

UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Médecine
Département de Pédiatrie

Impact d'une exposition prénatale à une mixture de perturbateurs endocriniens sur le développement cognitif et psychomoteur d'enfants d'âge préscolaire

Dr Christophe Barrea
Neuropédiatre

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat en Sciences Médicales

Année académique 2025-2026



UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Médecine
Département de Pédiatrie

Impact d'une exposition prénatale à une mixture de perturbateurs endocriniens sur le développement cognitif et psychomoteur d'enfants d'âge préscolaire

Dr Christophe Barrea
Neuropédiatre

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat en Sciences Médicales

Année académique 2025-2026



Membres du jury

Pr C Charlier, Université de Liège (présidente)

Pr AS Parent, Université de Liège (promotrice)

Pr L Rousselle, Université de Liège (promotrice)

Pr C Maillart, Université de Liège

Pr MC Lebrethon, Université de Liège

Pr MC Seghaye, Université de Liège

Pr L Servais, Université d'Oxford

Pr MC Nassogne, Université catholique de Louvain

Pr C Philippat, Université de Grenoble

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse de doctorat est l'aboutissement d'un travail de longue haleine, fruit d'une collaboration interdisciplinaire réunissant la pédiatrie, la neurologie, l'endocrinologie, la neuropsychologie, la toxicologie et l'épidémiologie. Cette diversité en a fait une aventure scientifique particulièrement riche et épanouissante.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à mes deux promotrices de thèse, les Professeures Anne-Simone Parent et Laurence Rousselle, pour leur disponibilité, leur soutien constant et la confiance qu'elles m'ont accordée tout au long de ce parcours. Votre rigueur scientifique, votre intégrité et vos précieux conseils, notamment lors de la rédaction de ce manuscrit, constituent pour moi des exemples inspirants.

Je remercie également la Professeure Corinne Charlier, qui a accepté de présider ce jury de thèse, ainsi que Monsieur Patrice Dufour et Madame Catherine Pirard, du laboratoire de toxicologie du CHU. Grâce à leur expertise et leur implication, le dosage des composés sur le sang de cordon a pu être réalisé. Les échanges autour de la toxicocinétique, de la toxicodynamique et des outils statistiques appliqués à ce domaine m'ont été d'une grande utilité.

J'adresse ma reconnaissance aux Professeurs Laurent Servais, Marie-Christine Seghaye, Marie-Christine Lebrethon et Christelle Maillart, membres de mon comité de thèse, pour leurs réflexions, leur expertise et leurs encouragements. Je remercie également les Professeurs Marie-Cécile Nassogne et Claire Philippat, qui ont généreusement accepté de siéger dans ce jury et de partager leur savoir sur cette thématique.

Je tiens à remercier tout particulièrement les enfants et leurs parents, sans qui cette recherche n'aurait pas été possible, pour leur disponibilité et leur engagement. Ma gratitude s'adresse également à Coline Michel, Odile Denis, Auriane Leclercq, Manon Noel, Sarah Rosca et Célia Hardy, étudiantes de la CPLU, qui ont réalisé les évaluations neuropsychologiques avec rigueur, ainsi qu'à Fanny Brévers, qui a assuré la supervision de leur travail durant trois années.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe de neurologie pédiatrique pour m'avoir permis de mener ce projet en parallèle de mon activité

clinique, ainsi qu'à l'équipe de statistique du CHU, et en particulier à Marie Ernst, pour son accompagnement lors des premières analyses.

Je remercie vivement la Fondation Léon Frédéricq, la Fondation du Rotary de Liège et la Province de Liège pour leur soutien financier, qui a permis de concrétiser ce projet.

Enfin, je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à mes parents, à ma famille et à mes amis pour leur soutien indéfectible. À toi, Stéphanie, et à nos deux merveilles, je dédie tout particulièrement ce travail.

RÉSUMÉ

On observe depuis plusieurs années une augmentation continue de la prévalence des troubles neurodéveloppementaux (TNDs). Si divers facteurs environnementaux peuvent contribuer à ce phénomène, un nombre croissant de données suggère que l'exposition à certaines substances toxiques au cours de périodes critiques du développement constitue un facteur de risque majeur. Parmi celles-ci, les perturbateurs endocriniens (PEs) retiennent particulièrement l'attention en raison de leur omniprésence dans l'environnement et de leurs effets potentiels sur le développement cérébral. Néanmoins, les résultats des études portant sur l'exposition prénatale aux PEs et leurs conséquences neurologiques demeurent inconstants, et peu de travaux ont examinés les processus cognitifs impactés de manière approfondie. De plus, la plupart des recherches considèrent les substances toxiques individuellement, sans prendre en compte leurs effets combinés ni les différences observées entre filles et garçons. Or, une meilleure compréhension de l'impact différentiel des PEs selon le sexe pourrait apporter un éclairage essentiel sur les mécanismes sous-jacents au risque de développer un TND.

Cette thèse a pour objectif d'examiner l'effet d'une exposition prénatale à une mixture de PEs sur le développement cognitif et psychomoteur d'enfants d'âge préscolaire. Pour ce faire, une cohorte prospective de 214 enfants a été constituée à Liège entre 2014 et 2016. Les concentrations d'un pesticide organochloré, de quatre polychlorobiphényles (PCBs) et de sept substances per- et polyfluoroalkylées (PFASs) ont été mesurées dans le sang de cordon ombilical. À l'âge de six ans, une partie de ces enfants ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique approfondie incluant des mesures de l'intelligence, de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives, ainsi que de tests standardisés portant sur la motricité, le langage et les compétences de calcul. L'impact des expositions a été étudié au moyen de deux approches statistiques adaptées à l'étude des mélanges, l'analyse en composantes principales et la somme des quantiles pondérés, en y intégrant les covariables pertinentes. Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population ainsi que sur les garçons et les filles de manière séparée.

Les résultats montrent des associations négatives entre l'exposition prénatale aux mélanges de PEs et plusieurs domaines cognitifs et moteurs. Dans la population globale, une exposition plus élevée était significativement associée à des performances réduites en attention, motricité et langage. Lorsqu'elles sont stratifiées selon le sexe, les analyses révèlent que chez

les garçons, une exposition accrue est liée à une diminution des performances en cognition globale, motricité, attention, fonctions exécutives, mémoire à court terme et phonologie. Chez les filles, les effets délétères concernent principalement la mémoire à long terme et le langage sémantique. Ces différences de profils suggèrent l'existence de mécanismes physiopathologiques distincts, possiblement liés à une vulnérabilité accrue du cervelet et du striatum dopaminergique chez les garçons, et de l'hippocampe chez les filles.

Dans l'ensemble, nos données soutiennent l'hypothèse que les effets cumulatifs des mélanges de PEs dépassent ceux des expositions isolées et varient selon le sexe. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en considération les expositions combinées et la fenêtre critique du développement prénatal dans l'évaluation des risques. Ils appellent également au renforcement des politiques de prévention ciblées, afin de protéger le développement cérébral et de freiner l'augmentation de la prévalence des TNDs dans la population.

ABSTRACT

Over the past several years, there has been a steady increase in the prevalence of neurodevelopmental disorders (NDDs). While various environmental factors may contribute to this trend, a growing body of evidence suggests that exposure to certain toxic substances during critical periods of development represents a major risk factor. Among these, endocrine disruptors (EDs) are of particular concern due to their ubiquity in the environment and their potential effects on brain development. Nevertheless, studies investigating the impact of prenatal exposure to EDs on neurodevelopmental outcomes have yielded inconsistent findings, and few have explored cognitive processes in detail. Moreover, most research has focused on single substances, without considering combined effects or potential differences between boys and girls. A better understanding of sex-specific susceptibility to ED exposure could provide crucial insights into the mechanisms underlying NDD risk.

This thesis aimed to assess the impact of prenatal exposure to a mixture of EDs on the cognitive and psychomotor development of preschool-aged children. A prospective cohort of 214 children was established in Liège between 2014 and 2016. Concentrations of one organochlorine pesticide, four polychlorobiphenyls (PCBs), and seven per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) were measured in umbilical cord blood. At six years of age, some of these children underwent comprehensive neuropsychological testing, including assessments of intelligence, attention, memory, and executive functions, along with standardized evaluations of motor skills, language, and mathematical abilities. The impact of exposure was analyzed using principal component analysis and weighted quantile sum regression, two statistical approaches suited for mixture analysis, while accounting for relevant covariates and sex differences.

The results revealed negative associations between prenatal exposure to ED mixtures and several cognitive and motor domains. In the overall sample, higher prenatal exposure was significantly associated with lower scores in attention, motor function, and language. Stratified analyses highlighted sex-specific patterns : in boys, higher exposure was linked to poorer performance in global cognition, motor skills, attention, executive functions, short-term memory, and phonology. In girls, adverse effects were mainly observed in long-term memory and semantic language. These divergent profiles suggest distinct pathophysiological mechanisms, potentially involving greater vulnerability of the cerebellum and striatal dopaminergic pathways in boys, and of the hippocampus in girls.

Overall, our findings support the hypothesis that the cumulative effects of ED mixtures exceed those of single exposures and vary according to sex. These results underscore the need to consider combined exposures and the critical prenatal window in risk assessment. They also call for stronger preventive policies aimed at protecting brain development and mitigating the rising prevalence of neurodevelopmental disorders in the population.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACP	: analyse par composantes principales
AFP	: alpha-fœtoprotéine
AhR	: récepteur des hydrocarbures d'aryl
AR	: récepteur aux androgènes
BKMR	: Bayesian Kernel Machine Regression
BRIEF	: inventaire d'évaluation du comportement des fonctions exécutives
CLP	: Classification, Labelling and Packaging
CYP450	: cytochromes P-450
DDD	: dichlorodiphényldichloroéthane
DDE	: dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT	: dichlorodiphényltrichloroéthane
DIO	: désiodinase
DL-PCB	: PCB dioxine-like
DNM	: dysfonctionnement neurologique mineur
DOHaD	: Developmental Origin of Health and Disease
E2	: 17β-estradiol
EDC	: endocrine disrupting chemical
EFSA	: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
ELO	: Évaluation du Langage Oral
EPA	: Agence américaine de protection de l'environnement
ER	: récepteur aux œstrogènes
EVALO	: Évaluation du Langage Oral
FA	: fonction attentionnelle
FE	: fonction exécutive
HCG	: hormone chorionique gonadotrope
HT	: hormone thyroïdienne

I : iode

IP₃R : récepteur à l'inositol 1,4,5-triphosphate

LOQ : limite de quantification

N-EEL : Nouvelles Épreuves pour l'Examen du Langage

MABC : Batterie d'Évaluation du Mouvement chez l'Enfant

MT : mémoire de travail

NIS : symport sodium/iodure

NDL-PCB : PCB non dioxine-like

NND: neurodevelopmental disorder

OMS : Organisation mondiale de la santé

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

PCB : polychlorobiphényle

PE : perturbateur endocrinien

PFAS : substance per- et polyfluoroalkylée

PFHxS : acide perfluorohexanesulfonique

PFNA : acide perfluorononanoïque

PFOA : acide perfluorooctanoïque

PFOS : acide perfluorooctanesulfonique

POP : polluant organique persistant

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

QD : quotient de développement

QI : quotient intellectuel

QIT: quotient intellectuel total

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

RyR : récepteur à la ryanodine

SASE : substance active sur le système endocrinien

SCHER: Scientific Committee of Health and Environmental Risks

SNC : système nerveux central

SRY: Sex-determining Region of Y

SVZ : zone sous-ventriculaire

T : testostérone

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TBG: globuline liant la thyroxine

TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité

THR : récepteur aux hormones thyroïdiennes

TND : trouble du neurodéveloppement

TPO : thyroperoxydase

TRH : thyroolibérine

TSA : trouble du spectre de l'autisme

Tg : thyroglobuline

TSH : thyroestimuline

TTR: transthyrétine

VZ : zone ventriculaire

WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children

WPPSI : Échelle d'Intelligence de Wechsler pour la période Préscolaire et Primaire

WQS : weighted quantile sum (somme des quantiles pondérés)

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	3
Résumé	5
Abstract	7
Liste des abréviations	9
Table des matières	13
Introduction	15
<i>Neurodéveloppement et perturbateurs endocriniens : contexte historique</i>	<i>15</i>
<i>Le neurodéveloppement</i>	<i>17</i>
Le développement cérébral	17
Morphogenèse et maturation cérébrale	17
Considérations ontogéniques : entre déterminisme génétique et influences environnementales	21
Plasticité, vulnérabilité et périodes critiques	23
Les fonctions cognitives et psychomotrices	25
La neuropsychologie développementale : une discipline à l'interface entre le développement des processus neurobiologiques et fonctionnels	25
L'intelligence	27
Le développement psychomoteur	30
Les Fonctions attentionnelles et exécutives	34
La mémoire	41
Le langage	45
La cognition numérique	52
L'influence des hormones dans le développement cérébral	56
Les hormones thyroïdiennes	56
Les hormones sexuelles	60
Différences cérébrales entre les sexes	64
Les troubles du neurodéveloppement	69
<i>Perturbateurs endocriniens</i>	<i>71</i>
Définition et concepts associés	71
Principaux mécanismes d'action	73
Les polluants organiques persistants	74
Les pesticides organochlorés	76
Les biphényles polychlorés	78
Les Substances per- et polyfluoroalkylés	81
<i>Les perturbateurs endocriniens et le cerveau en développement</i>	<i>83</i>
Perturbation du développement cérébral	83
Effets sur les systèmes hormonaux	83
	13

Effets directs sur les neurones	89
Autres effets	92
Conséquences cliniques	94
Défis des études épidémiologiques	100
<i>Objectifs de la thèse</i>	<i>108</i>
Résultats	111
<i>Article I</i>	<i>111</i>
<i>Article II</i>	<i>125</i>
<i>Article III</i>	<i>139</i>
<i>Article IV</i>	<i>155</i>
Discussion	173
<i>Synthèse des principaux résultats</i>	<i>173</i>
Sur la population générale	175
Un effet dépendant du sexe	179
Des processus physiopathologies différents selon le sexe	185
<i>Considérations méthodologiques</i>	<i>189</i>
En lien avec les perturbateurs endocriniens	189
Le dosage des polluants dans le sang de cordon est-il représentatif de l'exposition prénatale ?	189
Traitement des valeurs sous la limite de détection	191
En lien avec la population	193
Etude de cohorte et taille de l'échantillon	193
Sélection des Covariables	196
Mesure des fonctions psychomotrices et cognitives	198
En lien avec l'évaluation statistique	201
Approches mono-polluants, multi-polluants et des mélanges	201
<i>Perspectives</i>	<i>204</i>
Concept d'exposome	204
Impact sur la santé	206
Information, réglementation et prévention	208
Actions individuelles et collectives	208
Mesures réglementaires	212
Les polluants éternels, une histoire sans fin ?	214
Un environnement sûr et sain : Une préoccupation mondiale pour un enjeu global	215
Conclusion	217
Bibliographie	219
Appendices	259

INTRODUCTION

NEURODÉVELOPPEMENT ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : CONTEXTE HISTORIQUE

Au cours de la seconde moitié du XXe siècle, notre compréhension des interactions entre les substances chimiques environnementales et les systèmes biologiques, y compris le système endocrinien chez les vertébrés, s'est considérablement approfondie.

Étant donné que les hormones contrôlent des aspects fondamentaux du développement et de l'homéostasie de l'organisme, une attention particulière a été portée à l'étude des substances chimiques capables d'interférer avec les fonctions endocriniennes, causant potentiellement des effets délétères chez les organismes exposés.

Si les premiers signaux d'alerte provenaient de troubles de la reproduction observés chez les animaux d'élevage et la faune sauvage, repris notamment dans le célèbre ouvrage de Carson R.L. (1962) (1,2), l'attention s'est tournée vers l'humain après la découverte qu'un œstrogène pharmaceutique, le diéthylstilbestrol, administré pendant la grossesse, entraînait une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome vaginal chez les filles exposées *in utero* (3).

Par la suite, la convergence de plusieurs sources de données, associant des observations sur la faune, des expérimentations en laboratoire ainsi que des études épidémiologiques humaines, a permis d'élaborer le concept des perturbateurs endocriniens (PEs), terme reconnu pour la première fois par la communauté scientifique en 1991 lors de la conférence Wingspread (4). Ils étaient alors définis comme « des composés introduits dans l'environnement par l'activité humaine qui sont capables d'altérer le système endocrinien des animaux et celui des humains. La perturbation peut porter sur des aspects essentiels de la santé à cause du rôle crucial que jouent les hormones dans le contrôle du développement » (5).

En 2012, un rapport exhaustif de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a documenté les preuves disponibles sur les PEs (6), tandis que l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) publiait ses premières lignes directrices pour leur évaluation (7). Leurs recommandations ont été mises à jour depuis lors (8).

Outre leurs effets sur la reproduction et le risque cancérigène, de plus en plus d'indices ont suggéré un effet sur le développement cérébral et cognitif. Dans son livre « Le cerveau endommagé », Demeneix B. décrit comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale (9). La recherche sur les PEs a continué à s'étendre au fil du temps, et une attention croissante a été accordée aux périodes vulnérables d'exposition, ainsi qu'aux effets développementaux des PEs, notamment leurs conséquences néfastes sur le développement cérébral (10).

Nous proposons ci-dessous une brève revue du développement anatomique et fonctionnel du système nerveux central (SNC), afin de mieux comprendre les bases des voies physiologiques impliquées ainsi que leurs interactions potentielles dans des contextes pathologiques. Nous aborderons ensuite plus en détail le concept de PEs et les caractéristiques des composés analysés dans la présente étude. Enfin, nous examinerons les mécanismes par lesquels ces PEs peuvent altérer le développement cérébral, les conséquences cliniques mises en évidence à ce jour, ainsi que les principaux défis méthodologiques rencontrés dans les études épidémiologiques.

LE NEURODÉVELOPPEMENT

LE DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

Bien que l'étude du cerveau remonte à l'Antiquité, c'est surtout l'avènement du microscope au XIX^e siècle qui a permis de décrire son développement sur les plans anatomique et physiologique. Les progrès de l'histologie, de la biochimie et de l'immunohistologie ont ensuite facilité l'identification des différents acteurs cellulaires et biologiques impliqués dans ce développement, notamment grâce à l'utilisation de marqueurs spécifiques. Plus récemment, l'essor de la biologie moléculaire, de l'imagerie médicale, de la génétique et de l'épigénétique a progressivement révélé les subtilités de l'architectonie cérébrale. Une connaissance approfondie de l'embryologie et de la physiologie reste indispensable pour comprendre les processus du développement cérébral normal (Figure 1), avant d'aborder les pathologies associées

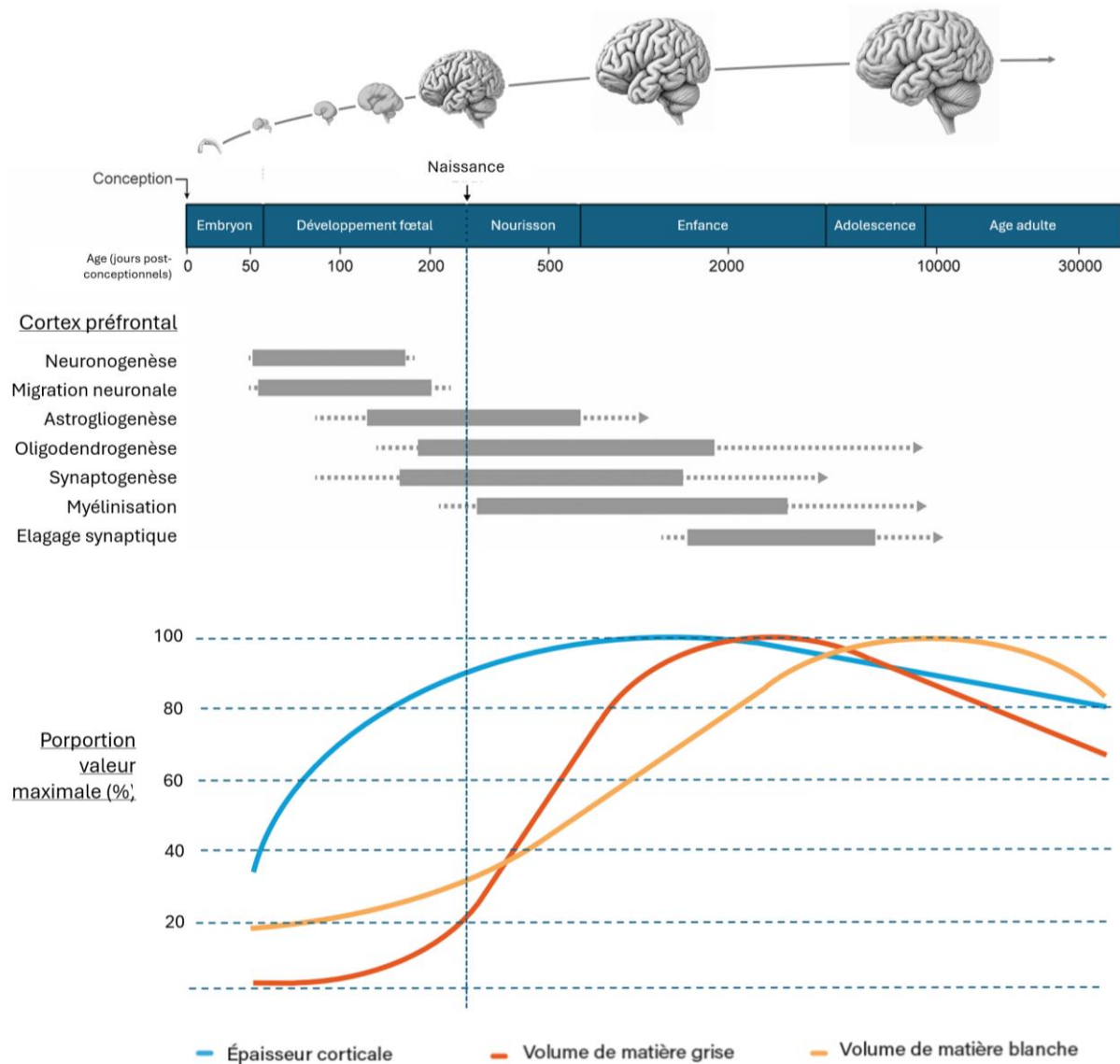
MORPHOGENÈSE ET MATURATION CÉRÉBRALE

Le SNC commence à se développer dès la troisième semaine de gestation, lors de la neurulation : les bords de la plaque neurale s'élèvent et fusionnent pour former le tube neural. Dès la quatrième semaine, ce dernier se subdivise en segments spécifiques au niveau du pôle rostral, qui donneront naissance aux différentes parties du cerveau. À la dixième semaine, toutes les régions cérébrales sont en place. Cette organisation est dirigée par une cascade de gènes exprimés selon des gradients spatio-temporels précis, déterminants pour la spécification des structures cérébrales. À cette phase de construction succèdent les phases de croissance et de maturation. Toute agression ou anomalie survenant durant cette période embryonnaire peut entraîner un défaut de fermeture du tube neural (*dysraphie*) ou des malformations cérébrales majeures, telles que l'holoprosencéphalie (11).

La cytogénèse et l'histogénèse englobent l'ensemble des processus conduisant à la mise en place de cellules différenciées dans le parenchyme cérébral. Elles se déroulent en plusieurs étapes entre la septième et la vingt-cinquième semaine de grossesse (12). La neurogénèse correspond à la production des cellules nerveuses, appelée neuronogénèse, et gliales, la gliogénèse, à partir de cellules souches localisées majoritairement dans la « zone ventriculaire

» (VZ), bordant la lumière du tube neural. Une part de la neurogenèse se déroule également dans la zone sous-ventriculaire (SVZ), plus externe. Ces cellules souches assurent à la fois une fonction proliférative (division mitotique symétrique), qui constitue un réservoir de cellules germinatives, et une fonction progénitrice (division mitotique asymétrique). Une altération de ce processus, comme dans la *microcéphalie vera*, résulte d'un défaut de production neuronale. Durant la migration neuronale, les cellules progénitrices issues de la VZ se déplacent par vagues le long de la glie radiaire, en direction de la surface corticale. Outre les premiers neurones qui forment la première couche corticale et restent en périphérie, les neurones générés par la suite dépassent ceux produits antérieurement et se disposent superficiellement par rapport à ces derniers pour former au final les six couches du cortex cérébral. Il est important de réaliser que la position des neurones au niveau du cortex est prédéterminée par l'endroit où ils ont été générés au sein de la zone germinative. Cette dernière au niveau ventriculaire peut être considérée comme le plan précurseur (protomap) du futur plan cortical. Ainsi les neurones générés au même endroit de la VZ et migrant de manière radiaire se retrouvent distribués au sein d'une même zone corticale correspondante et forment ainsi des colonnes ontogéniques dont le rôle fonctionnel sera abordé ultérieurement. Notons qu'une petite partie des neurones corticaux issus de la SVZ migre d'une façon tangentielle, perpendiculaire au réseau glial radiaire. Quel que soit le mode de migration, le plan fonctionnel du cortex est déterminé principalement par la position originelle des neurones qui le composent. Les affections touchant ces différentes étapes de l'histogenèse sont à l'origine de malformations cérébrales complexes telles que des troubles de gyration (*lissencéphalie*) ou de désorganisation corticale (*dysplasie*). Enfin, l'axonogenèse et la synaptogenèse permettent l'établissement de connexions entre les neurones. Dès le début de leur migration, les neurones émettent un axone qui va croître de manière orientée sous le contrôle de signaux d'attraction-répulsion. Au cours de la croissance, les fibres axonales établissent un maximum de contact avec leurs cibles potentielles. Ces connexions suivent également une topologie précise prédéterminée génétiquement. La migration aboutit donc d'emblée à la formation de faisceaux distincts qui vont influencer la spécialisation neuronale ultérieure.

Figure 1: Développement du cortex préfrontal. La neuronogenèse et la migration neuronale surviennent avant la naissance et contribuent à l'augmentation marquée de l'épaisseur corticale. La gliogenèse, la synaptogenèse et la myélinisation débutent également en période prénatale et se poursuivent après la naissance. La synaptogenèse participe à l'augmentation du volume de la matière grise, lequel diminue secondairement en raison du phénomène d'élagage synaptique. Parallèlement, la myélinisation entraîne une augmentation progressive du volume de la substance blanche. Figure inspirée des travaux de Zhu Y. et al. (21) et de Kozlov M. (22).



Au terme des neuf mois de grossesse, le cerveau est constitué de plus de 100 milliards de neurones interconnectés (13). Il possède les mêmes caractéristiques morphologiques que le cerveau adulte : les deux hémisphères cérébraux sont clairement différenciés, de même que leurs circonvolutions (14). Les neurones ont cessé leur prolifération et migration, menant à la construction de zones corticales bien spécifiques. Si le cerveau du nouveau-né est structurellement comparable à celui de l'adulte, on le considère toutefois comme immature d'un point de vue anatomique et fonctionnel. Alors qu'il ne pèse qu'environ 400 grammes à la naissance, ne constituant que 35% du volume final, le cerveau va rapidement croître pour atteindre 80% de sa taille adulte à 2 ans, puis 95% à 5 ans (15). Le développement cérébral se poursuit ensuite, plus lentement, jusqu'à l'âge adulte. Cette croissance est liée principalement à la poursuite de la synaptogénèse et de la myélinisation à l'origine de remaniements des substances blanches et grises (16). Au niveau de la substance blanche, nous l'avons vu, nous assistons à la poursuite de la myélinisation axonale qui suit cependant un schéma bien spécifique : les axones liés aux cortex primaires initient et terminent leurs cycles myélogénétiques plus tôt que les axones qui dépendent des cortex associatifs secondaires et tertiaires. Les études par imagerie médicale confirment le caractère progressif systématique de la myélinisation et sa corrélation avec le volume cérébral : après un pic atteint à 580 jours, la maturation cérébrale se poursuit plus lentement, le lobe préfrontal ne parvenant à maturité biologique que vers l'adolescence (17). Au niveau de la substance grise corticale, l'arborisation axonale et dendritique se poursuit également durant les premières années de vie, aboutissant à une surproduction de connexions synaptiques redondantes. Selon les expériences motrices et sensorielles, certaines de ces connexions seront privilégiées et stabilisées, les autres seront éliminées. Ce phénomène entraîne de surcroît une mort cellulaire des neurones qui n'ont pu maintenir de connexion avec leurs pairs. L'élagage synaptique et cellulaire permet une flexibilité organisationnelle à l'origine de la plasticité et de la spécialisation fonctionnelle des aires cérébrales (18,19). Durant cette période, les voies neuronales sont très sensibles aux stimuli de l'environnement qui modèlent et optimisent le circuit neuronal. Cette maturation s'effectue également de manière progressive et systématique suivant une progression postéro-antérieure, les aires frontales se développant généralement en dernier. Enfin, notons qu'une élimination synaptique aberrante est retrouvée dans certains troubles du neurodéveloppement et pourrait contribuer à l'altération de ces réseaux fonctionnels (20).

CONSIDÉRATIONS ONTOGÉNIQUES : ENTRE DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE ET INFLUENCES ENVIRONNEMENTALES

Sur le **plan organique**, le développement cérébral est un processus fragile et complexe dans lequel de multiples événements doivent s'orchestrer avec minutie. Les processus de régionalisation du système nerveux dépendent notamment de l'expression régionale de nombreux gènes de développement et facteurs de régulation qui déterminent l'identité positionnelle de chaque segment et jouent un rôle fondamental dans l'organisation précoce du cerveau (23,24). L'analyse du transcriptome révèle en effet des signatures spécifiques aux périodes et aux régions, incluant des voies biologiques cruciales pour la neurogenèse, la synaptogenèse et la myélinisation (23). Par ailleurs, différents jeux d'hormones sont également indispensables à l'élaboration du SNC et seront abordés en détail plus loin dans le manuscrit. Chaque cellule nerveuse possède ainsi, dès les premières phases du développement cérébral, une identité propre qui conditionne sa position future et sa fonction. Par la suite, la maturation du système nerveux central va également s'effectuer selon un schéma bien établi. La séquence de ces différentes étapes permet de comprendre pour une part la progression du développement des fonctions psychomotrices et cognitives de l'enfant au cours duquel on assiste schématiquement à une maturation des fonctions sensorielles, motrices, associatives, puis exécutives (14). Toutefois, bien qu'il existe un certain déterminisme génétique des fonctions que pourront exercer les neurones, celles-ci sont influencées tout au long du développement par des facteurs extrinsèques (17). Les neurones nécessitent en effet divers stimuli rétroactifs pour pouvoir élaborer et stabiliser leurs connexions. Ces stimuli sont présents à tout niveau, aussi bien microscopique, dans le bain moléculaire qui entoure la cellule, que macroscopique, dans l'environnement dans lequel évolue l'enfant. Ces stimulations doivent intervenir pendant des périodes spécifiques afin d'orienter correctement la spécialisation des fonctions cérébrales. Si le milieu ne fournit pas les stimulations adéquates dans cet intervalle, alors le développement ne pourra pas se faire, ou ne se fera pas de manière optimale (25).

Sur le **plan fonctionnel**, de nombreux auteurs du XIX^e siècle ont cherché à modéliser la dynamique développementale observée chez le jeune enfant. Parmi les précurseurs incontournables, Gesell A. (1929) décrit l'orientation *maturationaliste* selon laquelle le développement de l'enfant est fonction de sa maturation qui elle-même résulte de l'expression d'un programme, sous-entendu génétique, propre à l'espèce. Il décompose l'évolution de l'enfant en « stades » qui représentent des niveaux de maturation différents, propres à une

« zone d'âge ». A l'inverse de Gesell A. pour qui le rôle de l'environnement est minimisé, Watson J. (1914) élabore la théorie *behaviouriste* (ou comportementaliste) selon laquelle le comportement observé est essentiellement conditionné par les mécanismes de réponse réflexe à un stimulus donné. Par la suite, Piaget J. (1937) développe l'approche *constructiviste* selon laquelle l'enfant, par ses interactions permanentes avec l'environnement, est le constructeur actif de son intelligence. Cet auteur affine la notion de stades, dont la succession chronologique obligée, dans les conditions habituelles, surviendrait à des âges relativement fixes, chaque stade s'appuyant nécessairement sur le précédent. L'évolution se déroule ainsi du plus simple au plus complexe, du concret vers l'abstrait. Enfin, notons l'intervention de nombreux autres auteurs tels que Wallon H. (1941) qui met en exergue l'influence du milieu social, et Vygotsky L. (1934) qui souligne l'importance des interactions au cours de l'apprentissage. Finalement, il a été démontré que certains événements, bien que se succédant toujours dans un ordre immuable, ne sont pas liés car ils dépendent de la maturation de zones et réseaux cérébraux différents. On observe ainsi des enfants qui sautent des stades, ou qui présentent à l'inverse un retard isolé dans une aptitude qui n'impacte pas l'évolution des autres. Rompant donc avec cette conception linéaire et figée d'un développement en marches d'escalier, certains auteurs, dont Siegler R. (26), proposent un développement par vagues. Ils considèrent que toute activité cognitive mobilise simultanément plusieurs stratégies, plusieurs modes de pensée concurrents et non synchrones. Cette approche dite *évolutionniste* permet d'expliquer le caractère très hétérogène du développement, et d'intégrer de nombreux phénomènes observés dans des domaines aussi divers que la résolution de problèmes ou le raisonnement.

Le développement cérébral s'élabore donc à partir d'un socle génétique et se façonne au gré des stimuli environnementaux. Le déterminisme ontogénique permet ainsi la mise en place de structures anatomiques et donc fonctionnelles innées qui vont maturer progressivement suivant un schéma bien spécifique. D'autre part, le remodelage synaptique et cellulaire à l'origine de la plasticité cérébrale va permettre, sous l'influence de l'environnement, le déploiement de nouvelles interconnexions et/ou l'amélioration de l'efficacité de certaines de ces connexions.

PLASTICITÉ, VULNÉRABILITÉ ET PÉRIODES CRITIQUES

Un aspect fascinant du cerveau en développement est sa capacité à redistribuer certaines fonctions lorsque des zones sont lésées. Par exemple, un enfant qui perd l'audition en bas âge développera de meilleures performances dans les tâches de détection visuelle. À l'inverse, chez les enfants atteints de cécité congénitale, une partie du cortex visuel est incorporée dans le réseau du langage (27). Toutefois, cette « réorganisation » est peu observée chez l'adulte. Selon les travaux pionniers de Kennard M.A., l'âge, et plus précisément le stade de développement durant lequel survient une lésion cérébrale, affecte grandement la récupération fonctionnelle. Ainsi, en cas de lésion précoce, le cerveau immature est capable de s'adapter et de réorganiser ses cartes corticales dans la région lésée (plasticité intramodale) ou dans d'autres régions cérébrales (plasticité intermodale) afin d'optimiser la récupération fonctionnelle (28,29). A contrario, d'autres travaux ont démontré que des lésions très précoces et diffuses, ainsi que des lésions de régions stratégiques ont un pronostic inverse, ce qui renvoie au principe de Hebb et à la vulnérabilité du cerveau du très jeune enfant (30). Typiquement, lors d'anomalies survenant avant la naissance, ce processus réparateur semble inopérant, probablement en raison d'une mort neuronale trop conséquente. Il existe également des limites à l'adaptation cérébrale et celle-ci ne concerne pas toujours les processus les plus complexes, ni l'ensemble des fonctions cognitives (reconnaissance des visages, mémoire épisodique, fonctions exécutives). Ainsi, la plasticité peut être définie comme une souplesse dans l'organisation cérébrale qui autorise certains remaniements positifs. Élément essentiel dans l'acquisition des apprentissages, elle permet également une réorganisation fonctionnelle partielle en cas de lésion cérébrale acquise. Réputée d'autant plus efficace que l'enfant est plus jeune, la plasticité possède néanmoins ses limites qui sont le sujet de nombreux débats actuellement dans la littérature.

Comme mentionné précédemment, le développement cérébral est un processus complexe et fragile, qui dépend de nombreux éléments intrinsèques et extrinsèques, et qui s'opère essentiellement durant la grossesse et la petite enfance. Cette période constitue donc une fenêtre de fragilité majeure. Il est par ailleurs admis que toute attaque directe ou indirecte sous forme de traumatisme, d'infection, d'inflammation, de dérèglement métabolique ou vasculaire, d'exposition toxique ou de carence (en termes d'apports nutritionnels et/ou de stimuli), est capable d'altérer l'équilibre indispensable au développement harmonieux du cerveau (31). De plus, durant cette période, la barrière hémato-encéphalique est plus perméable et les cellules en croissance sont plus sensibles aux substances toxiques qui peuvent plus

facilement interférer avec des processus biologiques sensibles tels que la migration neuronale, la différenciation et la synaptogenèse (32). De plus, les fœtus et les jeunes enfants présentent des voies métaboliques immatures, limitant l'élimination de ces substances (33). Ainsi, les périodes anté- et périnatales constituent une période critique du développement cérébral durant laquelle une exposition, même à faibles concentrations, de substances chimiques peut avoir des effets délétères redoutables, alors qu'une exposition similaire n'entraîne pas nécessairement d'effets indésirables chez l'adulte (34).

LES FONCTIONS COGNITIVES ET PSYCHOMOTRICES

LA NEUROPSYCHOLOGIE DÉVELOPPEMENTALE : UNE DISCIPLINE À L'INTERFACE ENTRE LE DÉVELOPPEMENT DES PROCESSUS NEUROBIOLOGIQUES ET FONCTIONNELS

Bien que les maladies neurologiques soient décrites depuis l'Antiquité, ce n'est qu'à partir du XIX^e siècle que Gall F.-J. (1818) évoque un lien unissant les comportements et les phénomènes psychologiques avec leurs supports organiques, dans une perspective modulaire. Par la suite, l'étude de patients adultes cérébrolésés a permis l'essor de la neuropsychologie qui se structure progressivement en tant que discipline à partir des années 1950, avec notamment la création d'associations scientifiques et de revues spécialisées. En 1997, Temple C. observe que certains troubles cognitifs chez l'enfant reflètent des dysfonctionnements analogues à ceux observés chez l'adulte cérébrolésé. Elle ouvre alors la voie à la neuropsychologie développementale en transposant l'approche modulaire de Fodor J. à l'étude du neurodéveloppement (35). Toutefois, bien que différents patterns de dissociations aient été clairement mis en évidence, Bishop D.V.M. considère cette logique mal adaptée au contexte pédiatrique en raison du caractère dynamique du développement cérébral chez les jeunes. En effet, une atteinte fonctionnelle identique n'aura généralement pas les mêmes conséquences selon qu'elle survienne chez un adulte ou un enfant : par exemple, chez l'adulte, un déficit isolé de la boucle phonologique se traduira uniquement par une difficulté à apprendre de nouveaux mots, tandis que chez l'enfant, cette même lésion impactera profondément l'ensemble du développement du langage oral, mais aussi du langage écrit ainsi que des apprentissages, en raison de ce que l'on désigne comme un effet « bottom-up ». Inversement, le développement des processus cognitifs dits de plus haut niveau (par exemple le lexique) peut influencer positivement la maturation des fonctions plus élémentaires (comme la phonologie), illustrant ainsi un effet « top-down ». Ces mécanismes réciproques traduisent une causalité circulaire dans l'organisation cognitive en développement. Ainsi, même lorsque l'atteinte initiale est localisée à une fonction spécifique, c'est l'ensemble de l'architecture cognitive qui se trouve impactée chez l'enfant, du fait notamment de la plasticité cérébrale qui lui est propre. Cette réorganisation peut induire des remaniements tant structurels que fonctionnels spécifiques. Sans rejeter pour autant le modèle modulaire, Bishop D.V.M. souligne que ces effets en cascade génèrent des profils d'associations de troubles qui revêtent une signification théorique dans la mesure où ils reflètent les interactions fonctionnelles entre différents types de traitements cognitifs (36). Enfin, citons l'apport de Karmiloff-Smith A. (1998) pour qui le développement

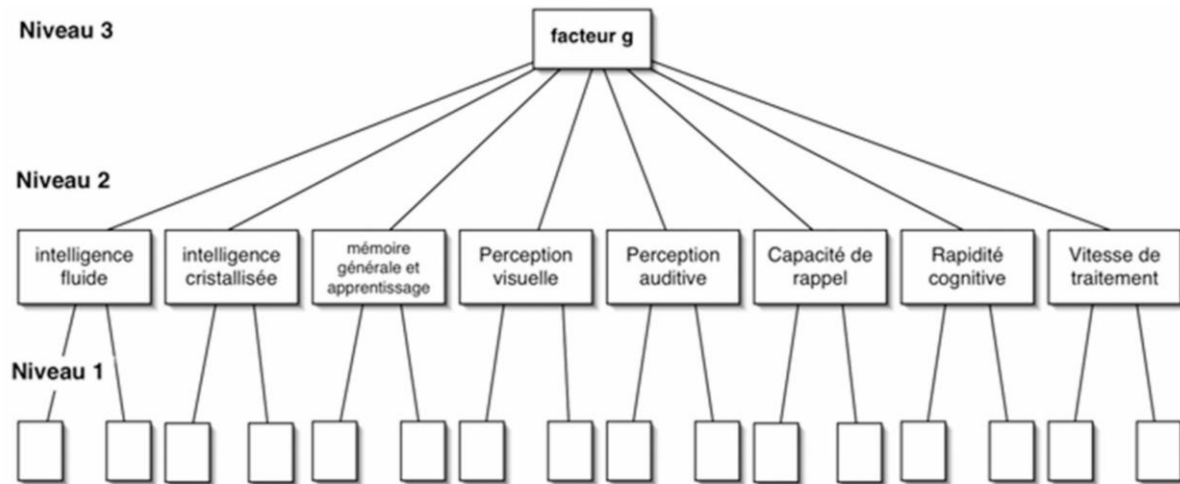
cognitif est façonné par des contraintes biologiques inscrites dans le patrimoine génétique. Ce modèle neuroconstructiviste, situé entre le nativisme et le constructivisme, postule que seul l'équipement perceptif est inné, prédisposé à détecter certaines régularités de l'environnement. Cet équipement demeure cependant latent tant qu'il n'est pas activé par des stimulations appropriées : l'enfant est ainsi naturellement attiré par certains types de stimuli en fonction de son niveau de maturation. En parallèle, les stimuli perçus canalisent le degré d'expression des contraintes biologiques et orientent le développement de certaines spécificités dans certains types de processus cognitifs. Contrairement à l'approche modulaire de Fodor A., où les modules cognitifs sont présents dès la naissance, la spécialisation fonctionnelle (modularisation) est ici progressive et considérée comme le résultat du développement, et non comme son point de départ (37). Issue de la rencontre entre la psychologie du développement cognitif et l'étude du développement neurobiologique, la neuropsychologie développementale cherche à comprendre les mécanismes typiques et atypiques du développement cérébral. Elle offre par ailleurs un cadre théorique structurant ainsi que des outils méthodologiques rigoureux pour l'étude des fonctions cognitives et de leur développement. Dans la suite de ce travail, nous présenterons les fonctions cérébrales explorées en les inscrivant dans une perspective développementale, et en décrivant les principaux modèles et outils utilisés dans le cadre de cette étude.

L'INTELLIGENCE

Bien qu'il n'existe pas de définition unanime, l'intelligence est considérée comme une capacité mentale très générale qui implique, entre autres, la capacité à raisonner, planifier, résoudre des problèmes, penser de manière abstraite, comprendre des idées complexes, apprendre rapidement et tirer des leçons de l'expérience. Il ne s'agit pas simplement d'un apprentissage théorique d'une compétence académique restreinte ou d'une aptitude acquise grâce à des tests. Elle reflète plutôt une capacité plus large et plus profonde à comprendre notre environnement. L'intelligence, ainsi définie, peut être mesurée, et les tests d'intelligence la quantifient de manière efficace (38).

