ** p<0.01

p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid;

PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid;

PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

Table S7.2. Associations between POP serum concentrations and TSH, free T3 and free T4 serum concentrations at age 12. Minimal set of confounders. Stratified on pubertal stages – Girls

free T3 (pg/mL log-transformed)								free T4 (ng/dL log-transformed)									
Tanner 1-2 for breast (n=54)			Tanner 3 for breast (n=122)			Tanner 4-5 for breast (n=51)			Tanner 1-2 for breast (n=54)			Tanner 3 for breast (n=122)			Tanner 4-5 for breast (n=51)		
Exposure (µg/L log-transformed)	β	95%CI	β	95%CI	β	95%CI	p int	β	95%CI	β	95%CI	β	95%CI	β	95%CI	p int	
PCB118	-0.016	(-0.065,0.032)	-0.018	(-0.054,0.019)	0.029	(-0.069,0.126)		0.013	(-0.056,0.082)	0.008	(-0.021,0.038)	0.009	(-0.063,0.082)				
PCB138	-0.013	(-0.057,0.031)	-0.018	(-0.055,0.019)	0.025	(-0.054,0.104)		0.006	(-0.056,0.069)	0.024	(-0.006,0.054)	-0.001	(-0.060,0.058)				
PCB153	-0.006	(-0.045,0.034)	-0.010	(-0.044,0.023)	0.036	(-0.037,0.109)		0.004	(-0.052,0.060)	0.023	(-0.004,0.050)	-0.006	(-0.061,0.048)				
PCB180	-0.002	(-0.034,0.029)	-0.006	(-0.033,0.021)	0.030	(-0.032,0.091)		0.000	(-0.044,0.044)	0.020	(-0.002,0.041)	-0.010	(-0.056,0.036)				
Hexachlorobenzene	-0.027	(-0.116,0.061)	-0.047	(-0.123,0.029)	0.036	(-0.153,0.226)		0.073	(-0.049,0.196)	0.050	(-0.012,0.112)	0.050	(-0.089,0.189)				
p,p'-DDE	-0.010	(-0.061,0.042)	-0.028	(-0.067,0.011)	0.033	(-0.051,0.118)	#	0.039	(-0.032,0.110)	0.011	(-0.021,0.043)	0.017	(-0.046,0.080)				
beta-HCH	-0.006	(-0.056,0.044)	0.009	(-0.030,0.049)	0.011	(-0.061,0.082)											
beta-HCH (T2 vs. T1)								0.031	(-0.071,0.134)	-0.003	(-0.047,0.042)	-0.010	(-0.087,0.067)				
beta-HCH (T3 vs. T1)								0.088	(-0.016,0.191)	0.007	(-0.042,0.055)	0.030	(-0.058,0.117)				
PFOA								0.091	(-0.039,0.220)	-0.001	(-0.071,0.068)	0.005	(-0.092,0.103)				
PFOA (T2 vs. T1)	0.003	(-0.086,0.091)	-0.098	(-0.147,-0.048)	***	-0.078	(-0.173,0.017)	#									
PFOA (T3 vs. T1)	-0.023	(-0.107,0.062)	-0.052	(-0.105,0.001)		-0.028	(-0.143,0.088)										
PFNA	0.013	(-0.061,0.088)	-0.023	(-0.073,0.026)	0.002	(-0.113,0.117)		0.021	(-0.071,0.113)	-0.001	(-0.042,0.040)	0.039	(-0.047,0.125)				
PFUDA	0.009	(-0.059,0.077)	-0.013	(-0.061,0.036)	0.078	(-0.016,0.173)		-0.015	(-0.100,0.069)	0.004	(-0.037,0.045)	0.060	(-0.011,0.132)				
PFDA	-0.020	(-0.103,0.064)	-0.034	(-0.101,0.034)	0.016	(-0.110,0.143)		0.015	(-0.088,0.119)	0.002	(-0.054,0.059)	0.045	(-0.050,0.139)				
PFHxS	-0.040	(-0.135,0.055)	-0.023	(-0.070,0.024)	0.030	(-0.063,0.123)		0.110	(-0.005,0.224)	-0.001	(-0.040,0.039)	0.053	(-0.015,0.122)				
PFOS	0.045	(-0.036,0.126)	-0.010	(-0.062,0.042)	-0.011	(-0.121,0.098)											
PFOS (T2 vs. T1)								0.061	(-0.042,0.165)	-0.014	(-0.058,0.030)	-0.001	(-0.070,0.067)				
PFOS (T3 vs. T1)								0.058	(-0.042,0.158)	-0.011	(-0.055,0.033)	0.064	(-0.029,0.157)				

All models adjusted for parental history of thyroid disease, season and hour of blood drawing; and further adjusted for total lipids for PCBs, hexachlorobenzene, p,p'-DDE and beta-HCH. p int: p-value for interaction term between exposure and Tanner stage.

p<0.2; · p<0.1; * p<0.05; ** p<0.01

p,p'-DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; beta-HCH: beta hexachlorocyclohexane; PFOA: perfluorooctanoic acid;

PFNA: perfluorononanoic acid; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFUDA: perfluoroundecanoic acid;

PFHxS: perfluorohexane sulfonate; PFOS: perfluorooctane sulfonate

6 Discussion générale

6.1 Synthèse des principaux résultats

L'objectif général de cette thèse était d'étudier les effets des expositions prénatales à des contaminants chimiques de l'environnement sur le comportement de l'enfant jusqu'au début de l'adolescence et d'investiguer les effets de ces expositions postnatales sur la fonction thyroïdienne, dont le rôle sur le comportement est connu. Les travaux ont été conduits au sein de la cohorte mère-enfant PELAGIE.

Notre première étude visait à évaluer l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse et le comportement de l'enfant tout au long de l'enfance (de 2 à 12 ans). Nos résultats suggèrent une augmentation des comportements externalisés à l'âge de 2 ans associée à l'exposition professionnelle occasionnelle et régulière aux solvants des femmes pendant la grossesse. À 6 et 12 ans, des schémas différents ont été observés entre les garçons et les filles. Chez les garçons, cette relation n'est plus observée, tandis que chez les filles, on observait un renforcement de l'association pour les expositions occasionnelles et régulières. Nos résultats suggéraient également une association entre l'exposition professionnelle aux solvants organiques pendant la grossesse et des troubles du comportement internalisés augmentés à 6 ans, pour les effets directs et totaux (directs et indirects), chez les filles spécifiquement. Cette relation était aussi observée à l'âge de 12 ans pour l'effet total chez les garçons et les filles, bien qu'atténuée, suggérant un impact potentiellement durable de l'exposition prénatale aux solvants sur le comportement internalisé de l'enfant. La force de notre étude repose sur la prise en compte de l'évolution du comportement internalisé et externalisé de l'enfant à 2, 6 et 12 ans permettant (1) de distinguer les effets directs et indirects, (2) de prendre en compte les trajectoires entre comportements internalisés et externalisés. L'utilisation de modèles d'équations structurelles nous a permis de combiner des outils de mesure différents à 2 ans et à 6 et 12 ans. Malgré la connaissance maintenant ancienne des effets potentiellement neurotoxiques des solvants organiques et de la mise en évidence chez l'animal pour certains solvants organiques d'une toxicité neurodéveloppementale, les études épidémiologiques chez l'humain restent trop rares.

Dans la 2^{ème} étude, notre objectif était d'évaluer le lien entre l'exposition prénatale à plusieurs PFAS, mesurée par dosage dans le sang de cordon, et le comportement chez des enfants de 12 ans. Nous suggérons qu'une exposition prénatale au PFOA et PFNA augmenterait le score de troubles du comportement externalisés (mesurés par les parents) et qu'une exposition prénatale au PFDA et PFNA augmenterait les scores sur les échelles de mesures des troubles du comportement internalisés (anxiété et dépression, auto-rapportés). Les résultats concernant l'association entre PFOA et comportements externalisés ajoutent à une littérature dense mais discordante dont il est difficile de tirer des conclusions claires. Pour le PFNA, la littérature est beaucoup moins prolifique et nos résultats apportent de nouveaux éléments sur cet ancien PFAS pourtant moins étudié que le PFOA. Pour les comportements internalisés, la littérature est beaucoup plus rare et nos résultats apportent de véritables éléments de connaissance sur les associations entre expositions prénatales aux PFAS et troubles du comportement internalisés. Le fait que notre analyse complémentaire utilisant l'échelle composite des comportements

internalisés SDQ rapportée par les parents n'ait montré aucune association souligne l'importance d'utiliser plusieurs sources et, notamment, des questionnaires auto-déclarés pour évaluer précisément les comportements internalisés chez les adolescents. Dans notre étude, nous n'avons pas considéré les expositions postnatales aux PFAS car nous ne disposons pas de dosages de biomarqueurs dans le lait maternel ou chez l'enfant pendant les premières années de vie. Les données de la littérature suggèrent en effet que les expositions postnatales aux PFAS pourraient entraîner des effets sur le comportement de l'enfant [239,251,264,325,326]. Et si les expositions prénatales et postnatales aux PFAS sont corrélées, nous ne pouvons en effet pas exclure que les associations observées dans notre travail soient en partie expliquées par la période postnatale.

L'objectif de notre 3ème étude était d'évaluer l'impact de l'exposition aux polluants organiques persistants et aux PFAS sur la fonction thyroïdienne chez les adolescents de 12 ans en examinant les taux sanguins de TSH, de fT3 et de fT4. Dans l'ensemble, nous avons observé une diminution de TSH, fT3 et fT4 associée avec l'augmentation des niveaux d'exposition à plusieurs PCB et pesticides organochlorés, généralement plus marquée chez les garçons. Dans notre analyse secondaire, nous avons constaté que les associations entre POP et PFAS et les hormones thyroïdiennes variaient en fonction du stade pubertaire chez les garçons. En particulier, nous avons observé des associations plus marquées entre une augmentation des niveaux de PCB et de pesticides organochlorés et une diminution de la TSH chez les garçons pubères (stade 3 à 5 de l'échelle de Tanner). Nous avons également constaté que les associations entre augmentation des niveaux de PCB et de pesticides organochlorés et une diminution de fT3 étaient plus fortes chez les garçons en début de puberté (stades 1 à 2 de Tanner). La littérature examinant les effets d'une exposition aux perturbateurs endocriniens que sont les POP et les PFAS sur la fonction thyroïdienne est abondante pour les adultes et notamment les femmes enceintes compte-tenu de l'importance des hormones thyroïdiennes pour le bon développement neurologique du fœtus. Chez les enfants et les adolescents, cette littérature est plus restreinte. Les variations attendues des niveaux d'hormones thyroïdiennes et de TSH au moment de la puberté rendent l'interprétation et la comparaison des résultats difficiles. Notre analyse complémentaire avait un objectif exploratoire, les effets des expositions aux polluants chimiques sur la fonction thyroïdienne ont surtout été examinés, à notre connaissance, sous l'angle de la précocité ou du retard de la puberté.

6.2 Expositions et comportement au sein de la cohorte PELAGIE – poursuite des recherches

Au sein de la cohorte PELAGIE, lors de l'inclusion dans la cohorte, les femmes enceintes ont fourni un échantillon d'urine. Des mesures de concentration en métabolites d'éthers de glycol ont été réalisées. Compte-tenu des résultats obtenus dans notre étude entre exposition professionnelle aux solvants et comportement, il serait intéressant de reproduire cette étude avec les niveaux d'éthers de glycol comme exposition et d'explorer si nous obtenons des résultats similaires avec cette famille particulière de solvants et pour une exposition domestique.

Nous avons exploré les associations entre expositions prénatales et comportement de l'enfant. Des études ont également rapporté des associations entre expositions postnatales et comportement. Pour les enfants de la cohorte ayant passé l'examen à 12 ans, nous disposons de

dosages sanguins des POP et PFAS, une étude des associations entre ces expositions et le comportement à 12 ans pourrait être réalisée en considérant les mesures de comportement rapportées par les parents et auto-rapportées à l'aide de modèles d'équations structurelles qui permettraient de prendre en compte simultanément les 2 informateurs. Une approche de mélange pourrait également être envisagée et appliquée à une analyse de médiation permettant de mesurer l'éventuel effet des hormones thyroïdiennes dans l'association entre exposition et comportement ; un modèle BKMR spécifique aux analyses de médiation a été développé pour ces approches.

6.3 Considérations méthodologiques

6.3.1 Mesure des expositions

6.3.1.1 Exposition professionnelle auto-déclarée

Nous avons utilisé une mesure auto-déclarée par les femmes de leur exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse. En fonction du type de produits auxquelles les femmes étaient exposées, ce recueil d'information a permis de classer les femmes selon leur fréquence d'exposition (jamais, occasionnellement, régulièrement). Le métier de la femme et le secteur d'activité était également recueilli à l'inclusion et complété au suivi à 2 ans. Les femmes déclarant une exposition professionnelle occasionnelle étaient principalement des enseignantes (25 %), tandis que celles déclarant une exposition régulière étaient des infirmières, des sages-femmes et des techniciennes en radiologie (27 %). Les produits de nettoyage et les détergents étaient les solvants les plus souvent mentionnés (36,5 % des femmes dont 16,3 % et 20,2 % pour une utilisation occasionnelle et régulière, respectivement), suivis des colles, mastics, résines et adhésifs (19,2 % dont 11,7 % et 7,5 % pour une utilisation occasionnelle et régulière, respectivement). Ces proportions reflètent une exposition principalement aux solvants oxygénés, ce qui diffère des études identifiées dans la littérature. Le recueil du métier et du secteur d'activité a permis également, dans des études précédentes au sein de la cohorte PELAGIE, d'utiliser des matrices emploi-expositions aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés pour classer les femmes en fonction de leur intensité d'exposition à l'une de ces catégories au sein de la cohorte PELAGIE. Pour les solvants oxygénés, la matrice Matgéné 2013 [327,328] a été utilisée. Il conviendrait de considérer cette mesure de l'exposition dans les modèles d'équations structurelles afin de confronter nos résultats à cette autre manière d'estimer les expositions qui ne recoupe que partiellement la mesure de l'exposition auto-déclarée. L'utilisation des MEE permettrait également de palier aux écueils du recueil d'information rétrospectif (ce qui n'était pas notre cas) par questionnaire (biais de mémoire et de déclaration) ; cependant, dans certaines études, l'utilisation de ces MEE a pu conduire à une perte de puissance et un biais dans les estimations par rapport à un classement de l'exposition à dire d'experts [329].

6.3.1.2 Biomarqueurs d'exposition

6.3.1.2.1 Traitement des valeurs sous la limite de détection

Dans nos 2 études pour lesquelles l'exposition était mesurée à partir de biomarqueurs, nous avons utilisé 2 approches différentes pour traiter les valeurs inférieures à la limite de détection. Une première approche habituellement utilisée au laboratoire (et largement répandue) consiste à imputer

les valeurs sous la LOD à partir des paramètres d'une distribution log-normale (après avoir vérifiée l'adéquation de cette distribution) estimés par maximum de vraisemblance. Cette technique est habituellement utilisée lorsque la proportion de valeurs non détectées n'excède pas 30 % [330,331]. Nous avons utilisé cette approche pour les données d'exposition aux POP et PFAS à 12 ans et pour les données d'exposition aux POP dans le sang de cordon.

Pour les dosages de PFAS dans le sang de cordon, le laboratoire du Centre de Toxicologie du Québec qui a réalisé toutes les analyses nous a fourni l'intégralité des valeurs brutes inférieures à la LOD. D'après le laboratoire d'analyse, l'incertitude sur la mesure est de 100 % à la LOD (30 % environ à la LOQ), cette incertitude est encore plus grande en-dessous de la LOD car le pic mesuré peut être le bon analyte provenant de l'échantillon, mais peut aussi être une interférence, une contamination ou du bruit de fond. Nous avons cependant considéré que la génération de valeurs imputées inférieures à la limite de détection à partir d'une distribution log-normale n'ajouterait pas de précision à nos modèles. Même si l'imprécision des mesures inférieures à la LOD est très forte, nous pensons que les valeurs machines sont susceptibles d'être plus proches de la valeur réelle qu'une valeur aléatoire. Il n'existe pas d'étude de simulation montrant que l'utilisation des valeurs « machine » est plus performante que d'autres approches d'imputation pour les valeurs inférieures à la LOD. Cependant, l'utilisation des valeurs machine a été récemment appliquée ailleurs pour les PFAS [332–335] et pour d'autres polluants analysés par le CTQ [336,337].

6.3.1.2.2 Le dosage des polluants dans le sang de cordon – quelle représentativité de l'exposition prénatale ?

Dans notre 2^{ème} étude, nous avons mesurée l'exposition prénatale aux POP et PFAS dans des échantillons de sang de cordon collectés à la naissance. Du fait de la longue demi vie de ces familles de polluants, une mesure de l'exposition à la naissance peut raisonnablement être considérée comme représentative de l'exposition pendant la grossesse. De plus, l'utilisation des dosages dans le sang de cordon permet de considérer les polluants ayant réellement traversé la barrière placentaire. Enfin, ce prélèvement est non invasif. Cette matrice est donc fréquemment utilisée dans les études d'association entre expositions prénatales et survenue d'évènement de santé. Pour la plupart des familles chimiques, les concentrations dans le sang de cordon sont similaires ou plus faibles que dans le sang maternel. Certaines études rapportent des coefficients de corrélations entre niveaux de PFAS dans des échantillons de sang maternel (prélevés juste avant l'accouchement) et de sang de cordon élevés pour PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA et PFOS ($\approx 0,60$ [290,338,339]). Pour l'hexachlorobenzène, le β -HCH et le p,p'-DDE et les PCB 153 et 180, les coefficients de corrélation entre concentrations mesurées dans le sang maternel au 1^{er} trimestres de grossesse et sang de cordon étaient supérieurs à 0,7 [340]. Une étude péruvienne ayant mesuré les niveaux sanguins de certains POP aux 3 trimestres de la grossesse et dans le sang de cordon a mis en évidence des coefficients de corrélation très comparables entre sang maternel et sang de cordon quel que soit le trimestre de grossesse pour p,p'-DDT, p,p'-DDE, PCB 118, 138-158, 153, 170 et 180 ($\geq 0,8$ [341]). Une étude réalisée aux Etats-Unis a mis en évidence des coefficients de corrélation également très similaires entre les concentrations de PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS mesurés dans le sang maternel à 16 semaines de gestation et à la naissance et le sang de cordon ($\geq 0,8$ [191]). Les coefficients de corrélation étaient plus faibles pour les PBDE [340]. Les ratios des concentrations mesurées dans le sang de cordon rapportées aux niveaux

de sang maternel allaient de 0,1 à 1, à l'exception notable de certains PBDE, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et métaux [342].

Il a été mis en évidence que le transfert transplacentaire des PFAS du sang maternel au sang fœtal différait selon le type de PFAS et la longueur de la chaîne carbonée [338,339]. Il existe en effet des différences dans l'affinité de liaison aux protéines de transport sériques en fonction de la longueur de la chaîne. Les composés sulfonates tels que le PFOS et le PFHxS montraient des taux de transfert transplacentaire plus faibles que les composés carboxylates [339].

Les coefficients de partitionnement entre le sang maternel, le placenta et le sang du cordon mettent en évidence un transfert préférentiel du sang maternel vers le placenta des POP de plus faible poids moléculaire et hydrophobes comparés aux POP de poids moléculaire plus élevé et hydrophobes [343].

Concernant les pesticides organochlorés, le placenta constituerait une barrière plus efficace contre β -HCH que contre p,p'-DDE [340], avec un ratio de transfert entre sang de cordon et sang maternel inférieur à 1 pour β -HCH [344] et de 1,3 pour p,p'-DDE [206]. Pour les PBDE, les études donnent des résultats discordants avec des coefficients de transfert entre le sérum maternel et le sérum du cordon ombilical plus faibles [345] ou plus élevés [340,346] lorsque le niveau de bromation augmente. Les PCB de petit poids moléculaire passeraient plus facilement la barrière placentaire [290,347]. La consommation d'alcool, de tabac, la survenue d'une infection, le diabète, la parité, le poids de naissance, le poids de la mère, l'âge de la mère et le niveau de lipides totaux étaient associés avec le taux de transfert de l'un ou l'autre de certains pesticides (β -HCH, γ -HCH, p,p'-DDE, HCB) et congénères de PCB [348].

Il a également été décrit que la concentration de PFAS dans le sang maternel diminue tout au long de la grossesse [191]. Concernant les POP, une étude a mis en évidence que les concentrations en g/L de HCB, de p,p'-DDE et des PCB-74, 118, 138-158, 153, 170, 180 et 194 avaient augmenté entre le premier et le troisième trimestre de grossesse de 10 à 28 % en raison possiblement de l'augmentation des lipides sériques (+ 53 % du premier au troisième trimestre) ; en revanche, les concentrations standardisées en g/g de lipides avaient diminué du premier au troisième trimestre de 16 à 28 % [341]. Une autre étude a mis en évidence des variations des concentrations moyennes géométriques de PCB indicateurs (138/158, 153, 180) au cours de la grossesse : entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre, de 20 à 33 % (poids total) vs 3 à 7 % (en g/g de lipides) ; entre le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre, 43 à 60 % vs (poids total) de 24 à 35 % (en g/g de lipides).

Aucune mention d'une possible modification du ratio de transfert transplacentaire au cours de la grossesse n'a été identifiée dans cette littérature. Compte-tenu de ces éléments, il semble que les mesures réalisées dans le sang de cordon sont susceptibles de refléter l'exposition tout au long de la grossesse et n'entraîneraient pas de classement différent par rapport à une mesure de l'exposition via un dosage dans le sang maternel ; cependant, les niveaux seraient plutôt représentatifs de ceux correspondant à la fin de la grossesse.

Comme on l'a vu précédemment, l'exposition aux PFAS et aux POP peut entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne maternelle, fondamentale pour un neurodéveloppement optimal. Disposer de mesures des concentrations de PFAS et POP dans le sang maternel au cours de la grossesse aurait certainement permis d'apporter d'autres informations précieuses, voire d'inclure les

effets indirects de l'exposition aux PFAS sur le comportement ultérieur via une médiation liée aux altérations de la fonction thyroïdienne maternelle [349].

Des corrélations fortes existent entre les concentrations de polluants chimiques dans le sang maternel, le sang de cordon et le placenta [342,350]. Le placenta pourrait ainsi être utilisé comme une matrice non invasive pour la surveillance biologique de l'exposition prénatale à plusieurs POP et PFAS [343] ; cependant les mécanismes de rétentions placentaires diffèrent en fonction des caractéristiques physico-chimiques des polluants et peuvent rendre difficile l'estimation de l'exposition réelle du fœtus.

6.3.2 Mesures des troubles du comportement

6.3.2.1 Mesures des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent

Dans notre étude de la relation entre exposition prénatale aux PFAS et comportement à 12 ans, la mesure des troubles du comportement a été réalisée à partir de questionnaires standardisés et validés. Pour les troubles externalisés, nous avons retenu le SDQ, outil bien connu et reconnu pour mesurer les troubles externalisés lorsque la mesure est rapportée par les parents. Pour les troubles internalisés, et c'est là l'originalité de notre étude, le comportement a été rapporté par l'adolescent lui-même, avec le Dominique Interactive pour Adolescents, outil développé au Canada et encore peu utilisé, notamment en épidémiologie environnementale. Il s'agit cependant d'un outil ergonomique et facile d'utilisation, qui permet de mesurer un large spectre de troubles du comportement. A noter que le Dominique Interactive pour Adolescents est validé en langue française au Canada [306,307]. En France, seule la version 6-11 ans est validée [52,351]. Le Dominique Interactif pour Adolescents a été développé pour des jeunes de 12 à 15 ans. Certains items des sous échelles des troubles des conduites et d'abus de substances présentaient des situations peu adaptées à des enfants de 12 ans, la variabilité dans les réponses pour ces sous-échelles était donc très faible et ces catégories de question n'ont pu être utilisées.

Un grand nombre de cohortes parents-enfants ont été initiées au début des années 2000, notamment pour étudier les effets des expositions prénatales et dans l'enfance sur la santé des enfants dans le contexte de l'hypothèse DOHaD. Dans les premières années, ces effets sur les troubles du comportement externalisés ont été largement étudiés car plus faciles à observer à partir de questionnaires et d'outils complétés par les parents ou les enseignants des enfants inclus. Les enfants ayant grandi, l'observation des troubles internalisés est maintenant possible à partir des questionnaires auto-rapportés. Le nombre d'études publiées sur les associations entre expositions prénatales à des contaminants chimiques et troubles du comportement internalisés augmentent depuis quelques années. Plusieurs études récentes réalisées au sein des cohortes mère-enfant ont exploré ces relations en lien avec d'autres familles de polluants [352–359]. Les troubles internalisés sont certainement plus difficiles à objectiver dans les études de cohorte en population générale.

Nous avons choisi de retenir la mesure rapportée par les parents pour les troubles externalisés et celles rapportées par les adolescents pour les troubles internalisés. Par cette approche nous avons pu, d'une part, confronter nos résultats avec la littérature existante et abondante sur le lien entre exposition prénatale aux PFAS et comportements externalisés, mesurés notamment avec le SDQ et, d'autre part, de suggérer de nouvelles associations pour les comportements internalisés. L'utilisation du Dominic Interactif nous a permis de considérer non seulement les troubles internalisés en tant

qu'échelle composite mais également de suggérer des associations avec les troubles anxieux et la dépression. Cependant, il a été mis en évidence depuis de nombreuses années que chaque informateur détenait une part d'information dans la mesure du comportement. Nous avons ainsi conduit une analyse complémentaire en utilisant la mesure des troubles externalisés et du TDAH via le Dominic Interactif et la mesure des troubles internalisés via le SDQ. Pour cette dernière, il est difficile de comparer les résultats car les sous-échelles ne sont pas complètement équivalentes à celles du Dominique Interactive, même si la sous-échelle « Emotions » peut-être rapprochée des sous-échelles dépression et anxiété du Dominic Interactif [299,302]. Dans cette analyse complémentaire, nous n'avons mis en évidence aucune association entre exposition aux PFAS et comportements internalisés et un profil cohérent avec nos résultats principaux pour les comportements externalisés. La mesure du comportement par plusieurs informateurs devrait être considérée dès que possible afin de confronter les résultats. Des méthodologies existent pour combiner les mesures réalisées par plusieurs informateurs ; certaines nécessitent de considérer la mesure du comportement comme une variable binaire (présence ou absence d'un trouble ou d'un diagnostic) [360,361]. L'utilisation de modèles d'équations structurelles pourrait être une piste à développer pour combiner les mesures de plusieurs informateurs même lorsque les outils sont différents entre informateurs [360,361].

6.3.2.2 Le genre dans les différences de comportement et les échelles de mesures psychométriques

Au fur et à mesure que les enfants grandissent, des différences de comportement s'installent et s'accroissent à l'adolescence. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer les différences de genre dans la symptomatologie et la prévalence des troubles comportementaux. Par exemple, les œstrogènes pourraient avoir des effets sur l'humeur et le comportement [362]. Des différences dans la réactivité au stress pourraient entrer en jeu [363]. Une théorie a également été proposée concernant « un effet protecteur du sexe féminin », ce modèle suppose qu'il faudrait par exemple des expositions environnementales à un niveau plus élevé pour que les filles manifestent le même degré de symptômes que les garçons [364].

Une autre hypothèse repose sur les possibles différences dans la façon de mesurer ces troubles. La recherche sur les troubles d'hyperactivité et déficit de l'attention a porté essentiellement sur les garçons et les hommes [25]. Les présentations féminines du TDAH sont encore sous-représentées et par là-même moins bien connues [25]. On observe une prédominance masculine dans la prévalence de la plupart des troubles du neurodéveloppement, dont le TDAH dont la prévalence rapportée est 2 à 2,5 fois plus élevée chez les garçons que chez les filles [25]. A l'âge adulte, le sexe-ratio du TDAH diminue mais reste toujours en défaveur des hommes. Les filles ont une plus grande propension à présenter des symptômes appartenant au domaine de l'inattention du TDAH [25], et ces symptômes sont plus susceptibles de perdurer jusqu'à l'âge adulte, ce qui pourrait expliquer la diminution du sexe-ratio à l'âge adulte. Le recueil des symptômes liés au TDAH est orienté vers des comportements traditionnellement associés aux garçons, tels que l'hyperactivité physique ou la prise de risque, plutôt qu'aux symptômes généralement observés chez les filles, comme une verbalisation excessive ou des signes subtils d'impulsivité [25]. De plus, chez les filles, la détection du trouble peut être retardée du fait qu'elles sont moins enclines que les garçons à manifester des comportements disruptifs, du moins elles le font plus tardivement [25]. Les outils de dépistage sont complétés par les parents et les professeurs,

qui ont tendance à systématiquement sous-rapporter les symptômes présentés par les filles [25]. Les filles mettent également en place des comportements de compensation [365]. Les attentes sociales et culturelles concernant le comportement type des filles et des garçons sont différentes et pourraient également jouer un rôle dans la mesure des troubles.

Certaines études d'associations entre expositions prénatales et comportement ont mis en évidence une hétérogénéité des effets entre filles et garçons. Concernant l'association entre exposition aux PFAS et le TDAH, cette hétérogénéité n'est pas systématiquement retrouvée, mais les éléments rapportés dans la littérature semblent indiquer un risque plus important chez les filles [239,252,253]. Sachant que les études in vivo et in vitro n'ont pas permis encore de comprendre l'ensemble des mécanismes biologiques à l'œuvre dans la perturbation neurologique résultant d'une exposition in utero, cette différence de risque serait-elle fortuite, due à des mécanismes biologiques spécifiques chez les filles encore à identifier ou à un instrument de mesure moins adapté pour les filles ?

6.3.3 Approche mono-polluants, multi-polluants et mélanges

Les enjeux de la prise en compte des expositions multiples dans les études d'association avec des événements de santé peuvent être résumés en 5 points :

- L'effet individuel de chaque polluant en tenant compte de la présence des autres polluants,
- La contribution de chaque polluant au mélange,
- La présence de relations non-linéaires,
- Les interactions possibles entre les polluants,
- L'effet global du mélange.

Les techniques disponibles actuellement pour prendre en compte des expositions multiples et corrélées et provenant de sources différentes peuvent être rassemblées en 3 catégories, basées sur des stratégies différentes et dont le choix va dépendre des objectifs et du design de l'étude [261,366,367] :

- Réduction de dimensions (supervisée ou non supervisée) : Analyse en composantes principales (ACP), régression Partial Least Square (PLS), ...
- Sélection de variable (supervisée) : LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), Ridge, Elastic Net, algorithme DSA (délétion, substitution, addition), ...
- Clustering.

Peu de méthodes statistiques disponibles en routine dans les logiciels courants permettent actuellement d'adresser les 5 enjeux présentés plus haut. Les méthodes les plus couramment décrites dans la littérature sont rassemblées dans le tableau 10 avec leurs principales caractéristiques [261,366,368].

Dans notre étude de l'association entre exposition prénatale aux PFAS et comportement à 12 ans, nous avons considéré le mélange de PFAS en utilisant l'approche statistique BKMR, relativement récente. Les résultats de notre analyse de mélange n'ont pas permis de confirmer notre approche multi-polluant puisque les intervalles de crédibilité à 95% incluait la valeur nulle, bien que nous observions une légère augmentation du score de comportement lorsque les concentrations des polluants augmentaient de manière concomitante. Le développement actuel de la méthode BKMR permet uniquement d'inclure des variables à expliquer quantitatives continues gaussiennes ou binaires. Nos

scores de comportement sont des variables discrètes, notamment le score de troubles externalisés issus du SDQ sur 20. L'inclusion de ce type de variable a pu entraîner une mauvaise adéquation du modèle.

La multiplication de ces nouvelles approches ne remet cependant pas en cause la pertinence des approches mono-polluants. La difficulté de modéliser avec justesse les mélanges de polluants et la complexité de certaines de ces approches statistiques (qui rendent parfois difficile l'interprétation et la communication des résultats) sont des arguments pour proposer de manière complémentaire ces approches multi-polluants aux analyses mono-polluants ; certains auteurs recommandent même d'utiliser plusieurs approches multi-polluants pour renforcer la cohérence des études [368].

Tableau 10. Description de quelques approches statistiques permettant de prendre en compte des mélanges de polluants [261,366,367]

Méthode	Principe	Effet individuel	Contribution au mélange	Non linéarité	Interactions	Effet global du mélange
BKMR [322]	Méthode non paramétrique qui estime les effets conjoints de multiples expositions Sélection de variables par composant ou de manière hiérarchique (par groupe). Assume que dans un groupe, il n'y a pas d'interaction Robuste à la multicollinéarité Outcome binaire ou continue Temps de computation long, analyses de grande base de données pas faisable	+	+	+	+/-	+
WQS Weighted Quantile Sum [369]	Les sommes pondérées empiriquement des quantiles d'exposition sont utilisées dans un modèle de régression, avec des poids et des paramètres estimés par programmation non linéaire et bootstrap. L'inférence est réalisée dans une seule direction (augmentation ou réduction du risque). Utilisation des quantiles limite l'influence des outliers. Robuste à la multicollinéarité. Permet tout type d'outcome (binaire, continue, discrète, censurée)	-	+	-	-	+/-
BWQS Bayesian WQS [370]	Inférence possible sans sélectionner à priori la direction de l'effet	-	+	-	-	+
Q-Gcomp Quantile G-computation [371]	Extension de la régression WQS Généralisation de l'approche de la g-computation, où la régression est effectuée en utilisant des expositions quantifiées. Pas de contraintes des poids positifs ou négatifs ou positifs ; les poids sont interprétés comme l'effet partiel d'une exposition spécifique.	-	+	+	+	+

6.3.4 Correction pour comparaisons multiples

La question des tests multiples est fréquemment débattue dans les études épidémiologiques, en particulier dans les études de cohorte, conçues pour tester de multiples hypothèses sur les relations entre expositions et outcomes [372,373].

Nous considérons nos études comme semi-exploratoires, visant à fournir des données observationnelles humaines basées sur des échantillons biologiques pour confirmer des connaissances a priori limitées (mais pour lesquelles des hypothèses biologiques et mécanistiques ont été rapportées dans des études in vitro et in vivo). Les tests multiples posent principalement problème dans le cadre d'analyses à visée purement confirmatoire, ce qui n'était pas l'objectif des études présentées ici. Dans les études confirmatoires, les analyses statistiques doivent être protégées contre l'erreur de type I (c'est-à-dire rejeter H0 lorsqu'elle est vraie), tandis que dans les études exploratoires, la protection contre l'erreur de type II (c'est-à-dire accepter H0 lorsqu'elle est fausse) est préférable.

De plus, plusieurs méthodes, notamment celle de Bonferroni, ont été développées pour contrôler l'erreur de type I, et des difficultés méthodologiques existent liées à une trop grande perte de puissance. Benjamini et Hochberg [374] ont proposé une méthode basée sur l'estimation du taux de faux positifs (False Discovery Rate) ; cependant, des questions méthodologiques demeurent quand les hypothèses d'indépendance ou de dépendance positive ne sont pas respectées. L'hypothèse de dépendance positive est difficilement vérifiée dans notre étude de l'association entre expositions aux POP et PFAS et niveaux d'hormones thyroïdiennes : en effet, en fonction des modes d'action de chaque composé, une augmentation d'une hormone et une diminution d'une autre en association avec le même composé pouvaient être attendues.