Au début du XXe siècle, Spearman C. observa que les différents tests d'aptitude cognitive étaient corrélés les uns avec les autres. Il émit l'hypothèse de l'existence d'une aptitude commune qu'il nomma le facteur général d'intelligence, ou facteur g, qui interviendrait, à des degrés divers, dans chaque processus cognitif (39). Un peu plus tard, en 1941, Cattell R. a repris la démarche de Spearman C. en effectuant une analyse factorielle dite de second ordre dans la mesure où celle-ci n'est pas réalisée entre les tests, mais entre les facteurs déjà extraits. Il met en évidence deux facteurs qu'il nomme l'intelligence cristallisée (Gc), qui sature principalement les tests verbaux et les tests de connaissance, et l'intelligence fluide (Gf), qui sature des tests de raisonnement où les connaissances requises sont minimales (40). Son disciple, Horn J. a par la suite étendu la théorie en incluant d'autres habiletés basées sur le traitement visuel et auditif, la mémoire, la vitesse de traitement, le temps de réaction, les habiletés quantitatives et les habiletés en lecture et écriture (41). Enfin, en 1993, Carroll J. B. met en évidence une structure factorielle commune à toutes les données des tests d'intelligence qui obtint un consensus à travers le modèle CHC (Cattell-Horn-Carroll). Cette structure hiérarchique se dispose sur trois niveaux : Le premier niveau (Stratum I) est composé de facteurs primaires qui correspondent peu ou prou aux différents subtests des épreuves d'intelligence. Certains sont corrélés entre eux et donnent naissance aux facteurs du 2e niveau. Ces facteurs de second ordre (Stratum II) représentent les grands domaines de l'intelligence (intelligence cristallisée, fluide, etc.) et sont aussi corrélés entre eux, ce qui indique l'existence d'un facteur général d'intelligence représenté par le troisième niveau (Stratum III) (Figure 2) (42).

Figure 2: Modèle CHC (Cattell-Horn-Carroll) de l'intelligence organisé de manière hiérarchique en 3 niveaux (d'après Carroll, 1993). Le niveau 1 correspond aux facteurs primaires, le niveau 2 aux grands domaines de l'intelligence, et le niveau 3 constitue au facteur général (g).



Les processus cérébraux qui sous-tendent l'intelligence sont encore mal compris. Historiquement, la taille du cerveau et plus spécifiquement le quotient d'encéphalisation, défini comme le rapport entre la masse cérébrale observée et la masse cérébrale prédite pour un mammifère, a été utilisée comme indicateur de l'intelligence entre différentes espèces. Plus récemment, le nombre de neurones corticaux, leur métabolisme et la vitesse de conduction ont été considérés comme des facteurs plus étroitement corrélés à l'intelligence (43).

Sur le plan clinique, en 1905, Binet A. et Simon T. publient une première échelle d'intelligence à la demande d'une commission gouvernementale chargée de développer des méthodes de dépistage d'enfants ne pouvant bénéficier du système éducatif normal (44). Cette mesure était composée d'une série de 30 tests, dont la hiérarchie constituait « une échelle métrique d'intelligence » établie en fonction de l'âge de l'enfant. En 1912, Stern W. invente le quotient intellectuel (QI), rapport entre l'âge mental et l'âge chronologique. Ce QI représente une mesure de la vitesse de développement qui reste, le plus souvent, stable malgré l'accroissement de l'âge des sujets. L'entrée des États-Unis dans la Première Guerre mondiale a suscité de nouveaux besoins en matière de mesure de l'intelligence, afin d'évaluer les recrues. Toutefois, étant donné que l'âge mental ne progresse plus après l'adolescence, le calcul du QI apporté par Stern W. ne peut fonctionner avec les adultes. Dans ce contexte, en 1939, Wechsler D. abandonne le calcul d'un quotient et innove en créditant alors chaque test réussi de 1 ou 2 points. L'addition des points obtenus permet de déterminer un score total. Ce score est alors comparé à la moyenne des sujets de la même tranche d'âge pour chaque subtest, ce qui revient

à convertir la note brute en note standardisée. La sommation des notes standard permet d'obtenir le QI en référence à la distribution des scores. Le QI est le rang de classement du sujet parmi les sujets de sa tranche d'âge. Afin de respecter les habitudes des praticiens utilisateurs du QI de Stern W., Wechsler D. fixe la moyenne du QI à 100 et l'écart-type à 15 (en référence à ce que l'on observait déjà dans la Stanford-Binet Intelligence Scale). Les besoins d'identifier et de diagnostiquer la nature des difficultés d'apprentissage des enfants s'accroissent avec la mise en place des systèmes d'éducation spécialisée au cours des années cinquante. L'évaluation de l'intelligence adopta un point de vue davantage centré sur des aspects plus précis du fonctionnement cognitif du sujet. Pendant cette période, des progrès dans les techniques d'analyses factorielles permirent d'évaluer des aptitudes cognitives et d'avancer dans la compréhension de la nature de l'intelligence.

L'évaluation de l'intelligence nécessite donc le recours à des tests psychométriques adaptés et validés. Parmi celles-ci, les tests d'intelligence de Wechsler sont l'une des plus universellement utilisées de nos jours. La quatrième édition de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler pour la période Préscolaire et Primaire (WPPSI-IV), est un instrument clinique d'administration individuelle pour l'évaluation des aptitudes cognitives des jeunes enfants, de 2 ans 6 mois à 7 ans 7 mois. Elle propose une évaluation du fonctionnement intellectuel dans des domaines cognitifs spécifiques au travers d'Indices principaux et d'une note composite qui représente l'aptitude intellectuelle globale, le Quotient Intellectuel Total (QIT) (45). Les preuves de validité de l'échelle de Wechsler, notamment la WPPSI-IV, sont étayées par des corrélations avec d'autres mesures d'aptitudes cognitives récentes telles que la KABC-II (46), la Stanford-Binet Intelligence Scale V (47) ou la Woodcock-Johnson III (48). Les fortes corrélations entre ces échelles indiquent que ces instruments mesurent des construits similaires. Le QI est étroitement lié, probablement plus que tout autre trait humain mesurable, à de nombreux résultats scolaires, professionnels, économiques et sociaux importants. La validité écologique de l'intelligence générale est soutenue par les preuves de sa capacité à prédire la performance dans la réussite et les acquisitions scolaires (49), le travail (50) ainsi que des éléments concernant la santé (51). Ainsi, dans notre société, un QI élevé est un atout dans la vie, car pratiquement toutes les activités requièrent du raisonnement et de la prise de décision. À l'inverse, un faible QI est souvent un désavantage, surtout dans les environnements désorganisés.

LE DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

Chez le jeune enfant, une évaluation modulaire de l'intelligence, telle que proposée par les tests psychométriques classiques, n'est pas appropriée. À cet âge, l'exploration du monde s'effectue de manière globale, à travers l'ensemble des modalités sensorielles et motrices. Les dimensions motrices, cognitives et émotionnelles sont alors étroitement intriquées et se développent en interaction permanente avec l'environnement, qu'il soit matériel ou humain. Cette indissociabilité du corps et de l'esprit constitue le fondement du concept de psychomotricité, lequel renvoie aux relations dynamiques entre motricité, sensorialité, cognition et vie psychique, inscrites dans un contexte émotionnel et relationnel. La psychomotricité se manifeste par l'expression et la régulation des comportements moteurs et psychologiques, à travers le corps. Durant les périodes sensorimotrice et préopératoire du développement de l'intelligence décrites par Piaget J. (1979), l'activité corporelle joue un rôle fondamental dans le développement global de l'enfant (52). Selon sa théorie, l'intelligence sensori-motrice constitue la première forme d'intelligence, fondée sur l'action et l'expérimentation directe avec l'environnement. C'est à partir de cette forme d'intelligence « pratique » que se construisent progressivement les structures cognitives permettant la représentation mentale d'objets, d'actions ou d'événements non présents.

Le développement psychomoteur est ainsi un processus d'évolution interactive entre les fonctions mentales et motrices. Il concerne tant l'évolution des actions corporelles que l'organisation des informations perçues par les sens, en lien avec le corps propre, les objets, l'espace, le temps et le rythme. Ce développement repose sur deux piliers essentiels : la maturation du système nerveux et l'expérience sensorimotrice vécue par l'enfant. C'est de cette interaction que naissent les habiletés psychomotrices, qui traduisent les transformations successives du développement par l'acquisition de nouveaux comportements coordonnés. Une habileté psychomotrice, ou praxie, correspond à un ensemble de mouvements organisés en vue d'un but précis. Elle implique une intention, une programmation gestuelle et une capacité d'ajustement selon le contexte. On distingue généralement deux types d'habiletés psychomotrices : les activités phylogénétiques, communes à tous les êtres humains (comme la marche, la course, la préhension), qui apparaissent naturellement au moment opportun, et les activités ontogénétiques, liées à des contextes culturels ou historiques (comme la pratique d'un sport ou d'un instrument), qui nécessitent un apprentissage explicite ou du moins une exposition répétée et la possibilité d'imiter autrui. Enfin, trois qualités fondamentales, l'économie

attentionnelle, l'efficacité gestuelle et la rentabilité énergétique, caractérisent ces habiletés et structurent les acquisitions qui suivent généralement un ordre similaire chez tous les enfants.

Dès la huitième semaine d'aménorrhée, la motricité spontanée apparaît chez l'embryon, qui se constitue progressivement un répertoire moteur très riche. Celle-ci est liée à l'activité de réseaux neuronaux situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière, elle-même modulée par l'activité de l'encéphale. À la naissance, le nourrisson possède déjà un potentiel moteur qu'il ne peut toutefois pas exprimer pleinement en raison de l'immaturation de son système nerveux central ; ce potentiel peut néanmoins être mis en évidence par l'exploration de la motricité libérée de Grenier (53). Par la suite, la maturation cérébrale va permettre une encéphalisation progressive de la commande motrice, suivant une progression céphalo-caudale (l'enfant contrôle d'abord les muscles du cou, puis du tronc, puis des membres inférieurs) et proximo-distale (l'enfant contrôle d'abord les épaules, puis les bras, les avant-bras, et enfin les mains) : on assiste alors à une disparition des réflexes archaïques et à une amélioration progressive de la coordination. Grâce à un processus d'apprentissage par exploration continue et par expérimentation (essais/erreurs), le nourrisson raffine la spécificité des connexions, ce qui lui permet d'avoir un geste plus précis et plus ajusté aux spécificités de la situation (54). Progressivement, l'enfant développe ses compétences en motricité globale et fine. La motricité globale sollicite plusieurs ou l'ensemble des parties du corps pour le maintien des positions et les déplacements volontaires. Le nourrisson va initialement apprendre les capacités motrices nécessitant des postures droites, avec leurs prétendus avantages pour l'exploration visuelle et l'interaction sociale : la station assise est généralement maintenue entre 6 et 9 mois, et la station debout entre 12 et 18 mois. Bien que l'apprentissage moteur se poursuive tout au long de la vie, il est admis que c'est durant l'enfance que se développent principalement le contrôle postural, la souplesse, la vitesse et la coordination, tandis que l'endurance et la force se constituent majoritairement pendant l'adolescence (55,56). La motricité fine concerne l'acquisition et le contrôle de petits gestes, et nécessite l'intégration des informations visuelles qui permettent un recalibrage des mouvements des membres supérieurs. La progression du développement visuel ainsi que le maintien de la tête alignée avec le tronc facilitent les capacités de saisie du nourrisson dès 3 à 4 mois de vie. Par la suite, l'enfant apprend à adapter les mouvements des bras, des mains et des doigts aux contraintes de la situation. Typiquement, l'échange bimanuelle est présent dès 6 mois, la pince pouce-index vers 9 à 12 mois, la construction d'une tour de 3 cubes vers 18 à 21 mois, la réalisation d'anneaux sécants avec les doigts vers 5 ans, etc. La

maturation lente mais progressive de l'axe corticospinal explique pourquoi il faut de nombreuses années avant que la motricité atteigne une configuration adulte. Cela est particulièrement vrai pour les capacités de manipulation (54).

Durant les premières semaines de vie, l'évaluation neurologique repose principalement sur l'analyse du tonus musculaire actif et passif. Il est établi que les nourrissons présentant un phénotype hypotonique ont tendance à présenter un développement psychomoteur plus faible à l'âge de 2 à 3 ans (57). Chez l'enfant plus âgé, on identifie classiquement sept composantes du développement psychomoteur, qui, bien que distinctes, interagissent constamment : la motricité globale, la motricité fine, le schéma corporel, la latéralité, l'organisation perceptive, l'organisation spatiale, l'organisation temporelle et le sens du rythme. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, étant donné que les activités mentales et motrices restent étroitement liées et évoluent en interdépendance, les compétences psychomotrices sont généralement évaluées de concert avec d'autres compétences sensorielles, cognitives ou comportementales via des échelles développementales (Gesell, Brunet-Lézine, Bayley, McCarthy, Griffith, etc.). Ces échelles permettent d'obtenir un quotient de développement (QD), indicateur du niveau de développement global d'un enfant par rapport à son âge chronologique, ainsi qu'un profil développemental détaillant ses points forts et ses fragilités. Ces outils sont utiles pour repérer précocement les enfants vulnérables, à risque de développer un TND. Néanmoins, bien qu'ils offrent des éléments prédictifs quant aux compétences futures, ces échelles ne permettent pas une analyse fine des fonctions motrices, intellectuelles ou cognitives, telles qu'elles sont évaluées plus tard dans l'enfance (58).

Chez les enfants d'âge scolaire, les habiletés motrices interviennent dans les soins personnels quotidiens, la réussite scolaire et les activités sportives (59). Par conséquent, de faibles performances motrices entraînent souvent une participation réduite aux activités éducatives et une diminution des capacités d'apprentissage, ce qui peut avoir des conséquences néfastes à long terme sur la confiance en soi et la réussite scolaire (60,61). Dans ce contexte, une évaluation neuromotrice visant à détecter un dysfonctionnement neurologique mineur (DNM) a été systématiquement mise en place dans certains pays, dont la Belgique, afin d'identifier le plus tôt possible les enfants à risque de développer des troubles du développement moteur et, plus largement, du neurodéveloppement (62–64). Le DNM est défini comme un dysfonctionnement neurologique, tel qu'une dyskinésie choréiforme, une hypotonie diffuse légère ou une discrète altération de la capacité de manipulation fine, non imputable à une lésion

cérébrale avérée telle qu'une paralysie cérébrale (65). Comme il est largement admis que les performances au début de l'école primaire prédisent en partie la scolarité ultérieure, cette évaluation a généralement lieu avant l'entrée en école primaire. Bien qu'il n'existe pas de consensus en Belgique sur les outils à utiliser pour cette évaluation neuromotrice obligatoire chez les enfants d'âge préscolaire, un protocole standardisé a été spécifiquement développé par l'équipe de Willems G. (66). Celui-ci propose un examen médical complet permettant d'identifier les enfants à risque de développer des troubles moteurs ou des troubles des apprentissages. Une évaluation plus fine des fonctions motrices peut également être réalisée à l'aide d'autres outils, tels que la Batterie d'Évaluation du Mouvement chez l'Enfant (MABC-2), un test standardisé largement utilisé pour évaluer la motricité fine, la maîtrise du ballon et l'équilibre statique et dynamique chez les enfants de 4 à 12 ans (67).

LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES

Les fonctions attentionnelles (FAs) désignent un ensemble de processus cognitifs permettant de sélectionner et de se concentrer sur les stimuli pertinents. Elles facilitent le traitement efficace de l'information en aidant à éviter les distractions, à se focaliser sur des tâches spécifiques et à former des souvenirs durables (68,69). Les FAs sont étroitement liées aux fonctions exécutives (FEs), qui regroupent des processus neurocognitifs de haut niveau, tels que l'inhibition, la mémoire de travail (MT) et la flexibilité cognitive (70). Les FEs sont mobilisées dans les situations nouvelles ou complexes, lorsque les réponses automatisées ou les schémas d'action habituels ne suffisent plus à atteindre les objectifs fixés (71). Les fonctions attentionnelles et exécutives jouent un rôle central dans de nombreux aspects de la vie quotidienne : à l'école, dans les relations interpersonnelles, au travail, ou encore dans la gestion des émotions. Elles sont fondamentales pour le développement cognitif, social et psychologique, et sont associées à la réussite personnelle, scolaire, ainsi qu'à la santé mentale et physique (72–74). Ces fonctions constituent également des piliers essentiels de la régulation comportementale et émotionnelle (75).

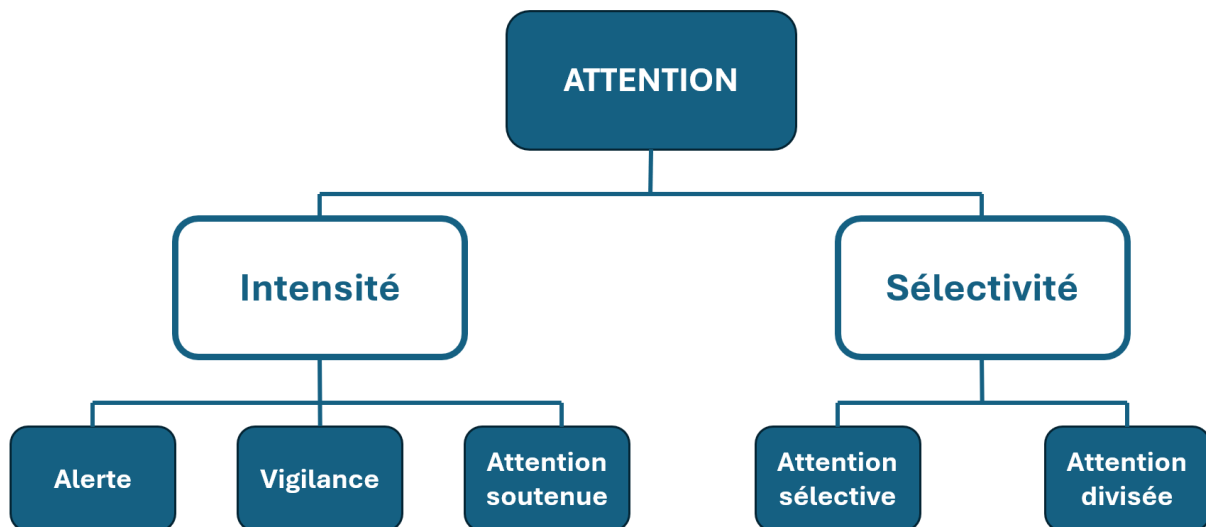
LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES

L'attention peut être définie comme la capacité à se concentrer et à sélectionner les informations pertinentes à un moment et dans un contexte donnés. Elle est souvent comparée à un phare mental permettant au cerveau de se focaliser et de traiter les informations issues du monde extérieur, mais aussi de nos propres pensées. L'attention opère en hiérarchisant les informations en fonction de leur pertinence pour les objectifs en cours, une sélection nécessaire en raison des capacités limitées de traitement du cerveau. Les différentes informations entrent donc en compétition pour accéder aux ressources cognitives, et l'attention oriente cette compétition en faveur des éléments les plus utiles.

L'attention est conceptualisée comme une architecture complexe composée de plusieurs processus, sollicités selon les tâches. En clinique, la taxonomie la plus utilisée est celle de van Zomeren A.H. et Brouwer W.H. (1994) (Figure 3) (68), qui distingue cinq grands types d'attention, répartis selon deux axes principaux : l'intensité et la sélectivité. L'axe de l'intensité concerne la force et la durée de l'attention. Il inclut l'alerte, définie comme un état général de réactivité. Cette alerte peut être tonique, soit un état d'éveil physiologique involontaire fluctuant selon le moment de la journée, ou phasique, soit la capacité à réagir rapidement à un stimulus lorsqu'on est averti de son apparition. L'alerte se mesure par des tâches de temps de réaction

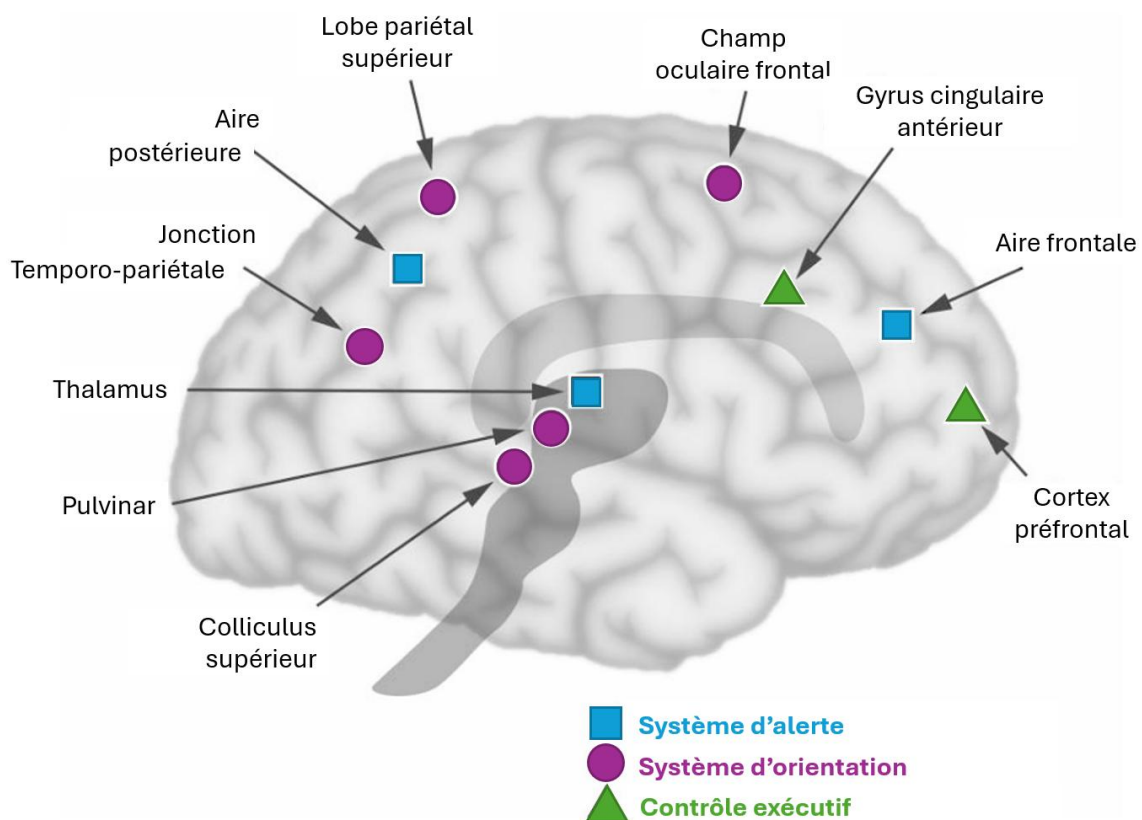
simples ; des temps trop élevés indiquent une diminution de la vitesse de traitement. La vigilance, quant à elle, correspond à la capacité à maintenir l'attention sur de longues périodes avec des stimuli peu fréquents, ses troubles se traduisant par des fluctuations attentionnelles ou des ratés. L'attention soutenue, proche de la vigilance, implique une fréquence élevée de stimuli à traiter en continu et se mesure avec des tâches de durée minimale de 15 minutes. Les déficits dans ce domaine induisent une fatigabilité et une baisse de performance progressive. L'axe de la sélectivité comprend l'attention sélective et l'attention divisée. L'attention sélective désigne la capacité à filtrer les informations pertinentes parmi des distracteurs. Elle repose sur un double mécanisme d'activation des cibles pertinentes et d'inhibition des distracteurs, illustrant l'interaction entre attention et fonctions exécutives. Elle peut être volontaire (endogène) ou déclenchée par l'environnement (exogène), et se mesure avec des tâches où coexistent des cibles et des distracteurs, souvent dans des modalités auditives ou visuelles (68). L'attention divisée est sollicitée lorsque plusieurs tâches doivent être réalisées simultanément. Elle implique une répartition des ressources attentionnelles, moins efficace que dans des tâches simples, et est évaluée par des épreuves en double tâche. À ces deux axes s'ajoute le contrôle attentionnel, qui module l'intensité et la sélectivité via la flexibilité cognitive, soit la capacité à déplacer volontairement les ressources attentionnelles.

Figure 3: Modèle de l'attention de Van Zomeren A.H. et Brouwer W.H. (1994) qui distingue cinq grands types d'attention répartis selon deux axes principaux : l'intensité et la sélectivité.



Sur le plan neuroscientifique, le modèle de Posner M.I. et Petersen S.E. (2012) (76) distingue trois réseaux attentionnels : le système d'alerte impliquant le thalamus ; le système d'orientation, associé à l'attention sélective et sollicitant les régions pariétales via deux sous-réseaux (un réseau dorsal orientant l'attention vers l'extérieur, et un réseau ventral régulant les alternances entre le réseau dorsal et le réseau du mode par défaut, centré sur les pensées internes) ; et enfin, le contrôle exécutif, géré par les aires préfrontales, qui résout les conflits attentionnels en activant les structures liées aux objectifs et en inhibant les distracteurs. Les processus attentionnels nécessitent une coordination entre les cortex frontal et pariétal, ainsi que des structures du tronc cérébral, ce qui en fait l'un des systèmes neuronaux les plus complexes (77) (Figure 4).

Figure 4: Réseaux attentionnels selon le modèle de Posner M.I. et Petersen S.E. (2012) décrivant un système d'alerte impliquant, un système d'orientation et un contrôle exécutif. Figure inspirée de Posner M.I. et al. 2007 (78)



Les études génétiques, en particulier celles menées chez les jumeaux, mettent en évidence une forte héritabilité des troubles attentionnels ($\approx 0,78$) ainsi qu'une grande hétérogénéité des gènes impliqués (79). Les études longitudinales, montrant une stabilité marquée des différences interindividuelles au cours du temps, renforcent également l'hypothèse d'une base génétique solide de ces troubles (80). Ces facteurs génétiques contribuent à un développement cérébral atypique touchant plusieurs régions clés, notamment le réseau cingulo-fronto-pariétal, le striatum et le cervelet, qui interagissent étroitement pour soutenir la cognition, l'attention et les processus de contrôle moteur (81,82). Sur le plan moléculaire, certains gènes affectent le transport et le métabolisme de neurotransmetteurs clés comme la dopamine, la norépinéphrine et l'acétylcholine, qui sont par ailleurs la cible thérapeutique de nombreux médicaments dans le trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) (83,84). Au-delà du facteur génétique, divers facteurs environnementaux augmentent le risque de développer un trouble attentionnel : complications obstétricales, faible poids de naissance ($< 1500\text{g}$), exposition prénatale à des substances tératogènes telles que le tabac et l'alcool, ou à des conditions adverses postnatales (négligence, trauma, etc.). Dans ce cadre, les PEs sont également considérés comme facteurs de risque émergents (85–88). Enfin, une des rares études d'association épigénétique suggère que le génome d'enfant TDAH ayant été exposé à des influences tératogènes lors de la grossesse présente des particularités au niveau de la méthylation, ce qui supporte l'influence de ce processus dans la pathologie (89). Enfin, notons que la prévalence des troubles attentionnels est plus importante chez les garçons que chez les filles. Il a été rapporté que la testostérone pourrait favoriser ce risque en agissant directement sur le développement prénatal des circuits neuronaux dopaminergiques dans le noyau accumbens, le striatum et le cortex préfrontal via leurs effets masculinisants, ou en ralentissant les processus de maturation à ce niveau, rendant les composants dopaminergiques du cerveau vulnérables pendant une période prolongée au cours du développement prénatal (90).

Le développement de l'attention suit un schéma évolutif précis. Une attention réflexe est présente dès la naissance, déclenchée par des stimuli exogènes comme les visages. Chez les nourrissons, les FAs évoluent en trois phases selon le modèle de Courage M.L. et al. (91) : la première (0–8 semaines) se manifeste par un allongement de la fixation et l'émergence de l'alerte ; la deuxième (14–26 semaines) par une réduction des temps de fixation, reflet du désengagement et de la flexibilité attentionnelle via le réseau postérieur ; la troisième (3–6 mois) voit l'amélioration du contrôle attentionnel, grâce aux progrès visuels et au

développement des aires préfrontales. Par la suite, ces fonctions gagnent en endurance, flexibilité et efficacité. L'attention sélective se développe jusqu'au début de l'adolescence. L'attention soutenue suit deux pics rapides (vers 5–6 ans et 8–9 ans) et mûrit également jusqu'à l'adolescence. L'attention divisée, très dépendante des fonctions exécutives, se développe plus tardivement, jusqu'à la fin de l'adolescence (92). Le facteur majeur du développement attentionnel est la maturation des régions préfrontales, qui atteint sa pleine maturité à l'âge adulte. Elle améliore la vitesse de traitement, l'inhibition et la capacité de stockage en mémoire. D'autres facteurs influents sont le développement du langage et de la pensée symbolique, la régulation émotionnelle, et la compréhension des intentions.

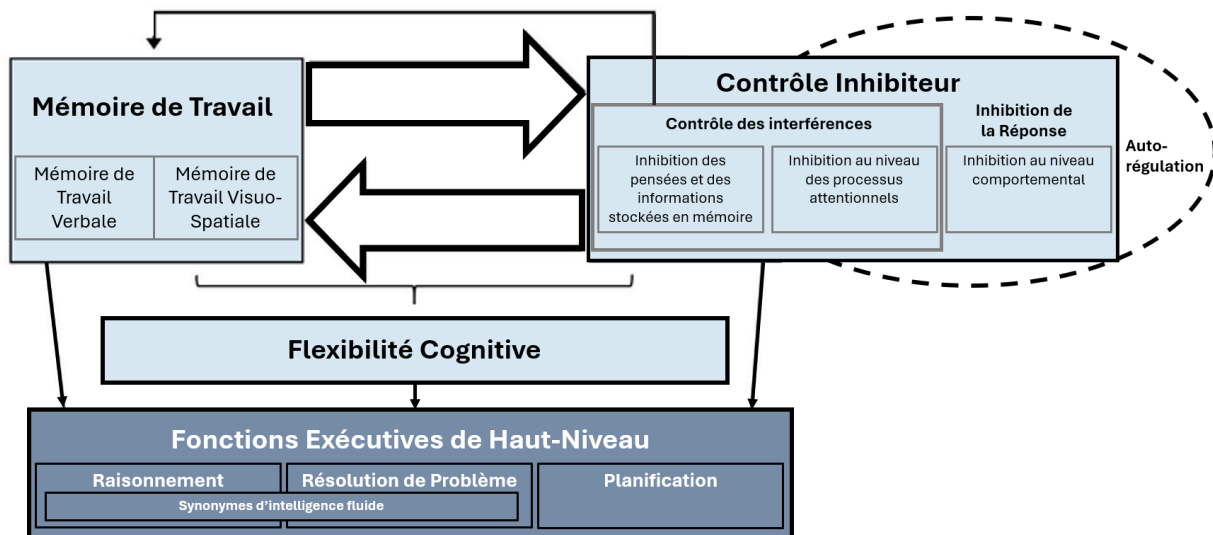
LES FONCTIONS EXÉCUTIVES

Les FE regroupent un ensemble d'habiletés de haut niveau nécessaires à la réalisation d'un comportement dirigé vers un objectif (72). Elles ont pour fonction de faciliter l'adaptation aux situations nouvelles, notamment en régulant le comportement et en facilitant la prise de décision. Les travaux de Stuss D. T. et Benson D. F. (93) décrivent un ensemble de capacités interdépendantes permettant de résoudre intentionnellement un problème, incluant l'anticipation, la sélection des objectifs, la planification, le contrôle et l'utilisation de feedbacks. Leur modèle hiérarchique met en avant des aspects supérieurs de la cognition tels que l'anticipation, le jugement, la conscience de soi et la prise de décision. Les sous-domaines spécifiques incluent l'aptitude à initier un comportement, à inhiber des actions ou des stimuli concurrents, à sélectionner les objectifs pertinents, à organiser et planifier la résolution de problèmes complexes, à faire preuve de flexibilité stratégique, et à évaluer et ajuster son comportement. La mémoire de travail, qui permet de maintenir et manipuler activement des informations pour résoudre des tâches complexes, constitue également un pilier central du fonctionnement exécutif (94). Par ailleurs, les fonctions exécutives ne se limitent pas au contrôle cognitif : elles englobent également la régulation émotionnelle et comportementale.

Le modèle intégratif proposé par Diamond A. (2013) (72) structure le développement des FE chez l'enfant autour de trois compétences fondamentales : la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et la flexibilité cognitive (Figure 5). Le contrôle inhibiteur correspond à la capacité de gérer son attention, ses comportements, ses pensées et ses émotions. La mémoire de travail, verbale et non verbale, permet de stocker et manipuler temporairement des informations et peut être mise en évidence dès les premiers mois de vie (95). La flexibilité cognitive, qui se développe plus tardivement, permet de changer de tâche ou de stratégie et

d'adopter différentes perspectives. Ces fonctions fondamentales permettent l'émergence d'habiletés supérieures comme la planification et la résolution de problèmes, qui englobent la formulation d'hypothèses, l'organisation des idées, la planification d'actions et la mise en œuvre de stratégies pour atteindre un but.

Figure 5: Modèle des fonctions exécutives proposé par Diamond A. (2013) structurant les fonctions exécutives autour de trois compétences fondamentales : la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et la flexibilité cognitive. Figure inspirée de Diamond A. 2013 (72)



Le développement des FE se prolonge durant l'enfance et l'adolescence, en parallèle à la maturation des réseaux frontaux. Le cortex préfrontal, connecté au système limbique, au tronc cérébral, au cortex associatif postérieur et aux aires motrices frontales, joue un rôle central dans la régulation des systèmes cérébraux postérieurs et sous-corticaux (96). Bien que des comportements intentionnels puissent déjà être observés chez le nourrisson et les jeunes enfants à des fins de résolution de problèmes orientés vers un but, ces compétences d'autocontrôle exécutif sont fragiles à cet âge précoce et s'améliorent progressivement (96,97). Certaines variables sociodémographiques sont susceptibles de jouer un rôle déterminant dans le développement des FEs. Parmi celles-ci, le genre de l'enfant a été étudié à plusieurs reprises avec des résultats hétérogènes en faveur des filles (98) ou des garçons (99). Cette diversité serait culture-dépendante et influencée par les sous-domaines étudiés. Le niveau d'éducation parentale a également un effet sur le développement des FEs (98). Enfin, plusieurs études suggèrent une sensibilité particulière des FEs à l'exposition prénatale à certains PE, dont les PCBs (100). La planification, la mémoire de travail, la flexibilité cognitive et surtout l'inhibition semblent particulièrement affectées à mesure que les niveaux d'exposition

augmentent. Une hypothèse physiopathologique met en cause l'altération du développement du cortex préfrontal, appuyée par des données animales montrant une baisse de la dopamine dans cette région chez les rats exposés in utero (101).

Sur le plan de l'évaluation, les FEs peuvent être abordées selon deux dimensions : le versant « froid », lié à des processus logiques sans implication émotionnelle (régions préfrontales dorso-latérales), et le versant « chaud », lié à des situations impliquant émotions et motivation (régions orbitaires et ventro-médianes) (102,103). Le premier concerne des habiletés comme la planification, l'inhibition, la flexibilité mentale et la mémoire de travail, tandis que le second est mobilisé dans la prise de décision émotionnelle et l'autorégulation affective. L'évaluation des FEs demeure complexe pour plusieurs raisons. D'une part, elles résultent de l'activation conjointe et dynamique de multiples réseaux neuronaux, dont la maturation s'effectue progressivement au fil du développement (104). D'autre part, bien que les outils neuropsychologiques visent à explorer distinctement les différents sous-domaines des FEs, reflétant le caractère multidimensionnel de la fonction, ceux-ci sont interdépendants et fonctionnent en étroite corrélation, surtout chez le jeune enfant. D'un point de vue développemental, les études suggèrent que FEs apparaissent initialement comme un construit global ou indifférencié, puis se spécialisent et se différencient au cours du développement de l'enfant (70,105). Enfin, certaines compétences exécutives sont difficilement mesurables dans un cadre standardisé (106), rendant ainsi particulièrement utiles les observations écologiques et les questionnaires comportementaux. Parmi ceux-ci, L'inventaire d'évaluation du comportement des fonctions exécutives (BRIEF) constitue un questionnaire parental validé qui évalue les manifestations des FEs dans la vie quotidienne de l'enfant (103). Il comprend huit sous-échelles regroupées en deux indices : la régulation comportementale (inhibition, flexibilité, contrôle émotionnel) et la métacognition (initiation, mémoire de travail, planification/organisation, organisation du matériel, contrôle). Ces deux indices fournissent un score composite global. La régulation comportementale reflète la capacité à ajuster ses émotions et son comportement, tandis que la métacognition évalue la capacité à gérer des tâches de manière autonome. Les FEs peuvent également être mesurées à l'aide d'épreuves cognitives spécifiques telles que le Stroop Fruits (107) et la tâche Go-NoGo (108), évaluant la flexibilité et l'inhibition. Enfin, certaines batteries intègrent des tests distincts intéressants. C'est ainsi que nous avons choisi d'utiliser l'épreuve Spatial Planning issue de la que la K-ABC-2 (109) pour évaluer la planification dans le cadre de notre étude.

LA MÉMOIRE

Le courant cognitiviste classique regroupe sous le terme de mémoire les processus d'encodage, de stockage et de récupération des informations. En neuropsychologie, la mémoire est conçue non pas comme une entité homogène, mais comme un ensemble de systèmes distincts, bien que fortement interconnectés. Historiquement, le modèle modal d'Atkinson R. et Shiffrin R. (1968) est l'un des plus influents parmi les modèles structuraux de la mémoire. Il distingue trois sous-systèmes : le registre sensoriel, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme (110). Le registre sensoriel conserve brièvement une trace mnésique immédiate des stimuli sensoriels. Une partie de ces informations est transférée vers la mémoire à court terme, caractérisée par une capacité limitée et une durée de rétention de quelques secondes, prolongeable par la répétition mentale. Enfin, la mémoire à long terme assure le stockage durable et le rappel des connaissances et souvenirs accumulés au fil du temps.

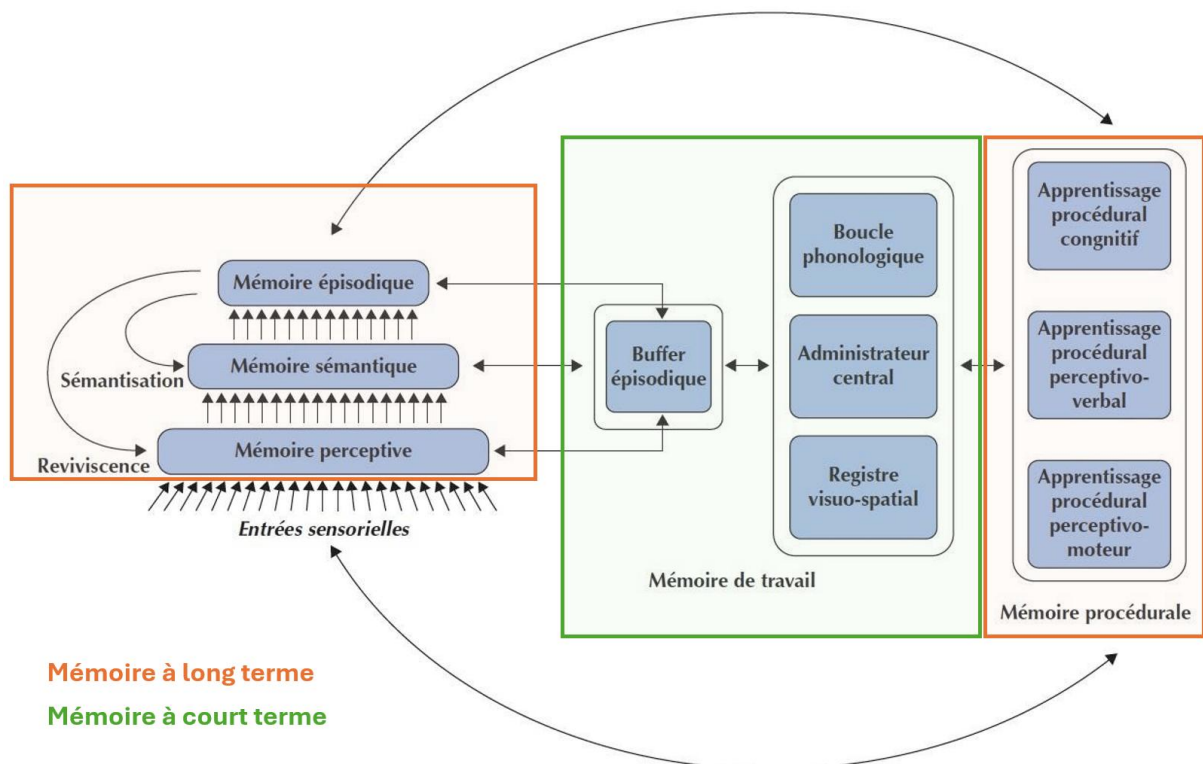
Face aux limites explicatives de ce modèle, notamment pour rendre compte des propriétés dynamiques de la mémoire à court terme, Baddeley A. et ses collègues ont proposé un modèle plus précis de l'organisation des processus de traitement en mémoire de travail, défini comme un système de capacité limitée permettant le stockage temporaire et, surtout, la manipulation des informations nécessaires à la réalisation des tâches cognitives complexes telles que la compréhension, l'apprentissage et le raisonnement (111). La mémoire de travail comprend un module de contrôle exécutif, connu sous le nom de l'administrateur central, qui gère les ressources attentionnelles et supervise deux sous-systèmes auxiliaires de mémoire à court terme : la boucle phonologique, responsable du traitement et du stockage des informations langagières (verbales et auditives), et le calepin visuo-spatial, impliqué dans la manipulation des images mentales (visuelles, spatiales et kinesthésiques). Un quatrième composant, le buffer épisodique, conçu comme un espace de stockage intégré à capacité limitée, regroupe les informations issues des divers systèmes et permet l'interaction avec la mémoire à long terme (112). Sur le plan anatomique, la mémoire de travail sollicite principalement le réseau fronto-pariétal, le cortex cingulaire antérieur ainsi que le cortex pariétal, bien que des études récentes suggèrent également l'implication du mésencéphale et du cervelet (113). Elle est également en lien avec de nombreuses fonctions cognitives telles que les représentations lexico-sémantiques du langage, le contrôle attentionnel et les fonctions exécutives (114–117). Par ailleurs, elle s'avère déficitaire dans de nombreux troubles mentaux, développementaux ou neurologiques (113). Diverses tâches neuropsychologiques ont été développées pour évaluer les capacités de

mémoire de travail verbale et visuo-spatiale. Elles incluent des tâches de stockage (ex. : empan de chiffres, répétition de non-mots, tâche de Corsi) ainsi que de manipulation (ex. : empan de chiffres à rebours, empan alphabétique, empan catégoriel).