Par ailleurs, il est souvent difficile de calculer le nombre de comparaisons à prendre en compte : par exemple, dans l'étude sur la fonction thyroïdienne, nous avons étudié 13 expositions * 3 hormones * 2 sous-groupes (garçons ; filles) en analyse principale et 3 sous-groupes supplémentaires (stades de Tanner) pour chaque sexe en analyse secondaire. Pour l'étude PFAS et comportement, 6 expositions * 5 échelles de comportement en analyse principale, 3 échelles de comportement supplémentaires en analyse complémentaire. Pour ces 2 études, les niveaux d'exposition étaient parfois fortement corrélés, tout comme les niveaux d'hormones thyroïdiennes et les échelles comportementales, notamment les scores composites formées de la somme des scores des sous-échelles. Dans ces circonstances, lorsque des tests répétés sont effectués sur des variables corrélées, dans une certaine mesure, le même test est répété plusieurs fois. Compter le nombre total de tests sans prendre en compte cette dépendance entraîne une perte de puissance trop importante [375].

Bien qu'aucune correction pour tests multiples n'ait été proposée, nous pouvons assurer que même si nous considérons notre étude comme exploratoire, nous avons fait un effort rigoureux pour réduire le nombre de comparaisons en définissant à l'avance notre stratégie statistique, sans aucune intention de choisir nos résultats. Tous les tests statistiques étaient planifiés (et non post-hoc), et tous les résultats ont été rapportés.

6.3.5 Sélection et attrition dans les études de cohortes

La cohorte PELAGIE a été initiée en 2002 et les inclusions se sont étalées entre 2002 et 2006. La participation était basée sur le volontariat et les femmes incluses présentaient un niveau d'études supérieur à la population française. Depuis, 3 suivis ont été conduits : aux 2, 6 et 12 ans de l'enfant et entre les 9 et 16 ans pour un suivi plus spécifique de l'avancée de la puberté et de la croissance. A chaque étape, et c'est inhérent à toutes les cohortes, le nombre de perdus de vues augmente. Au suivi à 2 ans et 12 ans, 50 %, puis 35 % des familles incluses dans la cohorte initiale ont répondu. A chaque vague, les familles qui continuent à répondre et à participer sont celles au sein desquelles les mères sont plus éduquées, travaillaient plus à l'inclusion dans la cohorte, étaient plus âgées à la naissance de l'enfant PELAGIE, étaient moins souvent fumeuses au début de la grossesse. Les enfants de ces familles étaient moins fréquemment prématurés, avaient un poids de naissance plus élevé et avaient été allaités plus longtemps. Ces caractéristiques sont également retrouvées dans d'autres cohortes mère-enfant [376,377]. Tous ces éléments en font une population de plus en plus homogène et particulière.

L'attrition dans la cohorte est ainsi en partie expliquée par les informations recueillies lors de l'inclusion, ce qui correspond à un mécanisme de type missing at random (MAR). L'attrition de type MAR entraîne un biais dans l'estimation de la prévalence de l'effet de santé mesuré mais n'a que peu d'effet sur la mesure de l'association [376], qui n'a a priori pas de raison d'être différente dans une autre population. Par contre, l'attrition peut être à l'origine d'erreur dans la mesure de l'association si la probabilité de suivi dépend de l'exposition ou de l'évènement de santé mesuré ; le mécanisme sous-jacent est alors missing not at random (MNAR) [378].

Concernant l'exposition professionnelle aux solvants, lors de l'inclusion, compte-tenu de leur haut niveau d'études, la plupart des femmes exposées à des solvants travaillaient dans des métiers techniques (infirmières, chimistes et biologistes) ou de service. Très peu étaient des ouvrières non qualifiées. Même si ces activités professionnelles représentaient une part importante des expositions professionnelles aux solvants en France, elles ne sont cependant pas représentatives de l'ensemble de ces expositions. Dans notre sous-population d'étude à 12 ans, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans la proportion de femmes exposées de manière occasionnelle et régulière aux solvants entre notre population d'étude et la population non incluse ; cependant la répartition selon le type de profession et par là-même le type de familles de solvants auxquelles les femmes sont exposées pourrait être différente.

Concernant l'exposition aux PFAS, nous ne disposons pas de mesure de ces biomarqueurs d'exposition dans la population non incluse, rendant difficile l'identification du mécanisme d'attrition. La concentration de certains des PFAS dosés dans le sang de cordon étaient associés à l'âge maternel, ce qui pourrait être le signe d'un mécanisme de type MNAR.

Des méthodes statistiques ont été développées pour tenter de contrôler l'attrition dans les études de cohorte. Les plus courantes sont la pondération par la probabilité inverse d'inclusion et l'imputation multiple des données manquantes [378–380]. Une étude de simulation a montré que l'utilisation des méthodes de pondération par inverse de la probabilité n'a pas donné de meilleurs résultats que les analyses des cas complets [381] : les analyses des cas complets et la pondération par la probabilité inverse d'inclusion étaient également non biaisées dans des scénarios de données

manquantes au hasard (MAR) et présentaient un biais similaire dans la plupart des scénarios de données manquantes non au hasard (MNAR) testés. Une autre étude de simulation sur l'attrition a également conclu que, avec des données missing completely at random (MCAR) et MAR, l'analyse en cas complets avait fourni des résultats au moins aussi valides que ceux des méthodes d'imputation et de pondération pour tous les taux d'attrition testés [382]. Et avec des données MNAR et pour des taux d'attrition de 25 % ou 40 %, la même étude indiquait qu'aucune méthode ne produisait des estimations non biaisées du rapport des cotes (odd's ratio OR) [382].

Aucune de ces techniques n'apporte de solution complètement satisfaisante. Hernán *et al.* [378] ont proposé de prendre en compte la question du biais de sélection par une approche structurée basée sur l'utilisation de DAG. Cette représentation permet de comprendre les mécanismes de réponses et de données manquantes dans les études en fonction du design [378,383]. Geneletti *et al.* [383] recommandent en complément de réaliser des analyses de sensibilité en faisant varier les hypothèses sous-jacentes aux mécanismes de l'attrition. Pour le cas particulier des cohortes mère-enfant, Greene *et al.* [377] ont pu mesurer les associations entre expositions et événements de santé parmi des participants à l'inclusion et au suivi à partir des données de registre. Ils ont ainsi observé que le biais généré par l'attrition pourrait être assez modeste et atteignait 33 % lorsque l'exposition d'intérêt était liée à la probabilité de participer (tabagisme pendant la grossesse et TDAH). Afin de contrôler ce biais, les auteurs recommandent de mesurer les facteurs susceptibles d'influencer la participation et d'ajuster les modèles de régression sur ces facteurs [377].

Pour nos études des associations entre exposition prénatale et comportement, le niveau d'éducation maternelle et l'âge au début de la grossesse étaient les principaux déterminants de la participation. Comme fait dans d'autres études [377], les modèles de régression ont été ajustés sur ces deux covariables dans les 2 études, ce qui a permis de contrôler en partie le biais de sélection potentiel (validité interne), qui correspond en réalité à une forme de biais de confusion potentiel [373] (Rothman, Greenland et Lash 2008 ; Chapitre 9, Validité dans les études épidémiologiques).

Enfin, même si la représentativité de la population d'étude (validité externe) n'est pas nécessaire dans les études d'association pour l'inférence causale, le fait qu'au moment de l'inclusion dans la cohorte, les femmes étaient déjà plus éduquées que la population générale signifie que les résultats de nos études ne pourraient être principalement pertinents que pour les populations éduquées. Cette observation limite pour partie la généralisation de nos résultats.

6.4 Implication en santé publique et perspectives de recherche

6.4.1 Impact sur la santé

La santé mentale est un droit humain fondamental et essentiel au développement de tous les pays (Global Burden of Disease 2018 [384]). La prévalence des troubles de la santé mentale augmente et ils sont reconnus comme l'un des facteurs majeurs du fardeau des maladies (Global Burden of Diseases 2022 [385]). Au niveau mondial, en 1990, 654,8 millions de personnes (intervalle d'incertitude à 95 % = 603,6-708,1) présentaient des troubles mentaux ; en 2019 le chiffre monte à 970,1 millions (900,9-1 044,4), soit une augmentation de 48 % [385]. La prévalence standardisée des troubles mentaux selon l'âge était similaire chez les hommes et les femmes en 2019 (11 727,3 cas pour 100 000

personnes [10 835,7-12 693,9] chez les hommes contre 12 760,0 cas pour 100 000 personnes [11 831,7-13 763,1] chez les femmes). Les troubles dépressifs, les troubles anxieux et les troubles alimentaires étaient plus fréquents chez les femmes ; tandis que les troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et les troubles du spectre de l'autisme étaient plus courants chez les hommes. Globalement et pour toutes les années, les troubles dépressifs et les troubles anxieux étaient les deux troubles mentaux les plus rapportés [385]. En France, en 2019, la prévalence standardisée sur l'âge et le sexe des troubles mentaux s'élevait à 2 800/100 000 pour les troubles dépressifs majeurs, 6 200/100 000 pour l'anxiété, 1 500/100 000 pour le TDAH [385].

Les résultats de nos études suggèrent un rôle des expositions, prénatales aux solvants et aux PFAS et, postnatales aux POP et PFAS sur le comportement de l'enfant jusqu'à l'âge de 12 ans (via une médiation par altération de la fonction thyroïdienne pour l'exposition postnatale).

La littérature suggère également, d'une part, que ces polluants sont susceptibles d'impacter le neurodéveloppement, au-delà des troubles du comportement (fonctions exécutives et cognitives, troubles du spectre de l'autisme) [16,17,238], et d'autre part, que d'autres polluants sont susceptibles d'engendrer le même type d'effets (métaux lourds, pesticides organophosphorés, ...) [3,10]. Ces troubles du comportement apparaissent dans l'enfance pour le TDAH ou plus tard à l'adolescence pour la dépression et l'anxiété et peuvent avoir des répercussions plus tard dans la vie d'adulte (comportement à risque, tendances aux addictions, dépression, conduites suicidaires, ...) et faire peser un lourd tribut à la communauté [386] en termes de productivité et de consommation de soins. Les éléments de connaissance suggèrent même que des perturbations du neurodéveloppement liées à l'exposition à des substances neurotoxiques pourraient entraîner des effets indésirables chez les adultes ou à un âge avancé, révélé lors du déclin cognitif (c'est la notion de « capacité de réserve » [386]), voire une transmission transgénérationnelle qui impacterait les générations futures [386].

Nos études, comme la, plupart des études épidémiologiques prospectives en population générale étudiant des associations entre expositions périnatales et troubles du comportement ne sont pas basées sur la mesure de conditions cliniquement définies ou diagnostics, mais plutôt sur des traits comportementaux atypiques incluant des troubles anxieux, des symptômes dépressifs ou d'hyperactivité accrus ou diminués en fonction d'une exposition qui augmente. Ces altérations comportementales subtiles peuvent-elles être prédictives d'un risque accru de développer un trouble comportemental manifeste à un moment donné de la vie de l'individu ? Cela reste à déterminer [61]. Cependant, en prenant l'exemple de l'intelligence mesurée par le Quotient Intellectuel, Bellinger (2012) [387] met en évidence que même un léger changement dans le score moyen de QI au sein d'une population, largement exposée à des doses faibles, entraînera une augmentation substantielle du pourcentage d'individus présentant des scores extrêmement bas [387]. On peut raisonnablement supposer que des déficits subtils du comportement associés à des expositions ubiquitaires entraîneraient des effets au niveau populationnel.

6.4.2 20 ans après l'inclusion dans PELAGIE, où en est-on de l'exposition aux PFAS et aux POP ?

Nos polluants d'intérêt principaux étaient les PFAS et les POP, pour lesquels certains risques pour la santé ont été objectivés et ont contribué à la mise en œuvre d'actions d'interdictions ou de

limitations d'usage, de gestion des émissions au niveau international. Les effets de ces actions commencent à se faire sentir, puisque les études de biosurveillance et de biomonitoring des 20 dernières années mettent en évidence une réduction des concentrations observées dans la population.

Les niveaux de PBDE ont été réduits (niveaux sanguins et dans le lait maternel) aux USA entre 2000 et 2020 [183,388]. En Allemagne, entre les 2 vagues de mesures de POP chez des adolescents (2003-2006 et 2014-2017), une diminution de plus de 50 % des niveaux plasmatiques de tous les composés recherchés (HCB, α -, β -, γ -HCH, p,p'-DDE, p,p'-DDT, p,p'-DDD, PCB 101, 138, 153, 180) a été observée [389]. Une diminution des concentrations était également observée en République Tchèque dans le lait maternel entre 1996 et 2011 avec une tendance linéaire pour β -, γ -HCH, p,p'-DDE, p,p'-DDT, et PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180) et exponentielle pour HCB [390]. Dans une étude de large ampleur réalisée sur des échantillons poolés de lait maternel, recueillis depuis 2000 et provenant de 90 pays pour 29 POP, des tendances temporelles à la baisse ont été mises en évidence pour presque tous les POP et des différences significatives existaient entre toutes les périodes de 5 ans ; excepté pour les derniers échantillons collectés entre 2015 et 2019 qui ne différaient plus de la période immédiatement précédente [391]. Les baisses les plus importantes ont été observées pour les anciens POP, tels que les dioxines et les PCB. Pour l'aldrine, l'endrine, le mirex, le toxaphène, l' α -HCH, le chlordécone, l'endosulfan, le pentachlorobenzène, l'hexachlorobutadiène, l'éther diphenyle décabromé, le BDE153 et le PFHxS, les valeurs médianes étaient toujours nulles dans les échantillons et certains de ces polluants n'ont même jamais été quantifiés [391].

Côté PFAS, les niveaux d'exposition au PFOA et au PFOS ont diminué pour la population générale en Europe et aux États-Unis [392,393]. En Belgique, une étude a mis en évidence une diminution entre 2007 et 2013 des concentrations moyennes de PFOS et PFOA dans les échantillons de sang de cordon, plus marquée pour le PFOS que pour le PFOA [394]. Pour les autres PFAS, cette tendance est plus mitigée. Dans une étude suédoise réalisée chez des adolescents entre 2000 et 2017, les concentrations sériques de PFHxS, PFOS et PFOA ont diminué de 6,7 % (IC95%= -7,0 à -6,3 %), de 12,6 % (IC95%= -12,9 à -12,3 %) et de 6,5 % (IC95%= -6,8 à -6,1 %) par an, respectivement, et l'année d'échantillonnage expliquait de 48 % à 81 % de la variation des concentrations [395]. Les niveaux de PFNA et PFDA semblaient augmenter jusqu'en 2009 pour ensuite diminuer, même tendance observée en Allemagne pour PFNA et PFHxS entre 2000 et 2009 [392]. En Californie, entre 2009 et 2016, chez des femmes, une augmentation puis une diminution des niveaux de PFNA étaient observées, et la relation inverse était mise en évidence pour PFDA [393]. Dans une étude américaine réalisée entre 2004 et 2019, les niveaux d'exposition au PFNA, au PFDA et à d'autres PFAS (tels que le PFBA, le PFHxA ou le PFBS qui avaient été détectés chez moins de 5 % des participants de la cohorte PELAGIE) augmentent [396].

Les données concernant la toxicité de ces composés à chaîne plus courte ($C < 8$) et la nouvelle génération de PFAS (tels que le GenX et le C604) sont beaucoup moins nombreuses que pour PFOA, PFOS et dans une moindre mesure PFHxS, PFNA et PFDA. Les incertitudes sur la toxicité de ces PFAS, notamment à long terme, sont grandes [172] et, comme leurs performances techniques seraient inférieures à celles des PFAS à chaîne longue, les quantités produites et utilisées seraient ainsi beaucoup plus importantes pour obtenir des performances similaires (revu par Ateia *et al.* 2019 [172]). Du fait de la grande mobilité dans les sols et l'eau des PFAS à chaîne courte, ils sont rapidement

distribués vers les ressources en eau, et peuvent contaminer des ressources en eau potable [173]. Par ailleurs, leurs produits de dégradation sont extrêmement persistants [173].

Ces observations mettent en évidence la nécessité de continuer à étudier les effets des expositions aux POP, même si les niveaux d'expositions diminuent, la plupart des composés restent largement détectés chez les populations sur toute la surface du globe. Côté PFAS, il en va de même avec la préoccupation supplémentaire de l'introduction ces 10 – 15 dernières années de nouveaux composés dont on ignore encore le potentiel de toxicité sur la population.

6.4.3 Approches multi-polluant et exposome

Au-delà des POP et des PFAS qui forment des familles composées de nombreux polluants, les mesures de biomarqueurs réalisées chez des femmes et des enfants (études de biosurveillance ou de biomonitoring) ont confirmé l'exposition simultanée à de nombreuses autres familles de polluants (pesticides organophosphorés, phtalates, métaux lourds, ...). La majorité des études d'associations entre expositions prénatales et comportement a porté sur les polluants pris séparément ou par famille, et des approches multi-polluants, puis de mélange sont apparues il y a une dizaine d'année et se multiplient dans la littérature. L'une des questions posées au cours de cette thèse a porté sur la définition du mélange. Devons-nous considérer par exemple l'ensemble des composés neurotoxiques possibles ou seulement une famille chimique (notre choix pour les PFAS, Article 2) ? Et quelle est la pertinence de considérer l'ensemble d'une famille chimique si les congénères n'ont pas les mêmes sources ? Notre choix s'est porté sur le mélange le plus restreint (i.e. la famille chimique) car 1) les composés de cette famille (PFAS) étaient corrélés entre eux, 2) par souci de comparaison avec la littérature, 3) pas ou peu d'études avaient mis en évidence des interactions possibles avec d'autres composés neurotoxiques connus comme les métaux ou les PCB, et 4) la question de la puissance statistique se pose lorsqu'on inclut beaucoup de composés (et le nombre d'individus avec un dosage pour chaque exposition diminue).

En complément des études revues plus haut sur les associations entre POP et PFAS et comportement, des travaux concernant d'autres types de polluants susceptibles d'impacter le neurodéveloppement ont été publiés, utilisant des approches multi-polluants pour identifier à l'intérieur d'un mélange les polluants associés aux troubles du neurodéveloppement mesuré, ou des approches permettant d'appréhender les interactions et l'effet global du mélange [226,241].