La mémoire à long terme a, quant à elle, été subdivisée en quatre systèmes distincts : le système de représentation perceptive, la mémoire sémantique, la mémoire épisodique et la mémoire procédurale. Le modèle SPI (Sériel, Parallèle, Indépendant) de Tulving E. (118) postule une organisation hiérarchique de ces fonctions. L'encodage s'effectue de manière sérielle, chaque système dépendant du précédent pour l'enregistrement des informations. Le stockage s'opère en parallèle dans les différents systèmes, tandis que la récupération est indépendante d'un système à l'autre. La mémoire perceptive conserve les afférences sensorielles. La mémoire sémantique se rapporte aux connaissances générales sur le monde, tandis que la mémoire épisodique encode, stocke et permet la récupération des souvenirs d'événements vécus, situés dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition. La récupération repose sur une perspective constructiviste dans laquelle l'indice de rappel se combine à la trace pour former l'expérience consciente du souvenir (119). Sur le plan neuroanatomique, la mémoire sémantique serait dépendante des régions corticales périhippocampiques, tandis que la mémoire épisodique implique l'hippocampe et les lobes frontaux (120). Chez l'humain, la neurogenèse hippocampique débute entre les semaines 16 et 18 de gestation et le développement volumétrique de l'hippocampe se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans (121). Anatomiquement, l'hippocampe comprend la corne d'Ammon, le gyrus denté et le subiculum. Sur le plan fonctionnel, la région antérieure de l'hippocampe serait impliquée dans l'encodage et le rappel flexible des représentations, tandis que sa portion postérieure contribuerait davantage à la formation de représentations perceptives détaillées. En outre, l'hippocampe dorsal est principalement associé à la mémoire déclarative, tandis que l'hippocampe ventral semble davantage impliqué dans les réponses émotionnelles (122). Ces différentes subdivisions s'intègrent dans des réseaux neuronaux qui reposent essentiellement sur la transmission cholinergique. Ce système, étroitement lié aux fonctions cognitives, connaît une phase de développement rapide durant le troisième trimestre de la grossesse ainsi que dans les deux premières années de vie (123). Par ailleurs, le développement embryonnaire de l'hippocampe est également modulé par le système endocrinien, en particulier par les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes sexuels. Leurs récepteurs y sont exprimés précocement, dès la 8e semaine de grossesse et la 15e respectivement, et leur activation influence des processus clés tels que la

prolifération cellulaire, la morphogenèse dendritique et la synaptogenèse (124,125). Enfin, la mémoire procédurale concerne l'acquisition, le stockage et l'exécution automatique d'habiletés, souvent difficilement verbalisables. Elle repose sur un apprentissage par répétition et met en jeu plusieurs circuits cérébraux, dont les noyaux de la base (126) et le cervelet (127). Tous ces éléments sont intégrés dans le Modèle NéoStructural InterSystémique (MNESIS) proposé par Eustache F., Viard A. et Desgranges B. (128) (Figure 6).

Figure 6: Modèle NéoStructural InterSystémique (MNESIS) proposé par Eustache F., Viard A. et Desgranges B. qui intègre les éléments de la mémoire à court et à long terme. Figure inspirée de Eustache F. et al. 2016 (128).



Longtemps, les études sur le développement mnésique de l'enfant se sont focalisées sur la mémoire épisodique chez des enfants relativement âgés. Toutefois, des recherches plus récentes montrent que, dès le plus jeune âge, des compétences de reconnaissance et de mémoire associative ou procédurale peuvent être observées (129–131). La mémoire épisodique, au sens strict, connaît un développement significatif entre 4 et 7 ans, les souvenirs de nature épisodique demeurant fragiles et instables avant cet âge (132,133), tandis que l'apprentissage procédural apparaît dès les premiers mois de vie et se renforce au fil du développement (134). Les composantes de la mémoire de travail sont également présentes précocement, bien que l'organisation complète décrite par Baddeley ne se stabilise qu'à partir de 6 ans (112).

L'amélioration des fonctions mnésiques est en lien avec la maturation cérébrale, notamment celle de l'hippocampe qui présente une maturation relativement tardive (135).

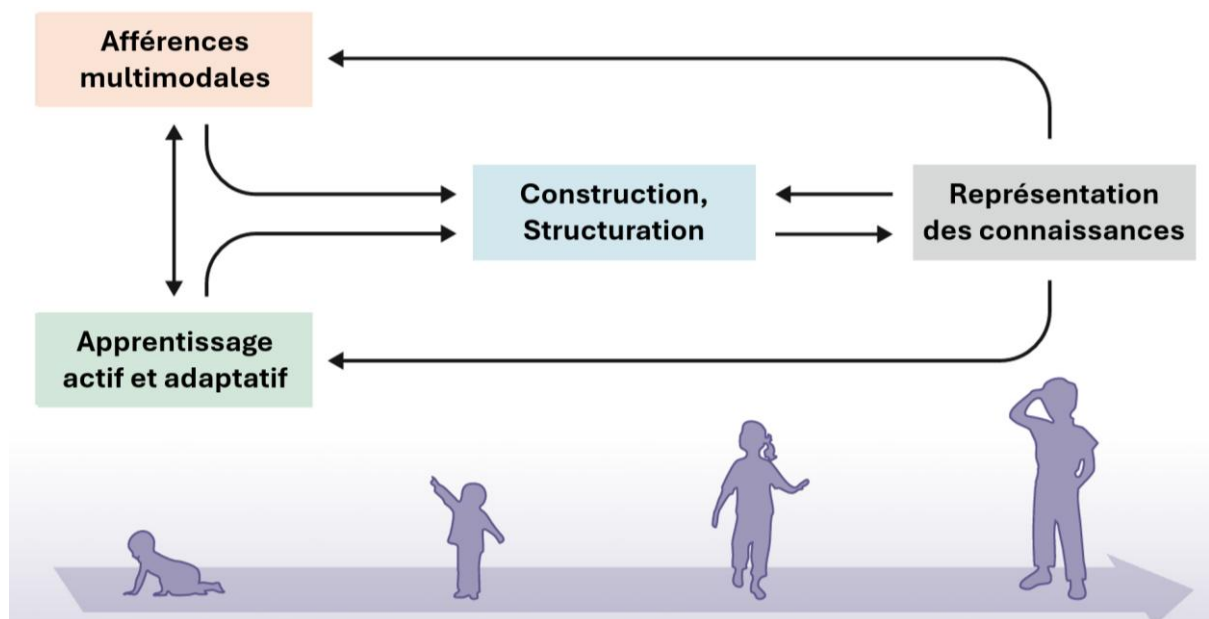
Concernant l'évaluation, un écart persiste entre l'avancée théorique et les outils cliniques disponibles. La mémoire épisodique est le plus souvent explorée par des tâches explicites de rappel ou de reconnaissance. Le rappel libre fait appel à des processus stratégiques de récupération, tandis que la reconnaissance engage à la fois la détection de familiarité et le rappel du contexte d'encodage (136). Toutefois, de nombreux tests utilisés chez l'enfant sont anciens, peu normés ou culturellement biaisés (ex. : Figure de Rey, Batterie d'Efficience Mnésique, NEPSY-II). Bien que l'épreuve des Histoires de la Children Memory Scale (CMS) ait été simplement traduite sans adaptation culturelle, elle fournit une évaluation complète de la mémoire chez les enfants et adolescents de 5 à 16 ans en mesurant les fonctions mnésiques auditives/verbales, visuelles/non verbales et l'attention/concentration (137). Elle permet d'évaluer l'apprentissage immédiat, le rappel différé et la reconnaissance. Dans le cadre de notre étude, seuls les subtests Histoires et Nombres ont été administrés : le premier évalue la mémoire verbale à court et long terme, et le second, la mémoire de travail verbale via la boucle phonologique.

LE LANGAGE

Au cours des dernières décennies, l'étude du développement du langage chez l'enfant a connu une progression remarquable (138). Historiquement, deux grandes orientations théoriques étaient identifiées : l'innéisme et le générativisme. Selon l'approche behavioriste de Skinner B.F. (1957), l'acquisition du langage est assimilée à un comportement parmi d'autres, modelé par les renforcements de l'environnement et les expériences vécues. À l'inverse, la théorie générativiste, introduite par Chomsky N. (1959), défend l'idée que l'être humain possède une grammaire universelle innée, c'est-à-dire un ensemble de principes et de contraintes guidant la construction de la grammaire propre à chaque langue. Ces deux courants abordent différemment, et parfois de manière complémentaire, le rôle respectif des facteurs biologiques et de l'environnement dans l'acquisition du langage, ainsi que la nature des mécanismes impliqués dans ce processus. Depuis cette vision dichotomique, d'autres perspectives théoriques ont vu le jour, visant à mieux articuler les influences biologiques et expérientielles. Selon l'approche constructiviste, décrite historiquement par Piaget J. (1979) et affinée plus récemment dans les théories contemporaines de l'acquisition du langage (139), les enfants construisent activement des systèmes symboliques complexes, tels que le langage, à partir de l'interaction continue entre des informations ascendantes issues de l'environnement multimodal et des informations descendantes provenant de l'état actuel de leurs connaissances. Les représentations linguistiques émergent ainsi de mécanismes d'apprentissage contraints, orientés vers la construction de structures qui permettent à la fois d'intégrer les nouvelles informations issues de l'input aux connaissances existantes, et d'ajuster ces connaissances en fonction de l'expérience; l'apprentissage repose dès lors sur un processus dynamique où l'information circule dans le système selon des boucles de rétroaction et d'anticipation qui, au fil du développement, soutiennent l'émergence de représentations linguistiques de plus en plus complexes. Ainsi, le système linguistique est de plus en plus envisagé comme un système complexe et interactif, dont l'acquisition est étroitement liée au développement d'autres compétences non langagières (tels que le développement moteur, la MT et les FEs (140,141)) (Figure 7), nous renvoyant à l'hypothèse néoconstructiviste. Un intérêt croissant s'est également porté sur les dimensions sociales et interactionnelles de l'apprentissage du langage. Ainsi, de nombreuses approches actuelles soulignent l'interdépendance entre facteurs internes, cognitifs ou spécifiques au traitement langagier, des facteurs externes tels que l'apport des échanges avec son environnement social, et des éléments à l'interface entre les deux tels que la

capacité à se saisir des éléments saillants et fréquents dans l'environnement linguistique. Tous ces éléments jouant un rôle déterminant à différentes étapes de son développement (142).

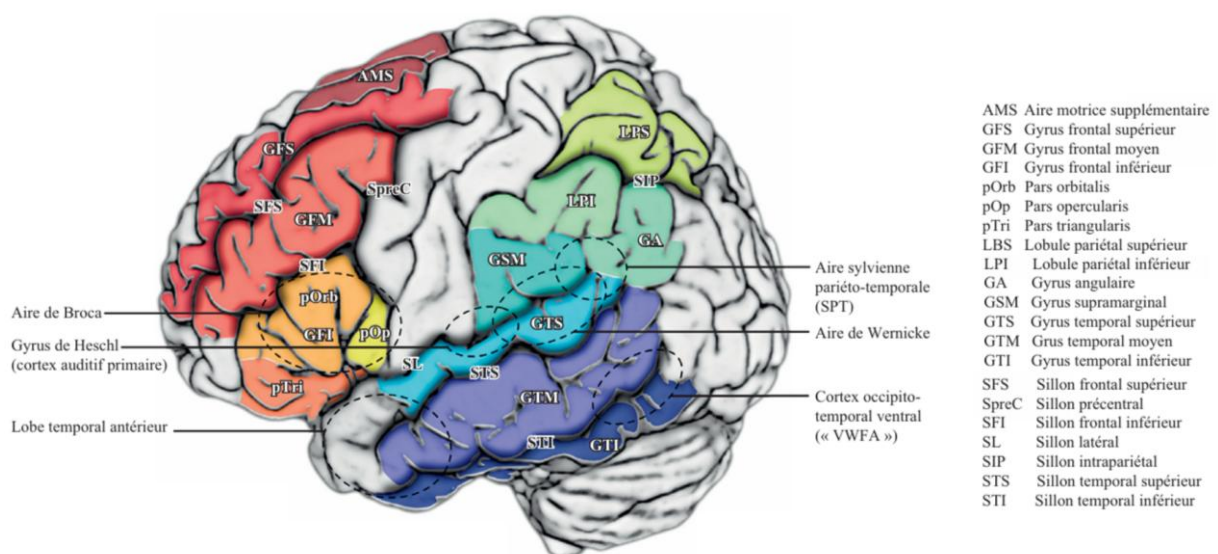
Figure 7: Processus d'acquisition du langage. Les informations reçues par l'enfant lors de son apprentissage actif au sein de l'environnement multimodal sont intégrées à ses mécanismes de structuration (apprentissage et traitement), qui construisent des représentations des connaissances. De nouvelles représentations sont construites itérativement à partir de représentations antérieures plus simples, via des boucles de rétroaction au fil du développement. Ainsi, les connaissances de l'enfant au moment de l'apprentissage influencent dynamiquement la nature des informations multimodales, son adaptation à son environnement d'apprentissage et la construction de nouvelles représentations linguistiques. Figure inspirée de Rowland C. et al. 2026 (139)



En 1861, Broca P. identifie une zone localisée dans la partie inférieure de la troisième circonvolution frontale de l'hémisphère gauche, responsable de la production du langage oral. Dix ans plus tard, Wernicke C. met en évidence une autre région, dans le lobe temporal gauche, impliquée dans la compréhension du langage. Depuis, l'avancée des techniques d'imagerie a permis de préciser l'organisation anatomique des systèmes et sous-systèmes langagiers, ainsi que la dynamique de leur activité lors de tâches linguistiques (143). Lors de l'écoute de la parole, le signal auditif chemine depuis le tronc cérébral jusqu'aux corps genouillés médians du thalamus, puis vers le cortex auditif primaire situé dans le gyrus de Heschl, au sein de la scissure de Sylvius. Le traitement du langage montre une forte latéralisation hémisphérique gauche, plus marquée que pour d'autres sons complexes tels que la musique. D'après Wise R.J. et al., deux voies principales assurent le traitement auditif du langage (144) : une voie ventrale antérieure, impliquée dans l'identification des sons de la parole, qui engage le gyrus temporal supérieur antérieur et le sillon temporal supérieur, et une voie dorsale postérieure, incluant l'aire

de Wernicke, le planum temporale et le gyrus supramarginal gauche. Cette dernière segmente les informations en unités phonologiques, les traite en mémoire phonologique à court terme, et s'active face aux mots nouveaux ou rares. Les tâches de compréhension sémantique sollicitent le cortex temporal inférieur et postérieur, le gyrus angulaire, ainsi que les régions frontales associatives. Le gyrus temporal inférieur postérieur contribuerait à la catégorisation conceptuelle, tandis que les lobes temporaux antérieurs jouent un rôle clé dans le traitement sémantique. L'organisation syntaxique, essentielle à la production et à la compréhension des phrases, implique l'opercule rolandique antérieur gauche pour la production, et le gyrus temporal moyen gauche et le gyrus frontal inférieur gauche pour la compréhension et l'intégration syntaxique. Le traitement sémantique des métaphores sollicite bilatéralement le gyrus frontal inférieur, le gyrus angulaire gauche, le cortex cingulaire antérieur et les régions préfrontales. Le sillon temporal supérieur droit serait impliqué dans l'interprétation des intentions du locuteur. La production orale du langage comporte plusieurs étapes, du message conceptuel jusqu'à l'articulation. La recherche lexicale mobilise le gyrus frontal moyen, le gyrus frontal inférieur gauche incluant l'aire de Broca, et le sillon frontal inférieur. L'exécution motrice engage bilatéralement les cortex moteur et prémoteur, l'aire motrice supplémentaire, le gyrus temporal supérieur, le cervelet, l'insula antérieure, le cortex temporo-pariétal gauche et le putamen gauche (Figure 8).

Figure 8: Localisation anatomique des principales régions de l'hémisphère gauche impliquées dans les fonctions du langage. Les zones bleues-vertes sont responsables du versant réceptif comprenant l'aire de Wernicke, tandis que les zones jaunes-rouges comprenant l'aire de Broca sont utilisées pour la fonction expressive. Figure issue de Planton S. et al. 2013 (143)



Sur le plan fonctionnel, l'enfant présente dès les premiers stades de la vie des prédispositions qui facilitent le développement du langage. On reconnaît notamment les prérequis formels qui reposent sur des mécanismes statistiques d'apprentissage permettant au nourrisson de traiter les indices acoustiques des langues, puis de développer les représentations de sa langue maternelle à partir de la prosodie. Ainsi, dès le troisième trimestre de la grossesse, le fœtus perçoit déjà les voyelles et les rythmes prosodiques de la langue (145,146). À la naissance, les nourrissons sont sensibles à l'ensemble des langues, mais manifestent une préférence pour celle entendue in utero, acquise par imprégnation auditive prénatale (147,148). Au fil des mois, ils perdent la capacité à distinguer les sons absents de leur environnement linguistique, renforçant leur efficacité à discriminer les sons pertinents pour leur propre langue (149). Après 6 mois, l'enfant commence à analyser le flux de parole en unités plus petites. Vers 7 mois et demi, il est capable de segmenter les mots. Dès 12 mois, il maîtrise certaines règles d'ordre des mots et les applique de manière généralisée, son vocabulaire réceptif varie alors de 25 à 200 mots (150). Sur le plan de la production, les premiers indices apparaissent dès le stade de la phonation, vers 2 mois. Aux alentours de 8 mois, grâce notamment à la maturation des compétences oro-motrices, le babillage se met en place et évolue progressivement vers la production des premiers mots, en moyenne autour du premier anniversaire. Entre 18 mois et 3-4 ans, on observe une « explosion lexicale » influencée par l'environnement linguistique mais aussi par des facteurs endogènes, tels que le développement des capacités mnésiques et de catégorisation (151). Ce premier lexique se construit d'abord dans les interactions sociales avant d'être enrichi par des apprentissages plus formels, au sein de la famille et de l'école. Si les écarts interindividuels peuvent être importants dans les premières années, ils tendent à s'atténuer dès l'âge de 3 ans (150). L'acquisition de la morphologie et de la syntaxe repose sur l'exposition répétée aux structures de la langue parlée. L'enfant en extrait les règles implicites selon la fréquence des formes rencontrées. Entre 15 et 24 mois, il associe généralement 2 mots ; à partir de 2 ans et demi, il produit des phrases de 3 mots ou plus, intégrant des éléments syntaxiques tels que la négation ou le pluriel. L'intégration syntaxique se poursuit jusqu'à l'âge de 7 ans, accompagnée d'un allongement progressif des énoncés. Sur le plan pragmatique, l'enfant s'engage très tôt dans des routines interactives et des synchronies relationnelles, constituant des prérequis sociocognitifs essentiels au développement de la communication verbale et non verbale (152,153). Dès les premières semaines, il manifeste ses compétences socio-communicatives par le regard, les mimiques, le sourire ou la posture. Vers 7 mois et demi, il est capable de segmenter les mots tout en portant une attention accrue aux indices sociaux,

participant activement à des situations d'attention conjointe. À 12 mois, il s'implique davantage dans la coordination sociale. Les compétences pragmatiques (intentionnalité, gestion de l'échange, adaptation au contexte, organisation du discours) se développent ensuite de manière continue, leur progression restant difficile à modéliser car influencée par de nombreux facteurs tels que le style relationnel, la personnalité, le niveau de langage, les capacités de raisonnement ou l'accès à la théorie de l'esprit (154). Enfin, le développement du langage oral est également un prédicteur majeur du langage écrit dont il représente l'une des bases fondamentales (155).

Le développement langagier résulte d'une interaction complexe entre la biologie et l'expérience. L'importante héritabilité des troubles du langage souligne le poids de la génétique (156). Par ailleurs, le développement langagier pendant les premières années de vie varie fortement selon les individus. Cette variabilité souligne le rôle crucial des périodes prénatales tardives et postnatales précoces. Toute atteinte neurologique pendant cette phase critique peut entraîner des conséquences durables sur les capacités langagières. Parmi les facteurs biologiques influençant ce développement figurent l'âge gestationnel, le poids à la naissance, le sexe, ainsi que les antécédents familiaux (157). L'environnement joue également un rôle fondamental : l'acquisition du langage repose sur une exposition linguistique riche et répétée (158). Ainsi, le niveau socio-économique, et notamment le niveau d'éducation maternel, impacte significativement le développement langagier (159). De nombreuses études ont également mis en évidence les effets néfastes d'une exposition prénatale et postnatale précoce à certains toxiques (agents anesthésiques, plomb, méthylmercure, biphényles polychlorés) sur l'acquisition du langage (160).

Le développement du langage oral constitue un socle fondamental pour les apprentissages scolaires, en particulier pour l'acquisition du langage écrit. Les altérations des composantes phonologique, lexicale et morphosyntaxique entraînent des conséquences spécifiques mais étroitement interconnectées sur les trajectoires développementales et académiques de l'enfant. Les compétences phonologiques sont considérées comme les prédicteurs les plus robustes de l'apprentissage de la lecture. Un trouble phonologique précoce altère la capacité de l'enfant à percevoir, segmenter et manipuler les unités sonores du langage, compromettant ainsi l'acquisition du principe alphabétique et la mise en place des correspondances graphème-phonème. Ces difficultés se traduisent généralement par un retard ou un trouble du décodage, caractéristique des tableaux de dyslexie développementale. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle central de la conscience phonologique dans

l'apprentissage de la lecture (161). Les compétences lexicales jouent, quant à elles, un rôle déterminant dans la compréhension orale et écrite. Un vocabulaire limité ou un accès lexical inefficace entraîne une surcharge cognitive lors du traitement du langage, limitant la capacité de l'enfant à construire une représentation cohérente des énoncés ou des textes. Ces difficultés affectent non seulement la compréhension en lecture, mais également l'ensemble des apprentissages scolaires nécessitant l'accès au sens, comme la compréhension des consignes ou l'acquisition de connaissances dans les différentes disciplines (162). Les compétences morphosyntaxiques sont essentielles pour la structuration du langage et la compréhension des relations entre les éléments d'un énoncé. Un trouble dans ce domaine se manifeste par des difficultés à comprendre et produire des phrases grammaticalement complexes, ce qui impacte directement la compréhension en lecture, notamment pour les textes plus élaborés. En production écrite, ces difficultés se traduisent par des erreurs grammaticales persistantes et une organisation syntaxique déficiente (36). Enfin, le développement du langage est par ailleurs dépendant de l'évolution d'autres fonctions cognitives telles que les interactions sociales, l'intelligence, la mémoire et les fonctions exécutives (163). Par exemple, la mémoire sémantique, qui dépend essentiellement du lobe temporal, est essentielle à la constitution des réseaux lexico-sémantiques qui permettent de stocker et d'accéder au sens des mots, tandis que la mémoire procédurale, qui fait appel au striatum, est nécessaire à l'apprentissage phonologique et grammatical (164). Le langage est un aspect crucial du développement global de l'enfant (153,165). Une altération de celui-ci peut avoir des conséquences considérables, notamment sur la réussite scolaire et l'intégration socio-professionnelle (166,167). Le pronostic est moins favorable chez les enfants présentant un retard à la fois expressif et réceptif, comparativement à ceux présentant uniquement un retard expressif (168). La méta-analyse de Fisher E. indique que la compréhension est le prédicteur le plus puissant du niveau de langage à 4 ans, devant la taille du vocabulaire expressif et le statut socio-économique (169).

Au cours des deux premières années de vie, l'évaluation du langage repose principalement sur l'appréciation des compétences lexicales via des questionnaires parentaux tels que l'Inventaire Français du Développement Communicatif ou l'échelle du Développement du Langage de Production en Français. Chez les enfants plus âgés, de nombreux outils permettent d'explorer les différentes dimensions du langage (phonologie, sémantique, morphosyntaxe, pragmatique et discours), tant sur le versant réceptif qu'expressif (165). Parmi ceux-ci, les batteries N-EEL (Nouvelles Épreuves pour l'Examen du Langage) (170), EVALO

(Évaluation du Langage Oral) (171) et ELO (Évaluation du Langage Oral) (172) sont validées et utilisées pour l'évaluation du langage chez les enfants francophones de troisième maternelle. Enfin, il n'existe pas, à ce jour, de test validé permettant d'évaluer le langage écrit chez les enfants de cet âge. Il est toutefois possible de se focaliser sur certains prérequis, en particulier la conscience phonologique, compétence essentielle pour effectuer correctement les conversions graphème-phonème. Plusieurs études confirment d'ailleurs le caractère prédictif des mesures de conscience phonologique réalisées en maternelle sur les performances ultérieures en lecture, notamment durant la première année de l'enseignement primaire (173).

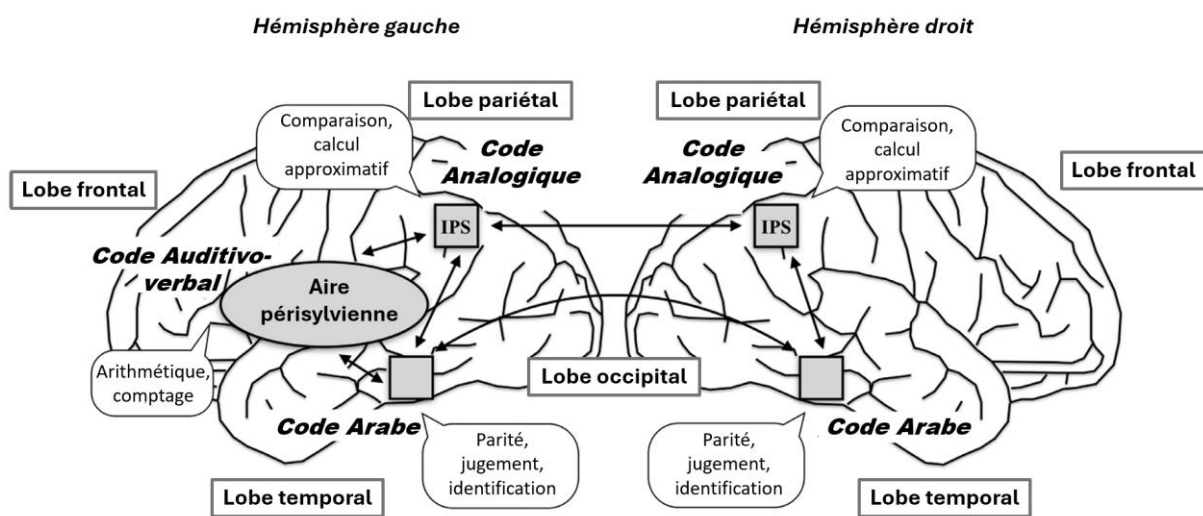
LA COGNITION NUMÉRIQUE

La cognition numérique désigne l'étude des opérations mentales impliquées dans le traitement des nombres et la réalisation d'opérations numériques. Il s'agit d'une compétence complexe qui repose sur l'intégration de multiples habiletés étroitement intriquées, se construisant de manière progressive et hiérarchique, les apprentissages précoces constituant le socle des acquisitions ultérieures. Ainsi, un déficit affectant des processus de bas niveau peut entraîner des répercussions en cascade sur l'ensemble des apprentissages mathématiques ultérieurs. À l'instar du langage, la recherche consacrée à la cognition numérique connaît un essor important depuis les années 1980. Dans cette section seront présentés les principaux concepts théoriques relatifs au développement de la cognition numérique tels qu'ils sont évalués dans le cadre de la présente thèse.

Dans la perspective piagétienne (1967), le raisonnement logico-mathématique désignait initialement l'ensemble des opérations mentales permettant à l'enfant de manipuler des quantités discrètes à travers des tâches telles que la classification, la sériation, l'inclusion ou encore la conservation du nombre (174). Selon Piaget J., ces opérations deviennent accessibles au stade des opérations concrètes, aux alentours de l'âge de 7 ans, et constituent le socle de la pensée abstraite à partir duquel l'enfant élabore progressivement les concepts numériques. À partir des années 1980, ce modèle a toutefois été remis en question, notamment à la lumière d'observations réalisées chez les nourrissons. De nombreuses études ont alors montré que le bébé est capable de discriminer les numérosités de grands ensembles et même d'effectuer des additions et des soustractions simples sur de petites collections d'éléments (175). Ces travaux ont contribué à démontrer que l'enfant naît avec une forme primitive de représentation des quantités. C'est sur la base de cette représentation précoce que les symboles numériques, qu'ils soient verbaux ou arabes, acquièrent progressivement leur signification. Cette représentation analogique des quantités constitue l'une des trois composantes fondamentales du modèle du Triple Code proposé par Dehaene S. et Cohen L. en 1995 (176). Issu de travaux menés auprès de patients cérébrolésés (177), ce modèle postule l'existence de trois systèmes de représentation à l'origine des compétences arithmétiques : un système de représentation visuelle permettant le traitement des symboles numériques écrits (chiffres arabes), un système verbal sous-tendant les aspects langagiers des traitements numériques, comme la récupération des faits arithmétiques en mémoire (tables d'addition et de multiplication), et un système analogique par lequel les nombres sont représentés de manière non symbolique (Figure 9). Chaque tâche numérique peut

mobiliser un ou plusieurs de ces composantes, des procédures de transcoding assurant le passage de l'un à l'autre. Si ce modèle met en évidence l'existence de systèmes cognitifs spécifiquement dédiés au traitement numérique, il est aujourd'hui admis que les apprentissages mathématiques reposent également sur l'interaction de nombreuses autres fonctions cognitives. Celles-ci incluent notamment le langage, le raisonnement visuo-spatial, la vitesse de traitement, les capacités de déduction et de raisonnement transitif, la MT ainsi que les FEs (178).

Figure 9: Vue externe de l'implémentation neuroanatomique du modèle du triple code, basée sur les travaux de Dehaene S. et Cohen L. (1995). Les flèches illustrent la diffusion de l'information entre les différents codes et d'un hémisphère à l'autre, plutôt que le réseau réel de fibres neuronales. IPS = Sillons intrapariétaux. Figure inspirée de Faye A. et al. 2019 (179)



Sur le plan anatomique, chaque type de représentation du Triple Code peut être associé à des structures cérébrales spécifiques (179). La représentation des quantités numériques du code analogique implique les régions pariétales des deux hémisphères. Pour le système verbal, les gyrus angulaire et temporal moyen gauches interviennent dans l'identification et la compréhension des chiffres arabes via une connexion avec la mémoire à long terme. Le lien entre compétences phonologiques et faits arithmétiques a été clairement établi dans la littérature. Plus précisément, les faits arithmétiques pourraient être stockés sous une forme phonologique, en raison de leur apprentissage par cœur durant l'enfance. Ainsi, chez les enfants, de faibles compétences phonologiques pourraient expliquer les difficultés de récupération des faits arithmétiques (180). Les régions occipito-temporales gauche et droite sont essentielles pour le code arabe du système visuel. De plus, des études de neuroimagerie ont également montré une activation bilatérale des aires motrices et prémotrices, quelle que soit la condition expérimentale. Compte tenu de l'importance de ces aires dans les mouvements des

maines et des doigts, cette activation pourrait notamment refléter les stratégies de comptage sur les doigts développées durant l'enfance et l'influence des gnosies digitales dans les apprentissages des mathématiques (181).

Sur le plan fonctionnel, la représentation analogique des quantités serait présente dès la naissance. Les quantités seraient représentées mentalement sous forme d'une ligne numérique mentale orientée, permettant notamment l'estimation ou la comparaison de quantités (182). Aux alentours de 2-3 ans, l'enfant entre dans l'univers symbolique des nombres par l'acquisition des premiers mots-nombres oraux. Progressivement, il pourra réciter ces nombres selon l'ordre conventionnel (183). La maîtrise de la chaîne numérique verbale va permettre le dénombrement de collections afin de déterminer de manière précise leur cardinal. Dès 5-6 ans, il se familiarise avec les nombres arabes et apprend à établir des correspondances entre ce code écrit et le code verbal. Pour la grande majorité des enfants, le système numérique arabe et le transcodage sont maîtrisés vers l'âge de 9 ans. Les activités de dénombrement soutiennent l'entrée dans l'arithmétique et seront également utilisées spontanément par les jeunes enfants pour résoudre des opérations arithmétiques simples. Progressivement, l'enfant va encoder en mémoire à long terme la réponse à des calculs, comme les doubles en addition et les tables de multiplication durant la scolarité primaire. À partir de ces faits arithmétiques mémorisés, de nouvelles stratégies de décomposition pourront apparaître pour résoudre des problèmes de plus en plus complexes. Par la suite, l'enfant ira de plus en plus loin dans la découverte des nombres, des opérations et des algorithmes. Il devra également découvrir les notions de mesure, de poids, ainsi que les conversions d'un système métrique à un autre, etc.

Le développement des compétences arithmétiques repose à la fois sur un enseignement structuré et sur la qualité des stimulations offertes par l'environnement. Des travaux de recherche ont notamment mis en évidence une corrélation entre les capacités numériques des enfants et certaines caractéristiques de leur milieu familial (184). Par ailleurs, l'identification de différents syndromes associés à des difficultés d'apprentissage en mathématiques (185,186), ainsi que la mise en évidence d'une héritabilité de la dyscalculie (187), suggèrent qu'une composante génétique pourrait contribuer à ce trouble. Enfin, une exposition précoce à certains agents neurotoxiques, dont des PEs, a également été identifiée comme un facteur de risque pouvant affecter le développement des apprentissages scolaires, y compris dans le domaine des mathématiques (188,189). Sur le plan du développement atypique de la cognition numérique, plusieurs profils de trouble d'apprentissage en mathématiques ont été décrits. Chez certains

enfants, les difficultés concernent spécifiquement la compréhension du « sens du nombre » (190). D'autres présentent des altérations au niveau des représentations symboliques, ce qui se traduit par des difficultés dans la compréhension et la production des nombres, aussi bien en code verbal (oral ou écrit) qu'en code arabe (191). L'acquisition des compétences arithmétiques implique en outre l'efficacité de multiples systèmes cognitifs ; un dysfonctionnement dans l'un d'eux peut engendrer des troubles dans l'apprentissage des mathématiques. Une méta-analyse récente indique ainsi que les personnes présentant des difficultés en mathématiques montrent des déficits dans au moins un des domaines suivants : vitesse de traitement, mémoire à court terme, FAs, FEs ou compétences visuo-spatiales (192). Ces déficits peuvent influencer de manière significative la manière dont l'enfant assimile les concepts mathématiques, freiner le développement des compétences numériques de base et, par effet cumulatif, limiter ses capacités à suivre les apprentissages ultérieurs. Ce processus peut conduire à des tableaux cliniques complexes et multifactoriels, susceptibles d'affecter durablement la réussite scolaire, le parcours professionnel et la qualité de vie à l'âge adulte (178). Pour aider au diagnostic et à l'orientation de la prise en charge, en complément des évaluations intellectuelles globales et des compétences cognitives spécifiques (voir supra), plusieurs batteries standardisées ont été développées afin de mesurer spécifiquement les compétences numériques. Parmi elles, le Tedi-Math permet d'identifier les difficultés d'apprentissage chez les élèves du primaire et d'évaluer les prérequis (193). Il couvre cinq domaines de la cognition numérique : les opérations logiques sur les nombres, le comptage et le dénombrement, les systèmes numériques, la sémantique des nombres et l'arithmétique. D'autres outils, comme le Numerical, le Zareki-R ou l'Examath 8-15, sont également validés et normés, mais ils n'évaluent pas spécifiquement les prérequis aux apprentissages mathématiques (194,195).

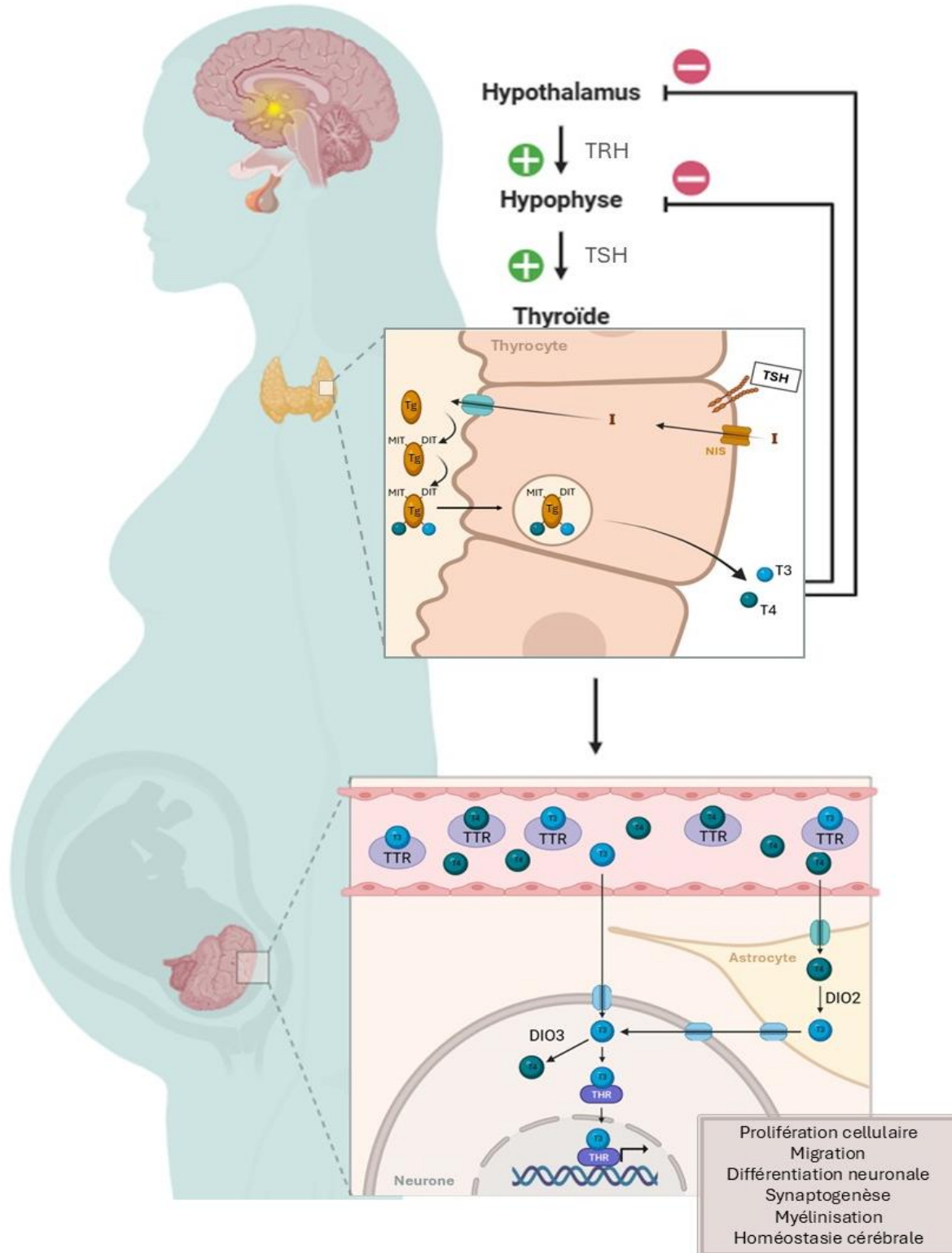
L'INFLUENCE DES HORMONES DANS LE DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

LES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes (HTs) modulent une vaste gamme de fonctions métaboliques en réponse aux exigences de l'environnement (196). Dans le cerveau, un équilibre thyroïdien optimal est particulièrement crucial pour le développement prénatal et postnatal ainsi que pour la régulation de processus cellulaires fondamentaux (197). Il est donc établi que la production des HTs et l'activation de leurs récepteurs (THR) sont indispensables à une maturation cérébrale normale. Ces processus sont soumis à une régulation spatio-temporelle précise au cours du développement, permettant de contrôler l'expression génique et d'organiser l'architecture cérébrale. Une orchestration rigoureuse de la signalisation thyroïdienne pendant les périodes critiques de plasticité cérébrale est particulièrement déterminante : toute perturbation de cet axe peut entraîner des altérations cognitives profondes et durables, comme celles historiquement décrites dans les formes sévères de déficience intellectuelle associées à l'hypothyroïdie congénitale, appelées crétinisme (198) (Figure 10).

La synthèse des HTs se déroule dans le colloïde de la glande thyroïde et repose sur la disponibilité de l'iode sous forme d'ions iodure (I). Au sein de la thyroïde, cet iodure se lie à la tyrosine pour produire la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Ce processus est finement régulé par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien : l'hypothalamus sécrète la thyroïdolibérine (TRH), qui stimule à son tour la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse antérieure. La TSH, libérée dans la circulation, se fixe sur les récepteurs des cellules folliculaires thyroïdiennes, facilitant l'entrée des iodures via un symport sodium/iodure (NIS). Une fois oxydé par la thyroperoxydase (TPO), l'iodure est incorporé à la thyroglobuline (Tg), une étape essentielle, appelée organification, dans la formation des précurseurs hormonaux, stockés ensuite dans le colloïde thyroïdien (199). En réponse à la stimulation des thyrocytes par la TSH, la Tg iodée est internalisée par micro- ou macropinocytose. Les vésicules ainsi formées fusionnent avec des lysosomes, entraînant le clivage de la Tg en acides aminés et la libération des hormones T4 et T3. Ces hormones sécrétées exercent ensuite un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse : leur augmentation inhibe la sécrétion de TRH et de TSH, tandis qu'une baisse la stimule en régulant l'expression des gènes correspondants (200).

Figure 10: Synthèse et actions des hormones thyroïdiennes. L'hypothalamus sécrète la TRH qui va stimuler l'hypophyse à produire la TSH. La TSH stimule la thyroïde à produire des hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui, en retour, exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TRH et de TSH. Dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes sont liées à des molécules de transport. Elles interagissent avec les récepteurs nucléaires des neurones fœtaux et favorisent le développement cérébral.



Abréviations : T4 (thyroxine), T3 (triiodothyronine), TRH (thyroïdolibérine), TSH (thyroïdestimuline), I (iodure), NIS (symport Na/iodure), Tg (thyroglobuline), MIT (monoiodotyrosine), DIT (diiodotyrosine), TPO (thyroperoxydase), TTR (transthyréline), DIO (désiodinase), THR (récepteur aux hormones thyroïdiennes)

Chez le fœtus humain, les THR α sont exprimés dans l'ensemble du système nerveux central dès la huitième semaine de gestation, alors que la glande thyroïde fœtale ne devient fonctionnelle qu'au second trimestre (125). Ainsi, durant la première moitié de la grossesse, l'apport en HTs maternelles est primordial pour le développement cérébral. Chez la femme enceinte, la production de T4 et de T3 augmente sous l'influence de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG), qui a une structure proche de la TSH et peut activer les mêmes récepteurs (201). La contribution de la thyroïde fœtale croît progressivement, mais même à terme, 30 à 50 % de la T4 présente dans le sang néonatal provient encore de la mère (202).

Dans la circulation sanguine, les HTs sont presque entièrement liées à des protéines de transport sériques. Moins de 0,001 % de la T4 et de la T3 circulantes sont présentes sous forme libre, et ce sont ces formes libres qui pénètrent dans les cellules via des transporteurs transmembranaires. Le reste des HTs est lié à la globuline liant la thyroxine (TBG), à l'albumine ou à la transthyrétine (TTR). Bien que cette dernière transporte une part minoritaire des hormones, elle semble jouer un rôle crucial dans leur passage à travers les barrières placentaire et hémato-encéphalique (201).

Dans le cerveau, la concentration de T3 est régulée par les désiodinases (DIO). Dans les astrocytes et les tanocytes, la désiodinase de type 2 (DIO2) convertit localement la T4 en T3, tandis que dans les neurones, la désiodinase de type 3 (DIO3) réduit les niveaux cellulaires de T3. Les niveaux respectifs de DIO2 et DIO3 permettent ainsi d'ajuster finement la disponibilité de T3 à des moments clés du développement cérébral (203).

Les HTs exercent leur action via les récepteurs des hormones thyroïdiennes. Ces récepteurs, appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires, présentent une affinité 10 à 15 fois supérieure pour la T3 que pour la T4. Il existe deux types de récepteurs : THR α et THR β . Le THR α est largement exprimé dans le cerveau, tandis que le THR β est surtout présent dans les régions sous-corticales. L'épissage alternatif génère deux variantes de THR α : $\alpha 1$ et $\alpha 2$. La transcription dépendante de la T3 est assurée par THR $\alpha 1$. En revanche, THR $\alpha 2$ ne se lie pas à la T3 et agit comme un répresseur de la transcription T3-dépendante (196). La signalisation thyroïdienne pendant les périodes critiques peut donc être modulée selon les niveaux relatifs de THR $\alpha 1$ et THR $\alpha 2$ (203). De plus, des co-régulateurs transcriptionnels (activateurs ou répresseurs) influencent cette régulation. Le co-répresseur nucléaire 1 (NCOR1) inhibe l'action

de la T3, tandis que MED1 (médiateur de la sous-unité 1 de la transcription ARN polymérase II) la favorise. Ainsi, l'induction de DIO2, THR α 1 et MED1 durant les périodes critiques du développement renforce l'action locale des HTs. En revanche, une régulation positive de DIO3, THR α 2 et NCOR1 en fin de période critique peut freiner les effets thyroïdiens et les changements d'expression génique associés (203).

Les HTs influencent des processus fondamentaux du développement cérébral tels que la prolifération des cellules progénitrices, la migration cellulaire, la différenciation neuronale et gliale, la synaptogenèse et la myélinisation (125,204–206). Bien qu'un excès d'hormones thyroïdiennes puisse entraver le bon développement cérébral (207), de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales montrent que c'est surtout l'hypothyroxinémie maternelle précoce qui constitue le principal facteur de risque de troubles neurologiques chez la progéniture, indépendamment des taux de TSH (208).

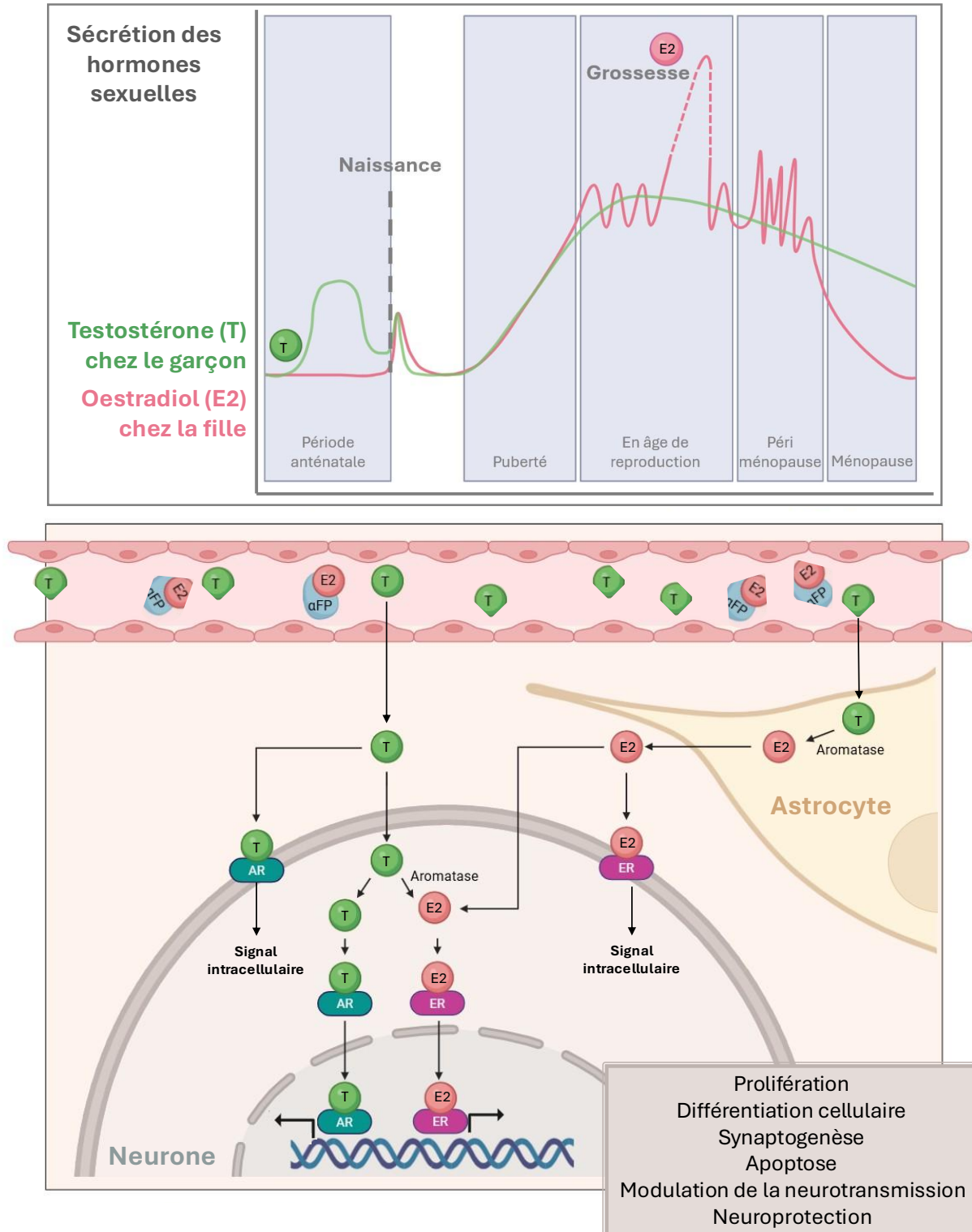
Après la naissance, les HTs continuent à jouer un rôle essentiel dans l'homéostasie cérébrale, notamment en modulant le métabolisme basal, les réseaux GABAergiques et cholinergiques, le stress oxydatif et la maturation neuronale (203). Une hypothyroïdie subclinique chez l'enfant et l'adolescent est par ailleurs associée à divers troubles cognitifs, notamment les troubles attentionnels (209).

LES HORMONES SEXUELLES

La sécrétion différentielle d'hormones sexuelles gonadiques est considérée comme la principale source de différences entre les sexes (210,211). Alors que les gonades sont initialement indifférenciées, l'expression prénatale précoce du gène SRY (Sex-determining Region of Y) chez les individus XY déclenche généralement le développement des testicules. Ces derniers sécrètent ensuite l'hormone antimüllérienne, une protéine qui supprime le développement des voies reproductives féminines, et la testostérone (T), qui favorise le développement des voies reproductives masculines et des organes génitaux externes masculins.

Il existe plusieurs catégories d'hormones sexuelles. Deux d'entre elles sont particulièrement pertinentes pour la discussion des effets hormonaux sur le développement cérébral : les androgènes et les œstrogènes. Les androgènes, ou hormones stéroïdes de type C19, appelés « hormones sexuelles mâles » en raison de leurs effets masculinisants, comprennent la T, l'androstènedione, la 5 α - et 5 β -dihydrotestostérone et la déhydroépiandrostérone. Les œstrogènes, ou hormones stéroïdes de type C18, appelés « hormones sexuelles femelles », sont issues de l'aromatisation des androgènes et comprennent le 17 β -estradiol (E2), l'estrone et l'estriol. Ces hormones jouent un rôle crucial tout au long du développement et exercent diverses fonctions physiologiques dans l'organisme, notamment dans le cerveau (Figure 11). La différenciation sexuelle du cerveau est un processus dynamique initié avant la naissance mais qui se poursuit durant la période postnatale grâce à l'interaction entre les hormones gonadiques, les chromosomes sexuels et l'environnement. (212–214). Les recherches menées sur des modèles animaux ont été essentielles pour formuler les questions relatives à l'origine des différences sexuelles dans le cerveau humain. Chez les rongeurs, de nombreuses données montrent que la masculinisation du cerveau (c'est-à-dire le développement de caractéristiques structurelles et comportementales typiquement masculines) est principalement médiée par l'E2 produit localement à partir de la T circulante sécrétée par les testicules ; en l'absence de T circulante, des caractéristiques neurales et comportementales typiquement féminins se développent (215). Par ailleurs, des femelles exposées *in utero* à la testostérone présentent une altération permanente des comportements reproductifs femelles à l'âge adulte, alors qu'un traitement à la testostérone à l'âge adulte n'a que des effets transitoires, voire inexistantes, sur ces comportements (216). Cependant, chez les espèces de primates non humains, il existe peu de preuves d'un tel rôle masculinisant de l'E2 (217). De même, chez l'être humain, ce sont les androgènes, et non les œstrogènes, qui semblent être les principaux

Figure 11: : Sécrétion des hormones sexuelles et leur action sur le tissu cérébral. Durant la vie fœtale, la testostérone est produite chez les garçons par les testicules, tandis que les œstrogènes maternels sont séquestrés dans la circulation sanguine par l'alpha-fœtoprotéine. Dans le cerveau fœtal, la testostérone peut être aromatisée en œstrogène ; ces deux hormones agissent sur les neurones via une voie génomique impliquant les récepteurs nucléaires, ou via une voie non génomique faisant intervenir des récepteurs membranaires.



Abréviations : T (testostérone), E2 (œstradiol), αFP (alpha-fœtoprotéine), AR (récepteur aux androgènes), ER (récepteur aux œstrogènes)

agents de la masculinisation (214,218). La mise en place du dimorphisme sexuel cérébral s'inscrit dans une fenêtre développementale sensible, débutant approximativement à partir de la 8^e semaine post-conceptionnelle et se prolongeant au moins jusqu'à la 24^e semaine de gestation. Cette période est caractérisée par des différences hormonales marquées entre les sexes, notamment par des concentrations de T plus élevées chez les fœtus masculins comparativement aux fœtus féminins. Néanmoins, les processus de différenciation sexuelle du cerveau ne semblent pas se limiter à la période prénatale. En effet, la période postnatale précoce est associée à une élévation transitoire de la T chez les garçons, atteignant un maximum autour de l'âge de 3 mois, ainsi que par des niveaux accrus d'E2 chez les filles qui diminuent plus progressivement pendant les 2 premières années de vie (214). Outre la conversion de la T périphérique par les neurones, les œstrogènes intracérébraux peuvent également provenir d'une synthèse locale assurée par les astrocytes (219). Le cerveau fœtal est relativement protégé des œstrogènes circulants, d'origine maternelle ou ovarienne, par l'alpha-fœtoprotéine (AFP) qui les séquestre (220). L'AFP est également retrouvée dans le cerveau, mais avec des concentrations variables selon les régions : elle est exprimée à des niveaux élevés dans les cellules gliales radiales, et à des niveaux plus faibles par les progéniteurs intermédiaires. Ainsi, des taux élevés d'AFP dans la zone ventriculaire pourraient inhiber la prolifération induite par l'E2, tandis que de faibles niveaux dans la zone sous-ventriculaire permettraient une action plus marquée de l'E2 sur ces cellules (221). Les taux sériques de T et d'E2 resteront relativement faibles les premières années de vie et augmenteront sensiblement lors de la puberté qui constitue une seconde période clé du développement, marquée par un remodelage hormonal des circuits neuronaux aboutissant à l'établissement des fonctions cérébrales dimorphiques de l'adulte (222). Toutefois, cette période ne concerne pas la population d'intérêt de la présente étude et ne sera donc pas abordée ici.

Les hormones sexuelles agissent principalement via des récepteurs aux œstrogènes (ERs) et des récepteurs aux androgènes (ARs) selon deux modalités : une voie génomique classique et une voie non génomique. Les effets les mieux caractérisés sont génomiques, impliquant la régulation de la transcription de gènes cibles via la fixation du ER/AR et de ses co-régulateurs sur les sites spécifiques de l'ADN. En parallèle, les hormones sexuelles peuvent initier des effets rapides par l'activation de voies alternatives via des récepteurs membranaires (223). Ce processus semble influencer le comportement et l'acquisition de différents apprentissages (224,225). Notons que les récepteurs aux hormones sexuelles sont exprimés dès les premières

phases du développement embryonnaire dans diverses régions, notamment l'hippocampe, le tronc cérébral, la moelle épinière, le cervelet et le cortex (226). Leur présence devient plus proéminente durant la période périnatale, qui constitue ainsi une fenêtre critique (227). Notons que chez les primates, une latéralisation d'expression des ARs est observée précocement au niveau frontal et temporal, mais uniquement chez les mâles (228). Cette expression précoce et sa distribution corticale spécifique pourraient ainsi influencer la différenciation fonctionnelle du cerveau de manière sexuellement dimorphe (229). Les hormones sexuelles façonnent les différences spécifiques au sexe dans les régions cérébrales impliquées dans le comportement, l'apprentissage, la mémoire, l'humeur et la socialisation (227,230). Tant les androgènes que les œstrogènes stimulent la prolifération des progéniteurs dans le cortex et l'hippocampe. Cependant, il a été démontré que dans l'hippocampe, les androgènes favorisent préférentiellement la neurogenèse, tandis que les œstrogènes favorisent la gliogenèse (231). Les hormones sexuelles modulent également l'apoptose cellulaire, l'induisant dans certaines structures et la prévenant dans d'autres, ce qui conduit à des différences de taille entre structures cérébrales chez les mâles et les femelles (232). Les œstrogènes et les androgènes aromatisables régulent la croissance dendritique, la fonction synaptique et la neurotransmission. La T peut également induire une population neuronale à libérer des molécules chimio-attractives responsables d'un schéma d'innervation sexuellement dimorphe (233). Elle modifie notamment l'activité de la dopamine dans le striatum avant la naissance (90). L'E2 augmente la réponse dépolarisante du GABA dans les neurones hippocampiques en développement et retarde la maturation, et donc le changement de réponse (excitatrice vers inhibitrice) des récepteurs GABA, ce qui influence le développement du cerveau (234). Enfin, les œstrogènes, les progestatifs et les androgènes présentent des effets neuroprotecteurs par le biais de mécanismes génomiques et non génomiques. Ces effets neuroprotecteurs impliquent la régulation positive des facteurs anti-apoptotiques et des enzymes antioxydantes, ainsi que la régulation négative des cytokines pro-inflammatoires (230,235–237). Compte tenu de l'importance de cet axe stéroïdien dans le développement cérébral, toute perturbation de celui-ci pourrait entraîner des modifications fonctionnelles à long terme. Par ailleurs, la différence d'incidence des TDNs entre filles et garçons et le caractère sexuellement dimorphe de ces troubles pourraient être partiellement liés à l'action de certains PE sur cet axe hormonal (238). Dans cette perspective, il apparaît essentiel d'analyser de manière distincte les effets d'une exposition précoce aux substances toxiques chez les filles et chez les garçons.

DIFFÉRENCES CÉRÉBRALES ENTRE LES SEXES

Chez l'être humain, les différences neurobiologiques entre les filles et les garçons se manifestent à divers niveaux d'analyse, allant de l'anatomie cérébrale globale aux circuits neuronaux, jusqu'aux mécanismes moléculaires sous-jacents (239).

Sur le plan anatomique, plusieurs études ont montré que les volumes cérébraux globaux, rapportés au poids ou à la taille corporelle, sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes (240). De plus, certaines structures impliquées dans l'apprentissage et la mémoire présentent des variations sexuelles spécifiques : en proportion de la taille du cerveau, les femmes ont des volumes plus importants dans l'hippocampe, le noyau caudé, le gyrus cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral et le planum temporale. En revanche, les hommes présentent des volumes relatifs plus élevés au niveau de l'amygdale et du gyrus paracingulaire. Ces différences sont corrélées à l'expression différentielle des récepteurs aux stéroïdes sexuels durant le développement (241), suggérant un rôle des hormones sexuelles dans l'organisation cérébrale. Par ailleurs, la maturation des substances grise et blanche suit des trajectoires différentes selon le sexe, avec des pics de développement plus précoces chez les filles pour la substance grise, et une croissance plus prolongée de la substance blanche chez les garçons à l'adolescence (90,242).

Au niveau moléculaire, des différences d'expression génique liées au sexe ont été identifiées, notamment dans les gènes impliqués dans les TNDs (23). De plus, il existe des différences significatives entre les sexes dans le métabolisme de plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans la cognition. Plusieurs études montrent que la disponibilité des transporteurs de dopamine, qui régulent les niveaux de dopamine synaptique, est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (243). De même, dans le striatum, une structure bien connue pour son implication dans les apprentissages, les niveaux de dopamine présynaptique sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes du même âge (244). Les taux plasmatiques de sérotonine sont également plus élevés chez les femmes que chez les hommes, bien que les données d'imagerie suggèrent que les hommes synthétisent la sérotonine plus rapidement et expriment un plus grand nombre de récepteurs sérotoninergiques, principalement dans les cortex frontal et cingulaire. Enfin, la spectroscopie par résonance magnétique indique des taux de GABA plus élevés chez les femmes que chez les hommes dans l'ensemble du cortex (90,245).

Des différences entre les sexes existent également au niveau des circuits neuronaux. Dans les modèles animaux, alors que les mâles présentent une potentialisation à long terme dans l'hippocampe en réponse à une stimulation tétanique espacée ou continue, les femelles ne réagissent qu'à une stimulation continue. Ces différences semblent être médiées par les œstrogènes (246). En effet, le blocage du récepteur œstrogénique alpha ($ER\alpha$) par un antagoniste perturbe la potentialisation à long terme exclusivement chez les femelles, avec des répercussions sur l'acquisition d'informations spatiales et les processus d'apprentissage (247). Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté des modèles d'activation neuronale significativement distincts entre les sexes lors de la réalisation de tâches de mémoire spatiale et verbale, bien que les performances soient équivalentes (248).

Sur le plan fonctionnel, les premières mesures objectives de l'intelligence, réalisées au début du XX^e siècle à l'aide des tests de Binet, donnaient un avantage aux filles jusqu'à l'âge de 14 ans, après quoi leur courbe passait en dessous de celle des garçons (249). À l'inverse, les premières batteries d'intelligence de Wechsler indiquaient un avantage statistiquement significatif en faveur des hommes, comparativement aux femmes, légèrement plus marquée chez les adultes que chez les enfants. Cet avantage masculin n'a pas toutefois été systématiquement retrouvé avec l'utilisation d'autres batteries de tests mesurant également un facteur *g*, issu de la compilation de plusieurs épreuves cognitives, certaines révélant même de meilleures performances chez les femmes. En 1992, Feingold A. a avancé l'hypothèse selon laquelle des scores moyens identiques chez les hommes et les femmes masqueraient des différences de variance (250). Cette hypothèse n'est pas nouvelle. Elle avait déjà été formulée au XIX^e siècle par Ellis, pour tenter d'expliquer la surreprésentation masculine à la fois dans les institutions pour personnes atteintes de déficience mentale et parmi les personnalités intellectuelles éminentes. Selon cette hypothèse, la courbe de distribution des performances intellectuelles des hommes serait plus étendue que celle des femmes, entraînant une surreprésentation masculine aux deux extrémités de la courbe, sans différence notable au niveau des moyennes. Quelques études ont mis cette hypothèse à l'épreuve des faits, avec des résultats variables (250–252). Pour certains auteurs, cette variance pourrait s'expliquer en partie par la présence de gènes situés sur le chromosome X, associés à la fois à des troubles syndromiques impliquant un retard mental et à des variations normales de l'intelligence générale (253). Lynn R., quant à lui, a proposé une autre hypothèse : l'absence de différence entre hommes et femmes en matière d'intelligence générale masquerait en réalité des écarts qui varient avec l'âge. Selon

lui, aucune différence significative ne serait observable avant l'âge de 14-15 ans, car la maturation plus précoce des filles compenserait des différences potentielles liées au sexe. En revanche, au-delà de 14-15 ans, la poursuite de la maturation chez les garçons ferait apparaître un avantage en intelligence générale en leur faveur (254). Aujourd'hui, avec l'évolution des différentes échelles, notamment celles de Wechsler appelées WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), il est bien établi qu'en moyenne, les hommes et les femmes ne présentent pas de différences significatives du point de vue de leur intelligence générale (255,256). Par ailleurs, dans sa 5^{ème} et dernière édition (WISC V), la variance est identique pour les deux sexes, ce qui contredit directement l'hypothèse formulée par Feingold A. (256).

De nombreux auteurs ont observé, au sein des batteries d'épreuves utilisées pour mesurer le QI, des différences de performance selon le type de tâche, certaines étant mieux réussies par les garçons et d'autres par les filles (257). Terman L. et Wechsler D. avaient déjà montré, à leur époque, que les hommes obtenaient de meilleurs scores aux tests de calcul mental et de raisonnement spatial, tandis que les femmes surpassaient les hommes dans certains tests verbaux, en mémoire immédiate et en vitesse de perception. Ces variations observées entre les différentes composantes de l'intelligence générale sont suffisantes pour expliquer les écarts de résultats retrouvés à travers les nombreuses batteries de tests (258,259). D'ailleurs, les données d'étalonnage de la WISC V révèlent toujours quelques disparités entre les deux sexes. Chez les filles, en particulier à l'adolescence, on observe de meilleures performances dans les tâches de vitesse de traitement, qui sollicitent fortement le contrôle de l'attention et la coordination oculomotrice. Cet avantage a également été observé dans les versions précédentes du WISC, ce qui rend ce phénomène particulièrement robuste. De meilleures performances sont également constatées aux subtests Compréhension et Mémoire des images, bien qu'aucun effet significatif ne soit retrouvé au niveau des indices de Compréhension Verbale et de Mémoire de Travail, respectivement. À l'inverse, on note une supériorité persistante des garçons aux subtests Balances et Arithmétique, qui mobilisent des compétences numériques, là encore sans différence significative au niveau de l'indice de Raisonnement Fluide (256).

Plus spécifiquement, des preuves substantielles indiquent une différence marquée entre les sexes, en faveur des hommes, dans les performances aux tâches de rotation mentale. Cette observation ne semble toutefois pas liée à une différence de mémoire de travail spatiale entre les sexes (260). Les études sur la navigation spatiale montrent également des écarts constants entre les sexes, qui semblent corrélés aux capacités de rotation mentale, suggérant que des

processus spatiaux similaires sont mobilisés dans les deux tâches, du moins chez les hommes. Des données probantes indiquent l'utilisation de stratégies cognitives différentes entre les hommes et les femmes : les hommes s'appuient principalement sur des directions euclidiennes, tandis que les femmes privilégient l'utilisation de points de repère. Par ailleurs, les femmes surpassent les hommes dans plusieurs études portant sur la mémoire de localisation d'objets, bien que d'autres n'aient révélé aucune différence significative entre les sexes. L'avantage féminin dans ce type de tâche ne serait pas attribuable à une supériorité spatiale et ne contredit donc pas les résultats montrant un avantage masculin dans d'autres tâches spatiales.

De nombreuses recherches montrent que les filles présentent un développement psychomoteur plus précoce que les garçons (99). Cette différence tend à s'estomper vers 2 à 3 ans pour la motricité globale, tandis qu'elle semble persister plus longtemps pour la motricité fine (261,262). Ces différences ne s'expliqueraient pas par une exposition environnementale différenciée, ni par des écarts dans le fonctionnement émotionnel, comportemental ou social (261).

Des différences de performance entre les sexes ont été observées dans un large éventail de tâches impliquant le langage. L'avantage global des filles dans les tâches langagières semble apparaître très tôt. Dans une étude menée auprès de nourrissons âgés de 16 à 24 mois, les filles présentaient un vocabulaire plus étendu que les garçons. Dans une autre étude portant sur des enfants un peu plus âgés, âgés de 2 à 4 ans, les filles utilisaient des énoncés plus longs et plus complexes que les garçons. Cet avantage semble se maintenir à l'école primaire, avec de meilleurs résultats obtenus par les filles aux tests de compréhension de lecture et d'orthographe (138).

Chez l'adulte, les femmes présentent de meilleures performances que les hommes dans les tâches de mémoire épisodique, en particulier pour un large éventail d'éléments verbaux. Bien que plusieurs études suggèrent une latéralisation gauche du langage plus marquée chez les hommes que chez les femmes, d'autres n'ont révélé aucune différence significative entre les sexes en matière de latéralisation. Une autre hypothèse suggère que les femmes bénéficieraient d'un avantage en matière de mémoire déclarative, en partie modulée par l'exposition aux œstrogènes. Cet avantage pourrait contribuer à expliquer un large éventail de résultats empiriques, notamment les meilleures performances féminines dans diverses tâches langagières (213).

Des preuves substantielles indiquent un avantage féminin dans les tests de mémoire verbale, mesurée à la fois par le rappel de mots et la fluidité verbale. Cet avantage a été observé tout au long de la vie et ne semble pas lié aux taux d'hormones sexuelles circulantes, bien que les tests de fluidité semblent davantage influencés par l'âge que les tests de rappel. De nombreuses études suggèrent que cette différence de performance entre les sexes pourrait être médiée par une stratégie cognitive propre aux femmes, davantage axée sur le regroupement des éléments à mémoriser en catégories sémantiques et phonologiques. Conformément à cette hypothèse, des études neuropsychologiques et de neuroimagerie indiquent des différences entre les sexes dans les réseaux neuronaux impliqués dans la fonction langagière, avec une participation bilatérale plus importante au traitement du langage chez les femmes que chez les hommes. Cependant, en neuroimagerie, cette différence entre les sexes n'est mise en évidence que pour certaines tâches langagières, et peu d'études abordent directement l'encodage verbal (239).

Des méta-analyses portant sur les performances aux tests standardisés ont mis en évidence des différences entre les sexes, en faveur des hommes dans les domaines des mathématiques (263) et des sciences (259), tandis qu'elles ont montré un avantage des femmes en compréhension de lecture (259,264). Toutefois, lorsqu'on évalue les résultats à travers les notes scolaires, les filles semblent présenter un avantage constant dans l'ensemble des disciplines (260). Il est difficile d'expliquer de manière formelle les différences observées entre les sexes dans les apprentissages scolaires, car ceux-ci mobilisent un large éventail de compétences cognitives simultanées. Par ailleurs, ces différences varient selon les pays, en fonction des systèmes éducatifs et des pratiques pédagogiques (263).

LES TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT

Les TNDs sont un groupe d'affections complexes caractérisées par une altération des compétences sociales et/ou cognitives apparue au cours de la période de développement. Selon les dernières classifications internationales, ils incluent le trouble du développement intellectuel, les troubles de la communication, les troubles du spectre autistique (TSA), le TDAH, les troubles spécifiques des apprentissages et les troubles du développement moteur (265,266). Les TNDs ont un impact majeur sur l'adaptation et le fonctionnement des individus tout au long de leur vie qui se traduit par un lourd tribut tant sur le plan de la réussite académique/professionnelle que sur la qualité de vie. En fonction du diagnostic, de la gravité des symptômes, des comorbidités et du contexte, l'éventail clinique varie de la limitation très spécifique aux déficiences globales associées à un mauvais pronostic à long terme (267).

On observe depuis les années 90 une majoration de la prévalence de ces troubles qui est passée de 13 à 18% entre 1997 et 2017 (268). Plus spécifiquement, aux États-Unis, le nombre d'enfants atteints de TSA est passé de 0,66% à 3,20% entre 2002 et 2022 (269,270). De même, la prévalence du TDAH chez les enfants de 3 à 17 ans a également augmenté de 67% entre 1997 et 2016, passant ainsi de 6,1% à 10,2% (271). Les raisons de l'incidence croissante des TNDs restent controversées. Les hypothèses incluent des changements dans les critères diagnostiques, ainsi qu'une meilleure sensibilisation du public et du corps médical ; toutefois, ces changements n'expliquent à eux seuls que 66% de l'augmentation de la prévalence observée (272).

Par ailleurs, l'étiologie présumée de ces troubles est complexe. D'une part, de nombreuses anomalies génétiques sont reconnues comme néfastes pour le développement cérébral. D'autre part, les facteurs environnementaux ont également une influence indéniable, notamment chez le fœtus où ils peuvent affecter le risque de maladies chroniques à l'âge adulte (273). Ainsi, il est admis que de nombreux événements anté- et périnataux, tels que la prématurité, une carence en acide folique chez la mère ou la présence d'un stress maternel durant la grossesse, augmentent le risque pour l'enfant de développer un trouble neurologique (274,275). Par ailleurs, de plus en plus de données suggèrent que l'exposition à des produits chimiques toxiques pendant des périodes critiques du développement augmente le risque de TND chez les enfants (32,33,276).

C'est pourquoi il est indispensable de poursuivre l'exploration des mécanismes complexes qui sous-tendent le développement cérébral, afin d'identifier les facteurs de risque impliqués dans l'émergence des TNDs. Il est désormais admis que le cortex cérébral est d'autant plus vulnérable qu'il se trouve dans une phase de maturation inachevée. Les périodes anté- et périnatales, ainsi que la petite enfance, constituent ainsi des fenêtres de vulnérabilité particulièrement critiques (277). Compte tenu du rôle central des hormones thyroïdiennes et sexuelles au cours de ces périodes, il est légitime de considérer que toute perturbation, même modérée, affectant l'un ou l'autre de ces axes hormonaux pourrait avoir des répercussions délétères sur le développement cérébral. Le chapitre suivant sera consacré à la notion de perturbation endocrinienne et présentera les caractéristiques ainsi que les mécanismes d'action reconnus des différents PEs étudiés dans le cadre de cette thèse.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

DÉFINITION ET CONCEPTS ASSOCIÉS

Le système endocrinien est composé de l'ensemble des glandes endocrines ayant la capacité de sécréter des hormones dans la circulation sanguine. En agissant sur une multitude d'organes à distance, le système endocrinien régule de nombreux processus physiologiques tels que la croissance, la reproduction, le métabolisme et le développement cérébral. Les hormones sécrétées dans le sang agissent sur les tissus cibles de l'organisme à des concentrations extrêmement faibles. Le système endocrinien comprend également les protéines plasmatiques qui distribuent les hormones, les enzymes impliquées dans la synthèse, l'activation et l'inactivation des hormones, les transporteurs membranaires permettant l'entrée des hormones dans les cellules cibles et les récepteurs hormonaux eux-mêmes présents soit sur la membrane cellulaire, soit dans le cytoplasme ou dans le noyau.

Des substances chimiques exogènes peuvent perturber par inadvertance ce système de communication complexe et avoir des effets néfastes sur la santé. Tout au long de leur vie, les humains et les autres animaux sont exposés à un large éventail de ces toxiques appelés « perturbateurs endocriniens ». Dans son premier rapport de 2002, l'OMS définit plus précisément le PE comme « une substance ou un mélange exogène capables d'interagir avec le système endocrinien et d'entraîner des effets délétères chez des organismes intacts, leur progéniture ou des (sous-)populations entières » (278). Cette définition a également été retenue par la Commission Européenne alors que l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) utilise le terme de substances actives sur le système endocrinien (SASE) pour décrire « toute substance chimique qui peut interagir ou interférer avec le système endocrinien et par conséquent entraîner un effet sur le système endocrinien, des organes cibles ou des tissus » (279). Enfin, la définition donnée par l'Endocrine Society en 2012 est plus large puisqu'elle définit un PE comme « une substance exogène ou un mélange qui interfère avec n'importe quel aspect de l'action hormonale » (280).

Des centaines de substances peuvent répondre aux critères de définition des PEs. La plupart de ces substances sont des composés synthétiques, à l'exception des phyto-œstrogènes qui sont des composés naturels d'origine végétale, et des dioxines qui peuvent également être libérés dans l'atmosphère lors de grands incendies notamment de forêt. Les substances synthétiques ne se limitent pas aux médicaments, mais incluent notamment des pesticides, des

composés utilisés dans l'industrie plastique, des produits industriels et des polluants. Les PEs sont omniprésents dans l'environnement, l'alimentation et les produits de consommation courante, ce qui entraîne une exposition fréquente et largement généralisée de la population à ces substances potentiellement toxiques. (281).

L'exposition humaine aux PEs se fait principalement par voie orale à travers la consommation d'aliments ou d'eau contaminés. Elle peut aussi se faire par voie transdermique (application de produits cosmétiques) ou par inhalation de poussières contaminées (282). Enfin, le fœtus ou le jeune enfant peuvent être exposés aux PEs respectivement après un passage transplacentaire ou par ingurgitation de lait maternel (283). Contrairement à la croyance populaire selon laquelle le placenta constitue une armure protectrice imperméable, il est aujourd'hui largement admis que la plupart des médicaments et des produits chimiques traversent la barrière placentaire pour atteindre le fœtus. Dans ce contexte, des PEs ont été identifiés au niveau du liquide amniotique et du sang de cordon (284,285) et ont démontré leur capacité à atteindre le cerveau fœtal (286). En plus de leur grande dépendance par rapport au climat hormonal dans lequel ils évoluent, le nouveau-né et le jeune enfant constituent également une population particulièrement sensible aux effets de l'exposition aux PEs en raison de l'immaturation de leurs systèmes de métabolisation (287).

PRINCIPAUX MÉCANISMES D'ACTION

Par définition, les PEs peuvent interagir à tous les niveaux de la signalisation hormonale (288). Le mécanisme d'action le mieux caractérisé repose sur leur interaction avec les récepteurs hormonaux. En raison de leur structure chimique souvent similaire à celle des hormones endogènes, les PEs sont capables de se lier à un ou plusieurs récepteurs hormonaux spécifiques. Cette liaison peut entraîner soit un effet agoniste, en activant de manière inappropriée les récepteurs, soit un effet antagoniste, en bloquant ou en inhibant l'action des hormones naturelles. Contrairement aux hormones endogènes, qui agissent via des récepteurs dédiés et hautement spécifiques, les PEs interagissent généralement avec plusieurs types de récepteurs hormonaux, selon des affinités variables.

En plus de leur action directe sur les récepteurs, les PEs peuvent exercer leurs effets à différents niveaux de la signalisation hormonale, aussi bien en amont qu'en aval. En amont, ils peuvent perturber la synthèse des hormones, modifier leur distribution ou leurs concentrations circulantes, et interférer avec leur transport sanguin. En aval, ils peuvent altérer la transduction du signal hormonal au sein des cellules cibles, notamment par des modifications de l'expression génique et protéique, par des modifications post-traductionnelles, ou encore par des perturbations du flux ionique. Ils peuvent également modifier l'expression des récepteurs hormonaux eux-mêmes, en stimulant leur dégradation ou en affectant leur transcription, perturber les mécanismes de rétrocontrôle hormonaux, ou affecter directement le devenir des cellules productrices ou sensibles aux hormones, en influençant leur fonction, leur prolifération ou leur survie. Parallèlement à ces effets, il est désormais reconnu que certains PEs peuvent induire des altérations épigénétiques, influençant durablement l'expression des gènes indépendamment de toute interaction hormonale directe.

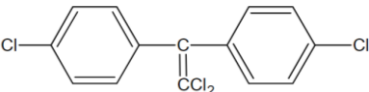
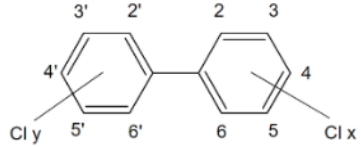
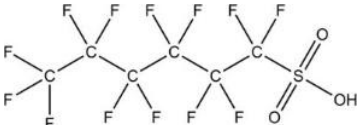
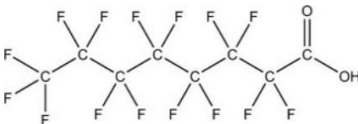
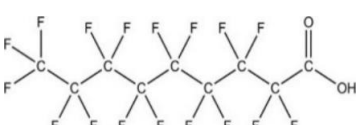
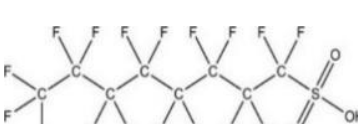
Les actions des hormones, comme celles des PEs, dépendent fortement du contexte cellulaire et tissulaire, mais aussi des rythmes circadiens, des variations saisonnières, du sexe et du stade de vie (280). Le risque d'effets néfastes à long terme est particulièrement élevé lorsque l'exposition aux PEs coïncide avec les périodes critiques de développement, notamment au cours de la formation et de la différenciation des systèmes organiques (288). La diversité et la complexité des mécanismes d'action des PEs rendent leur impact sur les systèmes hormonaux difficile à évaluer, d'autant plus que les effets peuvent être transitoires ou différés, et qu'ils varient en fonction de la dose, de la durée et du moment de l'exposition. L'ensemble de ces

perturbations peut entraîner des conséquences délétères notamment sur le développement et la croissance, les fonctions cérébrales et comportementales, ainsi que sur le métabolisme et la régulation de l'équilibre énergétique.

LES POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS

Parmi les PEs, certains appartiennent également à la catégorie des polluants organiques persistants (POPs), reconnus et réglementés par la Convention de Stockholm, dont la dernière révision remonte à 2023 (289). Les POPs regroupent des substances chimiques organiques, c'est-à-dire à base de carbone, qui présentent quatre propriétés essentielles : une forte persistance, une capacité de bioaccumulation, une toxicité avérée et une grande mobilité. Ainsi, une fois libérés dans l'environnement, les POPs demeurent intacts pendant de très longues périodes (plusieurs années), se dispersent largement via des processus naturels impliquant le sol, l'eau et l'air, s'accumulent dans les organismes vivants, y compris chez l'être humain, et atteignent des concentrations de plus en plus élevées à mesure que l'on progresse dans la chaîne alimentaire. De plus, ils sont toxiques tant pour les êtres humains que pour la faune sauvage. En raison des rejets massifs dans l'environnement au cours des dernières décennies, notamment liés aux activités anthropiques, les POPs sont désormais omniprésents, y compris dans des régions où ils n'ont jamais été utilisés. Pour certains d'entre eux, leur présence est aujourd'hui de portée mondiale. Cette contamination généralisée des milieux naturels et des organismes vivants touche de nombreux aliments et a entraîné une exposition prolongée de multiples espèces, y compris l'être humain, sur plusieurs générations, avec des effets toxiques à la fois aigus et chroniques. Certaines substances chimiques présentent donc la double particularité d'être à la fois des PEs et des POPs. Parmi celles-ci figurent des pesticides organochlorés comme le 4,4'-dichlorodiphényldichloroéthylène (4,4'-DDE), plusieurs polychlorobiphényles (PCBs) ainsi que des substances per- et polyfluoroalkylées (PFASs) qui font l'objet du présent mémoire (Tableau 1). Les principales caractéristiques de ces composés sont présentées ci-dessous.

Tableau 1: Structures et principales utilisations des perturbateurs endocriniens repris dans notre étude

PE	Structure	Utilisations principales
4,4'-DDE		Insecticide (métabolite du DDT) utilisé massivement entre les années 1940 et 1960
PCB		PCB-138 : 2,2',3,4,4',5'-Hexachloro-1,1'-biphényle Substances largement utilisés dans l'industrie à partir des années 1930 : Matériel électrique : fluides isolants dans les transformateurs électriques et les condensateurs Système industriels : lubrifiants pour les turbines et les pompes, ainsi que dans les systèmes de transfert de chaleur Additifs chimiques : dans la fabrication de peintures, d'adhésifs, d'encres et de plastiques PCB-153 : 2,2',4,4',5,5'-Hexachloro-1,1'-biphényle PCB-180 : 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl
PFAS	   	PFHxS : acide perfluorohexanesulfonique Produit synthétisé industriellement depuis les années 1940 et utilisés dans différents domaines : Textiles et matériaux : imperméabilisant pour vêtements et traitements antitaches pour tapis Cuisine : revêtement antiadhésifs des poêles et casseroles (type Téflon) Emballages alimentaires : papiers et cartons résistants aux graisses Mousses anti-incendie Cosmétiques et hygiène : vernis à ongles, fils dentaires, shampoings Produits industriels : lubrifiants, peintures, vernis, mousses ignifuges, cires pour sols, composants électroniques PFOA : acide perfluorooctanoïque PFNA : acide perfluorononanoïque PFOS : acide perfluorooctanesulfonique

LES PESTICIDES ORGANOCHLORÉS

Les produits phytosanitaires sont utilisés depuis de nombreuses années pour lutter contre les ravageurs nuisibles et les organismes pathogènes, notamment les insectes, les champignons et les plantes indésirables. Un tournant majeur s'est opéré à la fin des années 1940, marquant le passage des pesticides inorganiques vers des produits chimiques organiques de synthèse. Parmi ces derniers, les pesticides organochlorés, des composés à base d'hydrocarbures chlorés, ont été massivement utilisés à l'échelle mondiale entre les années 1940 et 1960. Ils constituent la première génération de pesticides synthétiques à large spectre, dont le représentant le plus emblématique est le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) (290). Le DDT et ses métabolites, le 4,4'-DDE et le DDD (dichlorodiphényldichloroéthane), ont été largement employés par les armées et les populations civiles américaines pendant la Seconde Guerre mondiale pour lutter contre le paludisme, le typhus et d'autres maladies transmises par les insectes. Grâce à son efficacité et à son faible coût, le DDT a ensuite été intensivement utilisé en agriculture pour protéger les cultures et le bétail, ainsi que dans les habitations et les jardins. Dans les années 1950, la production annuelle aux États-Unis atteignait 100.000 tonnes. Cependant, cette utilisation massive s'est rapidement accompagnée de l'apparition de résistances chez les insectes ciblés, poussant les industriels à développer d'autres composés similaires tels que l'aldrine, l'endrine, le chlordane, l'endosulfan ou encore la chlordécone. Ces substances possèdent toutes une structure moléculaire comportant au moins un noyau aromatique et plusieurs liaisons chlore-carbone.

Ces pesticides présentent les caractéristiques des POPs : forte résistance à la dégradation, capacité à se disperser sur de longues distances via l'air, accumulation dans les tissus adipeux des organismes vivants, et toxicité avérée pour l'environnement et la santé humaine. En 1962, la biologiste Carson R. alerte l'opinion publique sur les dangers des pesticides dans son ouvrage *Printemps silencieux*, ce qui conduit à la création de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) en 1970, puis, peu de temps après, à l'interdiction progressive de nombreux pesticides organochlorés à usage agricole. En Europe, l'utilisation du DDT a été restreinte dès 1981, puis interdite en 1986 dans le cadre de la directive 79/117/CEE (291). La Belgique, quant à elle, avait déjà interdit cette substance en 1974. En 2001, la Convention de Stockholm a identifié douze composés comme POPs, dont neuf étaient des pesticides organochlorés. Bien qu'interdit dans la majorité des pays occidentaux, le DDT demeure encore largement utilisé dans certains pays, notamment en Inde et en Afrique, pour la

lutte contre les insectes vecteurs de maladies telles que le paludisme, la leishmaniose, la dengue ou encore la maladie de Chagas (282).

Dans sa structure chimique, le DDT comprend deux cycles aromatiques et plusieurs liaisons chlore-carbone, ce qui lui confère une grande résistance aux dégradations chimiques, biologiques et photolytiques. Le DDT reste stable dans l'environnement pendant de longues périodes, avec des temps de demi-vie dans le sol pouvant atteindre jusqu'à 30 ans (292). Il contamine le sol et l'eau, mais est également capable de pénétrer dans l'atmosphère par émission ou volatilisation, ce qui a favorisé sa dispersion à l'échelle mondiale. Dans l'environnement, le DDT se dégrade progressivement en 4,4'-DDE, forme sous laquelle il est le plus persistant. Le couple DDT/4,4'-DDE est fortement liposoluble. Cette lipophilie, combinée à une demi-vie biologique extrêmement longue, explique sa forte bioconcentration dans les organismes (293). La majorité des personnes y sont exposées par le biais de leur alimentation : eau, viande, poisson (notamment les poissons gras), volaille, œufs, fromage, beurre et lait. Son absorption par inhalation ou par voie transcutanée est également significative en cas de contact direct avec le toxique (294). Dans le système digestif, 70 à 90 % du DDT est absorbé et se retrouve dans les systèmes lymphatique et sanguin. Le DDT/4,4'-DDE est ensuite stocké principalement dans les tissus adipeux, où sa demi-vie varie de 4 à 10 ans (295). Il est lentement métabolisé et excrété dans les selles, et dans une moindre mesure, dans les urines. Enfin, il est important de noter que le DDT/4,4'-DDE traverse la barrière placentaire (296) et s'accumule dans le lait maternel (297). Dans ce contexte, une forte corrélation positive a été observée entre la concentration de 4,4'-DDE chez l'enfant, la concentration sérique maternelle et la durée de l'allaitement (298). Depuis leur réglementation dans les années 1970, les concentrations sériques de DDT/4,4'-DDE ont tendance à diminuer progressivement à travers le monde. Toutefois, ce pesticide reste ubiquitaire à travers le globe, avec une concentration moyenne inférieure à 1 µg/g de lipides sériques (299). En Belgique, une étude récente menée au CHU de Liège sur une population adulte (n = 252), âgée de 18 à 76 ans et recrutée en 2015, a révélé la présence de 4,4'-DDE chez 48 % des participants (300).