D'autres facteurs environnementaux viennent s'ajouter et exercent également une influence sur la santé. Le concept d'exposome, introduit en 2005 par Wild [397], désigne l'ensemble des facteurs auxquels est exposé un organisme tout au long de sa vie (l'environnement chimique, microbiologique, physique, psychosocial, récréatif, le style de vie, l'alimentation, les infections) et leurs interrelations, et qui influence sa santé. Comme présenté par Santos *et al.* [398] et Siroux *et al.* [399], l'exposome peut être représenté en trois domaines superposés et complémentaires : (1) un domaine externe général, composé des facteurs tels que le climat, l'environnement urbain/rural et les facteurs sociétaux, évalués au niveau communautaire par des indicateurs agrégés ou des méthodes de cartographie géographique ; (2) un domaine externe spécifique, incluant les polluants environnementaux pour lesquels l'exposition dépend des modes de vie, des comportements et de l'alimentation, évalués au niveau individuel par questionnaires ou biomonitoring ; et (3) un domaine interne, comprenant les

processus internes du corps tels que l'inflammation, le métabolisme et les hormones circulantes endogènes, qui peuvent notamment être évalués par des méthodologies omiques moléculaires (transcriptomique, protéomique, métabolomique, épigénomique) à haut débit [398,400].

Cette problématique exposomique suppose des approches multi- et transdisciplinaires (toxicologie, épidémiologie, expologie, pharmacologie, biologie, chimie, infectiologie, bio-informatique, psychologie, sciences humaines et sociales, ...). De nombreux défis méthodologiques, notamment statistiques, doivent être relevés, liés à la quantité, la qualité, la provenance des données à traiter et analyser [398,399]. L'évaluation de très nombreuses expositions (plusieurs centaines de variables d'exposition par individu possiblement) représente également une gageure compte-tenu des différences de typologie, reproductibilité analytique, variabilité inter- et intra-sujet, à l'origine de potentielles erreurs de classement différentes pour chaque variable d'exposition [401] et qui peuvent donner des poids différents et non représentatifs de la réalité aux variables d'exposition. La taille d'échantillon nécessaire pour atteindre une puissance statistique suffisante dans ces conditions de grande dimension représente également une question majeure à adresser par les méthodologistes. La caractérisation de cet exposome est encore complexifiée par les recoupements, inter-relations et variations temporelles relatives des domaines interne et externe [61]. La mesure de l'exposition, la plus précise et représentative possible, doit rester une priorité pour minimiser les erreurs de mesure et de classement des individus.

Les autorités politiques se sont emparées de ce concept en France et l'ont introduit en 2016 dans la loi de modernisation du système de santé (code de la santé publique). Le 4^{ème} Plan national santé environnement « Un environnement, une santé » (2021-2025) a inscrit la recherche sur l'exposome dans ses principes généraux. Une nouvelle infrastructure de recherche (France exposome, <https://www.france-exposome.org/>), portée par l'Inserm, a vu le jour fin 2021. Au niveau européen, des projets intégrant des partenaires de nombreuses équipes de recherche ont été montés pour étudier spécifiquement les effets des expositions pendant la grossesse et l'enfance : Helix (Human Early Life Exposome) et Athlete (Advancing Tool for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation).

Les retombées attendues de cette approche exposomique en termes de santé publique concernent [402] :

- La réglementation des produits chimiques (actuellement basée sur une sectorisation par source ou par facteur de stress - air, eau, bruit, substances prises individuellement, etc.) par la prise en compte des expositions multiples, des mélanges et des contextes d'expositions,
- Le repérage des populations vulnérables et des expositions prioritaires,
- La communication intégrée sur les risques pour la santé pour augmenter leur portée et leur efficacité.

6.4.4 Mesures de prévention

Les connaissances acquises sur les effets des expositions chimiques pendant la grossesse et l'enfance sur le neurodéveloppement sont suffisantes pour proposer des stratégies d'intervention et de prévention [403]. L'accent devrait être mis sur la transposition des recherches et l'intervention en santé publique [386]. Obtenir un degré élevé de preuves concernant les effets des expositions sur le

neurodéveloppement est nécessaire mais doit être évalué à l'aune des coûts pour la santé humaine dus à la mise en place de mesures tardives de protection des individus lors des périodes de vulnérabilité que sont la grossesse, l'enfance et l'adolescence [386].

Dans un essai publié en 2017, Mori et Todaka [404] ont tenté de présenter les mesures à mettre en place pour initier un cercle vertueux qui permettrait un avenir en bonne santé. La première mesure à envisager reste la réduction des niveaux de polluants dans l'environnement par la défense des droits, l'éducation, les mesures réglementaires et politiques [404].

L'arsenal réglementaire représente ainsi une première arme pour lutter contre la pollution d'origine chimique. Cependant, les processus pour parvenir à l'interdiction ou la limitation de l'usage d'une substance sont très longs [386]. Et les interdictions entraînent la substitution par d'autres composés dont les effets sur le neurodéveloppement ne sont souvent pas connus, malgré l'existence de lignes directrices pour tester la neurotoxicité (OECD. Developmental Neurotoxicity Study. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Test No. 426. Paris: OECD; 2007). Comme on l'a vu plus tôt, la réglementation internationale pour les POP semble porter ses fruits puisqu'une diminution de l'imprégnation des expositions aux POP est mise en évidence. Cependant, il semblerait qu'un plateau dans ces réductions ait été atteint. Pour les PFAS, la réglementation commence tout juste à se mettre en place pour réduire les expositions, le chemin sera vraisemblablement long. D'autres mesures devraient prendre le relais pour que cette réduction se poursuive pour les POP ou s'accélérent pour les PFAS.

La seconde mesure proposée par Mori et Todaka [404] vise à réduire les expositions via des mesures d'éducation et de prévention. En France, les stratégies de prévention s'inscrivent dans le cadre du programme « Les 1000 premiers jours » qui fait suite à un rapport datant de 2020 d'une commission d'experts présidée par Boris Cyrulnik et mise en place à l'initiative du Président de la République. Les travaux ont permis d'identifier les facteurs favorables au développement de l'enfant et les leviers d'actions possibles au-delà des expositions chimiques. Ce programme national des 1000 premiers jours est piloté, depuis 2021, par le ministère des solidarités et de la santé et mené avec la Sécurité sociale, Santé publique France, les Agences régionales de santé (ARS) et les Directions régionales de l'économie, de l'emploi, du travail des solidarités (DREETS) <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/les-1000-premiers-jours>. Ce programme propose aux familles qui attendent un enfant ou aux parents de jeunes enfants des pistes pour réduire leurs expositions chimiques (consommation alimentaire, choix des produits ménagers et d'hygiène, cosmétiques, travaux de rénovation, mobilier, textiles, jouets, ...) outre le tabac et l'alcool. Il s'agit d'un programme qui n'est pas ciblé directement sur la réduction des expositions aux POP et PFAS, mais plus largement pour toutes les expositions, d'origine chimique notamment. Il conviendrait d'en évaluer l'efficacité pour les différentes expositions afin de pouvoir ajuster les informations à transmettre aux futurs et jeunes parents.

Les mesures, notamment nutritionnelles mais également de consommation (aide au choix des produits du quotidien) visant à réduire les expositions devraient se prolonger pendant toute l'enfance et jusqu'à l'adolescence. L'adolescence représente une opportunité à saisir pour démarrer des comportements de consommation qui permettront de réduire durablement les expositions, jusqu'à l'âge adulte [404]. Lorsque ces adultes seront en âge de concevoir, une nouvelle génération pourrait voir le jour dans un environnement moins pollué [404]. Compte-tenu de la persistance des POP et PFAS, les stratégies de prévention doivent être pensées sur la vie entière et sur plusieurs générations.

Ces mesures de prévention individuelle, basée sur l'éducation et la connaissance, sont accompagnées de mesures collectives, notamment la formation des professionnels de santé de la grossesse et de la petite enfance ; et devraient s'étendre à tous les professionnels de santé prenant en charge des enfants jusqu'à l'adolescence.

En milieu professionnel, le code du travail interdit (art. D.4152-9, D.4152-10) d'exposer une femme enceinte ou allaitant à certains produits chimiques, des aménagements de poste doivent être proposés. L'employeur doit donc informer les femmes de l'importance de déclarer leur état de grossesse le plus tôt possible et les avertir des mesures prévues par la réglementation pour les protéger (article L. 2312-9 du Code du travail) (<https://www.inrs.fr/risques/reproduction/reglementation.html>).

La troisième mesure envisagée par Mori et Todaka vise à réduire le niveau interne d'exposition en consommant des aliments végétaux fibreux qui seraient susceptibles de réduire la contamination interne [404].

Au-delà des actions pour prévenir les expositions, il s'agit également d'identifier les facteurs (environnementaux, sociaux, d'éducation) susceptibles d'améliorer la santé mentale et les comportements des enfants et de mettre en place des démarches d'accompagnement et d'intervention et des actions de promotion de la santé mentale.

6.4.5 Opportunités et écueils des cohortes mère-enfant

Les effets des expositions prénatales et pendant l'enfance sur le neurodéveloppement peuvent avoir des conséquences retardées. Il est ainsi fondamental de continuer à produire des connaissances à partir des cohortes mère-enfants. Un grand nombre de ces cohortes spécifiquement construites pour explorer les effets des expositions chimiques ont été mises en place dans les années 2000. Les enfants nés de ces cohortes sont maintenant des préadolescents, des adolescents ou de jeunes adultes. Ils peuvent être impliqués dans leur propre suivi, ce qui présente une opportunité pour continuer à étudier les troubles du comportement, et suivre les évolutions de ces troubles. Les hypothèses concernant l'origine développementale en lien avec des expositions environnementales périnatales des troubles internalisés sont assez récentes, peu d'études ont été publiées, les recherches doivent se poursuivre. Par ailleurs, des hypothèses d'effet à retardement (jusqu'à l'âge adulte) sur le neurodéveloppement des expositions périnatales sont suggérées [386], ce qui renforce encore le besoin de continuer le suivi et les études au sein des cohortes de naissance.

Les effets à long terme des expositions prénatales et précoces à des neurotoxiques peuvent devenir de plus en plus ardues à mettre en évidence avec le temps, du fait d'un nombre croissant d'autres facteurs qui vont influencer les comportements (ou performances cognitives) évalués, et il peut être difficile de définir et de mesurer ces covariables [405]. Ainsi, l'analyse statistique des données des tests comportementaux peut s'avérer de plus en plus complexe du fait la question de l'ajustement des facteurs de confusion [405]. Malgré tout, le design prospectif des cohortes parent/enfant et le fait qu'elles disposent de mesures précises des expositions survenues tôt dans le développement représentent une réelle opportunité pour décrire l'évolution des effets des atteintes neurotoxiques précoces [405] et les facteurs susceptibles de modifier ces effets. Ces contraintes sont autant de raisons pour optimiser les tailles d'échantillons afin de disposer de la puissance statistique nécessaire à la mise en évidence de ces effets faibles.

Ces jeunes adultes vont également atteindre l'âge de fonder une famille, ce qui sera l'opportunité d'explorer les effets des expositions prénatales sur une 2^{ème} génération.

La suite des études engagées, tout comme les opportunités de nouvelles études, nécessitent que suffisamment d'individus contrastés en termes d'expositions continuent à participer pour conserver des effectifs suffisant à la réalisation d'études de bonne qualité. Or, on l'a vu, au fil du temps, les participants des études de cohortes tendent à composer un groupe restreint et très homogène incluant des catégories socio-professionnelles d'un niveau d'éducation élevé.

Comment généraliser des résultats d'association dans ces conditions ? Les mesures de prévention et de promotion de la santé qui pourraient être envisagées à partir des résultats de ces études seront-elles transposables dans d'autres populations ?

Des stratégies de rétention des participants existent et ont été comparées [406]. Ces stratégies ont été regroupées en 4 catégories par Teague *et al.* [406] : (1) réduction des barrières, facilitation d'accès à l'enquête, consistant à offrir des méthodes alternatives de collecte de données aux participants (par exemple, réaliser une interview par téléphone ou en personne) (2) constitution d'une communauté de participants autour du projet de recherche, (3) amélioration du suivi par des rémunérations ou des rétributions sous forme de chèque-cadeau, appels téléphoniques ou visites à domicile pour inciter à répondre, (4) traçage des participants en collectant des données à l'inclusion ou en utilisant d'autres sources de données permettant de retrouver les participants. Teague *et al.* [406] rapportent que les stratégies les plus fréquemment utilisées étaient les stratégies d'amélioration du suivi, de la réduction des barrières, de la constitution d'une communauté puis de traçage des participants. Ils ont mis en évidence qu'augmenter le nombre de stratégies de rétention n'améliorait pas le taux de rétention dans les études. Les stratégies associées à l'amélioration des taux de rétention comprenaient la stratégie de réduction des barrières et la stratégie de traçage des participants [406]. Les stratégies de réduction des barrières (prédicteur le plus fort d'une amélioration de la rétention) peuvent être particulièrement utiles dans les études de cohorte puisqu'il s'agit de maintenir l'implication des participants, dont la capacité à s'investir est susceptible de changer significativement tout au long de la durée de l'étude, typiquement des années [406]. Dans l'étude de Teague *et al.* [406], les stratégies basées sur les rémunérations ou rétributions étaient associées avec des taux de réduction plus faibles, alors qu'un résultat inverse avait été retrouvé dans une étude précédente. Le fait que cette stratégie soit mise en place après une diminution du taux de rétention et la quantité d'information recueillies dans ces études ainsi que la sur-représentation de ces stratégies dans les études pour lesquelles la rétention est déjà difficile pourraient expliquer ce résultat surprenant [406]. Le nombre de stratégies n'était pas associé à une amélioration du taux de rétention, suggérant que bien choisir la stratégie de rétention importe plus que de multiplier les stratégies [406].

7 Conclusion

L'objectif de ce travail était d'étudier le rôle des expositions prénatales aux solvants organiques aux polluants organiques persistants et aux PFAS et sur le comportement de l'enfant à 12 ans. Nous avons mis en évidence des associations entre des expositions aux PFAS et l'augmentation des troubles du comportement externalisés et internalisés. Nous avons également suggéré un effet d'une exposition professionnelle aux solvants organiques pendant la grossesse sur l'augmentation des troubles du comportement externalisés perceptibles à 2, 6 et 12 ans surtout chez les filles ; nos résultats suggéraient également une association avec des troubles du comportement internalisés augmentés à 6 ans, et atténuée à 12 ans. Les associations entre expositions prénatales à des toxiques environnementaux et troubles du comportement internalisés commencent à être de plus en plus étudiées. Les possibles origines neurodéveloppementales de ces troubles ont été décrites relativement récemment et d'autres études doivent être mises en œuvre pour confirmer nos résultats. La prise en compte de plusieurs informateurs doit être privilégiée lorsque c'est possible pour étudier les troubles du comportement, et les questionnaires auto-rapportés sont à privilégier pour évaluer les troubles internalisés chez les adolescents. Nous avons également mis en évidence des associations entre expositions à certains POP et PFAS à 12 ans et niveaux d'hormones thyroïdiennes, connues pour avoir un impact sur le comportement. Le rôle des expositions postnatales sur le comportement à 12 ans doit encore être étudié notamment au sein de la cohorte PELAGIE. Les effets des mélanges de polluants peuvent être appréhendés grâce à des approches statistiques qui peuvent venir en complément des études réalisées en approche mono-polluant, qui n'ont pas perdu de leur intérêt. Les études de cohortes mère-enfant représentent une opportunité certaine pour étudier les rôles des expositions périnatales sur la santé des enfants, puis des adolescents et des jeunes adultes voire des générations suivantes ; cependant, la sélection et l'attrition inhérentes à ces études de longue haleine doivent être contrôlées.