Bien que le 4,4'-DDE soit historiquement reconnu pour ses effets délétères sur la reproduction (2), domaine largement exploré chez l'animal comme chez l'être humain, des données croissantes suggèrent qu'il pourrait également être impliqué dans l'augmentation du risque de certains cancers, dans le développement de l'obésité, dans des altérations de la croissance et de l'immunité, ainsi que dans des perturbations du neurodéveloppement (301).

LES BIPHÉNYLES POLYCHLORÉS

Les biphényles polychlorés (PCBs) sont des composés chimiques produits à partir des années 1920 jusqu'à la fin des années 1970. Il existe 209 congénères différents, définis par le nombre d'atomes de chlore (de 1 à 10) et leur positionnement sur les cycles biphényles. Ces congénères diffèrent considérablement dans leur structure, mais également dans leurs modes d'action. Les PCBs sont classés de manière heuristique en deux catégories selon leur structure : les PCBs coplanaires, dont les cycles biphényles ne comportent aucun atome de chlore en position ortho, et les PCBs non coplanaires, qui présentent de un à quatre atomes de chlore en position ortho. Les 12 PCBs coplanaires sont également appelés PCBs de type dioxine (DL-PCBs), en raison de leur capacité à se lier au récepteur des hydrocarbures d'aryl (AhR), qui régule la transcription d'un grand nombre de gènes sensibles à la dioxine (302). À l'inverse, les PCBs non-dioxine-like (NDL-PCBs) ont une faible affinité pour l'AhR. Les PCBs peuvent également être métabolisés sous forme hydroxylée ou sulfonée, et chaque énantiomère ou métabolite peut interagir différemment avec des cibles biologiques, contribuant à l'hétérogénéité de la neurotoxicité globale des PCBs (303). Les PCBs ont été commercialisés dans le monde entier sous forme de mélanges techniques, notamment Aroclor®, Clophen® et Phenclor®. En raison de leurs propriétés physico-chimiques (inflammabilité, stabilité chimique, point d'ébullition élevé, faible conductivité thermique et constantes diélectriques élevées), ils ont été largement utilisés dans de nombreuses applications industrielles et commerciales : fluides diélectriques pour transformateurs et condensateurs, lubrifiants hydrauliques, fluides caloporteurs, retardateurs de flamme, mastics, plastifiants, solvants pour pesticides, et papier autocopiant (304).

Les PCBs ont été identifiés comme contaminants environnementaux par Jensen S. en 1966 (305). Les préoccupations relatives à leurs effets sur la santé ont conduit à des restrictions industrielles, puis à l'arrêt de leur production à la fin des années 1980. Par la suite, les PCBs ont été classés parmi les POPs, dont la production et l'utilisation sont restreintes par la Convention de Stockholm (289). Malgré ces efforts réglementaires, les PCBs persistent dans l'environnement et dans les tissus humains, où ils sont encore fréquemment détectés, représentant toujours un risque sanitaire notable, en particulier pour les populations vulnérables.

Bien que la fabrication, la transformation et la distribution des PCBs soient interdites dans la quasi-totalité des pays industrialisés depuis la fin des années 1980, leur libération dans l'environnement se poursuit, notamment en raison de pratiques d'élimination inappropriées ou

de fuites provenant d'équipements électriques et de systèmes hydrauliques encore en usage (306). À l'instar des pesticides organochlorés, ce sont les cycles aromatiques et les liaisons chlore-carbone qui confèrent aux PCBs les propriétés typiques des POPs. Leur temps de demi-vie dans le sol et les sédiments est compris entre 3 et 38 ans (307). Les PCBs circulent à l'échelle mondiale par transport atmosphérique et se retrouvent ainsi dans tous les compartiments environnementaux. Une fois relâchés dans l'environnement, les congénères individuels peuvent subir une biodégradation ou une photodégradation, modifiant leur profil par rapport aux mélanges initiaux. Cette altération est encore plus marquée lorsque les PCBs sont absorbés par les animaux, notamment les mammifères, y compris l'être humain. Alors que certains congénères faiblement chlorés sont rapidement métabolisés, les plus fortement chlorés sont plus stables et s'accumulent dans la chaîne alimentaire, principalement dans les tissus adipeux. Les PCBs peuvent également être transférés dans le lait et les œufs (303). Chez l'être humain, plus de 90 % de l'exposition aux PCBs dans la population générale provient de la consommation d'aliments contaminés, sauf dans les cas d'exposition professionnelle ou accidentelle. L'inhalation, l'absorption transcutanée et l'ingestion de sol contaminé sont possibles, mais beaucoup moins fréquentes. Dans le système digestif, les PCBs sont absorbés par diffusion passive et circulent dans le sang en se liant aux lipides, principalement les triglycérides (308), avant d'être stockés dans les tissus adipeux. Certains congénères sont métabolisés et éliminés sous forme hydroxylée dans les selles et, dans une moindre mesure, dans les urines. Les congénères hautement chlorés (tels que PCB-138, -153, -170, -180) ne sont pas métabolisés et possèdent des demi-vies pouvant aller jusqu'à 32 ans (303). Les PCBs qui s'accumulent dans les tissus maternels traversent efficacement le placenta par diffusion passive pendant la grossesse (309), et peuvent être transférés au nourrisson par le lait maternel (310). Ils sont également capables de franchir la barrière hémato-encéphalique, ce qui les rend particulièrement préoccupants pour le système nerveux central en développement, notamment durant la grossesse et les premiers mois de vie (311). Chez l'être humain, les concentrations sériques de PCBs sont corrélées au niveau de revenu du ménage, au tabagisme, et à la masse grasse (312). Des niveaux plus élevés de PCBs ont également été associés à la nulliparité, tandis que des concentrations plus faibles sont observées avec une parité croissante, probablement en raison du transfert placentaire lors des grossesses et de l'élimination de ces substances persistantes via le lait maternel (312). La contribution des différents congénères à la charge corporelle totale varie selon les pays. Trois congénères (PCB-138, -153 et -180) représentent généralement à eux seuls environ 50 % de la teneur totale en PCBs (313–315). Parmi eux, le

PCB-153 est le plus fréquemment retrouvé dans la majorité des études (303). En raison de sa forte corrélation avec la somme des PCBs totaux mesurés, il est considéré comme un marqueur fiable de l'exposition globale aux PCBs (316). En Europe, une baisse progressive des niveaux de PCBs est observée depuis la fin des années 1980 (303). En Belgique, bien que leur utilisation soit interdite depuis 1986, une étude récente menée sur un échantillon de la population liégeoise a révélé la présence de PCBs à des niveaux mesurables dans 83 % des prélèvements analysés (300).

Les effets nocifs des PCBs chez l'être humain ont été mis en évidence à la suite d'intoxications accidentelles majeures, notamment lors des épisodes de Yusho au Japon en 1968 et de Yu-Cheng à Taïwan en 1979 (317) : en plus des atteintes cutanées, oculaires et hépatiques observées chez les individus exposés, les enfants nés de mères contaminées présentaient un faible poids de naissance, une hyperpigmentation cutanée ainsi que diverses altérations du neurodéveloppement. Depuis ces événements, les PCBs sont classés comme cancérogènes probables pour l'homme et sont reconnus pour leurs effets délétères sur de nombreux systèmes biologiques, incluant les systèmes endocrinien, reproducteur, cardiovasculaire, immunitaire et nerveux (318).

LES SUBSTANCES PER- ET POLYFLUOROALKYLÉS

Les PFASs représentent un large groupe de plus de 4.000 composés synthétiques, définis comme « des substances fluorées contenant au moins un atome de carbone méthyle ou méthylène entièrement fluoré » (319). Les PFASs sont caractérisés par une chaîne fluorocarbonée plus ou moins longue, terminée par une fonction acide, soit carboxylique (pour les acides perfluoroalkyl carboxyliques), soit sulfonique (pour les acides perfluoroalkyl sulfoniques). Utilisés depuis les années 1950 pour leurs propriétés hydrofuges et répulsives, on les retrouve dans une multitude de produits : agents anti-incendie, solvants, cosmétiques, textiles, herbicides, ustensiles de cuisine (Teflon), emballages alimentaires, etc. (320,321). Leur forte liaison fluor-carbone rend les PFASs extrêmement résistants à la dégradation thermique, chimique et biologique. Les PFASs à chaîne longue (6 carbones ou plus pour les composés sulfoniques, 8 carbones ou plus pour les carboxyliques) ont une demi-vie plus longue que ceux à chaîne courte. Dans l'environnement, les PFASs existent principalement sous forme anionique, ce qui facilite leur accumulation à la surface des eaux. Actuellement, le PFOA (acide perfluorooctanoïque) et le PFOS (acide perfluorooctane sulfonique) sont les plus couramment détectés dans l'environnement et les organismes vivants. Leur prévalence et leur migration à longue distance sont attestées par leur présence dans le sol, l'air (y compris arctique), les eaux souterraines, la neige (même en Antarctique), les eaux pluviales et de surface (322).

La présence de fluor organique dans le sang humain a été détectée pour la première fois par Taves D. R. dans les années 1960 (323), mais les données sur des composés spécifiques tels que le PFOS et le PFOA n'ont émergé qu'en 1990, révélant un décalage de plus de deux décennies entre les données industrielles et les recherches universitaires ou actions réglementaires (324). Les inquiétudes sanitaires internationales ont pris de l'ampleur au début des années 2000, quand du PFOS a été retrouvé dans le sang d'ours polaires et d'animaux sauvages dans des zones éloignées (325), incitant les fabricants à réduire progressivement la production de ces substances (326). En 2006, le SCHER (Scientific Committee of Health and Environmental Risks) classe le PFOS parmi les polluants organiques persistants. En 2009, ils sont inclus dans la liste B de la Convention de Stockholm. Le PFOA a ensuite été désigné comme une substance extrêmement préoccupante par le règlement européen relatif à l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques (REACH). Bien qu'une diminution générale des concentrations de PFOS et de PFOA soit observée depuis leur interdiction de production et de commercialisation dans l'Union européenne (327), une

augmentation des "nouveaux" PFASs comme le PFHxS (acide perfluorohexanesulfonique) est observée, notamment chez les femmes enceintes (328). Ces composés émergents sont souvent non réglementés et pourraient être aussi dangereux que leurs prédécesseurs (327).

Les principales voies d'exposition sont l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (poisson, œufs, lait), avec une contribution moindre de l'inhalation de poussières ou de l'absorption cutanée (329,330). A la fois hydrophobes et lipophobes, les PFASs s'accumulent en se liant aux protéines, principalement dans le plasma, le foie, les reins et les poumons, sans métabolisation notable (331). Ils sont éliminés surtout dans la bile, partiellement dans l'urine et le lait maternel. Une biorétention plus élevée chez les hommes que chez les femmes a été observée (332,333). Aux États-Unis, 98 % de la population présente des PFASs dans le sang (334). Chez l'être humain, des niveaux plus élevés sont associés à l'âge, un faible indice de masse corporelle, la présence de moquette, un niveau socio-économique élevé, la nulliparité, le tabagisme et le pays de naissance (312,335,336). Les PFASs traversent la barrière placentaire. Leur transfert dépend de leur affinité protéique, de la longueur de chaîne, de la ramification et du groupe fonctionnel (337,338). Des études ont confirmé l'accumulation des PFASs dans le cerveau (339) avec des concentrations 2 à 3 fois inférieures à celles du plasma mais une demi-vie plus longue (340,341). Dans le SNC humain, les PFASs s'accumulent notamment dans l'hypothalamus, le noyau caudé, le cervelet, le noyau lenticulaire et l'hippocampe (342,343)..

Les effets des PFASs sur la santé ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Si leurs impacts sur le développement, la reproduction et la régulation du poids corporel ont été les plus largement documentés, un nombre croissant de travaux suggère également des associations défavorables entre l'exposition aux PFASs et la survenue de diverses pathologies. Celles-ci incluent notamment certains cancers, des atteintes hépatiques et cardiovasculaires, ainsi que des perturbations des systèmes endocrinien, immunitaire et nerveux, notamment sur le plan du neurodéveloppement (344,345).

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LE CERVEAU EN DÉVELOPPEMENT

PERTURBATION DU DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

En raison de leur extrême persistance dans l'environnement, de leur capacité à contaminer le fœtus et des dommages cérébraux qu'ils peuvent induire, les POPs sont aujourd'hui considérés comme l'une des préoccupations majeures en matière de santé publique. Depuis la fin des années 1990, de nombreuses recherches ont été entreprises pour évaluer les conséquences d'une exposition précoce à ces substances. Parallèlement, divers modèles physiopathologiques ont été développés afin de mieux comprendre comment ces composés toxiques perturbent le développement neurologique. Nous résumons ici les principaux mécanismes d'action des PEs étudiés (4,4'-DDE, PCBs et PFASs) ainsi que leurs effets cliniques observés chez l'animal et chez l'être humain.

EFFETS SUR LES SYSTÈMES HORMONAUX

EFFETS SUR LE SYSTÈME THYROÏDIEN

Demeneix B. avait souligné l'importance des hormones thyroïdiennes dans le développement cérébral ainsi que l'effet de la pollution sur celles-ci (9). Depuis lors, de nombreuses études, réalisées dans une variété d'espèces, sont venues compléter ses observations en démontrant une altération de l'axe thyroïdien suite à une exposition aux PEs (Figure 12).

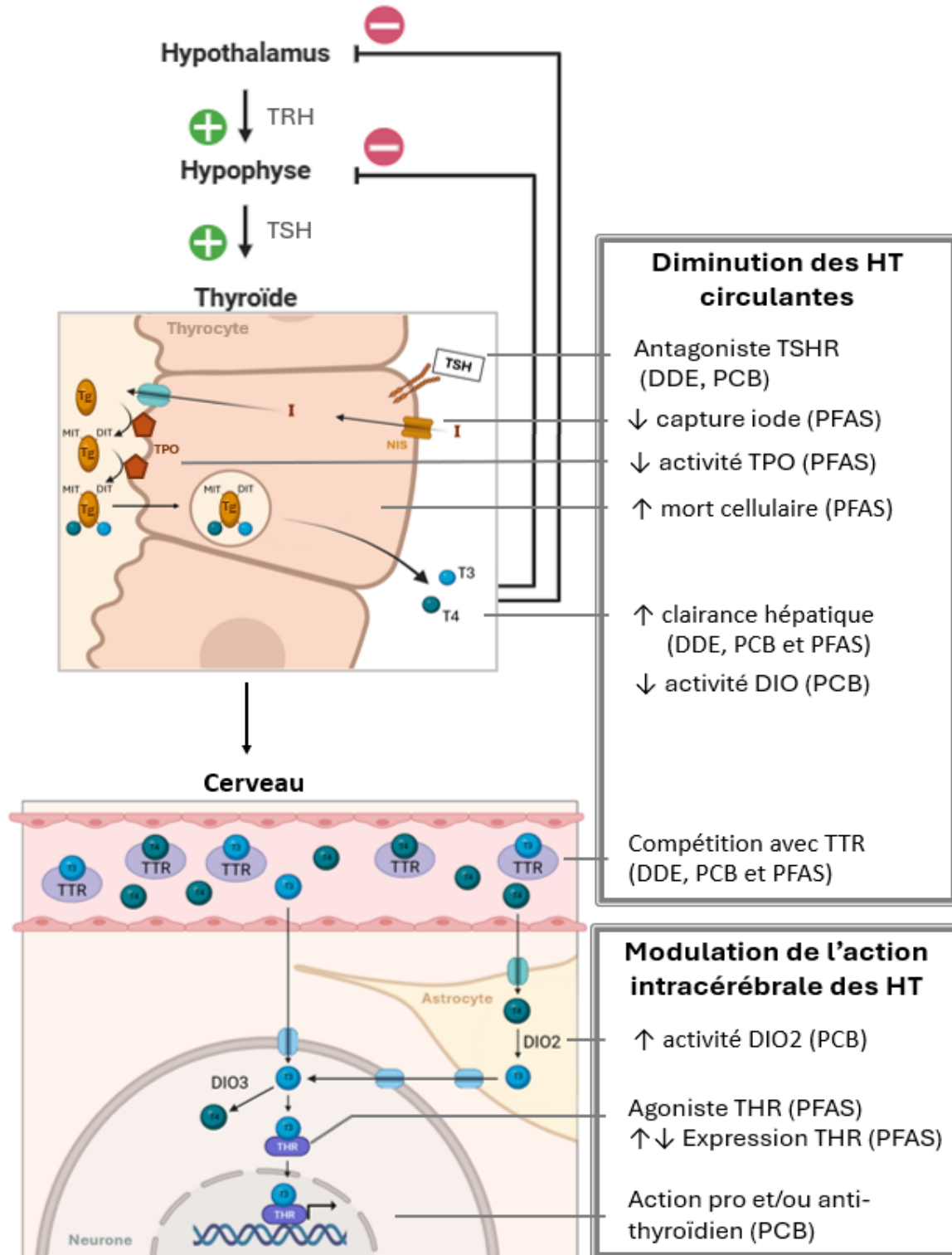
Bien que les résultats de différentes études ne soient pas toujours concordants, le **4,4'-DDE** semble avoir un effet principalement anti-thyroïdien en exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs à la TSH, en régulant positivement les enzymes hépatiques impliquées dans la clairance de la T4 et en entrant en compétition avec la T4 pour les sites de liaison de la TTR (293,346).

Une relation inverse entre l'exposition aux **PCBs** et les concentrations sériques de T4 est généralement rapportée dans les modèles animaux. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette diminution de la T4, notamment un effet antagoniste sur les récepteurs de la TSH (347), une liaison compétitive des PCBs à la TTR (204), ainsi qu'une augmentation de la clairance hépatique liée à l'induction d'enzymes de biotransformation (348). Les

concentrations sériques de T3 semblent en revanche moins systématiquement affectées. Certaines études mettent toutefois en évidence une diminution de l'activité des désiodinases périphériques après exposition aux PCBs (348), tandis que d'autres montrent, à l'inverse, une augmentation de l'activité de la DIO2 dans le cerveau fœtal de rat exposé (206). Les PCBs peuvent également perturber l'action des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire et tissulaire (206,348). Ces effets varient selon les congénères, en fonction notamment du nombre et de la position des substituants halogénés sur la structure moléculaire. Dans des modèles murins, l'exposition à des certains mélanges commerciaux de PCBs induit des profils d'expression génique similaires à ceux observés après stimulation thyroïdienne ; à l'inverse, certains métabolites hydroxylés des PCBs inhibent l'activation des récepteurs aux hormones thyroïdiennes par la T3, altérant ainsi la croissance neuronale dans des cultures de neurones corticaux primaires et dans des lignées cellulaires GH3 (282). Les mécanismes précis restent encore imparfaitement élucidés, d'autant plus que peu de PCBs ont été identifiés comme ligands directs des récepteurs thyroïdiens (349). Ces perturbations sont associées à des altérations du développement cortical et cérébelleux, ainsi qu'à des effets ototoxiques dépendants de la signalisation thyroïdienne (350,351). Chez l'humain, l'impact des PCBs sur l'axe thyroïdien demeure plus controversé, en raison de résultats parfois discordants. Plusieurs études rapportent une diminution de la T4 sérique sans modification concomitante de la TSH, associée paradoxalement à une augmentation de l'expression de certains gènes régulés par la thyroïde (352). Selon le type de congénère et le niveau d'exposition, les PCBs peuvent ainsi exercer des effets à la fois pro- ou anti-thyroïdiens, bien que des interactions moléculaires directes avec les THR n'aient pas été démontrées de manière convaincante à ce jour (86).

Les études *in vitro* démontrent qu'une exposition aux **PFASs** a des effets variés sur les cellules thyroïdiennes (353). Celle-ci est capable de diminuer l'activité des enzymes TPO et d'inhiber la capture de l'iode par les thyrocytes en agissant sur le transporteur NIS. Différentes études ont également démontré une diminution de la prolifération cellulaire en lien principalement à une augmentation de l'apoptose des thyrocytes. Sur les modèles animaux, les PFASs entrent en compétition avec la T4 pour les sites de liaison de la TTR (354) et entraînent une majoration de la glucuronidation hépatique de la T4 (355). Ces effets combinés engendrent une diminution de la concentration des hormones thyroïdiennes circulantes sans modification des niveaux de TSH mises en évidence (353). Chez l'être humain, bien que les résultats soient contradictoires, une méta-analyse récente a révélé une corrélation positive entre le niveau de

Figure 12: Action des différents PE étudiés sur l'axe thyroïdienne. Au niveau de la thyroïde, les DDE et PCBs exercent un effet antagoniste sur le récepteur à la TSH, tandis que les PFASs altèrent la synthèse des hormones thyroïdiennes. Ces trois toxiques entrent en compétition avec les protéines de transport des hormones thyroïdiennes et augmentent leur clairance hépatique. Enfin, les PCBs et les PFASs modulent l'action des hormones thyroïdiennes sur le cerveau fœtal, entraînant des effets pro- et/ou anti-thyroïdiens.



Abréviations : T4 (thyroxine), T3 (triiodothyronine), TRH (thyroïdolibérine), TSH (thyroïdestimuline), I (iodure), NIS (symport Na/iodure), Tg (thyroglobuline), MIT (monoiodotyrosine), DIT (diiodotyrosine), TPO (thyroperoxydase), TTR (transsthyréine), DIO (désiodinase), THR (récepteur aux hormones thyroïdiennes)

PFOS et la T4 libre, tandis que le PFHxS montrait une corrélation négative avec la T4 totale (356). Les effets des PFASs sur l'homéostasie thyroïdienne semblent également différents selon le sexe, avec des associations plus fortes chez les femmes (357,358). Enfin, les PFASs sont capables d'interagir directement avec les THR (359). Des travaux expérimentaux ont montré que le PFOS peut activer ces récepteurs dans des modèles cellulaires, en se liant avec une forte affinité aux domaines de liaison au ligand de $\text{THR}\alpha$ et $\text{THR}\beta$. Par ailleurs, une surexpression de $\text{THR}\alpha$ et $\text{THR}\beta$ a été observée chez le poisson-zèbre et le médaka après exposition au PFOS, au PFOA et au PFHxA, tandis qu'une exposition au PFDoA entraîne au contraire une diminution de leur expression.

EFFETS SUR LES HORMONES SEXUELLES

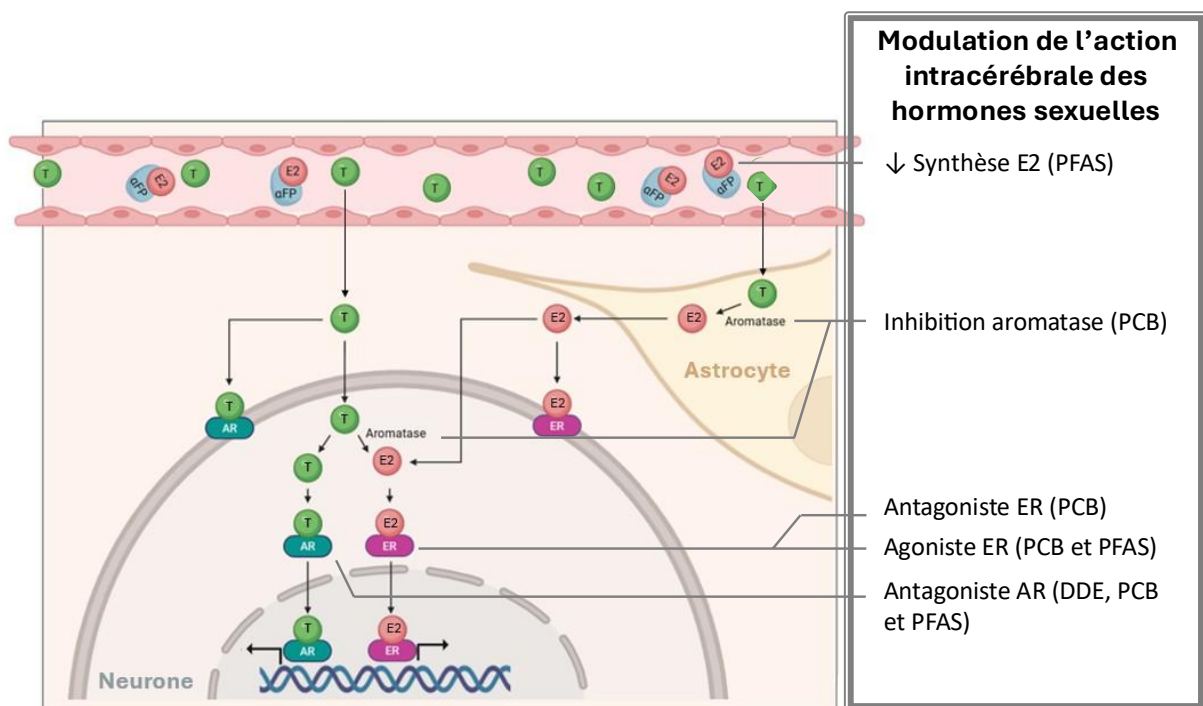
Le rôle des stéroïdes sexuels dans le système nerveux central dépasse largement le contrôle neuroendocrinien de la reproduction. Ils constituent en effet des acteurs clés du développement, du fonctionnement et de la survie neuronale, mais leur homéostasie peut être altérée par une exposition précoce à divers PE (Figure 12).

Le DDT exerce une activité œstrogénique et est capable de se lier aux récepteurs $\text{ER}\alpha$ et $\text{ER}\beta$ (360,361), stimulant ainsi l'activation transcriptionnelle et la prolifération œstrogéno-dépendante chez diverses espèces, y compris chez l'être humain (362). Son métabolite, le **4,4'-DDE**, présente plutôt une activité anti-androgénique, en agissant comme antagoniste des ARs (363,364).

De nombreux **PCBs** sont capables d'agir comme agonistes ou antagonistes des récepteurs des hormones stéroïdiennes sexuelles (365,366). Des études computationnelles ont montré que les PCBs peuvent établir des interactions non covalentes avec les ARs et les ERs lorsqu'ils adoptent une conformation agoniste, suggérant une activation inappropriée de ces récepteurs nucléaires. À l'inverse, certains congénères sont également capables de se lier à ces mêmes récepteurs dans leur conformation antagoniste, empêchant ainsi la fixation des ligands endogènes, qu'il s'agisse des androgènes ou des œstrogènes, chez l'être humain. Le fort degré de similarité observé entre les résidus d'acides aminés impliqués dans la stabilisation des complexes protéine-ligand formés par les PCBs et ceux observés avec les ligands hormonaux co-cristallisés renforce l'hypothèse selon laquelle les PCBs peuvent mimer ou inhiber l'action des hormones stéroïdiennes par des interactions non covalentes avec leurs récepteurs

spécifiques (367). Les études *in vitro* montrent que les mélanges de PCBs, ainsi que certains congénères fréquemment rencontrés tels que les PCB-138, PCB-153 et PCB-180, exercent principalement des effets anti-androgéniques, en inhibant l'activation des ARs (368). Concernant l'axe œstrogénique, les PCBs de type dioxine-like et les congénères faiblement chlorés présentent une activité œstrogénique, tandis que les congénères plus fortement chlorés, parmi lesquels figurent les PCB-138, PCB-153 et PCB-180, se comportent majoritairement comme des anti-œstrogènes par une action antagoniste sur les ERs (369). L'intensité de ces effets dépend étroitement de la structure moléculaire du congénère ainsi que du génotype du récepteur impliqué (365). Par ailleurs, les PCBs peuvent moduler l'expression cellulaire de différents récepteurs hormonaux sexuels (370). Ils subissent également des processus de biotransformation chez l'être humain et chez d'autres organismes, conduisant à la formation de métabolites stables capables à leur tour d'activer ou d'inhiber les récepteurs stéroïdiens (367). Enfin, des travaux antérieurs ont montré que certains congénères, tels que le PCB-28 et le PCB-105, ainsi que leurs métabolites hydroxylés, peuvent inhiber *in vitro* l'activité de l'aromatase humaine, une enzyme clé de la biosynthèse des œstrogènes (371,372).

Figure 13: Modulation de l'action intracérébrale des hormones sexuelles par les différents PES étudiés. Le DDE, les PCBs et les PFASs exercent un effet anti-androgénique par effet antagoniste sur les récepteurs aux androgènes. Les PCBs et les PFASs sont également capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques. Enfin, les PCBs sont capables d'inhiber l'aromatase.



Abréviations : T (testostérone), E2 (œstradiol), αFP (alpha-fœtoprotéine), AR (récepteur aux androgènes), ER (récepteur aux œstrogènes)

De nombreuses études in vitro et in vivo ont démontré que les **PFASs** peuvent perturber la synthèse et la sécrétion des hormones sexuelles, notamment en perturbant le métabolisme du cholestérol par activation du PPAR α (322,353). Chez l'humain, une exposition prénatale aux PFASs est associée, chez les filles, à une diminution significative du taux sérique d'E2 et de déhydroépiandrostérone (DHEA), un précurseur important des hormones androgènes et œstrogènes. De telles corrélations n'ont toutefois pas été observées chez les nourrissons de sexe masculin, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les femmes dépendent davantage de la production surrénalienne d'androgènes que les hommes (373). Les PFASs sont également capables d'interagir directement avec les récepteurs hormonaux, avec des effets agonistes sur les ERs (374) et antagonistes sur les ARs (322).

EFFETS DIRECTS SUR LES NEURONES

Au-delà de l'interférence hormonale, les PEs peuvent altérer le développement cérébral en perturbant l'homéostasie neuronale, la myélinisation et la neurotransmission (375–377) (Figure 14).

Le **4,4'-DDE** agit sur le système nerveux en perturbant l'échange ionique au sein des axones. Il induit une dépolarisation membranaire, provoquant une hyperexcitation neuronale et une libération accrue de neurotransmetteurs, tels que l'aspartate, le glutamate et la dopamine. Bien que les canaux sodiques voltage-dépendants soient considérés comme les principales cibles, les mécanismes d'action précis restent multiples et encore incomplètement élucidés (378,379). Des études animales ont mis en évidence une réduction significative de la densité des récepteurs cholinergiques muscariniques après une exposition néonatale au 4,4'-DDE. Ces récepteurs, essentiellement cholinergiques, jouent un rôle central dans l'excitation et l'inhibition neuronale (380). Une augmentation du 5-HIAA, sans élévation concomitante de la sérotonine, a aussi été rapportée dans le tronc cérébral, l'hypothalamus et le striatum de rats exposés (381). Enfin, le 4,4'-DDE est capable d'induire *in vitro* l'apoptose des cellules neuronales par activation de la voie du TNF α (382), par stimulation des voies de signalisation intracellulaires médiées par les récepteurs X rétinoides (383), ou encore via l'activation des AhR et des récepteurs constitutifs des androstanes (383). D'autres études ont montré que l'apoptose induite par le 4,4'-DDE dans les cellules neuronales embryonnaires de souris est un processus dépendant de la caspase-9, de la caspase-3 et de la GSK-3 β , et qu'elle implique une action spécifique au niveau des ERs (384).

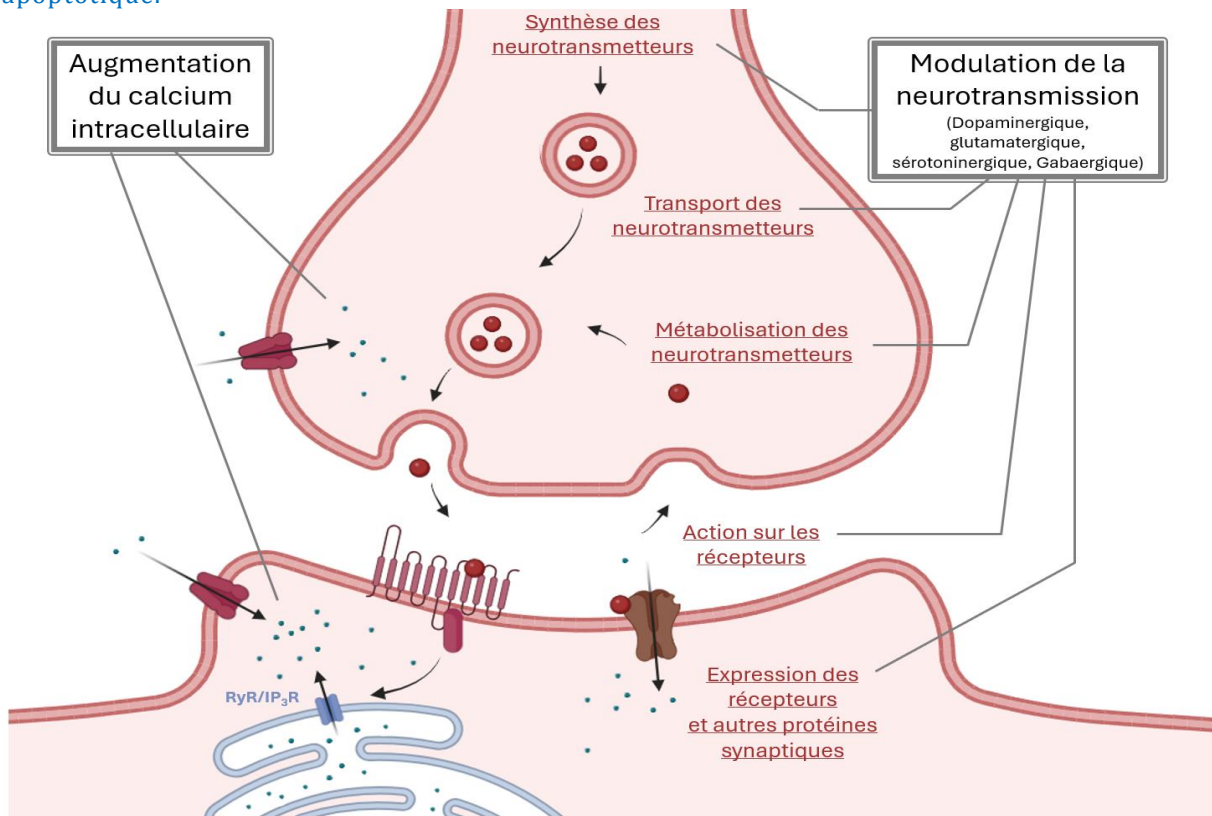
En ce qui concerne les **PCBs**, nous nous concentrons ici sur les effets des congénères non dioxine-like étudiés dans le cadre de cette thèse. Dans les études *in vitro* et *in vivo* chez la souris et le singe, l'exposition aux NDL-PCBs perturbe significativement et durablement les concentrations de dopamine dans les noyaux gris, en diminuant l'activité de la tyrosine hydroxylase, en inhibant le transporteur vésiculaire de la monoamine et le transporteur membranaire de la dopamine (385–387). Une altération de la voie glutamate-NO-cGMP (388) ainsi que des systèmes cholinergiques (389) et sérotoninergiques (390) ont également été rapportées. Diverses approches biochimiques, biophysiques et cellulaires dans de nombreux laboratoires ont montré que les NDL-PCBs modifient l'homéostasie calcique intracellulaire (391), et perturbent la distribution et l'activité de la protéine kinase C (392). Cette élévation du calcium intracellulaire est due à différents mécanismes : activation des canaux calciques

voltage-dépendants de type L et des récepteurs NMDA, et libération de calcium depuis les réserves intracellulaires par activation des récepteurs à la ryanodine (RyR) et à l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃R). Cela conduit à une modulation de la croissance dendritique et de la synaptogenèse, une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, et une activation des voies apoptotiques via les caspases (393). Les PCBs peuvent également avoir un effet direct sur la myélinisation (394)

Dans le SNC humain, les **PFASs** s'accumulent principalement dans l'hypothalamus, le noyau caudé, le cervelet, le noyau lenticulaire et l'hippocampe (342,343). Leur action neurotoxique prédomine sur les cellules de l'hippocampe et de Purkinje présents dans le cervelet. Au niveau cellulaire, les études *in vitro* ont démontré une diminution de la prolifération des précurseurs neuronaux, une altération de la différenciation des neurones et des cellules gliales, une modification de la morphologie cellulaire et de la mise en place du réseau neuronal (353). Sur le plan moléculaire, les PFASs sont capables d'impacter la neurotransmission en agissant sur la synthèse, le métabolisme et le transport des neurotransmetteurs, sur le métabolisme calcique, ainsi que sur l'expression et la fonction de différents récepteurs et protéines synaptiques. Ces modifications peuvent varier d'une région à l'autre du cerveau (339,395–397). Concernant le récepteur au glutamate, le PFOS a un effet activateur à faible dose, mais inhibiteur à forte dose, illustrant une relation dose-réponse non monotone. Les PFASs peuvent également provoquer une diminution de l'activité de la glutamine synthase, une altération des transporteurs de glutamine ainsi qu'une modification de l'expression des sous-unités des récepteurs glutamatergiques pouvant mener à la mort cellulaire, surtout dans l'hippocampe. Une exposition aux PFASs entraîne une perturbation du système cholinergique cérébral par diminution de la transcription du gène de l'acétylcholinestérase et du récepteur de l'acétylcholine, principalement dans le cortex frontal. Les PFASs inhibent la neurotransmission GABAergique, en agissant comme antagonistes non compétitifs du récepteur GABA_A. Il a été récemment démontré qu'une exposition aux PFASs a un impact négatif sur le développement des neurones dopaminergiques et qu'elle entraîne une perturbation de l'expression du transporteur membranaire de la dopamine et de la tyrosine hydroxylase, modifiant les concentrations de dopamine et leur action. Les PFASs peuvent également agir sur le métabolisme calcique par action directe sur les canaux calciques membranaires et par stimulation des récepteurs glutamatergiques avec activation secondaire des RyR et IP₃R entraînant une libération du calcium stocké dans le réticulum endoplasmique

(339). Cette élévation du calcium intracellulaire provoque des effets neurotoxiques irréversibles par perturbation de l'homéostasie neuro-calcique, le calcium cérébral jouant un rôle clé dans la libération des neurotransmetteurs, le développement neuronal, la plasticité synaptique et l'apoptose (395). Enfin, les PFASs altèrent l'activité de nombreuses protéines essentielles au fonctionnement cérébral telles que CaMKII, GAP43, synaptophysine, et tau (398). Une réduction de la longueur des neurites a été observée dans des cultures de neurones traités au PFOS, avec des impacts sur plusieurs protéines impliquées dans le développement cérébral et la plasticité synaptique (395). Ces effets semblent particulièrement marqués dans l'hippocampe, où la potentialisation à long terme et la plasticité synaptique pourraient être compromises (399). Enfin, les PFASs peuvent induire l'apoptose neuronale et gliale de plusieurs manières : stimulation de la voie de signalisation BDNF, dommages oxydatifs, activation de la voie ERK médiée par les récepteurs NMDA, augmentation de l'expression de la protéine caspase-3 et diminution de l'expression de Bcl-2, Bcl-XL et de la protéine survivine (395).

Figure 14: Action des différents PE étudiés sur la neurotransmission. Les DDE, PCBs et PFASs peuvent moduler la neurotransmission en agissant sur la synthèse, le transport, la métabolisation ou la sécrétion de divers neurotransmetteurs. Les PCBs et les PFASs perturbent également le métabolisme calcique intracellulaire pouvant engendrer notamment un effet pro-apoptotique.



Abréviations : RyR (récepteur à la ryanodine), IP₃R (récepteur à l'inositol 1,4,5-triphosphate).

AUTRES EFFETS

La **barrière hémato-encéphalique** (BHE) est une interface semi-perméable hautement sélective créée par les cellules endothéliales interagissant avec d'autres cellules des unités neurovasculaires. Elle limite le passage des substances présentes dans la circulation sanguine vers le liquide extracellulaire du cerveau. Cette barrière joue un rôle crucial dans la régulation de l'entrée des nutriments, des toxiques et des cellules dans le SNC. Les protéines des jonctions serrées endothéliales, notamment l'occludine, la zonula occludens et les claudines, les extrémités des astrocytes, la lame basale et les péricytes, sont toutes responsables de l'intégrité de la BHE (400). En ce sens, les cellules endothéliales qui forment la BHE présentent une perméabilité hautement sélective, avec de faibles niveaux de transcytose et plusieurs protéines de transport endogènes qui permettent l'absorption sélective des nutriments nécessaires ou limitent l'apport cérébral de xénobiotiques potentiellement toxiques. Le traitement métabolique des substances étrangères constitue une défense de la BHE, où les cellules endothéliales, les péricytes et les cellules gliales présentent diverses activités enzymatiques métaboliques, telles que le cytochrome P450 (401). Au niveau des cellules endothéliales, l'exposition aux PCBs ainsi qu'à certains PFASs engendrent une altération de l'expression des protéines des jonctions serrées, en particulier l'occludine et la claudine-5, ainsi qu'une augmentation de la production locale d'espèces réactives de l'oxygène qui entraînent des modifications des filaments d'actine (402). Tous ces phénomènes provoquent une altération de l'intégrité de la BHE, augmentant la perméabilité de cette barrière non seulement à ces composés mais également aux autres neurotoxiques.

De nombreux gènes subissent une **programmation épigénétique** au cours du développement précoce, ainsi qu'un remodelage pendant la grossesse, soulignant leur sensibilité accrue aux facteurs environnementaux. Plusieurs études suggèrent que les POPs induisent des modifications épigénétiques susceptibles d'être à l'origine de TNDs (403,404). Le 4,4'-DDE, les PCBs et les PFASs sont associés à une hypométhylation globale de l'ADN (383,403,405,406). Ce mécanisme pourrait conduire à une altération de l'expression de gènes clés impliqués dans le neurodéveloppement et la neurotransmission, tels que LINE-1, miR-132, MeCP2 et MAPK (393,407–409). Des études récentes suggèrent également que la dérégulation épigénétique s'étend aux ARN non codants, notamment aux microARN et aux longs ARN non codants, qui interviennent dans le silençage post-transcriptionnel et le remodelage de la chromatine. Plusieurs microARN impliqués dans la régulation de gènes neurotrophiques et

inflammatoires, tels que miR-22, miR-19a/b et miR-16, ainsi que des longs ARN non codants comme H19, MEG3 et XIST, ont montré une expression altérée après une exposition aux PFAS. Ces modifications ont été mises en évidence dans le sang de cordon ombilical et ont été associées à des issues neurodéveloppementales défavorables chez l'enfant (395,410).

Le cerveau immature est particulièrement vulnérable à divers stress environnementaux, notamment le **stress oxydatif**, qui peut être modulé par les systèmes thyroïdien et stéroïdien sexuel, deux cibles majeures des PEs (203,235). De nombreuses études *in vitro* (411) et *in vivo* (412) ont montré que les PCBs peuvent induire un stress oxydatif dans les neurones dopaminergiques, via une augmentation des espèces réactives de l'oxygène intracellulaires. De leur côté, plusieurs PFASs activent les récepteurs PPAR α et PPAR γ , impliqués dans la régulation de l'homéostasie lipidique et glucidique, ainsi que dans la prolifération et la différenciation cellulaire (413). Les agonistes de PPAR γ présentent par ailleurs des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices, ce qui pourrait expliquer certaines associations positives observées dans des études évaluant le lien entre une exposition précoce aux PFASs et le développement cognitif chez l'enfant (414). À l'inverse, d'autres travaux démontrent que les PFASs peuvent induire une réponse immunitaire inappropriée, générant cytotoxicité et stress oxydatif (415,416). Enfin, bien que les mécanismes impliqués ne soient pas encore entièrement élucidés, les POPs induisent des modifications de la réponse inflammatoire au sein du SNC. En effet, des études menées sur des modèles *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'une exposition aux PFASs et aux PCBs entraîne une altération de l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6, tant chez l'animal adulte et son fœtus que chez l'être humain (402). Or, l'augmentation d'un état pro-inflammatoire cérébral est reconnue pour avoir des effets délétères sur la différenciation et la survie neuronales, avec des répercussions majeures sur le développement cognitif (417).

Enfin, les POPs peuvent aussi engendrer des effets délétères hors du système nerveux et endocrinien. Il a été démontré que les PCBs s'accumulent dans le placenta et altèrent l'angiogenèse, provoquant des lésions de l'unité fœto-placentaire, avec des répercussions négatives sur la croissance et le métabolisme fœtal, susceptibles d'impacter secondairement le développement cérébral (407,418).

CONSÉQUENCES CLINIQUES

CHEZ L'ANIMAL

De nombreuses études de toxicologie animale ont montré qu'une exposition précoce aux PE, au cours de périodes critiques du développement, est susceptible de perturber la maturation cérébrale et d'entraîner des altérations fonctionnelles spécifiques.

Ainsi, des travaux sur différents modèles animaux ont mis en évidence une altération de la fonction motrice après une exposition précoce aux DDT, PCBs ou PFASs (380,419–421), avec des différences liées au sexe, suggérant que les mâles pourraient être particulièrement vulnérables (422–424). Par ailleurs, une altération des capacités d'apprentissage et de mémoire a été observée dans des épreuves de labyrinthe chez des souris exposées à ces mêmes toxiques (282,376,425). D'autres études animales ont établi un lien entre l'exposition prénatale aux PE et des symptômes similaires à ceux du TDAH, tels que l'hyperactivité motrice et les difficultés d'inhibition des réponses (426–428). Des travaux supplémentaires ont également exploré les effets de ces substances sur les fonctions exécutives à l'aide de modèles animaux expérimentaux (429).

Bien que les études animales convergent vers un consensus sur les effets délétères d'une exposition précoce aux PE et sur l'existence de fenêtres de vulnérabilité dans le développement cérébral, il convient de rappeler que les expositions humaines ne sont ni contrôlées ni uniformes, et que nous sommes exposés à des mélanges complexes et individualisés de substances chimiques tout au long de la vie. Par ailleurs, l'extrapolation des résultats comportementaux obtenus chez l'animal à l'espèce humaine doit être effectuée avec prudence en raison des différences physiologiques, anatomiques et fonctionnelles qui existent entre le cerveau humain et celui des autres espèces.

CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Chez l'être humain, la neurotoxicité des PE a été reconnue pour la première fois à la suite d'intoxications accidentelles survenues à Yusho (Japon, 1968) et à Yu-Cheng (Taïwan, 1979) : les bébés exposés aux PCBs *in utero* présentaient une hypotonie, une lenteur motrice, un manque d'endurance, des saccades oculaires et des mouvements maladroits (317). À Yu-Cheng, une surveillance étroite des enfants exposés a permis de documenter un certain nombre d'effets neurodéveloppementaux indésirables attribués à l'intoxication aux PCBs. Un retard du développement psychomoteur était observés chez ces nourrissons (430) qui obtenaient par ailleurs des scores plus faibles à l'échelle de développement de Bayley (431). Si aucun signe de focalisation majeur n'a été observé par la suite lors des examens standards, des signes neurologiques subtils ont toutefois été décrits : mouvements en miroir, déficits légers à modérés de l'opposition doigt-pouce et mouvements choréiformes (432). Des retards persistants du développement langagier, notamment des scores verbaux faibles aux sous-tests de QI de l'échelle de Wechsler, ont également été relevés jusqu'à l'âge de 11 ans (433). Ces événements ont conduit à la reconnaissance des PCBs et d'autres composés organochlorés comme neurotoxiques présumés pour le neurodéveloppement.

Dans les années qui ont suivi, plusieurs études épidémiologiques ont examiné l'impact d'une exposition prénatale aux PCBs et autres PE sur le développement cérébral. Ces études se sont essentiellement focalisées sur la recherche de corrélations possibles entre les concentrations corporelles maternelles (sang, urine, lait) ou celles du sang de cordon, et des mesures du développement psychomoteur ou cognitif de l'enfant. La variabilité des échantillons, des substances mesurées, des méthodes de dosage, des tests cognitifs utilisés, des facteurs confondants pris en compte, et des analyses statistiques appliquées explique en partie les divergences des résultats.

Parmi ces études, une proportion importante a eu recours à des tests composites évaluant le fonctionnement **cognitif global**. Concernant le 4,4'-DDE, bien que certaines recherches aient mis en évidence des scores néonataux (297,434) et psychomoteurs (435–437) plus faibles, peu d'études ont rapporté une altération du quotient intellectuel global chez les enfants plus âgés (438,439). À l'inverse, de nombreux travaux portant sur les PCBs ont montré une association négative entre l'exposition prénatale et le développement psychomoteur (440–444), ainsi qu'avec l'intelligence générale (86,439). Les résultats relatifs aux PFASs apparaissent en revanche beaucoup plus hétérogènes. Si plusieurs études suggèrent un impact défavorable de

l'exposition précoce sur le développement psychomoteur (426,445–449), les analyses fondées sur les tests d'intelligence rapportent des associations positives, nulles ou négatives (426,450), parfois modulées par le sexe de l'enfant (375).

À ce jour, les effets de l'exposition anténatale aux PCBs ou aux PFASs sur le développement des **fonctions motrices** sont rapportés de façon hétérogène et parfois contradictoire dans la littérature. Certaines études ont mis en évidence une association entre l'exposition prénatale aux PCBs et des altérations des performances motrices ou des réflexes néonataux (297,434,451), tandis que d'autres n'ont observé aucun effet significatif (452–456). Chez les jeunes enfants, plusieurs travaux ont rapporté des associations entre l'exposition anténatale à certains PCBs et la présence de dysfonctionnements neurologiques mineurs (457–460). Toutefois, d'autres études comparables ont mis en évidence des associations nulles, voire positives (455,461–463). La majorité des études utilisant des tests moteurs quantitatifs ou des évaluations visuo-motrices n'ont pas mis en évidence d'atteinte motrice spécifique (444,459,463–471). Plus récemment, Forns et al. ont rapporté des performances de motricité fine plus faibles chez des enfants de 4 ans exposés durant la période néonatale à des concentrations plus élevées de PCB-153, sans association similaire pour d'autres congénères tels que les PCB-118, -138 ou -180 (444). Par ailleurs, une seule étude néerlandaise a mis en évidence un effet délétère de l'exposition anténatale au PCB-183 sur les capacités de manipulation de balle, évaluées à l'aide du test MABC chez des adolescents âgés de 14 ans (472). À ce jour, aucune autre étude n'a examiné les fonctions motrices à l'adolescence. Concernant les PFASs, une seule étude a évalué l'impact de l'exposition prénatale à l'aide d'un examen clinique reposant sur la Neonatal Network Neurobehavioral Scale. Cette étude n'a pas mis en évidence d'association significative avec les onze paramètres évalués (473), bien qu'une augmentation par dix de l'exposition prénatale au PFOA ait été associée à une probabilité accrue d'hypotonie. Chez les enfants plus âgés, les évaluations motrices spécifiques et les questionnaires parentaux n'ont généralement pas révélé d'impact délétère sur les fonctions motrices fines ou globales (426,469,474). En revanche, une association positive a été rapportée entre l'exposition anténatale au PFOA et les performances au Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities, un outil évaluant les compétences visuo-motrices, motrices fines et visuospatiales, notamment à travers le sous-test de dessin (450). Enfin, à notre connaissance, aucune étude antérieure n'a examiné les effets combinés de l'exposition prénatale aux PCBs et aux PFASs sur le développement moteur.

Les données concernant les effets des PCBs et des PFASs sur les **capacités attentionnelles et exécutives** chez l'enfant demeurent limitées et hétérogènes (85–88). S'agissant des PCBs, la majorité des études reposant exclusivement sur des critères cliniques ou des symptômes rapportés de TDAH ne mettent pas en évidence d'association significative (475–485). En revanche, lorsque l'évaluation repose sur des outils neuropsychologiques standardisés, un risque accru de troubles attentionnels en lien avec une exposition prénatale aux PCBs est plus fréquemment observé (468,486–490). Les domaines attentionnels concernés incluent notamment l'attention sélective, l'attention divisée et l'attention soutenue. Les fonctions exécutives ont également fait l'objet d'investigations à l'aide de batteries spécifiques, révélant des effets délétères de l'exposition anténatale aux PCBs sur plusieurs composantes clés, telles que la vitesse de traitement, la mémoire de travail, les capacités d'inhibition et la planification (464,466,468,471,486,490–492). Les études portant sur les PFASs se caractérisent par une grande variabilité des résultats. Dans les travaux s'appuyant sur des échelles cliniques et/ou comportementales, certaines études rapportent une association entre l'exposition prénatale aux PFASs et une augmentation des difficultés comportementales (469,474,493–495), tandis que d'autres suggèrent des associations inverses ou nulles (483,495–497). Illustrant cette hétérogénéité, Liew et al. (498) ont mis en évidence à la fois des associations positives et négatives entre les niveaux élevés de PFASs et des symptômes apparentés au TDAH au sein d'une même cohorte. Parmi les rares études ayant évalué les capacités attentionnelles à l'aide de tests neuropsychologiques, certaines n'ont mis en évidence aucune association significative (426,499), voire ont rapporté de meilleures performances après une exposition précoce aux PFASs (500). À ce jour, les dimensions telles que l'alerte, l'attention sélective et l'attention divisée n'ont pas été spécifiquement explorées. En ce qui concerne les fonctions exécutives, les études disponibles n'ont pas montré d'effet de l'exposition anténatale aux PFASs sur la mémoire de travail (375,426). Les résultats relatifs à la métacognition demeurent contradictoires (495,499), tandis que les données concernant l'inhibition sont inconsistantes : Vuong et al. (500) rapportent une altération de cette fonction, alors que Carrizosa et al. (426) n'observent aucun effet. Enfin, à notre connaissance, aucune étude antérieure n'a examiné l'impact conjoint d'une exposition prénatale aux PCBs et aux PFASs sur les fonctions attentionnelles et exécutives, soulignant ainsi un manque important dans la littérature actuelle.

La **fonction mnésique** a été examinée dans plusieurs cohortes d'enfants exposés précocement aux PCBs ou aux PFASs. Aucune association significative entre l'exposition anténatale et l'indice global de mémoire de travail n'a été mise en évidence dans les études reposant sur des évaluations cognitives générales, telles que les échelles de Wechsler, de McCarthy ou le questionnaire BRIEF (375,465,466,488,491,500). En revanche, les travaux ayant recours à des mesures plus ciblées ont mis en évidence des associations négatives entre l'exposition prénatale aux PCBs (444,464,471,501) ou aux PFASs (426) et la composante exécutive de la mémoire de travail. La majorité des études n'ont pas identifié d'effet délétère de l'exposition prénatale aux PCBs ou aux PFASs sur les composantes verbale (376,444,471,502) ou visuospatiale (450,502,503) de la mémoire à court terme. Concernant la mémoire à long terme, l'étude DACE a rapporté une association négative entre les concentrations prénatales de PCB-138 et les performances à une épreuve de rappel différé (472). En revanche, les autres études ayant exploré les effets d'une exposition prénatale aux PCBs ou aux PFASs sur la mémoire à long terme n'ont pas mis en évidence d'association significative (468,475,490). À ce jour, aucune étude n'a spécifiquement évalué l'impact combiné d'une exposition prénatale aux PCBs et aux PFASs sur les différentes composantes de la mémoire.

Un nombre croissant de travaux met en évidence des effets défavorables d'une exposition précoce aux PE sur le développement du **langage** chez l'enfant. Dès 2009, la revue de Boucher et al. a souligné l'association entre l'exposition prénatale aux PCBs et des altérations des compétences verbales, notamment du vocabulaire et de la compréhension (100). Depuis lors, la majorité des études de cohorte ont confirmé l'existence de relations négatives entre les concentrations prénatales de PCBs et les performances langagières ultérieures, qu'elles soient évaluées à l'aide d'échelles globales du langage (444,472,496,504,505) ou à partir de tests verbaux plus spécifiques (484,506). À l'inverse, seules quelques études n'ont pas mis en évidence d'association significative (471,475,485,493,505). Concernant les composés per- et polyfluoroalkylés, plusieurs études ont également rapporté une diminution des compétences langagières chez les enfants exposés prénatalement à des PFASs (445,446,450,493,507–510). Néanmoins, les résultats demeurent hétérogènes, puisque d'autres travaux n'ont observé aucun effet notable (375,376,414,445,448,511), et que certaines études ont même suggéré des associations positives inattendues (88,426,508). À ce jour, une seule étude a spécifiquement exploré les effets conjoints des PCBs et des PFASs sur le langage, en utilisant le *Boston Naming*

Test, une tâche de dénomination visuelle évaluant le traitement lexico-sémantique, chez des enfants âgés de 7 ans. Ces auteurs ont mis en évidence des performances plus faibles sur le plan du vocabulaire chez les enfants présentant les niveaux d'exposition prénatale les plus élevés (493).

Alors que certaines fonctions cognitives semblent être affectées par l'exposition prénatale aux PCBs et/ou aux PFASs, les capacités d'**apprentissage** apparaissent globalement préservées. À ce jour, une seule cohorte a mis en évidence une diminution de la compréhension en lecture associée à une exposition prénatale aux PCBs (503,512). En revanche, la majorité des études n'ont rapporté aucun effet significatif des expositions précoces aux PEs sur les apprentissages, tant en lecture (414,480,482,502,513) qu'en mathématiques (414,512,513).

DÉFIS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Étant donné l'importance des facteurs hormonaux dans la différenciation et le développement cérébral, il est logique de penser que l'exposition à des contaminants toxiques tels que les PEs, puisse affecter le statut hormonal et donc le développement du cerveau ainsi que les caractéristiques cérébrales liées au sexe. De nombreuses études récentes ont montré que l'exposition aux PEs peut conduire à une altération du neurodéveloppement (85–88,100,160,426,514). Cependant, plusieurs obstacles rendent difficile la caractérisation de la relation entre l'exposition et les effets observés.

Premièrement, il demeure difficile de caractériser précisément **le moment et la durée** d'exposition aux PEs. La charge corporelle des PEs est fonction des antécédents d'exposition passés et récents du sujet ainsi que des déterminants individuels modulant la toxicocinétique, à savoir notamment l'absorption, la métabolisation et la clairance du PE (515). Par ailleurs, la persistance biologique des congénères individuels et, par conséquent, leur contribution relative à la charge corporelle varient selon la structure. Par exemple, pour les PCBs, les congénères les plus chlorés et ceux présentant une substitution du cycle chlore en para- (c'est-à-dire 4,4'-) sont, en général, métabolisés lentement chez l'être humain et constituent généralement l'essentiel de la charge corporelle. Cependant, une exposition récente aux PCBs entraînera également la présence de congénères moins persistants dans les tissus. Généralement, dans les études humaines, les congénères de PCB sont regroupés, soit comme PCBs totaux, soit comme la somme de plusieurs congénères fréquemment rencontrés, soit indexés par un seul congénère (généralement le PCB-153) (516). Cependant, les études utilisant une mesure sommative des PCBs ne révèlent pas quels types de congénères sont influents et quelles caractéristiques de ces congénères sont liées aux effets. À ce jour, plusieurs centaines de substances sont reconnues comme des PEs, dont certaines sont omniprésentes dans notre environnement quotidien (517). Certains, comme le bisphénol A et les phtalates, sont rapidement métabolisés chez l'être humain et se dégradent rapidement dans l'environnement, ce qui complique l'évaluation de leur exposition réelle. À l'inverse, les PEs à longue demi-vie, tels que les POPs, sont plus aisément étudiés : une mesure unique de leur concentration dans l'organisme peut constituer un indicateur fiable de l'exposition chronique. L'exposition prénatale aux PEs est le plus souvent estimée à partir des concentrations mesurées dans le sang maternel ou le sang du cordon ombilical, ce dernier étant généralement prélevé à la naissance. Toutefois, cette approche présente certaines limites. En particulier, la mesure des PEs à courte demi-vie au moment de la

naissance est peu représentative de l'exposition survenue durant le premier trimestre, période pourtant critique en matière de vulnérabilité neurodéveloppementale (30,277). En revanche, pour les substances à longue durée de vie, les niveaux mesurés dans le sang du cordon reflètent de manière fiable l'exposition moyenne subie par le fœtus au cours de toute la grossesse (518). Le liquide amniotique constitue un autre fluide biologique potentiellement informatif sur l'environnement fœtal. Il peut être analysé dans le cadre d'une amniocentèse, généralement pratiquée au deuxième trimestre, notamment lors d'un diagnostic prénatal d'anomalies chromosomiques ou de malformations fœtales. Toutefois, en raison du caractère invasif de cette procédure, l'amniocentèse ne fait pas partie des examens prénataux de routine. Ainsi, son utilisation dans des études prospectives de population générale apparaît peu réaliste. Enfin, la mesure de l'exposition aux POPs peut être réalisée sur d'autres matrices telles que le méconium ou les phanères, mais ces techniques possèdent de nombreuses limitations et sont peu utilisées en pratique (519,520).

Le développement fœtal et la petite enfance constituent des **fenêtres de développement critiques** en matière d'exposition aux PE. Chez l'adulte, l'exposition aux PE peut avoir un effet immédiat qui disparaît lorsque l'exposition cesse. Chez l'enfant, cependant, cette exposition peut entraîner des effets permanents, lesquels peuvent se manifester des années plus tard (514). En effet, durant la période fœtale et la jeune enfance, les hormones constituent des régulateurs majeurs de processus clés du neurodéveloppement comme la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la migration et la myélinisation (125,201). Les effets de ces hormones étant obtenus à des concentrations très faibles, une perturbation même minime de ces dernières peut avoir un impact important sur le fœtus. De plus, les cellules en migration et en division sont particulièrement vulnérables aux dommages toxiques (521). Ce risque est aggravé chez le fœtus par l'absence de systèmes de détoxification efficace (522) ainsi que par l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique qui accroît encore la sensibilité aux atteintes du SNC (523). En interférant avec les processus homéostatiques mis en place durant ces périodes critiques de développement, l'exposition précoce aux PE peut avoir des conséquences à long terme sur la santé de l'individu, ce qui sous-tend le concept de **l'origine développementale des pathologies** de l'adulte, plus souvent connu sous le nom de DOHaD, pour « Developmental Origin of Health and Disease » (524). Il est donc fondamental d'évaluer l'exposition aux PE durant cette fenêtre de vulnérabilité, lorsque le cerveau en développement

est particulièrement sensible aux substances chimiques capables d'interférer avec les signaux endocriniens (351).

Chez l'être humain, les preuves se fondent principalement sur la présence de corrélations entre les concentrations de substances chimiques mesurées à un moment donné de la vie d'un individu et les résultats observés. Si les effets toxiques aigus de certains produits chimiques sur les espèces cibles et non cibles ou sur les travailleurs sont bien documentés, les effets de **faibles doses**, notamment celles mesurées dans les aliments et l'environnement, sont relativement négligés. Traditionnellement, les systèmes réglementaires s'appuient sur des modèles dose-réponse et déterminent un seuil d'exposition sûr, mais négligent potentiellement la présence de courbes dose-réponse non monotones inférieures à la dose toxicologique sans effet nocif observé (NOAEL) (525). Cette question est particulièrement importante étant donné que de nombreux PE sont capables d'interférer avec les hormones naturelles même à faibles doses et, par conséquent, d'affecter le développement et le fonctionnement normaux de plusieurs organes. De plus, comme mentionné précédemment, la sensibilité aux hormones, et donc aux perturbateurs endocriniens, varie grandement avec l'âge de l'enfant. Il est admis que les périodes anté- et périnatales constituent des périodes de vulnérabilité durant lesquelles une modification, même légère, de l'homéostasie hormonale et/ou l'exposition à des concentrations, même extrêmement faibles, de PE peuvent altérer les résultats biologiques, avec des effets néfastes sur la santé survenant plus tard dans la vie.

Habituellement, dans les études épidémiologiques, l'effet des perturbateurs endocriniens sur la santé est étudié molécule par molécule ou éventuellement pour une famille de composés. Or, les humains sont constamment exposés simultanément à un **mélange complexe** composé de multiples produits chimiques. Ceux-ci peuvent combiner leur action pour entraîner des conséquences insoupçonnées. En effet, des mélanges à faible dose, compatibles avec l'exposition humaine, peuvent avoir des effets non conformes aux modèles additifs simples (526,527). Les actions de certains PE peuvent se combiner de sorte que la somme de plusieurs composés présents à des concentrations qui ne produisent pas d'effet individuellement va induire un résultat observable : c'est l'effet cocktail. De plus, les effets des différents PE peuvent éventuellement se neutraliser, en associant par exemple un agoniste et un antagoniste, ou développer une synergie dont l'ampleur des répercussions dépasse celle attendue en additionnant simplement l'effet individuel des composés du mélange (517). Par

ailleurs, les congénères d'une même classe de PEs peuvent avoir des **effets différents**. Par exemple, parmi les PCBs, on considère les composés de type dioxine, qui sont définis en raison de leur capacité à lier l'Ahr qui régule la transcription d'un grand groupe de gènes sensibles à la dioxine, et les PCBs qui ne sont pas de type dioxine et qui ont une faible affinité pour l'Ahr (302). Étant donné l'action différente de ces deux types de molécules, évaluer l'impact global de leur mélange sans considérer chaque polluant de manière individuelle risque de biaiser les résultats (407). Enfin, le profil d'exposition de chaque individu, appelé **exposome**, varie suivant la situation géographique et les habitudes de vie, ce qui rend chaque individu unique et la comparaison entre études de cohorte plus compliquée.

Ces dernières années, les épidémiologistes environnementaux ont cherché à évaluer les effets néfastes sur la santé de l'exposition à des mélanges de polluants en se basant sur la diversité des polluants environnementaux réels. Cependant, les **défis statistiques** sont considérables notamment en raison de la multicolinéarité et des interactions entre les composants du mélange qui compliquent l'analyse. Bien qu'il n'existe actuellement aucun consensus sur les méthodes statistiques appropriées, différents outils ont été développés et permettent d'estimer les effets sur la santé de l'exposition à un mélange : les régressions par somme des quantiles pondérés (WQS), les méthodes de rétrécissement comprenant l'analyse en composantes principales (ACP), la régression bayésienne à noyau (BKMR), etc. Chacune de ces stratégies statistiques possède des conditions d'application, des points forts, des points faibles et une interprétabilité spécifique de ses résultats (528).

De nombreuses publications ont établi un lien entre les expositions prénatales aux produits chimiques environnementaux et des effets indésirables sur le développement neurologique (276). Toutefois, la majorité de ces recherches se sont concentrées sur la mesure du lien entre les expositions prénatales et le **fonctionnement cognitif global**. Les études évaluant des domaines cognitifs spécifiques sont relativement peu nombreuses et les auteurs utilisent des outils psychométriques variés, ce qui rend la comparaison des résultats entre les articles parfois complexe.

Les difficultés inhérentes à **l'évaluation du jeune enfant** sont nombreuses. Les caractéristiques de l'enfant, celles du praticien et celles du test lui-même peuvent avoir un impact sur la validité des résultats. Divers facteurs propres à un enfant peuvent rendre difficile son évaluation intellectuelle. Il est normal que son comportement varie selon les différents moments de la journée et selon les circonstances. Le développement cognitif et physique de

l'enfant, tels que les capacités langagières ou les habiletés motrices, peut également affecter l'administration et l'interprétation du test. Les expériences de l'enfant, son état émotionnel et son comportement durant la session ont également une influence sur les résultats (529,530). Parallèlement, un certain nombre de variables liées aux évaluateurs ont également leur importance dans l'évaluation du jeune enfant. Le praticien devrait être spécifiquement formé à l'évaluation du jeune enfant et avoir une bonne connaissance des modèles de développement cognitif, moteur, langagier et émotionnel (531). Les réactions de l'évaluateur aux diverses situations qui peuvent se présenter au cours d'une session de test peuvent aussi avoir une incidence sur la validité des résultats (530). Le test lui-même a son importance dans l'évaluation cognitive. Selon le niveau de développement de l'enfant, ces tests n'ont pas tous la même sensibilité et spécificité. Divers aspects du test doivent par ailleurs être pris en considération, comme le groupe d'âge auquel il s'adresse, le matériel, les propriétés psychométriques, les seuils plancher et plafond, les domaines cognitifs ciblés et la durée totale d'administration. Enfin, notons que les tests psychométriques font souvent appel à une multitude d'aptitudes cognitives simultanées et interreliées (530,531).

Une autre difficulté et source de variabilité entre les études résulte de l'existence de nombreux **facteurs confondants**. Un facteur confondant est une variable qui est à la fois liée au paramètre de santé étudié et à un facteur de risque potentiel. Ces facteurs confondants peuvent induire des biais dans les analyses et constituent une menace majeure pour la validité des recherches sur les PEs. Il convient donc, idéalement, de les identifier correctement et de les prendre en considération pour éviter de conclure à des associations erronées. Les principaux facteurs retrouvés dans la littérature incluent l'âge de la maman, l'âge et le sexe de l'enfant, le niveau d'éducation parentale, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle avant la conception, la parité, le poids à la naissance, la durée de l'allaitement et le régime alimentaire (532).

Bien que les résultats épidémiologiques soient rarement stratifiés selon **le sexe**, certaines études suggèrent que les effets observés sont sexuellement dimorphes (514,533). Étant donné que les hommes et les femmes diffèrent par leur anatomie, leur physiologie et leur biochimie, il est en effet légitime de s'attendre à des différences toxicocinétiques et toxicodynamiques (534). Par ailleurs, la prévalence des TNDs est en moyenne deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, en raison d'une interaction complexe et dynamique entre facteurs

génétiques, hormonaux et environnementaux (535). Cette vulnérabilité masculine pourrait être encore plus importante face à une exposition précoce aux PEs.

Les **processus physiopathologiques** impliqués ne sont pas encore bien élucidés. Si, par définition, tous les PEs peuvent altérer le système endocrinien physiologique, leurs mécanismes d'action peuvent différer ou se chevaucher. Les PEs interfèrent avec le système endocrinien de multiples manières, rendant difficile l'attribution d'un symptôme à une seule voie. Ils peuvent agir directement sur le comportement et le développement via la perturbation des hormones thyroïdiennes ou sexuelles, mais ils peuvent aussi interférer directement avec le développement neuronal (536). Par ailleurs, la plupart des résultats d'association ont été étayés par des données expérimentales issues de modèles animaux de laboratoire. Celles-ci démontrent que l'exposition prénatale ou périnatale aux PEs peut entraîner des anomalies motrices et comportementales, ainsi que des déficits en mémoire et en apprentissage (537). Cependant, les processus incriminés ne sont pas toujours similaires entre les espèces, et les modèles animaux ne reflètent pas toujours la complexité du cerveau de l'être humain. Dans ce contexte, l'extrapolation des effets de ces substances sur le comportement à partir de travaux expérimentaux sur des animaux doit rester prudente.

Nous l'avons vu, la **plasticité cérébrale** permet certains remaniements structuraux et fonctionnels du cerveau qui sont essentiels dans l'acquisition des apprentissages mais également en cas de lésion cérébrale acquise (538). Réputée d'autant plus efficace que l'enfant est plus jeune, cette plasticité possède néanmoins ses limites (539). Par ailleurs, chaque individu possède également une susceptibilité différente en raison de la grande variabilité environnementale interpersonnelle et du polymorphisme génétique. En effet, l'existence de variations au sein d'un gène peut parfois protéger l'individu de certains dommages, soit, au contraire, le rendre plus vulnérable à l'action des PEs (540). Enfin, notons que certaines lésions précoces restent silencieuses aussi longtemps que la fonction sous-tendue par ces structures anatomiques lésées n'est pas sollicitée au cours du développement. Le trouble pourra alors apparaître plus tardivement, au moment de la mise en place de cette fonction, renforçant la clinique très hétérogène d'une lésion cérébrale chez l'enfant. Par exemple, un accident vasculaire cérébral périnatal ne pourrait être perçu que vers l'âge de 2 ans, lorsque les fonctions motrices arrivent à maturité (541).

Pour finir, les travaux autour des PEs prennent une nouvelle dimension avec la notion **d'héritage épigénétique transgénérationnel** et ses nombreuses conséquences possibles. En effet, il a été rapporté qu'une exposition prénatale à un PE peut non seulement provoquer une maladie à apparition tardive chez l'adulte, mais aussi affecter les générations futures (542). Ces effets transgénérationnels des PEs pourraient être liés à la modification de la programmation épigénétique de la lignée germinale, avec une transmission possible en l'absence d'exposition directe (543).

Compte tenu de l'ensemble de ces obstacles, il apparaît illusoire, voire trompeur, de prétendre pouvoir démontrer de manière formelle, chez l'être humain, un lien entre une exposition aux PEs et le développement de troubles cognitifs à partir de quelques études épidémiologiques. Il est donc essentiel de constituer des bases de données aussi exhaustives que possible, en multipliant les investigations. Parallèlement, il sera nécessaire de développer des méthodologies capables de corriger ou de minimiser les faiblesses inhérentes à ce type d'études. Les incertitudes actuelles profitent aux industries concernées, qui exercent un lobbying intensif auprès des autorités pour freiner, voire empêcher, l'adoption de réglementations strictes, pourtant indispensables à la protection de la population, mais perçues comme une menace pour leurs intérêts économiques. L'objectif ultime de ces études épidémiologiques est d'apporter suffisamment de preuves aux législateurs pour permettre la mise en place de ces dispositifs et de ces réglementations qui permettront de limiter au maximum l'exposition des personnes les plus à risque, à savoir les femmes enceintes et les nouveau-nés, aux PEs. Et l'on peut considérer qu'il y a urgence : la neurotoxicité développementale peut provoquer des lésions cérébrales incurables et permanentes. Ces lésions cérébrales entraînent une altération du SNC qui dure toute la vie et peut entraîner une diminution des capacités cognitives et psychomotrices. Une étude récente a comparé les pertes totales de QI estimées dues aux principales causes pédiatriques et a montré que l'ampleur des pertes imputables au plomb, aux pesticides et à d'autres neurotoxiques était comparable, voire supérieure, aux pertes associées à des événements médicaux tels que les naissances prématurées, les traumatismes crâniens, les tumeurs cérébrales et les cardiopathies congénitales (544). La perte de compétences cognitives, même modérée, réduit les résultats scolaires des enfants et peut avoir des conséquences socio-économiques considérables à long terme pour la population générale (545). Chaque année en Europe, on estime que 13 millions de points de QI sont perdus, avec 59 300 cas de déficience intellectuelle imputables à une exposition prénatale

aux organophosphorés. Le coût lié à cette seule contamination varie de 46,8 à 195 milliards d'euros par an (546). De plus, des données provenant de sources internationales indiquent que les scores moyens de QI d'une population sont associés au produit intérieur brut du pays, une corrélation qui pourrait être bilatérale (547). Ainsi, la pauvreté peut être à l'origine d'un faible QI, mais l'inverse est également vrai. Il reste donc essentiel d'estimer le fardeau et les maladies liés à l'exposition à d'autres PEs, notamment ceux qui sont potentiellement capables d'altérer le développement cognitif et psychomoteur.

OBJECTIFS DE LA THÈSE

Indéniablement, l'être humain est quotidiennement exposé, de manière ubiquitaire et simultanée, à des centaines de polluants environnementaux. Les études expérimentales réalisées en laboratoire ont démontré que plusieurs de ces substances sont susceptibles de perturber le fonctionnement de différents systèmes endocriniens chez des organismes sains, et, par conséquent, d'altérer leurs capacités cognitives et psychomotrices. Ces atteintes sont d'autant plus importantes lorsqu'elles surviennent durant les périodes anté- et périnatales qui constituent une fenêtre critique durant laquelle le cerveau en développement est plus sensible et vulnérable aux toxiques environnementaux. Par ailleurs, comme le souligne le concept des origines développementales de la santé de Barker D. ainsi que les modèles neuropsychologiques de Bishop A. et Karmiloff-Smith A., une lésion même mineure sur un cerveau à ce stade de développement peut amener à des conséquences catastrophiques sur le long terme.

Toutefois, les effets potentiels de ces contaminants, aux concentrations observées dans l'environnement, sur le développement neurologique humain, ainsi que leur contribution possible à l'augmentation de l'incidence des troubles neurodéveloppementaux observée au cours des dernières décennies, demeurent encore insuffisamment documentés. Cette lacune s'explique en grande partie par les nombreuses limitations méthodologiques des études épidémiologiques menées jusqu'à présent.

Dans ce contexte, la présente étude, réalisée en collaboration avec le Service de Toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège et l'Unité de recherche RUCHE sur la santé et l'éducation dans une perspective lifespan (Research Unit for a Life-Course perspective on Health & Education) de l'Université de Liège, vise à contribuer à l'exploration des effets d'une exposition précoce à un mélange de perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement sur le développement cognitif et psychomoteur d'enfants de la région liégeoise. Afin de surmonter certains obstacles précédemment identifiés, une approche rigoureuse et innovante a été développée.

Entre 2014 et 2016, des échantillons de sang de cordon ombilical ont été prélevés auprès de 281 participantes ayant donné leur consentement, puis centrifugés et conservés à -80°C immédiatement après l'accouchement. Ces échantillons ont par la suite été analysés suivant un processus décrit par Dufour P. et al. (548). Six ans plus tard, les parents de cette cohorte ont été contactés et une évaluation clinique, psychomotrice et neuropsychologique étendue de leur

enfant leur a été proposée. Les informations concernant les covariables ont été obtenues à partir de questionnaires remplis par les parents et à partir des données issues des dossiers médicaux. Deux outils statistiques adaptés et complémentaires, l'ACP et le WQS, ont été utilisés afin d'évaluer la corrélation qu'il existe entre l'exposition à une mixture de différents PE mesurés dans le sang de cordon et les résultats des tests proposés.

L'objectif de ces recherches est de générer de nouvelles données épidémiologiques permettant de mieux comprendre les liens entre l'exposition à un mélange de PE et le développement cognitif, examiné dans quatre domaines spécifiques :

1. L'intelligence et ses indices, mesurées avec l'échelle WPPSI-IV, fourniront une première évaluation de l'impact d'une exposition précoce aux PE sur l'efficacité intellectuelle globale et les grands domaines cognitifs que sont la compréhension verbale, les compétences visuo-spatiales, le raisonnement fluide, la mémoire de travail et la vitesse de traitement.
2. La coordination motrice sera évaluée avec l'échelle MABC-2 tandis que l'évaluation clinique à la recherche de dysfonctionnements neurologiques mineurs sera réalisée sur base du protocole rédigé par Willems G.
3. Les fonctions attentionnelles et exécutives seront examinées à travers des épreuves standardisées adaptées à l'âge.
4. Les fonctions mnésiques, les compétences langagières et les apprentissages scolaires précoces seront également explorés afin de mieux caractériser les effets potentiels de l'exposition aux PE sur les capacités de mémorisation et sur les acquisitions en langage oral et dans le domaine de la cognition numérique.

Toutes les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population, ainsi que de manière distincte chez les filles et les garçons. Cette approche vise à mieux appréhender l'impact différentiel des perturbateurs endocriniens selon le sexe, lequel pourrait apporter un éclairage essentiel sur les mécanismes sous-jacents au risque de TND.

RÉSULTATS

ARTICLE I

International Journal of Hygiene and Environmental Health 261 (2024) 114422



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Hygiene and Environmental Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijheh



Impact of antenatal exposure to a mixture of persistent organic pollutants on intellectual development.

**Christophe Barrea¹⁻², Patrice Dufour³, Pirard Catherine³, Corinne Charlier³,
Fanny Brever⁴, Laurence Rousselle⁴, Anne-Simone Parent¹⁻²**

1. Department of Paediatrics, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
2. GIGA Neurosciences, Neuroendocrinology Unit, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
3. Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
4. Research Unit for a life-Course perspective on Health and Education, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium

The last two authors contributed equally

<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114422>

Abstract

Objective

Strong experimental evidence exists that several endocrine disrupting chemicals (EDCs) have neurobehavioral toxicity. However, evidence of associations between prenatal exposure and child's cognitive development is inconsistent. Moreover, toxicants are generally analyzed one by one without considering aggregate effects. We examined here the impact of a prenatal exposure to a mixture of persistent organic pollutants (POPs) on intellectual abilities in preschool children, and compared their effects to those described in the literature.

Methods

Sixty-three children were included in a longitudinal cohort. Four organochlorine pesticides, four polychlorinated biphenyls (PCBs) and seven perfluoroalkyl substances (PFASs) were measured in cord blood. Intellectual abilities were assessed at 6 years of age using the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 4rd ed. (WPPSI-IV). We examined the associations between a mixture of POPs and cognitive performances using principal components approach (PCA) and weighted quantile sum (WQS) regression taking sex difference into account.

Results

No negative correlation was found when analyses were performed on boys and girls together. In sex-stratified analyses, lower scores in full scale intelligence quotient (FSIQ) and fluid reasoning index (FRI) were observed in boys most exposed to a mixture of POPs. Increase of the WQS index was also associated with lower verbal comprehension index (VCI) scores in girls only. No other negative correlation was found using both WQS and PCA models.

Conclusion

Our study suggests deleterious associations between antenatal exposure to a mixture of POPs and sex-specific cognitive level, clarifying some trends described in the literature.

Keywords (6): Endocrine disrupting chemicals - persistent organic pollutants - mixture - cognition - preschool - sex-stratified effect

Introduction

Endocrine Disrupting chemicals (EDCs) are exogenous substances present in the environment which alter the functions of the endocrine system, causing adverse health effects in an intact organism, or its offspring, or (sub) population (549). Among them, persistent organic pollutants (POPs) are a group of synthetic compounds that are or have been widely used in consumer, agricultural and industrial products. This widespread utilization resulted in ubiquitous detection of organochlorine pesticides, such as 4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene (4,4'-DDE), polychlorinated biphenyls (PCBs) and perfluoroalkyl compounds (PFASs) in the serum of the general population in Europe and in the US (550). Although the use or production of some of those compounds has been banned or restricted, these POPs are bioaccumulative and have a long half-life. Thus, they are still detected in wildlife and humans worldwide (550). These compounds are also detected in the blood of pregnant women and in the amniotic fluid and umbilical cord blood indicating the fetal contamination by POPs crossing the placenta (551).

Neurodevelopment is a complex process that starts as early as the second gestational week and continues through adolescence in humans (11). Vital biological processes take place during *in utero* and early postnatal life to ensure normal brain development (552). It is recognized that disruption of these processes, in particular by environmental risk factors (e.g. ante or perinatal infection, neonatal maladaptation, trauma and poor stimulation), is deleterious for the nervous system development and is linked to cognitive deficits and socioemotional, or behavioural maladjustment in children (553).

Exposure to endocrine disrupting chemicals during this critical period of human development increases the risk of adverse health effects including neurodevelopmental disorders as illustrated by a growing number of epidemiological studies conducted worldwide and indicating association between perinatal exposure to POPs and cognitive impairment.

Accidental mass poisonings due to ingestion of PCB-contaminated cooking oil in Japan in 1968 and Taiwan in 1979 illustrated the neurobehavioral toxicity of PCBs as it resulted in a number of clinical morbidities, including adverse neurodevelopment in response to prenatal exposure (554,555). These incidents were the basis for classifying PCBs and other organochlorine compounds as suspected developmental neurotoxicants. Epidemiological studies suggest that prenatal exposure impairs the development of cognitive abilities. Most papers found associations between developmental exposure to PCBs and impairment of at least one cognitive domain, as attested by poorer scores on overall intelligence (443,444,462,464,488,492,503,506,512,556–561) and verbal functions (444,464,503). To a lesser extent, other cognitive functions, such as memory (444,464), attention (487) and perceptual performance (444), also appear to be negatively impacted.

Given their extreme persistence in the environment, PFASs are currently one of the main public health concerns regarding EDCs. However, there are relatively few studies concerning the impact of prenatal exposure to PFASs on intellectual development. Most studies have shown that children who were most exposed to PFAS during the fetal period have a lower mental score at 3 years of age (446,449,507,562). Developmental exposure to PFASs has been associated with an absence (426,445) or even a beneficial effect (414,450,511,560) on intellectual abilities in older children. Nevertheless, in Taiwan, prenatal exposure to PFUnDA was associated with lower Full-Scale Intelligence Quotient (FSIQ) scores in children at age 5 years and prenatal exposure to seven types of PFASs were associated with a reduction of child's

IQ scores with, PFNA only reaching significance (510). In a U.S. birth cohort study, verbal IQ scores were lower among children exposed to higher prenatal concentrations of PFOA, although the dose-response pattern appeared non-linear with weaker associations observed for the third and fourth quartiles (450). Finally, in a more recent study, Goodman et al. reported that an antenatal exposition to PFOA, PFOS or PFHxS was inversely associated with performance IQ on the WPPSI at 3-4 years, but only in males (375).

A limited number of studies also suggested some neurotoxicity of the widespread insecticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). A significant negative association was found between cord serum and 4,4'-DDE levels, which indicated DDT contamination and cognitive development before 3 years of age in a small Spanish cohort (436). Among older children, a reduction in the overall cognitive development has been highlighted at 3.5-5 years of age (563). However, although the risk of a clinical diagnosis of intellectual disability seems higher in patients exposed to 4,4'-DDE (564), many other studies did not find impairment in mental development (435,437,440,441,444,484,561,565–569) or global cognitive score (463,465,471,484,567,570,571).

IQ point loss, even moderate, can have far-reaching socio-economic consequences for the general population. Each year in Europe, it is estimated that 13.0 million IQ points are lost, with 59 300 cases of intellectual disability attributable to prenatal organophosphate exposure. The cost related to this contamination ranges from €46.8 to 195 billion annually (546). Thus, estimating the burden and disease related to exposure to other EDCs remains essential.

However, the majority of studies investigating the associations between prenatal exposure to these chemicals and cognitive neurodevelopment in children have focused on single exposure models (572). This approach has some limitations (573). First, the use of a large number of individual parameters would create some false positive results when performing multiple comparisons. Secondly, as co-occurring chemical exposures may interact with each other and have additive or synergistic effects, this approach may underestimate the realistic toxicity associated with chemical mixtures in the natural environment. Finally, correlations between chemicals with common sources, exposure pathways, or metabolic processes, can induce multicollinearity when analyzed simultaneously. Consequently, it may be difficult to assess the relative importance of individual exposures, and therefore to separate potential etiological agents from co-pollutant confounders and redundant variables.