8 Références

1. Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med.* 1999;31(sup1):3-6.
2. Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab.* nov 2002;13(9):364-8.
3. Grandjean P, Landrigan P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet.* déc 2006;368(9553):2167-78.
4. Roth N, Wilks MF. Neurodevelopmental and neurobehavioural effects of polybrominated and perfluorinated chemicals: A systematic review of the epidemiological literature using a quality assessment scheme. *Toxicology Letters.* oct 2014;230(2):271-81.
5. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* janv 2003;27(1-2):3-18.
6. Etienne J, Cordier S. Neurodéveloppement et polluants environnementaux. *Environnement Risques Santé.* 2022;(21):13-22.
7. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology.* janv 2017;21(1):23-48.
8. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci.* oct 2004;7(10):1040-7.
9. Rauh VA, Margolis A. Research Review: Environmental exposures, neurodevelopment and child mental health – new paradigms for the study of brain and behavioral effects. *J Child Psychol Psychiatry.* juill 2016;57(7):775-93.
10. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology.* mars 2014;13(3):330-8.
11. Tien J, Lewis GD, Liu J. Prenatal risk factors for internalizing and externalizing problems in childhood. *World J Pediatr.* août 2020;16(4):341-55.
12. González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters.* oct 2014;230(2):104-21.
13. Julvez J, Grandjean P. Neurodevelopmental Toxicity Risks Due to Occupational Exposure to Industrial Chemicals during Pregnancy. *Ind Health.* 2009;47(5):459-68.
14. Vuong AM, Yoltan K, Cecil KM, Braun JM, Lanphear BP, Chen A. Flame retardants and neurodevelopment: An updated review of epidemiological literature. *Curr Epidemiol Rep.* déc 2020;7(4):220-36.
15. Pessah IN, Lein PJ, Seegal RF, Sagiv SK. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogenes. *Acta Neuropathol.* sept 2019;138(3):363-87.
16. Liew Z, Goudarzi H, Oulhote Y. Developmental Exposures to Perfluoroalkyl Substances (PFASs): An Update of Associated Health Outcomes. *Curr Envir Health Rpt.* mars 2018;5(1):1-19.
17. Yao H, Fu Y, Weng X, Zeng Z, Tan Y, Wu X, et al. The Association between Prenatal Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Neurobehavioral Problems in Offspring: A Meta-

- Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2023;20(3):1668.
18. Ejaredar M, Nyanza EC, Ten Eycke K, Dewey D. Phthalate exposure and childrens neurodevelopment: A systematic review. *Environmental Research*. oct 2015;142:51-60.
 19. Achenbach TM. DSM-III in Light of Empirical Research on the Classification of Child Psychopathology. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*. 1 juin 1980;19(3):395-412.
 20. Angold A, Costello EJ. Developmental epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):74-82.
 21. Angold A, Costello EJ. Nosology and measurement in child and adolescent psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry*. janv 2009;50(1-2):9-15.
 22. Beauchaine TP, Hinshaw SP, Levy F, Hawes DJ, Johns A. Externalizing and Internalizing Comorbidity. In: Beauchaine TP, Hinshaw SP, éditeurs. *The Oxford Handbook of Externalizing Spectrum Disorders* [Internet]. Oxford University Press; 2015 [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199324675.001.0001/oxfordhb-9780199324675-e-007>
 23. Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med*. sept 1999;29(5):1043-53.
 24. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 19 mars 2016;387(10024):1240-50.
 25. Hinshaw SP, Nguyen PT, O'Grady SM, Rosenthal EA. Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2022;63(4):484-96.
 26. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet Psychiatry*. nov 2020;7(11):955-70.
 27. Olusanya BO, Smythe T, Ogbo FA, Nair MKC, Scher M, Davis AC. Global prevalence of developmental disabilities in children and adolescents: A systematic umbrella review. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2023 [cité 30 juin 2023];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2023.1122009>
 28. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France. *J Atten Disord*. 1 août 2011;15(6):516-24.
 29. Troubles mentaux. Organisation mondiale de la santé (OMS). [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
 30. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
 31. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 17 déc 2016;388(10063):3048-59.
 32. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

33. Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. juill 2012;21(3):457-78.
34. Merikangas KR, He J ping, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime Prevalence of Mental Disorders in U.S. Adolescents: Results from the National Comorbidity Survey Replication– Adolescent Supplement (NCS-A). *ADOLESCENT PSYCHIATRY*. 2010;49(10).
35. Angold A, Erkanli A, Silberg J, Eaves L, Costello EJ. Depression scale scores in 8-17-year-olds: effects of age and gender. *J Child Psychol Psychiatry*. nov 2002;43(8):1052-63.
36. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>
37. Juul EML, Hjemdal O, Aune T. Prevalence of depressive symptoms among older children and young adolescents: a longitudinal population-based study. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol*. 23 avr 2021;9:64-72.
38. Mehler-Wex C, Kölch M. Depression in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. févr 2008;105(9):149-55.
39. Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1 déc 2006;47(12):1263-71.
40. Côté SM, Boivin M, Liu X, Nagin DS, Zoccolillo M, Tremblay RE. Depression and anxiety symptoms: onset, developmental course and risk factors during early childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009;50(10):1201-8.
41. Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2009;66(7):764-72.
42. Nigg JT, Sibley MH, Thapar A, Karalunas SL. Development of ADHD: Etiology, Heterogeneity, and Early Life Course. *Annu Rev Dev Psychol*. déc 2020;2(1):559-83.
43. Gurley JR. Behavior Assessment System for Children: Second Edition (BASC-2). In: Goldstein S, Naglieri JA, éditeurs. *Encyclopedia of Child Behavior and Development* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2011 [cité 4 sept 2023]. p. 222-3. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_305
44. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*. 22 mai 2006;166(10):1092-7.
45. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M. Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A Replication Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. oct 1999;38(10):1230-6.
46. Sagiv SK, Kalkbrenner AE, Bellinger DC. Of decrements and disorders: assessing impairments in neurodevelopment in prospective studies of environmental toxicant exposures. *Environmental Health*. 21 janv 2015;14(1):8.
47. De Los Reyes A, Augenstein TM, Wang M, Thomas SA, Drabick DAG, Burgers DE, et al. The validity of the multi-informant approach to assessing child and adolescent mental health. *Psychological Bulletin*. juill 2015;141(4):858-900.

48. De Los Reyes A, Kazdin AE. Informant Discrepancies in the Assessment of Childhood Psychopathology: A Critical Review, Theoretical Framework, and Recommendations for Further Study. *Psychological Bulletin*. 2005;131(4):483-509.
49. De Los Reyes A, Kundey SMA, Wang M. The end of the primary outcome measure: A research agenda for constructing its replacement. *Clinical Psychology Review*. juill 2011;31(5):829-38.
50. Richters JE. Depressed mothers as informants about their children: A critical review of the evidence for distortion. *Psychological Bulletin*. 1992;112(3):485-99.
51. Bajeux E, Klemanski DH, Husky M, Leray E, Chan Chee C, Shojaei T, et al. Factors Associated with Parent–Child Discrepancies in Reports of Mental Health Disorders in Young Children. *Child Psychiatry Hum Dev*. déc 2018;49(6):1003-10.
52. Shojaei T, Wazana A, Pitrou I, Kovess V. The strengths and difficulties questionnaire: validation study in French school-aged children and cross-cultural comparisons. *Soc Psychiat Epidemiol*. sept 2009;44(9):740-7.
53. Kovess-Masfety V, Husky MM, Keyes K, Hamilton A, Pez O, Bitfoi A, et al. Comparing the prevalence of mental health problems in children 6–11 across Europe. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. août 2016;51(8):1093-103.
54. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 2001;40(11):1337-45.
55. Millichap JG. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 1 févr 2008;121(2):e358-65.
56. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors: Risk factors for disruptive behaviour disorders. *Child Care Health Dev*. sept 2012;38(5):611-28.
57. Su Y, D’Arcy C, Meng X. Research Review: Developmental origins of depression – a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2021;62(9):1050-66.
58. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, et al. The genetic basis of major depression. *Psychol Med*. oct 2021;51(13):2217-30.
59. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-75.
60. McGuffin P, Riley B, Plomin R. Toward Behavioral Genomics. *Science*. 16 févr 2001;291(5507):1232-49.
61. De Felice A, Ricceri L, Venerosi A, Chiarotti F, Calamandrei G. Multifactorial Origin of Neurodevelopmental Disorders: Approaches to Understanding Complex Etiologies. *Toxics*. mars 2015;3(1):89-129.
62. Faustman EM, Silbernagel SM, Fenske RA, Burbacher TM, Ponce RA. Mechanisms underlying Children’s susceptibility to environmental toxicants. *Environmental Health Perspectives*. mars 2000;108(suppl 1):13-21.
63. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev*. juin 2016;47(3):440-58.

64. Bitsko RH, Holbrook JR, O'Masta B, Maher B, Cerles A, Saadeh K, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Prenatal, Birth, and Postnatal Factors Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Prev Sci* [Internet]. 18 mars 2022 [cité 31 juill 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11121-022-01359-3>
65. Borge TC, Aase H, Brantsæter AL, Biele G. The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 24 sept 2017;7(9):e016777.
66. Li M, Francis E, Hinkle SN, Ajjarapu AS, Zhang C. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 17 juill 2019;11(7):1628.
67. van de Bor M. Fetal toxicology. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 16 avr 2021]. p. 31-55. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640291000023>
68. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews*. 1 juin 2012;33(3):378-455.
69. Vandenberg LN. Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol a as a Case Study. *Dose-Response*. 1 avr 2014;12(2):dose-response.13-020.Vandenberg.
70. McGowan C, Bland R. The Benefits of Breastfeeding on Child Intelligence, Behavior, and Executive Function: A Review of Recent Evidence. *Breastfeeding Medicine* [Internet]. 15 mars 2023 [cité 31 juill 2023]; Disponible sur: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2022.0192>
71. Zeng Y, Tang Y, Tang J, Shi J, Zhang L, Zhu T, et al. Association between the different duration of breastfeeding and attention deficit/hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*. 2 oct 2020;23(10):811-23.
72. Giannocco G, Kizys MML, Maciel RM, de Souza JS. Thyroid hormone, gene expression, and Central Nervous System: Where we are. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. sept 2020;S1084952119302526.
73. Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 4 juin 2019 [cité 14 janv 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558168/>
74. Albrecht D, Ittermann T, Thamm M, Grabe HJ, Bahls M, Völzke H. The association between thyroid function biomarkers and attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):18285.
75. Pääkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruukonen A, Surcel HM, Bloigu A, et al. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid*. déc 2015;25(12):1363-74.
76. Khan KM, Parvez F, Zoeller RT, Hocevar BA, Kamendulis LM, Rohlman D, et al. Thyroid hormones and neurobehavioral functions among adolescents chronically exposed to

- groundwater with geogenic arsenic in Bangladesh. *Science of The Total Environment*. août 2019;678:278-87.
77. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr*. déc 2006;6(1):12.
 78. Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C, Sunyer J. TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. *Clin Endocrinol*. juin 2007;66(6):890-8.
 79. Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, Calvente I, Ocón-Hernández O, Dávila-Arias C, et al. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *European Journal of Endocrinology*. févr 2015;172(2):129-39.
 80. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of Endocrine Disruptors on the Thyroid Hormone System. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(4):271-8.
 81. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*. mai 2012;355(2):240-8.
 82. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 24 févr 2021;12:619568.
 83. Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environment International*. févr 2017;99:15-28.
 84. Berg V, Nøst TH, Pettersen RD, Hansen S, Veyhe AS, Jorde R, et al. Persistent Organic Pollutants and the Association with Maternal and Infant Thyroid Homeostasis: A Multipollutant Assessment. *Environmental Health Perspectives*. janv 2017;125(1):127-33.
 85. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders. *Journal of Neuroendocrinology*. oct 2008;20(10):1101-14.
 86. Saidi S, Iliani Jaafar SN, Daud A, Musa R, Nik Ahmad NNF. Relationship between levels of thyroid stimulating hormone, age, and gender, with symptoms of depression among patients with thyroid disorders as measured by the Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS-21). *Enfermería Clínica*. févr 2018;28:180-3.
 87. Simon N. Hypothyroidism and hyperthyroidism in anxiety disorders revisited: new data and literature review. *Journal of Affective Disorders*. mai 2002;69(1-3):209-17.
 88. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med*. avr 1995;46(4):197-204.
 89. Kaufman J, Martin A, King RA, Charney D. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol Psychiatry*. 15 juin 2001;49(12):980-1001.
 90. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson JA, et al. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in People with Generalized Resistance to Thyroid Hormone [Internet]. <https://doi-org.passerelle.univ-rennes1.fr/10.1056/NEJM199304083281403>. 1993 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199304083281403>

91. Luft MJ, Aldrich SL, Poweleit E, Prows CA, Martin LJ, DelBello MP, et al. Thyroid Function Screening in Children and Adolescents With Mood and Anxiety Disorders. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 6 août 2019 [cité 6 janv 2021];80(5). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2019/v80/18m12626.aspx>
92. Wang LJ, Huang YH, Chou WJ, Lee SY, Chang HY, Chen CC, et al. Interrelationships among growth hormone, thyroid function, and endocrine-disrupting chemicals on the susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1 août 2023;32(8):1391-401.
93. Flach E, Koenig J, van der Venne P, Parzer P, Resch F, Kaess M. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in female adolescent nonsuicidal self-injury and its association with comorbid borderline personality disorder and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 déc 2021;111:110345.
94. Hirtz R, Hölling H, Grasemann C. Subclinical Hypothyroidism and Incident Depression in Adolescents and Young Adults: Results from a Nationwide Representative Prospective Study. *Thyroid*. oct 2022;32(10):1169-77.
95. Campbell PJ, Brown SJ, Kendrew P, Lewer M, Lim EM, Joseph J, et al. Changes in Thyroid Function Across Adolescence: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2020;105(4).
96. Holtmann M, Duketis E, Goth K, Poustka L, Boelte S. Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2010;121(1):184-8.
97. Grandjean P. Only one chance: how environmental pollution impairs brain development--and how to protect the brains of the next generation. Oxford: Oxford University Press; 2013. 212 p. (Environmental ethics and science policy series).
98. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Les solvants. Editions INRS ED 4252; 2005.
99. Les alcools - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204225>
100. Les esters - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204227>
101. Les cétones - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204221>
102. Les éthers de glycol - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204222>
103. Les éthers - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204228>
104. Les solvants pétroliers - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204224>
105. Les hydrocarbures halogénés (chlorés, fluorés, bromés) - Fiche - INRS [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204223>

106. Direction de l'animation de la recherche des études et des statistiques. Comment ont évolué les expositions des salariés du secteur privé aux risques professionnels sur les vingt dernières années ? Premiers résultats de l'enquête Sumer 2017. 2019;
107. Direction de l'animation de la recherche des études et des statistiques. Les expositions aux risques professionnels - Les produits chimiques - Enquête Sumer 2010. 2015.
108. Cordier S, Garnier R, Gazin V, Multigner L, Vasseur P. Ethers de glycol: nouvelles données toxicologiques.
109. Davidson CJ, Hannigan JH, Bowen SE. Effects of inhaled combined Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes (BTEX): Toward an environmental exposure model. *Environ Toxicol Pharmacol.* janv 2021;81:103518.
110. Ghantous H, Danielsson BR. Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy Perinatol.* 1986;7(3):98-105.
111. Brown Dzubow R, Makris S, Siegel Scott C, Barone S. Early lifestage exposure and potential developmental susceptibility to tetrachloroethylene. *Birth Defect Res B.* 2009;n/a-n/a.
112. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, Taylor BJ, Hornung RW, O'Donohue TL. Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology.* oct 1981;2(2):231-49.
113. Nelson BK, Brightwell WS, Burg JR, Massari VJ. Behavioral and neurochemical alterations in the offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 1984;20(2):269-79.
114. Bowen SE, Hannigan JH. Developmental toxicity of prenatal exposure to toluene. *AAPS J.* juin 2006;8(2):E419-24.
115. Hass U, Lund SP, Hougaard KS, Simonsen L. Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol.* août 1999;21(4):349-57.
116. Win-Shwe TT, Fujimaki H. Neurotoxicity of toluene. *Toxicology Letters.* oct 2010;198(2):93-9.
117. Berenguer P, Soulage C, Perrin D, Pequignot JM, Abraini JH. Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1 mars 2003;74(4):997-1003.
118. Burry M, Guizzetti M, Oberdoerster J, Costa LG. Developmental neurotoxicity of toluene: in vivo and in vitro effects on astroglial cells. *Dev Neurosci.* févr 2003;25(1):14-9.
119. Hass U, Lund SP, Simonsen L, Fries AS. Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology.* 1 mai 1995;17(3):341-9.
120. Hass U, Ladefoged O, Lam HR, Ostergaard G, Lund SP, Simonsen L. Behavioural effects in rats after prenatal exposure to deaeromatized white spirit. *Pharmacol Toxicol.* oct 2001;89(4):201-7.
121. Abdraboh ME, Abdeen SH, Salama M, El-Husseiny M, El-Sherbini YM, Eldeen NM. Developmental neurotoxic effects of a low dose of TCE on a 3-D neurosphere system. *Biochem Cell Biol.* févr 2018;96(1):50-6.

122. Blossom SJ, Melnyk SB, Li M, Wessinger WD, Cooney CA. Inflammatory and oxidative stress-related effects associated with neurotoxicity are maintained after exclusively prenatal trichloroethylene exposure. *Neurotoxicology*. mars 2017;59:164-74.
123. Meadows JR, Parker C, Gilbert KM, Blossom SJ, DeWitt JC. A single dose of trichloroethylene given during development does not substantially alter markers of neuroinflammation in brains of adult mice. *J Immunotoxicol*. déc 2017;14(1):95-102.
124. Eskenazi B, Gaylord L, Bracken MB, Brown D. In Utero Exposure to Organic Solvents and Human Neurodevelopment. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1988;30(4):492-501.
125. Till C, Koren G, Rovet JF. Prenatal exposure to organic solvents and child neurobehavioral performance. *Neurotoxicology and Teratology*. mai 2001;23(3):235-45.
126. Till C, Westall CA, Rovet JF, Koren G. Effects of maternal occupational exposure to organic solvents on offspring visual functioning: a prospective controlled study. *Teratology*. sept 2001;64(3):134-41.
127. Till C, Westall CA, Koren G, Nulman I, Rovet JF. Vision abnormalities in young children exposed prenatally to organic solvents. *Neurotoxicology*. août 2005;26(4):599-613.
128. Laslo-Baker D, Barrera M, Knittel-Keren D, Kozer E, Wolpin J, Khattak S, et al. Child Neurodevelopmental Outcome and Maternal Occupational Exposure to Solvents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 oct 2004;158(10):956.
129. Ish J, Symanski E, Gimeno Ruiz de Porras D, Casas M, Delclos GL, Guxens M, et al. Maternal occupational exposure to chemicals and child cognitive function. *Pediatr Res*. oct 2022;92(4):1153-60.
130. Ratzon NZ, Ornoy A, Pardo A, Rachel M, Hatch M. Developmental evaluation of children born to mothers occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2004;70(7):476-82.
131. Perrin MC, Opler MG, Harlap S, Harkavy-Friedman J, Kleinhaus K, Nahon D, et al. Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings. *Schizophr Res*. févr 2007;90(1-3):251-4.
132. McCanlies EC, Fekedulegn D, Mnatsakanova A, Burchfiel CM, Sanderson WT, Charles LE, et al. Parental Occupational Exposures and Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. nov 2012;42(11):2323-34.
133. McCanlies EC, Ma CC, Gu JK, Fekedulegn D, Sanderson WT, Ludeña-Rodríguez YJ, et al. The CHARGE study: an assessment of parental occupational exposures and autism spectrum disorder. *Occup Environ Med*. 1 sept 2019;76(9):644-51.
134. Pelé F, Muckle G, Costet N, Garlantézec R, Monfort C, Multigner L, et al. Occupational solvent exposure during pregnancy and child behaviour at age 2. *Occup Environ Med*. févr 2013;70(2):114-9.
135. Costet N, Béranger R, Garlantézec R, Rouget F, Monfort C, Cordier S, et al. Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and childhood behavior: findings from the PELAGIE birth cohort (France, 2002–2013). *Environ Health*. déc 2018;17(1):63.