Therefore, the present study aimed at investigating associations between mixture of prenatal POPs concentration and intellectual abilities at 6 years of age using two adapted statistical approaches. As intelligence is a complex construct resulting from the interactions between different cognitive skills (verbal, visuo-spatial, working memory, processing speed), general but also specific cognitive domains were analyzed and compared to the current literature. As previous studies have reported sex-specific associations between cognitive outcomes and a number of environmental chemicals included in our analysis (533), girls and boys scores will be examined together and separately.

Methods

Study participants

The EPOPEE (*Effet des Polluants Organiques Persistants sur l'Evolution des Enfants*) cohort was created from children born between 2014 and 2016 in the University Hospital of Liege (Belgium). Recruitment process and quantification of pollutants in cord blood were already described in Dufour et al. (548). Briefly, every woman admitted for delivery was asked to participate in a study on neonatal asphyxia biomarkers as first intention, and impact of EDCs on thyroid function as second intention. Umbilical cord blood samples were collected from 281 participants who gave their consent, centrifugated and stored at -80°C immediately after delivery. Exclusion criteria included insufficient serum volume (< 0.5 ml), absence of TSH level record, and congenital hypothyroidism. All patients were born vaginally at term, without notable antenatal or perinatal history. Subsequently, parents of the children of this cohort were contacted in order to take part in the current study and to complete a cognitive assessment. Of the 212 original participants 62 were available for testing at 6 years of age (M = 5.75; SD = 0.32) before entering elementary school. This study has been approved by the local biomedical Ethics Committee.

Exposure

Four organochlorine pesticides, namely β -hexachlorohexane (β -HCH), hexachlorobenzene (HCB), trans-nonachlor and 4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene (4,4'-DDE), 4 PCBs (PCBs-118, -138, -153, and -180), and 7 PFASs (perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroheptanoic acid (PFHpA) and perfluoroundecanoic acid (PFUdA)) were analyzed in cord blood. The detailed analytical method has been described in a previous publication⁵⁸. For each of them, the limit of quantification (LOQ) was determined during the validation process and was defined as the smallest concentration measured with a maximal incertitude not exceeding 40%. In order to consider representative toxicants in our population, substances for which less than 20% of the values were above the LOQ were eliminated from the analysis (namely β -HCH, HCB, trans-nonachlor, PCB 118, PFDA, PFHpA and PFUdA). Values below the LOQ of each POPs, were replaced by a random value from a triangular distribution between zero and the LOQ. Finally, a logarithmic transformation was performed to reduce dispersion and satisfy normality assumptions of our models.

Cognitive ability assessment

Children's cognitive abilities were assessed using the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 4rd ed. (WPPSI-IV; Wechsler, 2012) (574), a test validated in French and used to measure the intelligence quotient (IQ) of children from 2.5 to 7.7 years old. The WPPSI-IV provides a general measure of intellectual efficiency, namely the Full IQ Scale (FSIQ), which relies on 10 core subtests. These subtests (listed with their respective composite) are used to calculate five indexes: (1) Verbal Comprehension Index (VCI) (Information, Similarities) which explores general knowledge and verbal conceptual reasoning, (2) Visual Spatial Index (VSI) (Block Design, Object Assembly) which analyses visuo-spatial and constructive abilities requiring manipulation, (3) Fluid Reasoning Index (FRI) (Matrix Reasoning, Picture Concepts) which tests non-verbal analogical and conceptual reasoning, (4) Working Memory Index (WMI) (Picture Memory, Zoo Locations) which assesses visual and verbal short-term memory and the executive component, (5) Processing Speed Index (PSI) (Bug Search, Cancellation) which examines processing speed through visual target identification tasks involving visual attention. All indices and FSIQ have a population mean of 100 $\pm$ 15, with higher scores indicating better performance.

Covariates

Information on covariates was obtained from questionnaires completed by the parents during the tests and from maternal birth records. These data included maternal age at delivery, pre-pregnancy body mass index (BMI), parity, duration of breastfeeding, parental education assessed by the level of study achieved, parental smoking status, maternal alcohol consumption during pregnancy, gestational age, child birth weight, age at the moment of testing and child sex. Children's thyroid function assessed by thyroid stimulating hormone (TSH) measurement performed 3 days after birth was also considered. Among these covariates, only those associated with IQ scores were selected ($p < 0.05$). To identify these covariates, Student T-tests were performed to assess the effect of dichotomic variables on IQ measures (e.g. parental smoking status), while univariate regression models were used for continuous variables (e.g. birth weight).

Statistical analysis

Principal Component Analysis (PCA) was first used to reduce the set of original variables and to extract a smaller number of principal components (PCs) (572,575). PCs explaining at least 50% of the variance cumulatively were selected and used to predict the outcome of interest by means of classic regression models (576,577). Using the R package "gWQS", generalized Weighted quantile sum (WQS) approach was used to summarize the overall exposure to the mixture of POPs by estimating a body burden index (the WQS index) (578). This score was achieved through 100 times bootstrap sampling on the full data with constraints of negative coefficient. The final index was included in a regression model to evaluate the overall effect of the mixture on the outcomes of interest (579,580). At the end, to select the chemicals effectively associated with the outcome, significant components in the index were identified by comparing the average weight for each component to a sectioned threshold parameter, τ . In our analysis conducted with 8 components, we used $\tau = 1/8 = 0.125$. This second analysis was only performed in children in whom all POPs were measured ($n = 55$). In order to demonstrate the stability of our data and to approach the repeated holdout strategy described by Tanner et al.⁶⁸, the standard WQS analysis was repeated ($rh = 100$) to simulate a distribution of validated results from the underlying population. The mean and the coefficient inference (95% confidence intervals (CI)) of the WQS index β coefficient and the chemical weights in relevant situations were considered (Appendices ID).

Finally, to examine the effect of gender on the associations between co-exposure to POPs and IQ scores, we included an interaction term between gender and the mixture index in the WQS model; this make it possible to estimate the direct effect of the multiplicative interaction of these variables and to conduct an explicit hypothesis test (Appendices IE). However, interpreting the beta coefficients and the contribution of each POP to the overall mixture effect is complicated due to the infinite ways such an effect could be obtained with changes in chemical exposure; we therefore chose to examine associations in boys and girls independently.

The statistical analyses were performed using RStudio (version 3.4.2; R Project for Statistical Computing). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Descriptive analyses

In total, 30% of the 212 children of the original cohort participated in this follow-up study. There was no difference between the participating and non-participating groups regarding POP detected levels.

Table 2 summarizes the characteristics of the studied cohort. Mothers averaged 30 years old at delivery, and generally did not smoke or consume alcohol during pregnancy. Over half of the women were primiparous. The average duration of breastfeeding was 8 months. Most included parents had at least a high school diploma. All children were born at term with an average weight of 3312g. Fifty-four percent of the 62 participants were males. The average age of children at testing was 5 years and 9 months.

Almost all children in our cohort scored within the normal range, with a mean FSIQ slightly above average ($M = 106.54$, $SD = 11.48$). The mean standard score for all indexes fell within the normal range (VCI: $M = 111.82$, $SD = 12.22$; VSI: $M = 102.64$, $SD = 14.36$; FRI: $M = 104.73$, $SD = 10.40$; WMI: $M = 102.32$, $SD = 16.32$; PSI: $M = 102.58$, $SD = 10.88$). The population profile was relatively homogeneous with better abilities in verbal skills, especially for the Similarities subtest.

Table 2: Demographic characteristics and cognitive scores

Variable	N	N (%)	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
Sex (male)	62	34 (54)							
Age during tests (years)	62		5.75	0.32	5.08	5.47	5.79	6.02	6.28
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	61		23.67	4.51	16.35	20.32	22.48	26.62	37.26
Maternal age at delivery (years)	62		30.4	4.4	20.0	28.0	30.0	33.0	42.0
Parity (multiparous)	62	31 (50)							
Gestational age (days)	62		276	9	252	270	278	284	289
Birth weight (kg)	62		3.31	0.50	2.29	2.98	3.30	3.60	5.02
TSH (mUI/L)	61		5.18	3.15	0.10	3.10	4.60	6.70	16.60
Alcohol during pregnancy (> 1 serving/month)	62	5 (8)							
Breast feeding (months)	61	53 (87)	8	10	1	3	4	9	52
Smoking parents	62								
None		46 (74)							
Only the father		5 (8)							
Only the mother		6 (10)							
Both		5 (8)							
Parental educational level (> high school)	62								
Mother		45 (72)							
Father		38 (61)							
Both		32 (52)							
Full Scale IQ (FSIQ)	61		106.54	11.48	73	100	107	113	129
Verbal Comprehension Index (VCI)	61		111.82	12.22	89	102	111	120	142
Visual Spatial Index (VSI)	61		102.64	14.36	79	94	100	112	155
Fluid Reasoning Index (FRI)	61		104.73	10.40	89	98	101	109	132
Working Memory Index (WMI)	61		102.32	16.32	70	90	100	114	146
Processing Speed Index (PSI)	61		102.58	10.88	77	97	103	111	123

POP levels are summarized in Table 3. Among organochlorine pesticides, only DDE has a significant detection rate (31%) and was considered for further analysis (566). PCBs were detected in 84 % of the samples. PCB 118 was never detected while PCBs 138, 153 and 180 were detected in 24 %, 52 % and 78 % of the samples respectively. Finally, PFASs were found in 98 % of the samples. PFOS was detected in 81 % of samples and had the highest serum concentration (mean: 1.16 ng/ml), followed by PFOA (mean: 0.79 ng/ml) detected in 93 % of

the samples. The concentrations of PFHxS and PFNA were one order of magnitude lower than those of PFOS, and were detected in 66% and 83% of the sample respectively.

Table 3: Exposed population and summary of POPs levels (ng/mL); undetected values have been replaced by values below the limit of quantification (LOQ)

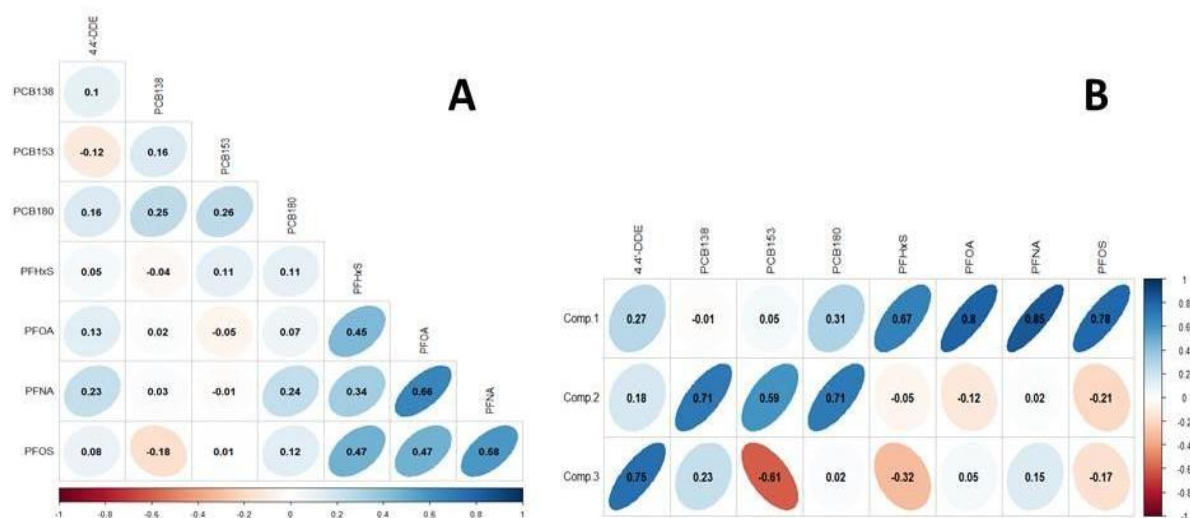
Variable	N	N (%) > LOQ	LOQ	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
<i>Pesticides</i>										
4,4'-DDE	58	18 (31)	0.41	<LOQ	0.21	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.44	0.96
<i>PCBs</i>										
PCB153	58	30 (52)	0.07	0.07	0.03	<LOQ	<LOQ	0.07	0.09	0.19
PCB138	58	14 (24)	0.15	<LOQ	0.10	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.70
PCB180	58	45 (78)	0.05	0.06	0.02	<LOQ	0.05	0.06	0.07	0.18
<i>PFASs</i>										
PFHxS	59	39 (66)	0.15	0.23	0.18	<LOQ	<LOQ	0.18	0.30	0.94
PFOA	59	55 (93)	0.25	0.79	0.47	<LOQ	0.42	0.75	0.95	2.94
PFNA	59	49 (83)	0.10	0.19	0.11	<LOQ	0.11	0.17	0.24	0.53
PFOS	59	48 (81)	0.50	1.16	1.24	<LOQ	0.61	0.85	1.34	9.21

POPs and cognitive outcome

Principal components approach

Pairwise Pearson's correlation coefficients between individual chemical concentrations are shown on Figure 15A. Analyses indicated that several POP concentrations are highly correlated. To identify uncorrelated components representing the exposure to substances, a PCA was performed on the matrix of log-transformed POP concentrations. Among the PCs highlighted by the analysis, we selected the first three accounting for 24 %, 17 % and 15 % of the total variance respectively ; together these PCs explained 56% of the variability. Loading factors for each chemical on each component are presented in Figure 15B. The first component (Comp 1) captured the largest part of explained variance with high factor loading for PFASs and, to a lesser extent, for 4,4'-DDE and PCB 180 concentrations. The second component (Comp 2) was characterized by high loading factors for all PCBs with a small correlation with 4,4'-DDE. Finally, the third component (Comp 3) exhibited high factor load for 4,4'-DDE.

Figure 15: Pairwise Pearson's correlation coefficients between individual POPs (A) and between the three components and POPs (B); positive correlations are highlighted in blue and negative correlations in red.



Finally, multiple linear regression models were fitted, with the identified component scores as main exposure variables in the same model. Analyses were performed on the FSIQ and its five indices. All these models were adjusted for the covariates selected above. No negative correlation between exposure to POPs and cognitive tests was observed. Positive correlations were highlighted between the first component and the VSI in the total population. In sex-stratified analyses, positive correlations were found between the first component and the VSI and WMI scores in girls only. Results are presented in Table 4.

Table 4: Adjusted multivariate regression between PCA components and IQ scores. Statistically significant results ($p < 0.05$) are in red bold

	FSIQ	VCI	VSI	FRI	WMI	PSI
	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)
Comp 1	-0.08 (0.87)	-1.70 (1.04)	2.64 (1.22)	-0.05 (0.95)	1.34 (1.37)	-0.59 (0.94)
Girls	1.17 (1.18)	-2.02 (1.48)	3.81 (1.73)	1.50 (1.18)	4.64 (2.10)	-0.18 (1.37)
Boys	-0.54 (1.21)	-2.19 (1.36)	2.06 (1.61)	-1.51 (1.45)	-0.25 (1.63)	-0.45 (1.28)
Comp 2	0.39 (1.13)	0.23 (1.34)	-1.90 (1.67)	-0.11 (1.19)	-1.05 (1.82)	0.96 (1.27)
Girls	1.41 (1.16)	0.81 (1.79)	2.87 (2.13)	0.73 (1.41)	3.75 (2.57)	1.24 (1.57)
Boys	-1.69 (1.66)	1.13 (1.86)	2.45 (2.26)	-1.03 (1.84)	1.05 (2.26)	-1.92 (1.80)
Comp 3	0.01 (1.28)	0.30 (1.51)	2.50 (1.65)	-0.58 (1.40)	1.34 (2.13)	-0.43 (1.46)
Girls	2.20 (1.51)	1.02 (2.26)	-1.19 (2.75)	1.57 (1.76)	1.34 (3.34)	0.24 (1.99)
Boys	-2.30 (2.02)	0.08 (2.13)	0.38 (3.08)	-2.98 (2.36)	-4.12 (2.91)	-2.75 (2.31)

WQS model

An increase of the WQS index was associated with lower FSIQ (Coeff = -5.13, SE = 1.91, and $p = 0.014$) and FRI (Coeff = -2.53, SE = 0.99, and $p = 0.018$) scores in boys only. A worse VCI score was also identified in girls only (Coeff = -2.42, SE = 1.16, and $p = 0.048$) (Table 5).

Table 5: Associations between WQS index and IQ scores. Statistically significant results ($p < 0.05$) are in red bold

	FSIQ	VCI	VSI	FRI	WMI	PSI
	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)	Coeff (SE)
WQS	-0.52 (1.62)	-1.35 (0.75)	1.08 (1.04)	0.01 (0.78)	-0.82 (1.10)	-0.45 (0.78)
Girls	1.12 (2.27)	-2.42 (1.16)	0.59 (1.69)	1.59 (1.01)	0.49 (1.99)	-1.02 (1.27)
Boys	-5.13 (1.91)	-1.94 (0.96)	-0.53 (1.47)	-2.53 (0.99)	-1.88 (1.28)	-1.35 (1.00)

DDE, PFOA, PCB180 and PFOS mostly impacted the FSIQ score in boys. Their weights were 0.391, 0.273, 0.152 and 0.128 respectively. For the FRI score in boys, DDE, PFOA and PCB138 had the greatest weight with 0.449, 0.277 and 0.138, respectively. Finally, PFHxS, PFOA and PFOS had the most deleterious effects on VCI score in girls with a weight of 0.305, 0.232 and 0.207 respectively (Table 6).

Table 6: Weights from weighted quantile sum regression for pollutant index and risk of lower FSIQ score in boys (A), VCI score in girls (B) and FRI score in boys (C). Weights above 0.125 are in bold.

A. Increased risk of lower FSIQ in boys		B. Increased risk of lower VCI in girls		C. Increased risk of lower FRI in boys	
Chemical	Weight	Chemical	Weight	Chemical	Weight
DDE	0.391	PFHxS	0.305	DDE	0.449
PFOA	0.273	PFOA	0.232	PFOA	0.277
PCB180	0.152	PFOS	0.207	PCB138	0.138
PFOS	0.128	DDE	0.101	PFHxS	0.062
PFHxS	0.029	PCB138	0.071	PCB180	0.048
PCB153	0.022	PCB153	0.043	PFNA	0.014
PFNA	0.004	PFNA	0.028	PFOS	0.008
PCB138	0.002	PCB180	0.012	PCB153	0.004

Discussion

Impact of mixture on intellectual development

We investigated the relationship between prenatal exposure to eight POPs and intellectual development in 6 year-old children assessed by the WPPSI-IV. In our study, a mixture of organochlorine pesticides, PFASs and PCBs were found to have deleterious effects on global cognition in boys using WQS model. Only a limited number of studies attempted to quantify the impact of aggregate exposure to multiple chemicals on intellectual development. Considering literature focusing on the POPs analyzed in our study (Appendices IA, IB and IC), Luo et al. showed that PFASs mixture was associated with a significant decrease in cognitive and language abilities in two year-old children assessed with the Bayley Scales of Infant Development (BSID) using quantile-based g-computation and WQS approaches (507). The assigned weights indicated that PFNA was the largest contributor to the mixture effect. Although this toxicant does not seem to have much impact in our analysis, two other prospective cohort studies showed that prenatal PFNA exposure was negatively associated with lower verbal IQ in children at 4 and 8 years, respectively (445,510). PFNA detection rates and average concentrations were much higher in these studies compared to ours. Tanner et al. (581) explored whether early pregnancy exposure to a mixture of 26 persistent and nonpersistent EDCs was associated with IQ in 718 children aged 7 years using WQS model. This study found that higher exposure to the EDCs mixture, including some PFASs, was associated with a lower IQ, only in boys, supporting our results. However, bisphenol F (BPF) made the largest contribution to the index with a weight of 18%; other chemicals of concern included PFOA (6%), PFOS (5%) and PFHxS (4%). Although no other epidemiologic study has assessed the impact of BPF on childhood neurodevelopment, bisphenol A has demonstrated deleterious impact on child cognition (582). Thereby, BPF may potentiate the mixture effect observed in this study. Kalloo et al. studied the impact of chemical mixture exposure during pregnancy on cognitive abilities in school-aged children. Whereas prenatal 4,4'-DDE alone did not seem to impair cognitive abilities, its association with phenols, phthalates, several metals, other pesticides, some PCBs and PFASs had deleterious effects on all measures of IQ at 5 and 8 years when analyzed with k-means clustering (571). In a Norwegian article studying the impact of exposure to PFASs on cognitive development, PCA model did not show significant effect on verbal or nonverbal IQ measured using Stanford-Binet test (376) while a similar American study found negative association between a mixture and verbal IQ measured using WPPSI-R at 4 years (445). In this last study, the principal component was dominated by positive loadings for PFNA whose detection rate and concentration were at least twice as high as those found in our population.

Results of our WQS approach also indicated a deleterious effect of a mixture on FRI scores in boys. FRI assesses the child's ability to use his reasoning skills to infer the analogical or conceptual relationships between images. Our results are consistent with those of Guo et al. who were the first to show that accidental contamination in Taiwan had more impact on fluid reasoning (Raven's Matrices) in Yu-Cheng boys at age 6, 7 and 8 (556). A link can also be made with the results of Goodman et al. who showed that exposure to a mixture of PFASs was inversely associated with non verbal IQ only in 3-4 year-old boys, using the WPPSI-III test and a WQS approach (375). In this study, the mixture was dominated by PFHxS, PFOA and PFOS. More detailed analysis of visual integration and abstraction capabilities could be interesting.

Finally, our analysis revealed a negative correlation between a prenatal exposure to a mixture of PFASs and verbal abilities in girls. These results are in agreement with those of Jeddy et al., where maternal serum concentrations of selected PFASs were also negatively associated with early language development in 15 and 38 month-old girls. In this study,

vocabulary was mostly impacted, although there was no consistent pattern of association across all measured PFASs and endpoints (509). The results of Zhou et al. showed a decreased score in communication at 6 months on the Age and Stage Questionnaire (ASQ) (449); most associations remained significant in boys in sex-stratified models, but results were no more significant at 12 and 24 months. Finally, Luo et al. also demonstrated a negative impact of prenatal PFASs on language scores of BSID at 2 years (507). In older children, an English study performed on children aged 7 years demonstrated negative associations between prenatal exposures to PFOA and PFOS and performances at the Boston Naming Test, a visual confrontation naming test which measures the word retrieval or word finding performance of a subject (493). More recently, Oh et al. showed a negative correlation between prenatal PFOA exposure and language scores subtests of the Mullen Scales of Early Learning test at 2 and 3 years. However, these results are inconsistent with some other studies that did not demonstrate specific language impairment following PFASs exposure (376,450).

Overall, these results lead us to speculate that mixtures might have greater and more complex action on cognitive abilities than individual compounds. The aggregate effect of these chemicals might be more impactful because some of these toxics act via shared biological pathways or affect multiple pathways implicated in neurodevelopment. For instance, organochlorine pesticides, PCBs and PFASs pass through the placenta, enter the fetus, and have a direct toxic action on the developmental brain (583). Moreover, these molecules can impact thyroid and gonadal hormone homeostasis (584,585), as well as epigenetic processes, such as DNA methylation (586,587), which are known to be critical for the brain development. The potentially deleterious effect of a combination of POPs, particularly PFASs, on intellectual function has been raised by our data. DDE seems to have the most important deleterious impact in our study. This EDC, like PCBs, is relatively less represented in recent literature and its effects in mixtures are probably underestimated. Moreover, unlike highly PCBs-exposed populations who retained lower intellectual skills (433), most studies carried out on populations that are also less exposed no longer demonstrated such significant effects (440–442,455,465,471,472,482,513,588–595). This threshold effect, or the lower sensitivity of the WPPSI to detect subtle effects on certain cognitive functions such as attention or memory, could explain the lack of major impact of PCBs in our study.

Sex difference

In our study, we showed that the impact of maternal POP concentrations on cognitive scores was consistently greater in boys compared to girls. By definition, EDCs increase the risk of childhood neurodevelopmental disorders by interfering with hormone signaling or metabolism. The thyroid axis constitutes a major target because of its involvement in neuronal migration, synaptogenesis, and myelination during gestation and early childhood (596). However, many POPs, such as PFASs (374) and PCBs (10), also act on the steroid axis which plays a critical role in brain organization of the neuroendocrine circuitry that coordinates sex-specific physiology. Numerous neurons express steroid hormone receptors during different stages of development, making them likely targets of chemicals (597). Therefore, considering hormonal and metabolic differences observed between girls and boys, POPs impinging on steroid sensitive circuitry in the brain could exert effects on cognition in a gender dependent manner (533). Furthermore, many other biological mechanisms may explain the heightened vulnerabilities of the male brain to toxics, in comparison to the female brain. Some animal and human studies have shown differences especially in oxidative processes, neuroprotection phenomena, and POP pharmacokinetics (accumulation, distribution, clearance) between males and females (533,598). In addition, some epigenetic mechanisms are hormonally regulated and

may modulated the effects of early life POPs exposures on long term health outcomes (598). Finally, the timing of exposure may also have a big influence on whether or not the chemical remains biologically active. This is probably most important during fetal development due to the incomplete formation of the blood-brain barrier and the maturation of key endocrine systems which are therefore extremely sensitive to disruption by chemicals with hormone-like activity (552).

Numerous articles have suggested sex-specific effects of EDCs on cognitive function. For example, 2 studies showed greater vulnerability of intellectual functioning to PCBs in boys. The first documented that accidental contamination in Taiwan had more impact on Raven's Matrices tests in Yu-Cheng boys (556). In the second, lower scores on the Snijders-Oomen non-verbal intelligence tests (SON) were found in boys exposed to PCBs. However, these last results were linked to PCB 118 (484), which was not selected in our study due to lack of detection in our population. Concerning PFASs, in the World Trade Center birth cohort, child sex modified the association between PFOS and the mental development index measured using the BSID at 2 years, with the observed relationship being positive for females and negative for males⁶⁷. In the study of Goodman et al. (375), every doubling of PFOA, PFOS or PFHxS was inversely associated with performance IQ measured by WPPSI-III at age 3 in males only. In the same study, every quartile increase in the WQS index was associated with poorer performance IQ in males, PFHxS contributing the largest weight to the index. In Liew et al., a no dose-response pattern sex-specific correlations were also found: in girls, the second quartile of PFOA and the third quartile of PFNA were associated with higher IQ scores on WPPSI-R at 5 years compared with the lowest quartile; in boys, the second quartile of PFHxS appeared to be associated with lower IQ (599). A deleterious effects of mixtures of PFASs has been reported on FSIQ at age 7 in boys in the studies of Tanners (581). Finally, in Vuong et al., prenatal PFOA was positively correlated to FSIQ of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) at age 8 in girls only (511). In contrast, the Hokkaido Study found a lower mental developmental index of the Bayley Scale in girls only at 6 but not at 18 months (562). Oh et al. observed also sex-specific correlation with negative association between PFHxS and Composite Scores of the Mullen Scales of Early Learning (MSEL), a standardized developmental test, at 12 months of age in girls only (446). Gaspar et al. demonstrated an impairment on FSIQ of the WISC at age 7 exclusively in girls exposed to 4,4'-DDE (600), while this toxicant is curiously the one that has the most deleterious impact on intelligence in boys in our mixture. Furthermore, other studies have found no consistent pattern between PFASs and sex-specific neurodevelopmental effects (450). To conclude, although more evidence and systematic analyses are required to specify the differential impact of chemicals on intellectual development, our finding of male vulnerability to prenatal toxic exposure appears to be consistent with most research examining sex-specific effects of POPs (479,484,556,599), and the broader literature on developmental neurotoxicity of some others EDs (601,602) and metals (603,604).

Positive correlation

We observed significant positive associations between PC1 (i.e., higher PFASs exposure overall) and better VSI and WMI scores. These “protective” associations between various PFASs and cognitive outcomes are surprising but in line with some previous studies mentioned above (414,426,445,599). It has been suggested that some seafood-related contaminants such as PFASs and PCBs (589) could act as a proxy for fish nutrients, manifesting protective associations actually related to the benefits of seafood consumption. PFASs may also exert neuroprotective effects by activating human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) which have anti-oxidant and anti-inflammatory actions (605–607). Even if these

positive associations between some PFASs and cognition were not reported in all studies, it certainly warrants further investigation.

Statistical analysis

Assessing the impact of EDCs through the existing literature remains challenging. Differences in population demographics, covariate adjustment, toxic choices, exposure levels and timing, single versus multi-pollutant analyses, statistical tools used, or random error may explain diverging results across studies for these chemicals. At any rate, these different findings indicate that co-occurring chemical exposures modelling might identify some outcomes that are missed in single regression models that do not adjust for or take into account co-exposure effects. We chose two complementary dimension reduction techniques since they provided interpretable profiles of cumulative environmental chemical exposure that could be used to predict health outcomes. While PCA and WQS allow analysis of uncorrelated substrate mixtures, they create non-overlapping exposure profiles whose analysis is complementary. More specifically, PCA reduces the number of features by creating vectors that explain variation in related features, whereas WQS gives a weight to each substrate based on its impact on the variable of interest. PCA is therefore more representative of the exposome of the population studied whereas the WQS allows more easily generalizations on the effect of certain mixtures. Given these complementary but different models, our results on PCA and WQS were expected to differ. These observations are in agreement with those of other studies exploring multiple complementary statistical approaches (608).

Strength and limitations

One strength of our study is its prospective design. We measured several of the most frequently detected POPs to assess their effects on intellectual development. Given their persistent nature, a single sample can be considered representative of long term exposure, unlike non-persistent compounds. Measurement were done on the child's cord blood, which represents direct exposure of the subject during a period of high vulnerability for brain development. We use standardized tests with trained examiners to assess main cognitive outcomes, including FSIQ and its indexes. We conducted our analyses using two validated and complementary statistical approaches to study the joint effect of a mixture of POPs, taking into consideration the main confounding factors. The selection of relevant chemicals and the use of PCA and WQS reduce the number of variables studied and, therefore, the risk of association by chance. The main limitation of this study includes the relatively small number of patients and the low participation rate in the context of Covid epidemic. A selection bias is not excluded. The results of the present study need to be confirmed with a larger cohort. In this respect, the study of a larger cohort would make it possible to control for postnatal environmental risk factors such as the importance of intellectual stimulation, or levels of chemical contamination. The average IQ of our population was in the upper average range (mean 106.54), which might be partly explained by the higher education level of the parents. Indeed, although parents' IQ has not been evaluated, there is some evidence of increased heritability and decreased shared environmental variance of intelligence at higher levels of parental education. As some of the findings reported in the literature review might hold only for more vulnerable subgroups, it is possible that optimal child stimulation can help compensate for subtle negative influence related to POPs exposure. Moreover, co-exposure to other unmeasured contaminants could be accountable for some of the correlations highlighted. For example, strong association between PCBs and mercury makes it less likely to observe independent relationships between PCBs and cognitive outcomes after statistically controlling for the other contaminants (467). Finally, IQ measurement paves the way for more in-depth investigation of cognitive development. Other

complementary analyses remain essential in order to determine more subtle effects of early exposure to a mixture of POPs on more specific cognitive domains such as motor abilities, attention, learnings and memory skills. Since EDC exposures may contribute substantially to neurobehavioral disease, with a high probability of significant costs, and potential risk of multi-transgenerational effects, a better understanding of EDCs' effects on human health is crucial to developing future regulatory strategies to prevent exposure and ensure the health of today's children and future generations.

Conclusion

Intelligence is a lifelong trait that has a strong influence on educational attainment, career success, mental well-being, adult morbidity, and life expectancy (609). Understanding the influence of environmental factors on children's cognitive outcomes is an important area of inquiry. In addition, it is fundamental to emphasize the importance of using mixture methods to assess the effect of co-exposure to multiple toxics.

In this prospective birth cohort study, an exposition to prenatal EDC mixture was associated with decreased scores of intellectual abilities in pre-school children with a sex-dependent effect. FSIQ and FRI scores are negatively impacted by POPs in boys only, while language abilities are lower in girls exposed to a mixture of PFASs. Our findings support the hypothesis that EDCs are negatively associated with child neurodevelopment.

Though POP levels have been steadily decreasing since their regulation, their persistence in the environment and in human tissue make them a continuing public health concern. Further studies are required to confirm and clarify the observed results.

ARTICLE II

Barrea et al. *Environmental Health* (2025) 24:11
<https://doi.org/10.1186/s12940-025-01156-9>

Environmental Health

RESEARCH

Open Access

Neuromotor Effects of Early-Life Exposure to a Mixture of Endocrine Disruptors in Belgian Preschool Children.

Christophe Barrea¹⁻², Patrice Dufour³, Pirard Catherine³, Corinne Charlier³,
Fanny Brever⁴, Anne-Simone Parent¹⁻², Laurence Rousselle⁴

1. Department of Paediatrics, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
2. GIGA Neurosciences, Neuroendocrinology Unit, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
3. Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
4. Research Unit for a life-Course perspective on Health and Education, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium

The last two authors contributed equally

<https://doi.org/10.1186/s12940-025-01156-9>

Abstract

Objective

Children gradually develop motor skills that enable them to move efficiently in various daily activities such as self-care, academics and sports. The impact of prenatal exposure to endocrine disruptors (EDCs) on these performances remains understudied and current results are inconsistent. This study aims at examining the neuromotor function of Belgian preschoolers exposed in utero to a mixture of some of these chemicals.

Methods

From 2014 to 2016, 66 children (35 boys and 31 girls) were recruited for a longitudinal cohort study. Two polychlorinated biphenyls (PCBs) and four perfluoroalkyl substances (PFASs) were measured in cord serum. A standardized motor evaluation, the Movement Assessment Battery for Children II (MABC-II), and a clinical sensori-motor assessment examining minor neurological dysfunction were administered at 6 years of age. The impact of the mixture of EDCs on neuromotor outcome measures was evaluated using two validated statistical models. Sex-specific analyses were also conducted.

Results

Using a principal component analysis, a negative association was identified between a mixture of PCB-153 and -180 and the Total Clinical examination score in the whole population (β (95% CI) = -15.8 (-26.51; -5.09), $p = 0.005$). After stratification by sex, negative associations were observed between the Gross Motor score of the MABC-II test and prenatal exposure to a mixture of PFASs and PCB-180, specifically in boys. This association was consistent across both the weighted quantile sum regression model (β (95% CI) = -2.36 (-3.42; -0.62), $p = 0.023$) and the principal component approach (β (95% CI) = -1.09 (-2.15; -0.13), $p = 0.044$).

Conclusion

Our findings suggest that the neuromotor function of young children is adversely influenced by prenatal exposure to toxicants in a sex-specific manner.

Keywords (7): Endocrine disrupting chemicals - mixture - motor - minor neurological dysfunction - preschool - sex-stratified effect

Introduction

The effects of endocrine disruptors (EDCs) on neurodevelopment represent a growing concern in modern societies. Among these toxics, persistent organic pollutants are man-made chemicals historically used for a wide variety of industrial purposes such as flame-retardants, solvents, and pesticides. They are widespread and stable environmental toxicants, highly resistant to biotransformation and environmental degradation. Despite the fact that the production and use of these chemicals has been banned or limited by law, exposure to many of these compounds such as polychlorinated biphenyls (PCBs) and perfluoroalkyl substances (PFASs) persists (610,611). More importantly, these contaminants cross the placenta during pregnancy and bioaccumulate in foetal tissues (612).

According to the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis (613), environmental exposure to EDCs may lead to potential health effects, including a range of deficiencies in motor development. The foetal and early postnatal periods are particularly vulnerable to such effects due to rapid brain development (614). During the first weeks of life, neurological assessment is primarily based on the evaluation of active and passive muscle tone. Infants with hypotonic phenotypes are known to have lower psychomotor development at 2–3 years of age (57). In school-aged children, motor skills range from gross motor coordination and balance to fine motor performance, which are necessary for daily personal care, academic achievements and athletic activities (59). Consequently, poor movement performance often leads to reduced participation to educational activities and learning abilities, with long-term detrimental impacts on self-confidence and academic success (60,61). In this context, a neuromotor assessment looking for minor neurological dysfunction (MND) has been systematically carried out in some countries to identify children at-risk of motor developmental disorders as early as possible. MND is defined as neurological dysfunctions, such as choreiform dyskinesia, mild diffuse hypotonia, or mild impairment of fine manipulative ability, which is not attributable to a brain injury such as cerebral palsy (65). MND is well predictive of increased neurodevelopmental disorder. Furthermore, MND in school-aged children is associated with neurodevelopmental disorders, such as developmental coordination disorder or learning disabilities (62–64). As it is widely accepted that performance at the beginning of primary school partly predicts later school careers, this evaluation usually takes place before entering elementary school.

Some EDCs are suspected to alter neuromotor development. Studies in different animal models have shown an impairment of motor function associated with prenatal exposure of EDCs (419–421) and suggested possible sex-related differences that could make males particularly vulnerable (422–424). In humans, results are less consistent. The neurotoxicity of EDCs was first recognized through accidental poisoning incidents in Yusho (Japan 1968) and Yu-Cheng (Taiwan 1979): babies exposed to PCBs *in utero* exhibited slowness, lack of endurance, hypotonia, jerkiness, and clumsy movement (317). The children of Yu-Cheng were closely monitored, and a number of adverse outcomes were associated with PCBs poisoning, including lower Bayley Scales of Infant Development (BSID) psychomotor scores, which assesses body control, large muscle coordination, fine hands and fingers movements, and dynamic movement (431). Compared to unexposed infants they also showed delay on 32 of 33 developmental milestones, including turning pages, holding pencils, imitating drawn circles, and catching a ball (430). At 7–12 years of age, Chen et al. 1994 (432) did not report anomalies on the standard neurological examination but observed subtle signs consisting of mirror movements, mild to moderate deficits in finger-thumb opposition, and choreiform movements. In the years following the Yusho and Yu-Cheng poisonings, several epidemiological studies

were conducted to investigate the impact of antenatal environmental exposure to PCBs and other EDCs on motor functioning. Although most studies reported either null or inverse associations, the epidemiological findings to date remained inconclusive (189,439,561,615). These inconsistencies might be explained, to some extent, by the different methodological approaches and population-specific effects, potentially resulting from dose-dependent responses (88). Various assessment tools were used, including neurological examination, neurodevelopmental evaluations as well as more specific motor tests. Furthermore, humans are typically exposed to mixtures of environmental endocrine-disrupting chemicals simultaneously, yet most studies focused on single chemicals or a class of similar chemicals. By neglecting the influence of EDC mixtures, prior research may have failed to capture the synergic and/or cumulative health effects of EDCs, due to correlated co-pollutants (572). Finally, some authors investigated sex-specific associations between prenatal exposure to EDCs and neurodevelopmental outcomes in children (448,449,457,484,616). The main goal of this study was to evaluate the neuromotor effects of early-life exposure to a mixture of EDCs in preschool children using two validated statistical approaches. Given the evidence of sex-specific effect reported in the literature, analyses were performed both on the whole population and within sex-stratified subgroups.

Methods

Study participants: Participants were part of the EPOPEE study described elsewhere (617). Briefly, mother-child pairs from the general population were recruited through the maternity of the University Hospital of Liege (Belgium) between 2014 and 2016. Umbilical cord blood samples were collected, centrifugated and stored at -80 C immediately after delivery. Inclusion criteria include the absence of ante/perinatal disease, prematurity and chronic affection. Of the 212 original participants, 77 gave their consent to participate in the motor and clinical evaluation at 6 years of age, before starting elementary school. Finally, only 66 of them had enough cord blood to perform a dosage of all EDCs studied and were selected for the present study. This study was approved by the local biomedical Ethics Committee of the University Hospital of Liege.

Exposure: EDCs in cord blood were measured using a detailed analytical method described in Dufour et al (548). Briefly, four organochlorine pesticides, namely β -hexachlorohexane (β -HCH), hexachlorobenzene (HCB), trans-nonachlor and 4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene (4,4'-DDE), 4 PCBs (PCBs-118, -138, -153, and -180) were analysed following the methodology outlined by Pirard et al. (300). The concentrations of seven PFASs ((perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroheptanoic acid (PFHpA) and perfluoroundecanoic acid (PFUdA)) were determined based on the protocol described by Karrman et al.(618). The analytical methods were validated according the total error approach in order to meet the ISO17025 standards and the guidelines of the French Society of Pharmaceutical Science and Technique (619). For each EDC, the limit of quantification (LOQ) was determined during the validation process and defined as the lowest concentration measurable with a maximal uncertainty not exceeding 40%. Only EDCs with a detection rate above the LOQ in more than 50% of sample were included in the analysis (620). This resulted in the selection of two PCBs (PCBs-138 and -180) and four PFASs (PFOS, PFOA, PFHxS and PFNA). As recommended by Lubin et al. (621), values below the detection limit were replaced using multiple imputation techniques to create five imputed datasets ($K = 5$) (622,623). Finally, a logarithmic transformation was applied to reduce the dispersion and satisfy normality assumptions of our models.

Motor outcome: Motor outcome was assessed using the Movement Assessment Battery for Children II (MABC-II), a standardized test of motor skills for children 4 to 12 years of age (67). This test, widely used in practice and in research, yields a score for total movement performance based on separate scores for fine motor skills (manual dexterity), ball skills (object control), and static and dynamic balance (postural control). Standardized scores for each subtest as well as the total score range from 0 to 20, with higher score indicating better performance. In our study, the last two subtests were combined to have a global measure of gross motor skills. The MABC-2 assesses motor skills in children aged 3 to 6 years through a set of age-appropriate tasks. In addition, each child was tested for signs of minor neurological dysfunction using the standardized protocol developed by Willems G. et al (66) (Appendix IIC). This clinical sensorimotor assessment, inspired by the works of Kalverboer A.F. (624) and Bax M. (625), was specifically created to offer a comprehensive school-entrant medical examination and to highlight children at risk of developing motor or learning disorders. The Willems examination consists of 89 items including motor tasks, as well as sensory evaluation. Each item receives a score of 2, 1 or 0 depending on whether the test was passed, hesitant, or failed. Medical elements were also considered and scored from 2 to 0 according to their deviation from the norm. This assessment gives an overall score out of 500 points which is predictive of learning disabilities, a lower score indicating a higher risk of learning difficulties, mainly when entering primary school. In our study, a motor-specific clinical score which focused only on motor items (max score = 150) was also taken into consideration. The MABC-II and the clinical evaluation were performed in a standardized manner by the first author, blinded to EDC exposure.

Covariates: Data regarding the parents and child were obtained through a general questionnaire completed during the first study visit. Additional information was collected from hospital medical records. These data included maternal age at delivery, parity, duration of breastfeeding, parental education (categorized as having a diploma higher than high school or not), parental smoking status, maternal alcohol consumption during pregnancy, gestational age, child birth weight, age during testing and child's sex. Children's thyroid function was assessed by measuring thyroid stimulating hormone (TSH) levels in a dried blood spot collected three days after birth. The main confounders were selected based on prior knowledge, according to Directed Acyclic Graph theory (626) (maternal and paternal education, maternal age, maternal and paternal smoking, multiparity, gestational age, birth weight and gender) (Appendix IID). Furthermore, models were adjusted for child's age as this parameter greatly influences the outcome. Some parameters (peri/antenatal disease and the presence of a chronic affection), used as exclusion criteria, were not included in the models. Finally, other covariates (alcohol consumption during pregnancy, thyroid function, breastfeeding) were selected a priori based on previous literature as they greatly influence the development of cognitive functions (49,50). The associations between each variable and the outcome were then evaluated: Student tests were used to test group differences for binary variables, while univariate regression models were carried out to assess the effects of continuous variables on outcome measures (Appendix IIE). Variables associated with motor scores at a significant level of $p < 0.20$ were included as covariates in the final analysis (627). The results indicated that all tests were influenced by parental educational level and smoking status. There was an effect of age on the Total and Motor specific clinical scores of the clinical examination, as well as the Global and the Fine Motor scores of the MABC-II. Additionally, the Total score of the Clinical examination and all scores of the MABC-II were influenced by the age of the mother at delivery. The sex of the child and the breast-feeding duration impacted the Fine Motor score of the MABC-II. Lastly, only the Global score of the MABC-II was influenced by multiparity (Table 7).