136. Béranger R, Garlantézec R, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Trowbridge J, et al. Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Neurocognitive Abilities in 6-Year-Old Children: The PELAGIE Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*. avr 2017;125(4):684-90.
137. Reilhac A, Garlantézec R, Lacroix A, Rouget F, Warembourg C, Monfort C, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and response inhibition in 6-year-old children: The PELAGIE cohort study. *Environmental Research*. févr 2020;181:108950.
138. Binter AC, Bannier E, Simon G, Saint-Amour D, Ferré JC, Barillot C, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and motor inhibition function evaluated by functional MRI at the age of 10 to 12 years in the PELAGIE mother-child cohort. *Environment International*. déc 2019;133:105163.
139. Janulewicz PA, White RF, Winter MR, Weinberg JM, Gallagher LE, Vieira V, et al. Risk of learning and behavioral disorders following prenatal and early postnatal exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water. *Neurotoxicology and Teratology*. mai 2008;30(3):175-85.
140. Aschengrau A, Janulewicz PA, White RF, Vieira VM, Gallagher LG, Getz KD, et al. Long-term Neurotoxic Effects of Early-life Exposure to Tetrachloroethylene-contaminated Drinking Water. *Annals of Global Health*. 17 juin 2016;82(1):169-79.
141. Lohmann R, Breivik K, Dachs J, Muir D. Global fate of POPs: current and future research directions. *Environ Pollut*. nov 2007;150(1):150-65.
142. Burkow IC, Kallenborn R. Sources and transport of persistent pollutants to the Arctic. *Toxicol Lett*. 15 mars 2000;112-113:87-92.
143. Holoubek I. Persistent organic pollutants--the state of contamination of ambient air in central Europe. Possible sources and effects. *Arch Toxicol Suppl*. 1996;18:381-90.
144. Schantz SL. Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here? *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(3):217-27; discussion 229-276.
145. Golub MS, Jacobson SW. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. IV. Neurobehavioral effects. *Environmental Health Perspectives*. mars 1995;103(suppl 2):151-5.
146. UN environment program. Stockholm convention - Protecting human health and the environment from persistent organic pollutants [Internet]. Disponible sur: <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/The12InitialPOPs/tabid/296/Default.aspx>
147. Wicklund Glynn A, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Mæhle-Schmid M, et al. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. *Science of The Total Environment*. 18 déc 2000;263(1):197-208.
148. Institut national de l'environnement industriel et des risques. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - PCB.
149. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Moeckel C, Jones KC, Hungerbühler K. Intrinsic Human Elimination Half-Lives of Polychlorinated Biphenyls Derived from the Temporal Evolution of Cross-Sectional Biomonitoring Data from the United Kingdom. *Environmental Health Perspectives*. févr 2011;119(2):225-31.
150. Bu Q, MacLeod M, Wong F, Toms LML, Mueller JF, Yu G. Historical intake and elimination of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides by the Australian population reconstructed from biomonitoring data. *Environment International*. janv 2015;74:82-8.

151. Etienneble J, Cordier S. Polluants in materials of everyday life and neurodevelopment in children. *Environnement Risques Santé*. févr 2022;21(1):35-50.
152. Sjödin A, Mueller JF, Jones R, Schütze A, Wong LY, Caudill SP, et al. Serum elimination half-lives adjusted for ongoing exposure of tri-to hexabrominated diphenyl ethers: Determined in persons moving from North America to Australia. *Chemosphere*. juin 2020;248:125905.
153. Institut national de l'environnement industriel et des risques. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - DDT.
154. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD. avr 2022;
155. Gallo MV, Deane GD, DeCaprio AP, Schell LM. Changes in persistent organic pollutant levels from adolescence to young adulthood. *Environ Res*. juill 2015;140:214-24.
156. Adeshina F, Todd EL. Organochlorine compounds in human adipose tissue from north Texas. *J Toxicol Environ Health*. 1990;29(2):147-56.
157. Institut national de l'environnement industriel et des risques. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Lindane. 2005;
158. Jung D, Becher H, Edler L, Flesch-Janys D, Gurn P, Konietzko J, et al. ELIMINATION OF β -HEXACHLOROCYCLOHEXANE IN OCCUPATIONALLY EXPOSED PERSONS. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1 mai 1997;51(1):23-34.
159. Ginsburg CM, Lowry W, Reisch JS. Absorption of lindane (gamma benzene hexachloride) in infants and children. *The Journal of Pediatrics*. 1 déc 1977;91(6):998-1000.
160. Institut national de l'environnement industriel et des risques S. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Hexachlorobenzene. 2005;
161. Institut national de l'environnement industriel et des risques. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Aldrine. 2011;
162. Institut national de l'environnement industriel et des risques. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Dieldrine. 2011;
163. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Aldrin/Dieldrin | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. 2022 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=317&tid=56>
164. Institut national de l'environnement industriel et des risques. INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Endosulfan. 2006.
165. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Endosulfan | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=609&tid=113>
166. Hannah T. Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Recommendations and Practical Guidance.
167. Panieri E, Baralic K, Djukic-Cosic D, Buha Djordjevic A, Saso L. PFAS Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics*. 18 janv 2022;10(2):44.

168. Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2011;7(4):513-41.
169. Inspection Générale de l'Environnement et du Développement Durable (IGEDD). Analyse des risques de présence de per- et polyfluoroalkyles (PFAS) dans l'environnement. 2022.
170. Evich MG, Davis MJB, McCord JP, Acrey B, Awkerman JA, Knappe DRU, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances in the environment. *Science*. 4 févr 2022;375(6580):eabg9065.
171. Hansen KJ, Clemen LA, Ellefson ME, Johnson HO. Compound-Specific, Quantitative Characterization of Organic Fluorochemicals in Biological Matrices. *Environ Sci Technol*. 1 févr 2001;35(4):766-70.
172. Ateia M, Maroli A, Tharayil N, Karanfil T. The overlooked short- and ultrashort-chain poly- and perfluorinated substances: A review. *Chemosphere*. 1 avr 2019;220:866-82.
173. Brendel S, Fetter É, Staude C, Vierke L, Biegel-Engler A. Short-chain perfluoroalkyl acids: environmental concerns and a regulatory strategy under REACH. *Environmental Sciences Europe*. 27 févr 2018;30(1):9.
174. Guo W, Pan B, Sakkiiah S, Yavas G, Ge W, Zou W, et al. Persistent Organic Pollutants in Food: Contamination Sources, Health Effects and Detection Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2019;16(22):4361.
175. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Polychlorinated Biphenyls (PCBs) | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. 2000 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=142&tid=26>
176. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1: Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise. 2011.
177. Blanchard O, Glorennec P, Mercier F, Bonvallot N, Chevrier C, Ramalho O, et al. Semivolatile Organic Compounds in Indoor Air and Settled Dust in 30 French Dwellings. *Environ Sci Technol*. 1 avr 2014;48(7):3959-69.
178. Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Human internal and external exposure to PBDEs – A review of levels and sources. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 1 mars 2009;212(2):109-34.
179. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. 2017 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=901&tid=183>
180. Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Marina LS, Basterrechea M, Lertxundi A, et al. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere*. janv 2011;82(1):114-20.
181. Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Okada E, Kobayashi S, Baba T, et al. Demographic, behavioral, dietary, and socioeconomic characteristics related to persistent organic pollutants and mercury levels in pregnant women in Japan. *Chemosphere*. août 2015;133:13-21.
182. Gasull M, Pumarega J, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a

- representative sample of the general population of Catalonia, Spain. *Environ Int.* oct 2013;60:190-201.
183. Parry E, Zota AR, Park JS, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hydroxylated PBDE metabolites (OH-PBDEs): A six-year temporal trend in Northern California pregnant women. *Chemosphere.* mars 2018;195:777-83.
 184. Hardell E, Carlberg M, Nordström M, van Bavel B. Time trends of persistent organic pollutants in Sweden during 1993-2007 and relation to age, gender, body mass index, breast-feeding and parity. *Sci Total Environ.* 15 sept 2010;408(20):4412-9.
 185. Domingo JL, Nadal M. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in Food and Human Dietary Intake: A Review of the Recent Scientific Literature. *J Agric Food Chem.* 25 janv 2017;65(3):533-43.
 186. Zabaleta I, Bizkarguenaga E, Bilbao D, Etxebarria N, Prieto A, Zuloaga O. Fast and simple determination of perfluorinated compounds and their potential precursors in different packaging materials. *Talanta.* mai 2016;152:353-63.
 187. Schaidt LA, Balan SA, Blum A, Andrews DQ, Strynar MJ, Dickinson ME, et al. Fluorinated Compounds in U.S. Fast Food Packaging. *Environ Sci Technol Lett.* 2017;4(3):105-11.
 188. Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds – Exposure assessment for the general population in western countries. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* mai 2009;212(3):239-70.
 189. Trudel D, Horowitz L, Wormuth M, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbühler K. Estimating Consumer Exposure to PFOS and PFOA. *Risk Analysis.* 2008;28(2):251-69.
 190. Uhl M, Schoeters G, Govarts E, Bil W, Fletcher T, Haug LS, et al. PFASs: What can we learn from the European Human Biomonitoring Initiative HBM4EU. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 1 mai 2023;250:114168.
 191. Kato K, Wong LY, Chen A, Dunbar C, Webster GM, Lanphear BP, et al. Changes in serum concentrations of maternal poly- and perfluoroalkyl substances over the course of pregnancy and predictors of exposure in a multiethnic cohort of Cincinnati, Ohio pregnant women during 2003-2006. *Environ Sci Technol.* 19 août 2014;48(16):9600-8.
 192. Ode A, Rylander L, Lindh CH, Källén K, Jönsson BAG, Gustafsson P, et al. Determinants of maternal and fetal exposure and temporal trends of perfluorinated compounds. *Environ Sci Pollut Res Int.* nov 2013;20(11):7970-8.
 193. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Mora AM, Harris MH, Calafat AM, et al. Sociodemographic and Perinatal Predictors of Early Pregnancy Per- and Polyfluoroalkyl Substance (PFAS) Concentrations. *Environ Sci Technol.* 6 oct 2015;49(19):11849-58.
 194. Bjerregaard-Olesen C, Bach CC, Long M, Ghisari M, Bech BH, Nohr EA, et al. Determinants of serum levels of perfluorinated alkyl acids in Danish pregnant women. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 1 nov 2016;219(8):867-75.
 195. Fábelová L, Beneito A, Casas M, Colles A, Dalsager L, Den Hond E, et al. PFAS levels and exposure determinants in sensitive population groups. *Chemosphere.* févr 2023;313:137530.

196. Colles A, Bruckers L, Den Hond E, Govarts E, Morrens B, Schettgen T, et al. Perfluorinated substances in the Flemish population (Belgium): Levels and determinants of variability in exposure. *Chemosphere*. mars 2020;242:125250.
197. Nyström J, Benskin JP, Plassmann M, Sandblom O, Glynn A, Lampa E, et al. Demographic, life-style and physiological determinants of serum per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations in a national cross-sectional survey of Swedish adolescents. *Environmental Research*. 15 mai 2022;208:112674.
198. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Heptachlor/Heptachlor Epoxide | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. 2007 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=746&tid=135>
199. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Hexachlorobenzene | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. 2015 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=627&tid=115>
200. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for perfluoroalkyls [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2021 mai [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/59198>
201. Dingemans MML, van den Berg M, Westerink RHS. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environ Health Perspect*. juill 2011;119(7):900-7.
202. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Hexachlorocyclohexane (HCH), Draft for Public Comment. janv 2023;
203. Wang Y, Hu C, Fang T, Jin Y, Wu R. Perspective on prenatal polychlorinated biphenyl exposure and the development of the progeny nervous system (Review). *Int J Mol Med*. 14 juin 2021;48(2):150.
204. Starnes HM, Rock KD, Jackson TW, Belcher SM. A Critical Review and Meta-Analysis of Impacts of Per- and Polyfluorinated Substances on the Brain and Behavior. *Frontiers in Toxicology* [Internet]. 2022 [cité 14 déc 2022];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ftox.2022.881584>
205. Dewan P, Jain V, Gupta P, Banerjee BD. Organochlorine pesticide residues in maternal blood, cord blood, placenta, and breastmilk and their relation to birth size. *Chemosphere*. févr 2013;90(5):1704-10.
206. Müller MHB, Polder A, Brynildsrud OB, Grønnestad R, Karimi M, Lie E, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in Northern Tanzania and their distribution between breast milk, maternal blood, placenta and cord blood. *Environ Res*. mars 2019;170:433-42.
207. Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol*. avr 2001;40(3):432-8.
208. Cariou R, Veyrand B, Yamada A, Berrebi A, Zalko D, Durand S, et al. Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environment International*. nov 2015;84:71-81.

209. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. Perfluorinated Alkyl Acids in Blood Serum from Primiparous Women in Sweden: Serial Sampling during Pregnancy and Nursing, And Temporal Trends 1996–2010. *Environ Sci Technol*. 21 août 2012;46(16):9071-9.
210. Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol*. 15 sept 2010;44(18):7123-9.
211. Klocke C, Lein PJ. Evidence Implicating Non-Dioxin-Like Congeners as the Key Mediators of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Developmental Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(3):1013.
212. Gillette R, Reilly MP, Topper VY, Thompson LM, Crews D, Gore AC. Anxiety-like behaviors in adulthood are altered in male but not female rats exposed to low dosages of polychlorinated biphenyls in utero. *Hormones and Behavior*. janv 2017;87:8-15.
213. Herbstman JB, Mall JK. Developmental Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Neurodevelopment. *Curr Envir Health Rpt*. juin 2014;1(2):101-12.
214. Klocke C, Sethi S, Lein PJ. The developmental neurotoxicity of legacy vs. contemporary polychlorinated biphenyls (PCBs): similarities and differences. *Environ Sci Pollut Res*. mars 2020;27(9):8885-96.
215. Burns CJ, McIntosh LJ, Mink PJ, Jurek AM, Li AA. Pesticide Exposure and Neurodevelopmental Outcomes: Review of the Epidemiologic and Animal Studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. avr 2013;16(3-4):127-283.
216. Kawabata K, Matsuzaki H, Nukui S, Okazaki M, Sakai A, Kawashima Y, et al. Perfluorododecanoic Acid Induces Cognitive Deficit in Adult Rats. *Toxicological Sciences*. juin 2017;157(2):421-8.
217. Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *NeuroToxicology*. janv 2008;29(1):160-9.
218. Slotkin TA, MacKillop EA, Melnick RL, Thayer KA, Seidler FJ. Developmental Neurotoxicity of Perfluorinated Chemicals Modeled in Vitro. *Environmental Health Perspectives*. juin 2008;116(6):716-22.
219. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, et al. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 3 août 2017;125(8):086001.
220. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2 août 2018;15(8).
221. Adgent MA, Hoffman K, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Brominated flame retardants in breast milk and behavioural and cognitive development at 36 months. *Paediatr Perinat Epidemiol*. janv 2014;28(1):48-57.
222. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environ Health Perspect*. oct 2012;120(10):1438-42.

223. Chen A, Yolton K, Rauch SA, Webster GM, Hornung R, Sjödin A, et al. Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Neurodevelopment in U.S. Children through 5 Years of Age: The HOME Study. *Environmental Health Perspectives*. août 2014;122(8):856-62.
224. Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KNJA, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect*. déc 2009;117(12):1953-8.
225. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect*. mars 2007;115(3):447-50.
226. Rokoff LB, Shoaff JR, Coull BA, Enlow MB, Bellinger DC, Korrick SA. Prenatal exposure to a mixture of organochlorines and metals and internalizing symptoms in childhood and adolescence. *Environmental Research*. mai 2022;208:112701.
227. Strøm M, Hansen S, Olsen SF, Haug LS, Rantakokko P, Kiviranta H, et al. Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes — A prospective study with long-term follow-up. *Environment International*. 1 juill 2014;68:41-8.
228. 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. *Environment International*. avr 2019;125:33-42.
229. Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kampaouri M, Koutra K, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4years of age: The Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ Int*. déc 2016;97:204-11.
230. Forns J, Torrent M, Garcia-Esteban R, Cáceres A, Pilar Gomila M, Martinez D, et al. Longitudinal association between early life socio-environmental factors and attention function at the age 11 years. *Environ Res*. août 2012;117:54-9.
231. Berghuis SA, Van Braeckel KNJA, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and cognition and motor performance in adolescence. *Environment International*. déc 2018;121:13-22.
232. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*. 1 mars 2010;171(5):593-601.
233. 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. *International Journal of Epidemiology*. 1 août 2018;47(4):1082-97.
234. 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. *Environmental Research*. 1 nov 2016;151:91-100.
235. Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van de Mieroop E, Croes K, Van Larebeke N, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8years. *Environ Int*. sept 2013;59:225-31.

236. Rosenquist AH, Høyer BB, Julvez J, Sunyer J, Pedersen HS, Lenters V, et al. Prenatal and Postnatal PCB-153 and p,p'-DDE Exposures and Behavior Scores at 5–9 Years of Age among Children in Greenland and Ukraine. *Environ Health Perspect.* 3 oct 2017;125(10):107002.
237. Kao CC, Que DE, Bongo SJ, Tayo LL, Lin YH, Lin CW, et al. Residue Levels of Organochlorine Pesticides in Breast Milk and Its Associations with Cord Blood Thyroid Hormones and the Offspring's Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health.* 23 avr 2019;16(8).
238. Steenland K, Fletcher T, Stein CR, Bartell SM, Darrow L, Lopez-Espinosa MJ, et al. Review: Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel. *Environment International.* déc 2020;145:106125.
239. Forns J, Verner MA, Iszatt N, Nowack N, Bach CC, Vrijheid M, et al. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect.* mai 2020;128(5):057002.
240. Høyer BB, Ramlau-Hansen CH, Obel C, Pedersen HS, Hernik A, Ogniev V, et al. Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5–9 years – a prospective study. *Environmental Health.* 7 janv 2015;14(1):2.
241. Oulhote Y, Coull B, Bind MA, Debes F, Nielsen F, Tamayo I, et al. Joint and independent neurotoxic effects of early life exposures to a chemical mixture. *Environ Epidemiol.* 23 sept 2019;3(5):e063.
242. Fei C, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Perspect.* avr 2011;119(4):573-8.
243. Skogheim TS, Weyde KVF, Aase H, Engel SM, Surén P, Øie MG, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children. *Environ Res.* 19 juill 2021;202:111692.
244. Liew Z, Ritz B, von Ehrenstein OS, Bech BH, Nohr EA, Fei C, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: a nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* avr 2015;123(4):367-73.
245. Bach CC, Liew Z, Matthiesen NB, Henriksen TB, Bech BH, Nøhr EA, et al. In utero exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and attention and executive function in the offspring: A study in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Research.* sept 2022;212:113262.
246. Ghassabian A, Bell EM, Ma WL, Sundaram R, Kannan K, Buck Louis GM, et al. Concentrations of perfluoroalkyl substances and bisphenol A in newborn dried blood spots and the association with child behavior. *Environmental Pollution.* déc 2018;243:1629-36.
247. Xie Z, Tan J, Fang G, Ji H, Miao M, Tian Y, et al. Associations between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and neurobehavioral development in early childhood: A prospective cohort study. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* août 2022;241:113818.
248. Luo J, Xiao J, Gao Y, Ramlau-Hansen CH, Toft G, Li J, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and behavioral difficulties in childhood at 7 and 11 years. *Environmental Research.* déc 2020;191:110111.

249. Vuong AM, Webster GM, Yolton K, Calafat AM, Muckle G, Lanphear BP, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and neurobehavior in US children through 8 years of age: The HOME study. *Environ Res.* avr 2021;195:110825.
250. Itoh S, Yamazaki K, Suyama S, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y, et al. The association between prenatal perfluoroalkyl substance exposure and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in 8-year-old children and the mediating role of thyroid hormones in the Hokkaido study. *Environ Int.* 15 janv 2022;159:107026.
251. Harris MH, Oken E, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Bellinger DC, Webster TF, et al. Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and child executive function and behavioral problems. *Environ Res.* 6 juill 2021;202:111621.
252. Quaak I, De Cock M, De Boer M, Lamoree M, Leonards P, Van de Bor M. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Behavioral Development in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* mai 2016;13(5):511.
253. Dalsager L, Christensen N, Halekoh U, Timmermann CAG, Nielsen F, Kyhl HB, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children from the Odense Child Cohort. *Environ Int.* avr 2021;149:106395.
254. 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.* 1 avr 2021;763:144115.
255. Skogheim TS, Villanger GD, Weyde KVF, Engel SM, Surén P, Øie MG, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children. *Int J Hyg Environ Health.* janv 2020;223(1):80-92.
256. Oulhote Y, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ Int.* déc 2016;97:237-45.
257. Ode A, Källén K, Gustafsson P, Rylander L, Jönsson BAG, Olofsson P, et al. Fetal Exposure to Perfluorinated Compounds and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Childhood. *PLOS ONE.* 23 avr 2014;9(4):e95891.
258. Høyer BB, Bonde JP, Tøttenborg SS, Ramlau-Hansen CH, Lindh C, Pedersen HS, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances during pregnancy and child behaviour at 5 to 9 years of age. *Hormones and Behavior.* mai 2018;101:105-12.
259. Lien GW, Huang CC, Shiu JS, Chen MH, Hsieh WS, Guo YL, et al. Perfluoroalkyl substances in cord blood and attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in seven-year-old children. *Chemosphere.* août 2016;156:118-27.
260. Braun JM, Gennings C, Hauser R, Webster TF. What Can Epidemiological Studies Tell Us about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health? *Environmental Health Perspectives.* 1 janv 2016;124(1):A6-9.

261. 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.* févr 2019;127(2):026001.
262. Forns J, Iszatt N, White RA, Mandal S, Sabaredzovic A, Lamoree M, et al. Perfluoroalkyl substances measured in breast milk and child neuropsychological development in a Norwegian birth cohort study. *Environment International.* oct 2015;83:176-82.
263. Stein CR, Savitz DA, Bellinger DC. Perfluorooctanoate and neuropsychological outcomes in children. *Epidemiology.* juill 2013;24(4):590-9.
264. Vuong AM, Braun JM, Yolton K, Wang Z, Xie C, Webster GM, et al. Prenatal and childhood exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and measures of attention, impulse control, and visual spatial abilities. *Environment International.* oct 2018;119:413-20.
265. Chen MH, Ha EH, Liao HF, Jeng SF, Su YN, Wen TW, et al. Perfluorinated Compound Levels in Cord Blood and Neurodevelopment at 2 Years of Age. *Epidemiology.* nov 2013;24(6):800.
266. Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini JB. Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:743.
267. Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect.* oct 1999;107(10):843-9.
268. Croes K, Den Hond E, Bruckers L, Loots I, Morrens B, Nelen V, et al. Monitoring chlorinated persistent organic pollutants in adolescents in Flanders (Belgium): Concentrations, trends and dose–effect relationships (FLEHS II). *Environment International.* oct 2014;71:20-8.
269. Czerska M, Zieliński M, Kamińska J, Ligocka D. Effects of polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormone, neurodevelopment and fertility in rodents and humans. *Int J Occup Med Environ Health.* 1 août 2013;26(4):498-510.
270. Talsness CE. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: A flame-retardant additive in several consumer products. *Environmental Research.* oct 2008;108(2):158-67.
271. Hoffman K, Sosa JA, Stapleton HM. Do Flame Retardant Chemicals Increase the Risk for Thyroid Dysregulation and Cancer? *Curr Opin Oncol.* janv 2017;29(1):7-13.
272. Singh V, Cortes-Ramirez J, Toms LM, Sooriyagoda T, Karatela S. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Hormonal and Reproductive Health in E-Waste-Exposed Population: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* janv 2022;19(13):7820.
273. Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology.* oct 2010;31(4):497-518.
274. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research.* août 2012;117:68-74.
275. Lee JE, Choi K. Perfluoroalkyl substances exposure and thyroid hormones in humans: epidemiological observations and implications. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* mars 2017;22(1):6-14.

276. Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 [cité 14 févr 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.612320>
277. Lewis RC, Johns LE, Meeker JD. Serum Biomarkers of Exposure to Perfluoroalkyl Substances in Relation to Serum Testosterone and Measures of Thyroid Function among Adults and Adolescents from NHANES 2011–2012. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. juin 2015;12(6):6098-114.
278. Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T. Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect*. juill 2012;120(7):1036-41.
279. Caron-Beaudoin É, Ayotte P, Laouan Sidi EA, Gros-Louis McHugh N, Lemire M. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with thyroid parameters in First Nation children and youth from Quebec. *Environment International*. juill 2019;128:13-23.
280. Lin CY, Wen LL, Lin LY, Wen TW, Lien GW, Hsu SHJ, et al. The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults. *Journal of Hazardous Materials*. 15 janv 2013;244-245:637-44.
281. Nieuwenhuijsen MJ, éditeur. *Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2003. 283 p. (Oxford medical publications).
282. Clavel J, Glass DC, Cordier S, Hémon D. Standardization in the Retrospective Evaluation by Experts of Occupational Exposure to Organic Solvents in a Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Epidemiology*. 1 janv 1993;22(Supplement_2):S121-6.
283. Goldberg M, Kromhout H, Guénel P, Fletcher AC, Gérin M, Glass DC, et al. Job Exposure Matrices in Industry. *International Journal of Epidemiology*. 1 janv 1993;22(Supplement_2):S10-5.
284. Nieuwenhuijsen M, Paustenbach D, Duarte-Davidson R. New developments in exposure assessment: The impact on the practice of health risk assessment and epidemiological studies. *Environment International*. 1 déc 2006;32(8):996-1009.
285. Grandjean P. Biomarkers in epidemiology. *Clinical Chemistry*. 1 déc 1995;41(12):1800-3.
286. Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med*. juill 2009;66(7):456-63.
287. Garlantézec R, Multigner L, Labat L, Bonvallot N, Pulkkinen J, Dananché B, et al. Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup Environ Med*. janv 2012;69(1):62-70.
288. Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic Monitoring of Exposure to Environmental Chemicals throughout the Life Stages: Requirements and Issues for Consideration for the National Children's Study. *Environmental Health Perspectives*. août 2005;113(8):1083-91.
289. Barr DB, Bishop A, Needham LL. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reproductive Toxicology*. 1 avr 2007;23(3):260-6.

290. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DGJr, et al. Partition of Environmental Chemicals between Maternal and Fetal Blood and Tissues. *Environ Sci Technol*. 1 févr 2011;45(3):1121-6.
291. Achenbach TM. Child Behavior Checklist. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, éditeurs. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2011 [cité 7 juill 2023]. p. 546-52. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1529
292. Achenbach TM, Edelbrock C, Howell CT. Empirically based assessment of the behavioral/emotional problems of 2- and 3- year-old children. *J Abnorm Child Psychol*. déc 1987;15(4):629-50.
293. Tremblay RE, Vitaro F, Gagnon C, Piché C, Royer N. A Prosocial Scale for the Preschool Behaviour Questionnaire: Concurrent and Predictive Correlates. *International Journal of Behavioral Development*. juin 1992;15(2):227-45.
294. Huijbregts SCJ, Séguin JR, Zoccolillo M, Boivin M, Tremblay RE. Associations of Maternal Prenatal Smoking with Early Childhood Physical Aggression, Hyperactivity-Impulsivity, and Their Co-Occurrence. *J Abnorm Child Psychol*. 1 avr 2007;35(2):203-15.
295. Petitclerc A, Boivin M, Dionne G, Zoccolillo M, Tremblay RE. Disregard for rules: the early development and predictors of a specific dimension of disruptive behavior disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009;50(12):1477-84.
296. Petitclerc A, Tremblay RE. Childhood Disruptive Behaviour Disorders: Review of Their Origin, Development, and Prevention. *Can J Psychiatry*. avr 2009;54(4):222-31.
297. Romano E, Tremblay RE, Farhat A, Côté S. Development and Prediction of Hyperactive Symptoms From 2 to 7 Years in a Population-Based Sample. *Pediatrics*. 1 juin 2006;117(6):2101-10.
298. Tremblay RE, Nagin DS, Séguin JR, Zoccolillo M, Zelazo PD, Boivin M, et al. Physical Aggression During Early Childhood: Trajectories and Predictors. *Pediatrics*. juill 2004;114(1):e43-50.
299. Goodman A, Lamping DL, Ploubidis GB. When to Use Broader Internalising and Externalising Subscales Instead of the Hypothesised Five Subscales on the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Data from British Parents, Teachers and Children. *J Abnorm Child Psychol*. nov 2010;38(8):1179-91.
300. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J Child Psychol & Psychiat*. juill 1997;38(5):581-6.
301. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The strengths and difficulties questionnaire: A pilot study on the validity of the self-report version. *Adolescent Psychiatry*. 1998;7(3).
302. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H. Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry*. déc 2000;177(6):534-9.
303. Marzocchi GM, Capron C, Di Pietro M, Duran Tauleria E, Duyme M, Frigerio A, et al. The use of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) in Southern European countries. *European Child & Adolescent Psychiatry*. juill 2004;13(S2):ii40-6.

304. Capron C, Thérond C, Duyme M. Psychometric Properties of the French Version of the Self-Report and Teacher Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *European Journal of Psychological Assessment*. janv 2007;23(2):79-88.
305. Bergeron L, Smolla N, Valla JP, St-Georges M, Berthiaume C, Piché G, et al. Psychometric Properties of a Pictorial Instrument for Assessing Psychopathology in Youth Aged 12 to 15 Years: The Dominic Interactive for Adolescents. *Can J Psychiatry*. avr 2010;55(4):211-21.
306. Bergeron L, Berthiaume C, St-Georges M, Piché G, Smolla N. Reliability, Validity, and Clinical Use of the Dominic Interactive: A DSM-Based, Self-Report Screen for School-Aged Children. *Can J Psychiatry*. août 2013;58(8):466-75.
307. Bergeron L, Smolla N, Berthiaume C, Renaud J, Breton JJ, St.-Georges M, et al. Reliability, Validity, and Clinical Utility of the Dominic Interactive for Adolescents—Revised: A *DSM-5* – Based Self-Report Screen for Mental Disorders, Borderline Personality Traits, and Suicidality. *Can J Psychiatry*. mars 2017;62(3):211-22.
308. Spencer CA. Laboratory Thyroid Tests: A Historical Perspective. *Thyroid*. avr 2023;33(4):407-19.
309. Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, Lindh CH, Peeters RP, Kortenkamp A, et al. Association of phthalate exposure with thyroid function during pregnancy. *Environment International*. 1 déc 2021;157:106795.
310. Cuijpers P, Smits N, Donker T, ten Have M, de Graaf R. Screening for mood and anxiety disorders with the five-item, the three-item, and the two-item Mental Health Inventory. *Psychiatry Research*. 15 août 2009;168(3):250-5.
311. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol*. 1 mars 2019;34(3):211-9.
312. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal Diagrams for Epidemiologic Research. *Epidemiology*. janv 1999;10(1):37–48.
313. Ferguson KD, McCann M, Katikireddi SV, Thomson H, Green MJ, Smith DJ, et al. Evidence synthesis for constructing directed acyclic graphs (ESC-DAGs): a novel and systematic method for building directed acyclic graphs. *International Journal of Epidemiology*. 1 févr 2020;49(1):322-9.
314. Rohrer JM. Thinking Clearly About Correlations and Causation: Graphical Causal Models for Observational Data. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 1 mars 2018;1(1):27-42.
315. Suzuki E, Shinozaki T, Yamamoto E. Causal Diagrams: Pitfalls and Tips. *Journal of Epidemiology*. 2020;30(4):153-62.
316. Textor J, Hardt J, Knüppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. sept 2011;22(5):745.
317. Jin Y, Hein MJ, Deddens JA, Hines CJ. Analysis of lognormally distributed exposure data with repeated measures and values below the limit of detection using SAS. *Ann Occup Hyg*. janv 2011;55(1):97-112.
318. Hamaker EL, Mulder JD, van IJendoorn MH. Description, prediction and causation: Methodological challenges of studying child and adolescent development. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 1 déc 2020;46:100867.

319. Usami S, Murayama K, Hamaker EL. A unified framework of longitudinal models to examine reciprocal relations. *Psychological Methods*. oct 2019;24(5):637-57.
320. Newsom JT. Longitudinal structural equation modeling: a comprehensive introduction. New York: Routledge, Taylor and Francis Group; 2015. 411 p. (Multivariate applications series).
321. Kearney MW. Cross-Lagged Panel Analysis. In: The SAGE encyclopedia of communication research methods. Los Angeles London New Delhi Singapore Washington DC Melbourne: SAGE reference; 2017.
322. Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, Christiani DC, Wright RO, Mazumdar M, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics*. 1 juill 2015;16(3):493-508.
323. Barbieri MM, Berger JO. Optimal predictive model selection. *Ann Statist* [Internet]. 1 juin 2004 [cité 27 mars 2023];32(3). Disponible sur: <https://projecteuclid.org/journals/annals-of-statistics/volume-32/issue-3/Optimal-predictive-model-selection/10.1214/009053604000000238.full>
324. Bobb JF, Claus Henn B, Valeri L, Coull BA. Statistical software for analyzing the health effects of multiple concurrent exposures via Bayesian kernel machine regression. *Environmental Health*. 20 août 2018;17(1):67.
325. Vuong AM, Yolton K, Xie C, Dietrich KN, Braun JM, Webster GM, et al. Childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and neurobehavioral domains in children at age 8 years. *Neurotoxicol Teratol*. déc 2021;88:107022.
326. Girardi P, Lupo A, Mastromatteo LY, Scrimin S. Behavioral outcomes and exposure to perfluoroalkyl substances among children aged 6–13 years: The TEDDY child study. *Environmental Research*. 15 août 2023;231:116049.
327. Dananché B, Févotte J, Pilorget C, Yamani ME. Présentation de matrices emplois-expositions : - aux alcools ; - aux cétones et esters ; - à l'éthylène glycol ; - au diéthyléther ; - au tétrahydrofurane ; - à au moins un des cinq solvants ou familles de solvants.
328. Lagarrigue R. EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX SOLVANTS OXYGÉNÉS, PÉTROLIERS ET CHLORÉS DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER EN FRANCE EN 2013. RÉSULTATS DU PROGRAMME MATGÉNÉ / OCCUPATIONAL EXPOSURE TO OXYGENATED, PETROLEUM-BASED AND CHLORINATED SOLVENTS OF WOMEN OF CHILDBEARING AGE IN FRANCE IN 2013. RESULTS FROM THE MATGÉNÉ PROGRAMME.
329. Stengel B, Pisani P, Limasset JC, Bouyer J, Berrino F, Hémon D. Retrospective Evaluation of Occupational Exposure to Organic Solvents: Questionnaire and Job Exposure Matrix. *International Journal of Epidemiology*. 1 janv 1993;22(Supplement_2):S72-82.
330. Helsel DR. Statistics for Censored Environmental Data *Using Minitab® and R*: Helsel/Statistics for Environmental Data 2E [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118162729>
331. Shoari N, Dubé JS. Toward improved analysis of concentration data: Embracing nondetects. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2018;37(3):643-56.
332. Eick SM, Enright EA, Padula AM, Aung M, Geiger SD, Cushing L, et al. Prenatal PFAS and psychosocial stress exposures in relation to fetal growth in two pregnancy cohorts: Applying

- environmental mixture methods to chemical and non-chemical stressors. *Environment International*. 1 mai 2022;163:107238.
333. Eick SM, Goin DE, Trowbridge J, Cushing L, Smith SC, Park JS, et al. Dietary predictors of prenatal per- and poly-fluoroalkyl substances exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023;33(1):32-9.
 334. Trowbridge J, Gerona R, McMaster M, Ona K, Clarity C, Bessonneau V, et al. Organophosphate and Organohalogen Flame-Retardant Exposure and Thyroid Hormone Disruption in a Cross-Sectional Study of Female Firefighters and Office Workers from San Francisco. *Environ Sci Technol*. 4 janv 2022;56(1):440-50.
 335. Taibl KR, Schantz S, Aung MT, Padula A, Geiger S, Smith S, et al. Associations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their mixture with oxidative stress biomarkers during pregnancy. *Environment International*. 1 nov 2022;169:107541.
 336. Ashley-Martin J, MacPherson S, Zhao Z, Gaudreau É, Provencher G, Fisher M, et al. Descriptive analysis of organophosphate ester metabolites in a pan-Canadian pregnancy cohort. *Science of The Total Environment*. avr 2023;163327.
 337. Ashley-Martin J, Huang R, MacPherson S, Brion O, Owen J, Gaudreau E, et al. Urinary concentrations and determinants of glyphosate and glufosinate in pregnant Canadian participants in the MIREC study. *Environmental Research*. janv 2023;217:114842.
 338. Wang Y, Han W, Wang C, Zhou Y, Shi R, Bonefeld-Jørgensen EC, et al. Efficiency of maternal-fetal transfer of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. *Environ Sci Pollut Res*. 1 janv 2019;26(3):2691-8.
 339. Zheng P, Liu Y, An Q, Yang X, Yin S, Ma LQ, et al. Prenatal and postnatal exposure to emerging and legacy per-/polyfluoroalkyl substances: Levels and transfer in maternal serum, cord serum, and breast milk. *Science of The Total Environment*. mars 2022;812:152446.
 340. Vizcaino E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, Tardon A. Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. *Environ Int*. avr 2014;65:107-15.
 341. Adetona O, Horton K, Sjodin A, Jones R, Hall DB, Aguillar-Villalobos M, et al. Concentrations of select persistent organic pollutants across pregnancy trimesters in maternal and in cord serum in Trujillo, Peru. *Chemosphere*. juin 2013;91(10):1426-33.
 342. Aylward LL, Hays SM, Kirman CR, Marchitti SA, Kenneke JF, English C, et al. Relationships of chemical concentrations in maternal and cord blood: a review of available data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2014;17(3):175-203.
 343. Jeong Y, Lee S, Kim S, Park J, Kim HJ, Choi G, et al. Placental transfer of persistent organic pollutants and feasibility using the placenta as a non-invasive biomonitoring matrix. *Sci Total Environ*. 15 janv 2018;612:1498-505.
 344. Yin S, Zhang J, Guo F, Zhao L, Poma G, Covaci A, et al. Transplacental transfer of organochlorine pesticides: Concentration ratio and chiral properties. *Environ Int*. sept 2019;130:104939.
 345. Zheng MY, Li XH, Zhang Y, Yang YL, Wang WY, Tian Y. Partitioning of polybrominated biphenyl ethers from mother to fetus and potential health-related implications. *Chemosphere*. mars 2017;170:207-15.

346. Chen ZJ, Liu HY, Cheng Z, Man YB, Zhang KS, Wei W, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human samples of mother-newborn pairs in South China and their placental transfer characteristics. *Environ Int.* déc 2014;73:77-84.
347. Mori C, Nakamura N, Todaka E, Fujisaki T, Matsuno Y, Nakaoka H, et al. Correlation between human maternal-fetal placental transfer and molecular weight of PCB and dioxin congeners/isomers. *Chemosphere.* nov 2014;114:262-7.
348. Patayová H, Wimmerová S, Lancz K, Palkovičová L, Drobná B, Fabišíková A, et al. Anthropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. *Environ Sci Pollut Res Int.* déc 2013;20(12):8557-66.
349. Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonefeld-Jørgensen EC. Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environ Health.* 13 oct 2020;19:107.
350. Dewan P, Jain V, Gupta P, Banerjee BD. Organochlorine pesticide residues in maternal blood, cord blood, placenta, and breastmilk and their relation to birth size. *Chemosphere.* févr 2013;90(5):1704-10.
351. Shojaei T, Wazana A, Pitrou I, Gilbert F, Bergeron L, Valla JP, et al. Psychometric Properties of the Dominic Interactive in a Large French Sample. *Can J Psychiatry.* nov 2009;54(11):767-76.
352. Hyland C, Bradshaw P, Deardorff J, Gunier RB, Mora AM, Kogut K, et al. Interactions of agricultural pesticide use near home during pregnancy and adverse childhood experiences on adolescent neurobehavioral development in the CHAMACOS study. *Environmental Research.* 1 mars 2022;204:111908.
353. Ibroci E, Thurston SW, Barrett ES, Bush NR, Nguyen RHN, Sathyanarayana S, et al. Prenatal bisphenol A exposure in relation to behavioral outcomes in girls aged 4–5 and modification by socio-demographic factors in The Infant Development and Environment Study (TIDES). *NeuroToxicology.* 1 juill 2022;91:262-8.
354. Khalfallah O, Barbosa S, Phillippat C, Slama R, Galera C, Heude B, et al. Cytokines as mediators of the associations of prenatal exposure to phenols, parabens, and phthalates with internalizing behaviours at age 3 in boys: A mixture exposure and mediation approach. *Environmental Research.* 15 juill 2023;229:115865.
355. Oulhote Y, Rouget F, Michineau L, Monfort C, Desrochers-Couture M, Thomé JP, et al. Prenatal and childhood chlordecone exposure, cognitive abilities and problem behaviors in 7-year-old children: the TIMOUN mother–child cohort in Guadeloupe. *Environmental Health.* 27 févr 2023;22(1):21.
356. Rokoff LB, Coull BA, Bosquet EM, Korrick SA. Associations of Prenatal Chemical and Nonchemical Stressors with Early-Adulthood Anxiety and Depressive Symptoms. *Environmental Health Perspectives.* 131(2):027004.
357. Rokoff LB, Shoaff JR, Coull BA, Enlow MB, Bellinger DC, Korrick SA. Prenatal exposure to a mixture of organochlorines and metals and internalizing symptoms in childhood and adolescence. *Environmental Research.* 15 mai 2022;208:112701.
358. Sagiv SK, Mora AM, Rauch S, Kogut KR, Hyland C, Gunier RB, et al. Prenatal and Childhood Exposure to Organophosphate Pesticides and Behavior Problems in Adolescents and Young Adults in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives.* 131(6):067008.

359. van den Dries MA, Ferguson KK, Keil AP, Pronk A, Spaan S, Ghassabian A, et al. Prenatal Exposure to Nonpersistent Chemical Mixtures and Offspring IQ and Emotional and Behavioral Problems. *Environ Sci Technol*. 21 déc 2021;55(24):16502-14.
360. Verhagen M, Derks M, Roelofs K, Maciejewski D. Behavioral inhibition, negative parenting, and social withdrawal: Longitudinal associations with loneliness during early, middle, and late adolescence. *Child Development*. 2023;94(2):512-28.
361. Xu J, Zheng Y. Links between shared and unique perspectives of parental psychological control and adolescent emotional problems: A dyadic daily diary study. *Child Development*. 2022;93(6):1649-62.
362. Halbreich U, Kahn LS. Role of Estrogen in the Aetiology and Treatment of Mood Disorders. *Mol Diag Ther*. 1 oct 2001;15(10):797-817.
363. Klein LC, Corwin EJ. Seeing the unexpected: how sex differences in stress responses may provide a new perspective on the manifestation of psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. déc 2002;4(6):441-8.
364. Taylor MJ, Lichtenstein P, Larsson H, Anckarsäter H, Greven CU, Ronald A. Is There a Female Protective Effect Against Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? Evidence From Two Representative Twin Samples. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. juin 2016;55(6):504-512.e2.
365. Mowlem F, Agnew-Blais J, Taylor E, Asherson P. Do different factors influence whether girls versus boys meet ADHD diagnostic criteria? Sex differences among children with high ADHD symptoms. *Psychiatry Research*. févr 2019;272:765-73.
366. Stafoggia M, Breitner S, Hampel R, Basagaña X. Statistical Approaches to Address Multi-Pollutant Mixtures and Multiple Exposures: the State of the Science. *Curr Envir Health Rpt*. déc 2017;4(4):481-90.
367. Hamra GB, Buckley JP. Environmental exposure mixtures: questions and methods to address them. *Curr Epidemiol Rep*. juin 2018;5(2):160-5.
368. Rosato I, Zare Jeddi M, Ledda C, Gallo E, Fletcher T, Pitter G, et al. How to investigate human health effects related to exposure to mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances: A systematic review of statistical methods. *Environmental Research*. avr 2022;205:112565.
369. Czarnota J, Gennings C, Wheeler DC. Assessment of Weighted Quantile Sum Regression for Modeling Chemical Mixtures and Cancer Risk. *Cancer Inform*. janv 2015;14s2:CIN.S17295.
370. Colicino E, Pedretti NF, Busgang SA, Gennings C. Per- and poly-fluoroalkyl substances and bone mineral density. *Environ Epidemiol*. 30 avr 2020;4(3):e092.
371. Keil AP, Buckley JP, O'Brien KM, Ferguson KK, Zhao S, White AJ. A Quantile-Based g-Computation Approach to Addressing the Effects of Exposure Mixtures. *Environ Health Perspect*. avr 2020;128(4):047004.
372. Savitz DA, Olshan AF. Multiple Comparisons and Related Issues in the Interpretation of Epidemiologic Data. *American Journal of Epidemiology*. 1 nov 1995;142(9):904-8.
373. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed., thoroughly rev. and updated. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 758 p.

374. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
375. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 avr 2001;54(4):343-9.
376. Gustavson K, von Soest T, Karevold E, Røysamb E. Attrition and generalizability in longitudinal studies: findings from a 15-year population-based study and a Monte Carlo simulation study. *BMC Public Health*. 29 oct 2012;12(1):918.
377. Greene N, Greenland S, Olsen J, Nohr EA. Estimating Bias From Loss to Follow-up in the Danish National Birth Cohort. *Epidemiology*. nov 2011;22(6):815.
378. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A Structural Approach to Selection Bias: *Epidemiology*. sept 2004;15(5):615-25.
379. Cumming J, Goldstein H. Handling attrition and non-response in longitudinal data with an application to a study of Australian youth. *LLCS [Internet]*. 28 janv 2016 [cité 19 juill 2023];7(1). Disponible sur: <http://www.llcsjournal.org/index.php/llcs/article/view/342>
380. Mostafa T, Wiggins RD. The impact of attrition and non-response in birth cohort studies: a need to incorporate missingness strategies. *LLCS [Internet]*. 30 avr 2015 [cité 19 juill 2023];6(2). Disponible sur: <http://www.llcsjournal.org/index.php/llcs/article/view/312/366>
381. Metten MA, Costet N, Multigner L, Viel JF, Chauvet G. Inverse probability weighting to handle attrition in cohort studies: some guidance and a call for caution. *BMC Medical Research Methodology*. 16 févr 2022;22(1):45.
382. Kristman VL, Manno M, Côté P. Methods to Account for Attrition in Longitudinal Data: Do They Work? A Simulation Study. *Eur J Epidemiol*. août 2005;20(8):657-62.
383. Geneletti S, Mason A, Best N. Adjusting for Selection Effects in Epidemiologic Studies: Why Sensitivity Analysis is the Only “Solution”. *Epidemiology*. janv 2011;22(1):36-9.
384. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *The Lancet*. oct 2018;392(10157):1553-98.
385. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*. févr 2022;9(2):137-50.
386. Grandjean P, Abdennebi-Najar L, Barouki R, Cranor CF, Etzel RA, Gee D, et al. Timescales of developmental toxicity impacting on research and needs for intervention. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 10 déc 2018;125:70-80.
387. Bellinger DC. A Strategy for Comparing the Contributions of Environmental Chemicals and Other Risk Factors to Neurodevelopment of Children. *Environmental Health Perspectives*. avr 2012;120(4):501-7.
388. Schreder E, Zheng G, Sathyanarayana S, Gunaje N, Hu M, Salamova A. Brominated flame retardants in breast milk from the United States: First detection of bromophenols in U.S. breast milk. *Environmental Pollution*. 1 oct 2023;334:122028.

389. Bandow N, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Murawski A, Sawal G. Polychlorinated biphenyls (PCB) and organochlorine pesticides (OCP) in blood plasma – Results of the German environmental survey for children and adolescents 2014–2017 (GerES V). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. mars 2020;224:113426.
390. Bányiová K, Černá M, Mikeš O, Komprdová K, Sharma A, Gyalpo T, et al. Long-term time trends in human intake of POPs in the Czech Republic indicate a need for continuous monitoring. *Environment International*. nov 2017;108:1-10.
391. Fiedler H, Li X, Zhang J. Persistent organic pollutants in human milk from primiparae – correlations, global, regional, and national time-trends. *Chemosphere*. févr 2023;313:137484.
392. Göckener B, Weber T, Rüdell H, Bücking M, Kolossa-Gehring M. Human biomonitoring of per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019. *Environment International*. 1 déc 2020;145:106123.
393. Kim K, Bennett DH, Calafat AM, Hertz-Picciotto I, Shin HM. Temporal trends and determinants of serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances among Northern California mothers with a young child, 2009–2016. *Environmental Research*. juill 2020;186:109491.
394. Schoeters G, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Nelen V, De Henauw S, et al. Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2017;220(2 Pt A):36-45.
395. Norén E, Lindh C, Glynn A, Rylander L, Pineda D, Nielsen C. Temporal trends, 2000–2017, of perfluoroalkyl acid (PFAS) concentrations in serum of Swedish adolescents. *Environment International*. oct 2021;155:106716.
396. Zheng G, Schreder E, Dempsey JC, Uding N, Chu V, Andres G, et al. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Breast Milk: Concerning Trends for Current-Use PFAS. *Environ Sci Technol*. 1 juin 2021;55(11):7510-20.
397. Wild CP. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 août 2005;14(8):1847-50.
398. 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*. mars 2020;35(3):193-204.
399. Siroux V, Agier L, Slama R. The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir Rev*. juin 2016;25(140):124-9.
400. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. févr 2012;41(1):24-32.
401. Slama R, Vrijheid M. Some challenges of studies aiming to relate the Exposome to human health. *Occup Environ Med*. juin 2015;72(6):383-4.
402. Barouki R. L'exposome, un concept holistique et utile. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 mars 2020;204(3):299-305.
403. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environmental Health*. 20 juin 2012;11(1):42.

- 404. Mori C, Todaka E. For a healthier future: a virtuous cycle for reducing exposure to persistent organic pollutants. *J Epidemiol Community Health*. 1 juill 2017;71(7):660-2.
- 405. Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and Teratology*. 1 sept 2006;28(5):536-47.
- 406. Teague S, Youssef GJ, Macdonald JA, Sciberras E, Shatte A, Fuller-Tyszkiewicz M, et al. Retention strategies in longitudinal cohort studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology*. 26 nov 2018;18(1):151.

Titre : Exposition à des contaminants chimiques environnementaux et comportement de l'enfant à 12 ans (Cohorte PÉLAGIE)

Mots clés : exposition prénatale, contaminants chimiques, enfant, adolescent, comportement

Résumé : Un large corpus de données scientifiques fait état d'un rôle des expositions chimiques pendant la vie fœtale et l'enfance sur la santé de l'enfant, pouvant aussi induire des conséquences à plus long terme. C'est l'hypothèse des origines développementales de la santé dans laquelle s'inscrit l'objectif général de cette thèse qui était d'étudier les effets des expositions prénatales à des contaminants chimiques de l'environnement sur le comportement jusqu'à l'adolescence et d'investiguer les effets des expositions postnatales sur la fonction thyroïdienne, dont le rôle sur le comportement est connu. Les travaux ont été conduits au sein de la cohorte mère-enfant PELAGIE. Les résultats suggèrent des troubles du comportement externalisés plus élevés à l'âge de 2 ans, associé à une exposition aux solvants organiques pendant la grossesse. À 6 et 12 ans, des schémas distincts ont été observés chez les garçons et les filles pour les comportements internalisés et externalisés, avec des associations plus marquées chez les filles, suggérant ainsi un impact potentiellement durable de l'exposition

prénatale aux solvants organiques sur le comportement. L'exposition prénatale à certaines substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) était associée à une augmentation des troubles du comportement externalisés, en particulier l'hyperactivité et internalisés (anxiété généralisée et trouble dépressif majeur), ce qui contribue à la littérature encore peu abondante examinant les liens entre l'exposition prénatale aux PFAS et les troubles du comportement internalisés. Nous avons également observé des associations entre certains polluants organiques persistants, dont les PFAS, et la perturbation de la fonction thyroïdienne, ces associations étaient spécifiques selon le sexe et modérées par le stade pubertaire chez les garçons. Ces résultats suggèrent la persistance d'effets des expositions prénatales sur le comportement de l'enfant et de l'adolescent.

Title : Exposure to Environmental Chemical Contaminants and Child Behavior at 12 Years (PÉLAGIE Cohort)

Keywords : Prenatal Exposure, Chemical Contaminants, Child, Adolescent, Behavior

Abstract : A substantial body of scientific data has documented the role of chemical exposures during fetal life and childhood in children's health, potentially leading to longer-term health consequences. This concept is known as the Developmental Origins of Health and Disease, and it aligns with the overarching objective of this thesis, which was to investigate the effects of prenatal exposures to environmental chemical contaminants on child behavior up to adolescence and to explore the impacts of postnatal exposures on thyroid function, known to influence behavior. The research was conducted within the PELAGIE mother-child cohort. The findings suggest higher levels of externalized behavior problems at the age of 2, associated with exposure to organic solvents during pregnancy. At 6 and 12 years old, distinct patterns were observed in boys and girls for internalizing and externalizing behavior problems, with more pronounced associations in girls, implying a potentially lasting impact of prenatal exposure to

organic solvents on behavior. Prenatal exposure to certain per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) was linked to an increase in externalizing problems, especially hyperactivity, as well as internalizing problems such as generalized anxiety and major depressive disorder. This contributes to the limited literature on the links between prenatal PFAS exposure and internalizing behavior problems. Additionally, associations were observed between specific persistent organic pollutants, including PFAS, and disruptions in thyroid function, with these associations being gender-specific and moderated by pubertal stage in boys. These results suggest the persistence of prenatal exposures' effects on child and adolescent behavior.