Table 7: Selected covariates for each cognitive test; Student tests were used for binary variables, while univariate regression models were carried out for continuous variables.

Cognitive testing		Selected covariates
Clinical examination	Total score	Mother and father smoking status and educational level, age of the child during the test, age of the mother at delivery.
	Motor specific clinical score	Mother and father smoking status, father educational level, age of the child during the test
MACB-II	Global score	Multiparity, mother and father smoking status and educational level, age of the child during the test, age of the mother at delivery.
	Fine Motor	Sex of the child, mother and father smoking status and educational level, age of the child during the test, age of the mother at delivery, breast feeding duration
	Global Motor	Mother and father smoking status and educational level, age of the mother at delivery.

Statistical analysis: We computed descriptive statistics for exposure and outcome variables, as well as model covariates. Two different statistical models were employed to explore the association between MABC-II and Clinical examination scores and prenatal exposure to a mixture of EDCs. Given that some chemicals are correlated, classic regression models were rejected because they are subject to dimensionality and collinearity issues.

So, we first specifically used Principal Components Approach (PCA) to reduce the the set of original variables and to extract a smaller number of principal components (Comp). Components explaining at least 50% of the variance cumulatively were selected (628). Multiple linear regression models were then used to investigate the association between each component and Global Motor and Clinical examination scores while controlling for relevant covariates (88).

Secondly, generalized Weighted Quantile Sum (WQS) regression was used to quantify the cumulative effect of EDCs exposures and to estimate the relative contribution of individual components of the mixture to the outcomes of interest (580). To achieve this, the overall exposure to the mixture of EDCs was summarized by estimating a body burden index (the WQS index). We used quartiles of exposures with 100 bootstrap samples, a 60% validation dataset, and a negative coefficient constraint. The final index was then included in a regression model to evaluate the overall effect of the mixture on the outcomes of interest. To identify the chemicals most strongly associated with the outcome, significant components of the WQS index were determined by comparing the average weight for each component against a sectioned threshold parameter, τ . In our analysis conducted with six components, we used $\tau = 1/6 = 0.167$. To ensure the stability of our data and to approximate the repeated holdout strategy described by Tanner et al. (581), the standard WQS analysis was repeated ($rh = 100$) to simulate a distribution of validated results from the underlying population. The mean and confidence intervals (95% CI) for the WQS index β coefficient and the chemical weights in relevant situation were considered (Appendix IIF).

Finally, given the concern about the hormonally active property of some EDCs (629) and the sex-specific effects observed in animal models (422,424), analyses were conducted on both the total and sex-stratified populations. All analyses were performed using R software version 4.1.2 (630). The miWQS package was used for WQS regression analysis (631). The MIPCA package (632) was applied as a preliminary step to perform multiple imputation before running PCA model with the FactoMineR package (633). Statistical significance was set at a p -value of 0.05.

Results

Descriptive analyses

General characteristics of the study sample are summarized in Table 8. In total, 66 participants were included in the analysis, with a slightly larger proportion of boys (53%). All children were born at full term with an average weight of 3307g. Half of them were the first child of their mother, and a majority were breastfed (80%). The average age of the children at testing was 5 years and 9 months. The average maternal age was 30 years old at delivery. Mother generally did not smoke or consume alcohol during pregnancy. More than half of the mothers (67%) and the fathers (58%) had education attainment higher than high school.

Table 8 presents an overview of children's motor and clinical outcomes. The mean ($\pm$ SD) for Total Clinical examination score and Motor specific clinical score were 342 ($\pm$ 51) and 94 ($\pm$ 17) respectively. Only one child had a Total score under 200. Concerning the motor evaluation with the MABC-II test, 55% of the population had a Global score in the normal range (7-13); 36% and 9% of the participants were respectively under vs above the average range. The mean ($\pm$ SD) for global MABC-II score, Fine Motor score and Gross Motor score were 8 ($\pm$ 5), 9 ($\pm$ 3) and 17 ($\pm$ 8) respectively. Note that there was a significant correlation between the Motor specific clinical score and all scores of the MABC-II test ($p < 0.001$).

Table 8: Demographic characteristics and cognitive scores

Variable	N	N (%)	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
Sex (male)	66	35 (53)							
Age during tests (years)	66		5.72	0.34	5.08	5.44	5.73	6.01	6.41
Maternal age at delivery (years)	66		30	5	18	28	30	33	42
Parity (multiparous)	66	33 (50)							
Gestational age (days)	66		276	9	252	270	278	284	289
Birth weight (kg)	66		3.31	0.50	2.28	2.98	3.30	3.62	5.01
TSH (mUI/L)	66		5.32	3.19	0.10	3.30	4.55	7.07	16.6
Alcohol during pregnancy (> 1 serving/month)	66	5 (8)							
Breast feeding	66	53 (80)							
Smoking parents	66								
Smoking father		12 (18)							
Smoking mother		13 (20)							
Parental educational level (> high school)	66								
Mother		44 (67)							
Father		38 (58)							
Clinical evaluation									
Total score	66		342	51	174	306	351	377	439
Motor specific clinical score	66		94	17	30	86	95	104	122
MABC-II									
Total score	66		8	5	1	5	8	10	15
Fine Motor score	66		9	3	1	6	10	11	14
Gross Motor score	66		17	8	9	14	16	20	28

Six chemicals were detectable in more than 50% of the study population. The median concentration, geometric mean concentration, and distribution of these chemicals are shown in Table 9. PCBs were detected in 83% of the samples and included PCB-153 and -180 with a detection rate of 55% and 77% respectively. Finally, in 98% of the samples, at least one PFAS was found. PFOA was the most represented PFASs (mean: 0.79 ng/mL), followed by PFNA (mean: 0.18 ng/mL), PFOS (mean: 1.07 ng/mL) and PFHxS (mean: 0.20 ng/mL). No significant differences between girls and boys were found regarding exposure to EDCs and neuromotor scores (Appendix IIG).

Table 9: Detection rate above the limit of quantification (LOQ), geometric mean concentration, standard deviation (SD) and quartiles of the EDCs considered in the study. Concentrations were expressed in ng/mL.

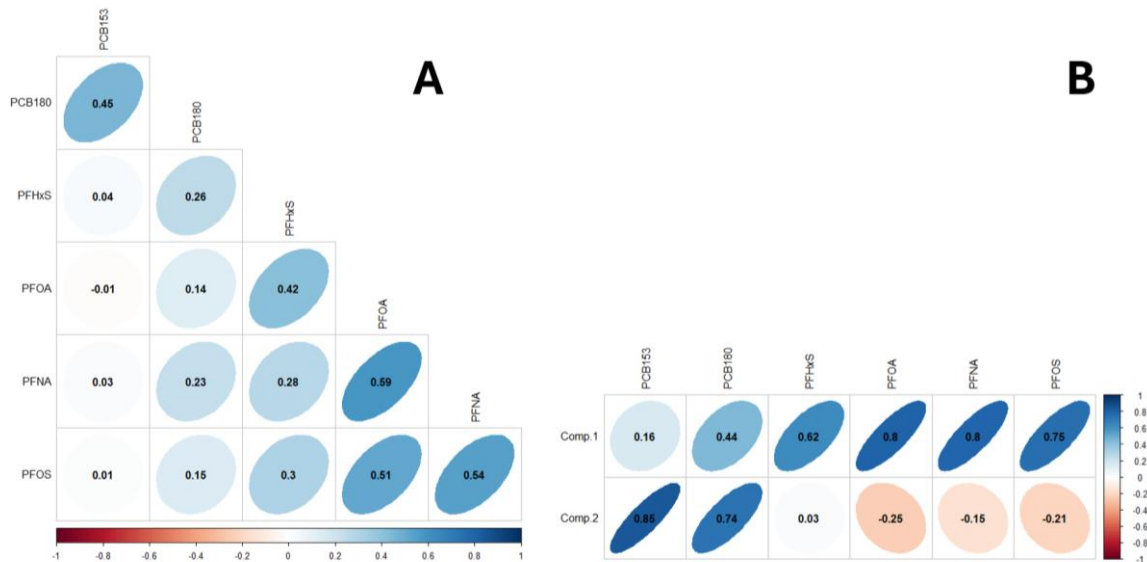
Variable	N	N (%) > LOQ	LOQ (ng/mL)	Mean (ng/mL)	SD	Min (ng/mL)	Q1 (ng/mL)	Med (ng/mL)	Q3 (ng/mL)	Max (ng/mL)
<i>PCBs</i>										
PCB-153	66	36 (55)	0.07	0.07	0.03	<LOQ	<LOQ	0.08	0.08	0.19
PCB-180	66	51 (77)	0.05	0.06	0.03	<LOQ	0.05	0.06	0.07	0.18
<i>PFASs</i>										
PFHxS	66	42 (64)	0.15	0.20	0.15	<LOQ	<LOQ	0.17	0.27	0.89
PFOA	66	62 (94)	0.25	0.79	0.48	<LOQ	0.41	0.73	0.99	2.94
PFNA	66	52 (79)	0.10	0.18	0.12	<LOQ	0.11	0.15	0.24	0.53
PFOS	66	51 (77)	0.50	1.07	1.20	<LOQ	0.56	0.81	1.24	9.21

EDCs and neuromotor outcomes

Principal components approach

Pairwise Pearson correlations among cord blood concentrations of chemicals are shown in Figure 16A. Analyses indicated that several EDC concentrations are moderately correlated. PCA identified two main components accounting respectively for the 40.9% and 23.2% of the total variance. Loading factors for each chemical on each component are presented in Figure 16B. The first component (Comp1) was characterized by significant loading factors for all PFASs and PCB-180. The second component (Comp2) had high loading factors for PCBs-153 and -180.

Figure 16: Pairwise Pearson's correlation coefficients between individual EDCs (A) and between the two components and EDCs (B); positive correlations are highlighted in blue and negative correlations in red.



Adjusted multivariate regression analysis were conducted to examine the relationship between PCA components and motor outcomes (clinical evaluation and MABC-II assessment). In boys and girls taken together, Comp2 was negatively associated with the Total clinical examination score (β (95% CI) = -15.8 (-26.51; -5.09), $p = 0.005$). Additionally, sex-specific analyses revealed negative association in boys only, specifically on the Gross Motor score of the MABC-II (β (95% CI) = -1.09 (-2.15; -0.13), $p = 0.044$) (Table 10).

Table 10: Adjusted multivariate regression coefficient β (95% confidence intervals (CI)) between PCA components and the Clinical examination score or MABC-II test in preschool children. Component 1 (Comp1) included all PFASs and PCB-180; Component 2 (Comp2) included PCBs-153 and -180. Statistically significant results ($p < 0.05$) are indicated in red bold.

Clinical Examination					MABC-II					
Total Score			Motor specific clinical score		Total Score		Fine Motor		Gross Motor	
	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)
Comp 1	-0.69	(-9.40 ; 8.02)	1.02	(-1.81 ; 3.85)	-0.03	(-0.61 ; 0.56)	0.33	(-0.18 ; 0.84)	-0.25	(-1.01 ; 0.51)
Girls	10.40	(-1.48 ; 22.28)	3.26	(-0.78 ; 7.29)	0.94	(-0.01 ; 1.90)	0.91	(-0.08 ; 1.74)	0.77	(-0.47. 2.01)
Boys	-9.80	(-22.48 ; 2.88)	-0.08	(-4.10 ; 3.95)	-0.63	(-1.40 ; 0.13)	0.05	(-0.61 ; 0.71)	-1.09	(-2.15 ; -0.13)
Comp 2	-15.80	(-26.51 ; -5.09)	-0.72	(-4.26 ; 2.82)	-0.06	(-0.80 ; 0.69)	-0.32	(-0.99 ; 0.34)	-0.25	(-1.21 ; 0.72)
Girls	-10.76	(-25.00 ; 3.48)	-1.24	(-6.26 ; 3.78)	0.04	(-1.18 ; 1.25)	-0.19	(1.38. 1.00)	-0.075	(-1.74. 1.59)
Boys	-15.35	(-34.17 ; 0.46)	-0.45	(-5.67 ; 4.78)	0.09	(-1.13 ; 1.31)	-0.17	(-1.20 ; 0.86)	-0.10	(-1.66 ; 1.46)

Weighted quantile sum model

The results of the WQS model are presented in Table 11. No correlation was found between the WQS indexes and either the scores of the clinical examination or the MABC-II in the whole population. After stratification by sex, significant negative association was observed with the Gross Motor score of the MABC-II, but only in boys (β (95% CI) = -2.36 (-3.42; -0.62), $p = 0.023$). Among the six chemicals included, PFOA, PFNA and PCB-180 were the primary contributors to the negative effect, collectively accounting for more 50% of the observed association with the motor outcomes (Table 12).

Table 11: Adjusted associations (β coefficient and 95% confidence intervals (CI)) between WQS index and scores of the clinical examination and the MABC-II test performed in preschool children. Statistically significant results ($p < 0.05$) are reported in red bold.

Clinical Examination					MABC-II					
	Total Score		Motor specific clinical score		Total Score		Fine Motor		Gross Motor	
	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)
WQS	-7.77	(-25.86 ; 11.35)	2.01	(-4.25 ; 8.82)	-0.47	(-1.48 ; 0.57)	0.25	(-0.58 ; 1.11)	-1.14	(-2.45 ; 0.28)
Girls	9.31	(-13.32 ; 21.52)	6.19	(-2.02 ; 14.20)	0.41	(-1.20 ; 2.01)	0.51	(-0.31 ; 1.91)	1.70	(-0.70 ; 2.52)
Boys	-11.74	(-29.41 ; 7.65)	-0.97	(-6.28 ; 7.99)	-1.17	(-2.41 ; 0.08)	-0.27	(-1.43 ; 0.84)	-2.36	(-3.42 ; -0.62)

Table 12: Weights from weighted quantile sum regression for pollutant index and risk of lower Gross Motor score of the MABC-II test in boys. Weights above 0.167 are in bold

Increased risk of developing a lower Global Motor score in Boys	
Chemical	Weight
PFOA	0.38
PFNA	0.25
PCB 180	0.18
PFHxS	0.09
PFOS	0.08
PCB 153	0.02

Discussion

We assessed cord blood concentrations of six EDCs and investigated their combined effects on child neuromotor development at 6 years of age. PCA revealed a negative association between the second component (Comp2) and the Total score of the clinical examination in the whole population. Comp2 was characterized by high loading factors for PCB-153 and -180. Sex-specific analysis showed a negative association between exposure to a mixture of EDCs and the Gross Motor score of the MABC-II in boys, as identified by both PCA and WQS. PCA highlighted PFASs and PCB-180 as significant loading factors, while WQS identified PFOA, PFNA, and PCB-180 as the chemicals with the greatest impact.

Impact of EDC mixtures on motor skills in children

Effects of antenatal exposure to PCBs or PFASs on the development of motor function are inconsistently reported in literature (Appendix IIA and IIB). Prenatal PCB exposure has been shown to be associated with altered neonatal motor performance and reflexes (297,434,451,634) in some studies but not others (452–456). In toddlers, associations between antenatal exposure to some PCB and more minor neurological dysfunctions were reported (457–460). However, no or positive correlations (455,457,461–463) were found in other similar studies. Using developmental assessment instruments, mostly the psychomotor index of the BSID, some studies demonstrated a negative association (440–444). However, 13 other studies, overall more recent and carried out on a smaller population, did not confirm this findings (436,455,484,504,557,561,588,590–595). Higher levels of organochlorine pollutants were, however, linked to significant motor delay in one of them (484). Most studies using quantitative motor or visuo-motor tests, such as the Motor domain area of the McCarthy Scales of Children's Ability test, failed to identify specific impairment (459,463–471,635). Interestingly, scores worsened at 7 years of age when parental and home characteristics were less optimal (488). More recently, Forns et al. reported poorer fine motor skills associated with greater prenatal exposure to PCB-153, but not to other PCBs such as -118, -138, or -180, at 4 years of age (635). Additionally, one single Dutch study identified detrimental influence of antenatal exposure to PCB-183 on ball skills in 14-year-olds assessed with the MABC test (472). No other article has examined motor function in adolescents. Only one study analysed the impact of prenatal exposure to PFASs on clinical examination using the Neonatal Network Neurobehavioral Scale. This study found no association with any of the 11 outcomes (473), although a 10-fold increase in prenatal PFOA exposure increased the odds of hypotonia. Among studies evaluating motor development in infants, seven of them showed negative correlations (426,445,447–449,507,636) while three reported no association (562,637,638). In older children, specific motor tests or questionnaires did not reveal negative impacts on fine or global motor functioning (426,469,474). However, a positive correlation was found between antenatal PFOA exposition and the Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRA-VMA) which assesses visual-motor (drawing subtest), fine motor (pegboard subtest) and visuospatial (matching subtest) skills (450). The effects of PCBs and PFASs had already studied together in large cohort studies including the Sapporo/Hokkaido Study (562,590,593,616), the INMA Project (426,444,635), and the INUENDO cohort (469). However, in these prospectives studies, each chemical was analysed individually. Considering the interaction of various exposures, single-pollutant models were less interpretable when studying correlated chemical pollutants. Studies analyzing the effect of prenatal exposure to PFAS mixtures demonstrated negative associations with motor development in children aged 1 to 3 years (445,449,507). However, these combined effects were not investigated in older children. Evidence regarding the negative impact of PFASs on motor development in older children remained inconclusive to date (426,469,474).

To our knowledge, no prior study had analyzed the combined effects of PCBs and PFASs on motor development.

Our results for the whole population were consistent with studies reporting negative effects of antenatal PCBs exposure on neuromotor development. Furthermore, consistent with previous research, PFASs did not appear to have significant negative effect on motor function in preschool children when boys and girls were analyzed together. Interestingly, the negative correlation observed in our clinical examination data, which does not seem to be fully explained by motor deficit, leads us to suspect other cognitive impairments. Indeed, this test aims to briefly evaluate the basic skills predictive of learning disabilities in primary school. It not only includes clinical assessment of motor acquisitions, but also other prerequisites for learnings such as attentional or language, all of which would deserve a more detailed analysis.

Sex impact

In sex-specific analyses, the negative association between Comp2 and the Total clinical examination score was not significant. However, we showed a negative association between antenatal exposure to a mixture of EDCs and the Gross Motor score of the MABC-II, as observed in both the PCA and WQS models. In both approaches, a mixture of PCB-180 and PFASs was implicated. Although our results had to be interpreted with caution due to the small sample size, they were consistent with the existing literature. Indeed, most studies investigating sex-specific associations between prenatal PCBs or PFASs exposure and child's neurodevelopment also suggested that boys were more vulnerable to environmental chemicals than girls. Regarding psychomotor development at six months, Kishi et al. reported that higher exposure to five PCB congeners was associated with a lower developmental score in boys, compared with two PCB congeners in girls (616). Similarly, Berghuis et al. found that higher exposure to PCBs was associated with more optimal scores in girls (457). The adverse effects of antenatal PFAS exposure on motor development were also found to be larger in boys than in girls (445,448,449). In the Flemish Environment and Health Study, prenatal exposure to higher organochlorine pollutants, including PCBs, were associated with a significant motor delay, an effects more pronounced in boys than in girls (484). However, some studies did not identify any sex-specific correlations when boys and girls were analysed separately (426,450,507,562). Finally, better motor skills at 4 years in boys more exposed to PFOA *in utero* were reported in only one study, which assessed motor function using a simple questionnaire (638). Although the exact mechanisms are unknown, some hypotheses underlying the sex-specific effects of EDCs on motor development have been put forward. First of all, pharmacokinetic modelling in animal studies has shown longer half-lives and a greater tissue accumulation of some EDCs in male than in female rats (332,533,639). Chemical exposure during gestation may alter foetal thyroid and sex hormone levels, which can adversely affect cognitive functions in later life, in a sexually dimorphic manner (614,640). Furthermore, EDCs can have a direct deleterious effect on specific neurons. For example, Nguon et al., who examined sex effects of a certain mixture of PCBs on cerebellar development and motor functions in rat neonates, found a reduced cerebellar mass in pups, more pronounced in male than female pups (641). The cerebellum plays an essential role not only in motor control (including balance and coordination) but also in motor learning and cognition. The development of the cerebellum takes place from the early embryonic period until the first years of life making this brain area particularly vulnerable to environmental insults (642). Another explanation for sex-specific effects can be the differences in interference with the expression of genes, particularly those coding for hormonal receptors (643). All these data are consistent with our findings that prenatal EDCs mixture exposure

interferes with motor outcome mainly in boys. However, more studies should be conducted to elucidate the sex differences of EDCs effect on neurodevelopment.

Strengths and limitations

Strengths of this study include the prospective design and the use of complementary clinical methods to assess different components of neuromotor development. The selected instruments were adapted for preschool-age children and more sensitive than traditional questionnaires for measuring pre-clinical alterations in motor functions. All children were seen by the same examiner to minimize the risk for bias due to interobserver variation. Moreover, the main EDCs of three families of EDCs were collected at birth in blood cord. The long half-life of these compounds in humans indicates a steady exposure condition during pregnancy. As such, a single cord blood measure of EDCs levels has been suggested as a good indicator of foetal exposure (644). Moreover, the ante- and perinatal periods constitute critical moments for the development of the central nervous system. Finally, two validated statistical approaches were used to evaluate the impact of a mixture of EDCs on neuromotor function, with analyses adjusted for covariates collected prospectively.

However, some potential limitations of the current study should be mentioned. The main limitation of this study includes the relatively small number of participants. There was considerable loss to follow-up for neurodevelopmental assessment during the study period, which increased the risk of selection bias. However, the characteristics of subjects in the original cohort were similar to those in the final sample (548). Other toxicants such as lead, which adverse effects on the developing brain have long been studied (645), could have been added to the analyses. A choice had to be made taking into account the limited volume of the blood sample. Additionally, the relationship between EDCs and developmental measures may have been confounded by postnatal environmental influences that were not evaluated in the present study. For example, environmental encouragement has been found to correlate with the pace of motor skills development (646), but this kind of stimulation is difficult to calibrate. Moreover, as mentioned by Torres-Sanchez et al. (565), children who were most exposed to chemicals in utero seems to be those who are also exposed to less stimulating developmental environment. In our population, the motor performance of participating children was rather poor. This is in line with previous studies showing secular declines in physical activity in children (647). Moreover, our results of clinical examination and movement performance showed a trend towards improvement with increasing age, as previous studies have shown improvement in manual dexterity (648), aiming and catching (649) and balance (650) with age. Children around the age of 6 normally spend their time performing fine and gross motor activities and the time spent practicing positively influence the mastery of specific prehension skills (651). Concerning the clinical significance of the neuromotor developmental level observed in this cohort of preschool-aged children, it is difficult to predict later motor development or school functioning. Subtle neuromotor deficits are likely to interfere with different skills depending on the motor function, such as the acquisition of writing skills. Also, it remains to be determined whether and how the subtle motor deficits observed here persists and have an impact on the acquisition of subsequent motor skills during development. Finally, comparisons of results between different studies must be made carefully. Even on a same toxicants family, compounds might exert opposite effects, and their actions can also vary depending on factors such as the level of exposure, sex, or the presence of other pollutant(s) (423).

Conclusion

There is growing concern that exposure to some endocrine-disrupting chemicals during critical periods of human development could increase the risk of neurodevelopmental disorders, including motor disabilities. This study aimed to assess the neuromotor function of preschool children exposed in utero to a mixture of PCBs and PFASs using two validated statistical approaches. Our findings strengthen existing evidence that environmental toxicants adversely affect the neuromotor development of young children, with boys appearing to be particularly vulnerable. Further longitudinal research is needed to elucidate the long-term impacts of prenatal exposure to chemical mixtures on motor development and related developmental disorders.

ARTICLE III

Journal of the Endocrine Society, 2026, 10, bvag057
<https://doi.org/10.1210/jendso/bvag057>
Published: 17 March 2026
Clinical Research Article



Journal of the Endocrine Society
AN OPEN ACCESS PUBLICATION

ENDOCRINE
SOCIETY

Impacts of Ante-natal Exposure to a Mixture of Endocrine Disruptors on Attentional and Executive Functions in Young Children

Christophe Barrea¹⁻², Patrice Dufour³, Pirard Catherine³, Corinne Charlier³, Fanny Brévers⁴, Anne-Simone Parent¹⁻², Laurence Rousselle⁴

1. Department of Paediatrics, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
2. GIGA Neurosciences, Neuroendocrinology Unit, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
3. Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
4. Research Unit for a life-Course perspective on Health and Education, University of Liege (ULg), 4000, Liege, Belgium

The last two authors contributed equally

<https://doi.org/10.1210/jendso/bvag057>

Abstract

Objective

Numerous studies indicate negative associations between early life exposure to endocrine disrupting chemicals and various aspects of neurodevelopment. However, few have focused on specific cognitive processes. Additionally, toxicants are often analysed individually, without accounting for their combined effects. This study aimed at investigating the impact of prenatal exposure to a mixture of endocrine disruptors on attention and executive functions in young children and comparing their effects to those reported in the literature.

Methods

Two polychlorinated biphenyls (PCBs) and four perfluoroalkyl substances (PFASs) were measured in the cord blood from fifty-five children enrolled in a longitudinal Belgian cohort study. At six years of age, attentional and executive functions were assessed using specific neuropsychological tests. Associations between a mixture of toxicants and cognitive performance were analyzed using the principal components approach and weighted quantile sum regression, while accounting for sex differences.

Results

Higher prenatal exposure to PCB mixtures was significantly associated with an increased number of omissions in the Divided Attention test. In sex-stratified analyses, this association remained significant but was observed only in boys. Additionally, boys exhibited reduced working memory and planning abilities following exposure to a mixture of PCBs and PFASs. In contrast, antenatal exposure to a mixture of PCBs and PFASs in girls was associated with reduced behavioral regulation, including inhibition control, as assessed by parent-reported questionnaires screening executive functioning in daily life.

Conclusion

These results support associations between antenatal exposure to a mixture of endocrine disruptors and attention and executive development, emphasizing a sex-specific effect.

Keywords (6): Endocrine disrupting chemicals - persistent organic pollutants - mixture - cognition - preschool - sex-stratified effect

Introduction

Attention is a cognitive process that allows us to choose and concentrate on relevant stimuli. It allows people to focus on information to create memories and to avoid distractions, so that they can focus on and complete specific tasks (68,69). Attention is closely related to executive functions (EFs) which encompass higher-order neurocognitive processes, including inhibition, working memory (WM), and cognitive flexibility (70). EFs are recruited for controlled action in new and/or complex situations, especially when well-learned, routine action schemas are no longer adequate to meet the demands of the task (71). Both attentional and executive functions play a critical role in almost every area of life, including school, work, and relationships. They are essential skills for mental and physical health, academic and personal success, as well as for cognitive, social, and psychological development (72). They are also key components of behavioural and emotional regulation (75).

Deficits in attentional and executive functioning are found in many conditions, the most common being the Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). This condition is characterized by a persistent pattern (at least 6 months) of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that has a direct negative impact on academic, occupational, or social functioning (652). Inattention refers to significant difficulty in sustaining attention to tasks that do not provide a high level of stimulation or frequent rewards, distractibility, and problems with organisation. Hyperactivity refers to excessive motor activity and difficulties with remaining still, most evident in structured situations that require behavioural self-control. Impulsivity is a tendency to act in response to immediate stimuli, without deliberation or consideration of the risks and consequences. The disorder typically starts in childhood, and can persist into adolescence and sometimes adulthood (653).

The prevalence of ADHD in children and adolescents is estimated to be 7.2% worldwide and seems to have increased in recent years (654,655). Improved diagnostic criteria and awareness of the disease might be responsible for the increased detection of ADHD cases, but they do not alone explain the rise observed. The underlying causes of ADHD are most likely interactions between genetic and non-genetic factors (656,657). While the role of heritability in the aetiology of ADHD is well documented, knowledge about how environmental factors may affect the development of ADHD is still scarce. For example, exposure to environmental toxics, such as lead, was found to be associated to the risk of ADHD (658,659) and executive dysfunction (660). Since genes are stable over years, increased exposure to environmental pollutants, such as endocrine disruptors (EDCs), might contribute to the rising prevalence of ADHD (661).

According to the World Health Organisation, “EDCs are exogenous substances present in the environment which alter the functions of the endocrine system, causing adverse health effects in an intact organism, its offspring, or a (sub) population” (661). These chemicals include polychlorinated biphenyls (PCBs) and perfluoroalkyl substances (PFASs) which are/were extensively used in industry and are present in the serum of the general population in Europe and in the United States (550). Some of them are of particular concern due to their bioaccumulating properties, which lead to high concentrations in humans. These toxicants cross the placenta and accumulate in the foetus (551). Given that the brain development is particularly susceptible to disruption by environmental pollutants during foetal period, it is of importance to investigate the association between exposure to these pollutants during this sensitive period and ADHD (552).

Animal studies of prenatal and postnatal exposures to EDCs have demonstrated a relationship between antenatal toxicant exposure and ADHD-like symptoms, including motor hyperactivity and inability to inhibit responses (426–428). A variety of studies also used animal models to assess the effects of EDCs exposure on executive functions (429). In humans, numerous studies also provided evidence of a negative correlation between various components of neurodevelopment, including intelligence and motor functions, and antenatal exposure of EDCs (617,662). However, few studies focused on specific cognitive processes. This is particularly true as most investigators rely on broad measures of global cognitive functioning, which consist of composite tests assessing multiple cognitive processes. While both epidemiological and experimental evidence suggested that PCBs and PFASs were developmental neurotoxicants (276), research exploring their effects on attentional and executive skills in children remained limited and inconsistent (85–88). Various methodologies have been used, including neuropsychological tests, clinical evaluations, and behavioral questionnaires which provide indirect subjective measures of cognitive outcomes (Appendices IIIA and IIIB). Moreover, most studies examining associations between prenatal EDCs exposure and cognitive neurodevelopment in children relied on single-chemical models while mixture analyses have been increasingly encouraged to assess additive or synergistic effects, providing a more realistic representation of the toxicity associated with chemical mixtures in natural environments (375,376,501,663). Finally, some studies demonstrated sex-specific associations between prenatal exposure to EDCs and neurodevelopmental outcomes in children (472,501).

Cognitive impairment resulting from early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals (EDCs), even at moderate levels, can have far-reaching socio-economic consequences for the general population (74). Among these, deficits in attentional functions represent a substantial component of the neurodevelopmental impact, with an estimated cost in Europe ranging from €1.2 to 2.9 billion annually (546). Despite regulatory efforts that have led to a reduction in the levels of certain toxicants, their persistent presence in the environment, bioaccumulation in human tissues, and occurrence in materials continue to pose public health concerns. Therefore, the present study aimed at investigating the associations between prenatal exposure to PCBs and PFASs and attentional and executive functions in children at six years of age. Using two statistical approaches adapted for mixture analyses, we examined cognitive outcomes in boys and girls, both together and separately.

Methods

Study participants

Participants were part of the EPOPEE (*Effet des Polluants Organiques Persistants sur l'Evolution des Enfants*) cohort described elsewhere (617). Briefly, every woman admitted for delivery at the University Hospital of Liege (Belgium) between 2014 and 2016 was asked to participate in a study. Umbilical cord blood samples of their newborn were collected, centrifugated and stored at -80°C immediately after delivery. Inclusion criteria include the absence of prematurity and congenital disease. Of the 212 original participants, 77 gave their consent for cognitive evaluation of their child at 6 years of age ($M = 5.75$; $SD = 0.34$), before starting elementary school. Finally, 55 of them had enough cord blood to perform EDC measurement and were selected for the present study. This study was approved by the local biomedical Ethics Committee.

Exposure

Among the 27 EDCs initially measured in cord blood samples, our study focused on the six chemicals detected in at least 50% of the population (620): two PCBs (PCB-153 and PCB-180) and four PFASs (perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorononanoic acid (PFNA)). The detailed analytical method has been described by Dufour et al. (548).

For each EDC, the limit of quantification (LOQ) was established during the validation process and defined as the lowest concentration measurable with a maximum uncertainty not exceeding 40%. Following the recommendations of Lubin et al. (621), values below the detection limit were replaced using multiple imputation techniques to generate five imputed datasets ($K = 5$) (622,623). To reduce variability and satisfy the normality assumptions required by our statistical models, a logarithmic transformation was applied to the data.

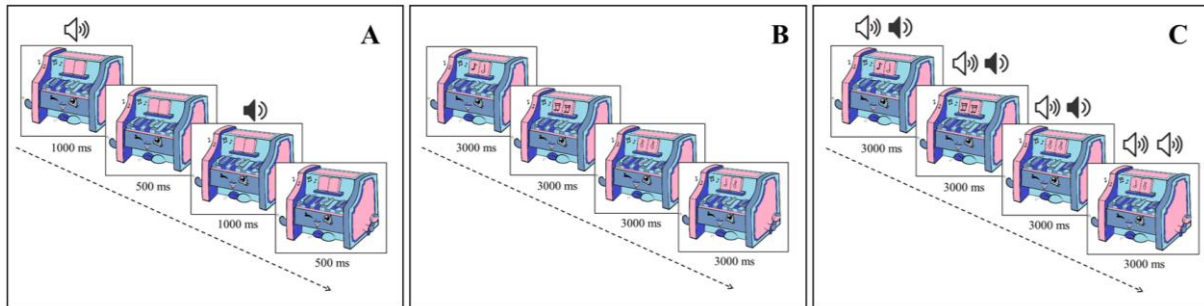
Cognitive abilities assessment

The attentional functions were examined using a set of three computerized tasks designed to assess the attentional components varying along the dimension of selectivity, specifically targeting selective attention in both auditory (ASA) and visual (VSA) modalities, and divided attention (DA), in accordance with the Van Zomeren and Brouwer model (68). These tasks were inspired from the Test of Attentional Performance (664) and implemented in a game called the *Magical Piano* designed and presented using the PsychoPy3 program (Open Science Tools, 2019).

Selective attention tasks required children to select target information from a set of distractors either in the auditory or visual modality (68). In the auditory selective attention test (Figure 17A), the child had to identify the succession of two identical tones by pressing a button as quickly as possible. The sounds followed one another at 1.5-second intervals (1000 ms of stimulus presentation and 500 ms interval between two stimuli). Seventy tone pairs were played and 12 (17%) required a response. The total test duration was 3 minutes and 30 seconds. In the visual selective attention test (Figure 17B), the child was asked to react as quickly as possible by pressing a button when the two notes depicted on the score were identical. The images changed every three seconds. 70 visual stimuli were presented, and 12 of them (17%) required a response. The total test duration was 3 minutes and 30 seconds.

Finally, divided attention was measured using a divided attention test requiring attention to be allocated to different modalities at the same time (Figure 17C). The child had to perform both the visual and auditory selective attention tasks simultaneously, reacting to visual stimuli (when the two notes were identical) and auditory stimuli (when two tones of the same pitch followed one another). As in the selective attention tests, the visual stimuli changed every 3 seconds, while the auditory stimuli occurred at 1.5 second intervals. Therefore, two tones were played during the presentation of a single visual stimulus. The test included a total of 70 visual stimuli, of which 8 (12%) required a reaction, and 70 pairs of tones, of which 8 (12%) required a response. The total duration of the test was 3 minutes and 30 seconds.

Figure 17: Schematic illustration of the three attentional tests of the Magical Piano game: selective auditory attention task (A), selective visual attention task (B) and divided attention task (C) ; the white speaker represents a high-pitched sound and the black speaker a low-pitched sound.



EFs were examined using both questionnaires and cognitive tests. First, Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (103) was administered to provide a broad assessment of executive functioning in daily life. This valid and reliable parent-reported questionnaire was based on eight core subscales used to calculate two indexes: the Behavioural regulation index (sum of the Inhibition, Flexibility and Emotional control subtests) and the Metacognition index (sum of the Initiation, Working memory, Planification, Organisation and Auto-regulation subtests). The combination of these two indexes constituted the global score (Mean = 50, SD = 10), higher scores indicated lower level of executive functioning.

The EFs were also examined using a set of four cognitive tasks assessing verbal and motor inhibition, flexibility and planification. Response time (RT) and accuracy (number of correct and incorrect responses) were recorded for each task, with RT analyses restricted to correct trials and outliers ($> \pm 2$ SD) excluded. Verbal inhibition and flexibility abilities were evaluated using the Stroop Fruits task (107). In the naming condition, the child had to name the colour of successive rectangles (red, green and yellow) as quickly as possible. This condition measured colour naming speed, and the scores obtained were used as covariates in the analyses of Stroop Inhibition and Flexibility to control for interindividual naming speed differences. In the second condition, the child had to quickly name the real colour of the fruits presented in black and white to ensure the child knew the colours of the fruits. In the third condition assessing verbal inhibition, each presented fruit was drawn in a colour different from its natural one (green banana, red pear and yellow strawberry). The child's task was to name the real colour of the 45 fruits (7 per line) as quickly as possible. This test was supplemented by a last condition assessing reactive flexibility. It was identical to the previous condition except that the child was asked to switch between tasks, alternating between inhibition and non-inhibition trials, depending on whether the fruits were framed or not. For framed fruits (10 fruits on the whole test, 2 per line), the child had to name the natural colour of the fruit, as in the inhibition condition (i.e. saying “yellow” for a green banana), while for the unframed trials, the child was asked to name the colour in which the fruit is drawn (i.e. saying “green” for a green banana). Each correct response was credited with one point, for a total score of 45 in verbal inhibition and of 45 for the flexibility subtest.

The Go-NoGo task was used to assess motor inhibition skills. This computerized task adapted from the Test of Attentional Performance (108), was implemented using E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, 2012). Two types of stimuli appeared on a black screen: a cross (x) or a plus sign (+). The child had to react only to the appearance of the cross by pressing a

button as quickly as possible. No response was required when the plus sign appears, meaning the motor response had to be inhibited. The stimuli appeared for 200 milliseconds, and the interval between stimuli was 3 seconds. A total of 45 stimuli were presented during the task, including 30 trials requiring a reaction (2/3 of items “Go” to increase demands in inhibitory control). The total test duration was approximately 1 minute and 20 seconds. Each correct response was credited with one point, for a total score of 45 in motor inhibition. Finally, the Spatial Planning subtest from the K-ABC-2 assessment battery was administered to evaluate planning skills. The child was instructed to help a dog reaching its bone on a matrix board while avoiding obstacles, making as few moves as possible. Each correct response was credited with two or one points, for a total score of 38 in planning subtest.

Covariates

As ADHD results from complex interactions between genetic, environmental, and social factors (665), numerous covariates were considered based on Directed Acyclic Graph theory (626), including parental education and smoking status, maternal age, parity, gestational age, birth weight, and sex (Appendix IIIC). The age of the child was also included, as it has a significant influence on the outcomes. Certain parameters, such as peri/antenatal diseases and the presence of chronic conditions, were excluded since they were part of the study’s exclusion criteria. Additionally, other covariates, such as alcohol consumption during pregnancy, thyroid function, and breastfeeding, were selected a priori based on evidence from previous literature supporting their substantial influence on cognitive development (450,507).

Information on potential confounders was obtained from medical records and a questionnaire completed during the first study visit. Additionally, children’s thyroid function was assessed by measuring thyroid-stimulating hormone (TSH) levels three days after birth.

To identify significant variables in the association between exposures and outcomes ($p < 0.20$) (627), Student’s t-tests were used for binary variables, and univariate regression models were applied to evaluate the effects of continuous variables on outcome measures (Appendix IIID). Multiparity, parental smoking, educational status, and the age of the child during testing influenced at least one parameter across all attentional tests. Maternal and gestational ages were associated with the number of errors in the VSA test and ASA test, respectively. Lower birth weight and elevated TSH levels were linked to increased naming speed during the ASA and DA tests, while the sex of the child and his birth weight impacted the error rates of omissions in DA test. For executive functions, parity, maternal smoking status, and the child’s naming speed influenced performance on the Stroop Inhibition test. Parental smoking status was associated with the number of errors in the Go-NoGo test, while maternal parity and age were linked to the Spatial Planning score. Breastfeeding duration was associated with the global and index scores of the BRIEF questionnaire. Parity was also associated with the global and behavioral regulation scores, while the father’s smoking status and TSH levels influenced the behavioral regulation and metacognition scores, respectively. Finally, no significant correlations were observed between the Stroop Flexibility test and any of the covariates studied.

Statistical analysis

Given the relatively small sample size and the risk of collinearity due to strong correlations between certain toxicants, two statistical models were employed to investigate the associations between attentional and executive scores and prenatal exposure to a mixture of EDCs. Firstly, Principal Component Analysis (PCA) was performed on the matrix of log-transformed biomarkers to identify a reduced number of uncorrelated components (Comp) representing exposure to substances (572). Components explaining at least 50% of the cumulative variance were selected (628) and used to predict outcomes of interest through

multiple linear regression models (575). Secondly, Weighted Quantile Sum (WQS) approach was applied to evaluate associations between correlated joint exposures and the health outcomes of interest. In this implementation, 100 bootstrap samples were used for parameter estimation, with a 60% validation dataset, and exposure biomarkers were ranked using quartiles (580). We assumed a negative exposure-association for correct answers (CA) and planning scores, and a positive exposure-association for reaction time (RT), omissions (Om), errors (Err), naming speed in the Stroop test, Go-NoGo test, and BRIEF scores, to assess the adverse effects of chemical mixtures on neurodevelopmental indicators.

The final WQS index was incorporated into a regression model, adjusted for covariates, to evaluate the overall effect of the mixture on the outcomes of interest. For each significant association, the importance of estimated weights for exposure biomarkers was calculated, with a significance threshold set at 0.167 (1/6, based on the number of biomarkers). To ensure stability and approximate the repeated holdout strategy described by Tanner et al. (581), the standard WQS analysis was repeated 100 times ($rh = 100$) to simulate a distribution of validated results (Appendix III E).

Finally, considering that previous studies reported sex-specific effects of EDCs, cognitive scores and prenatal exposure levels of chemicals were analysed separately for boys and girls. All statistical analyses were performed using R software version 4.1.2 (630). The miWQS package was used for WQS regression analysis (631), while the MIPCA package (632) was applied as a preliminary step for multiple imputation prior to PCA modeling with the FactoMineR package (633). Statistical significance was set at a p-value of 0.05.

Results

Descriptive analyses

The general characteristics of the study sample are displayed in Table 13. In total, 55 participants were included in the analysis, 55% of whom were boys. All children were born at term with an average birth weight of around 3280 g. The average age of the children at the time of testing was 5 years and 9 months. Mothers were, on average, 30 years old at delivery and generally did not smoke or consume alcohol during pregnancy. Half of the women were primiparous, and most parents included in the study had at least a degree in higher education.

Table 13: Demographic characteristics

Variable	N	N (%)	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
Sex (boy)	55	30 (55)							
Age during tests (years)	55		5.75	0.34	5.08	5.55	5.8	6.02	6.28
Maternal age at delivery (years)	55		30	5	20	28	30	32	42
Parity (multiparous)	55	27 (49)							
Gestational age (days)	55		276	9	259	270	278	283	289
Birth weight (kg)	55		3.28	488	2.28	3.01	3.30	2.60	5.01
TSH (mUI/L)	55		5.44	3.08	0.10	3.20	4.70	6.90	12.90
Alcohol during pregnancy (> 1 serving/month)	55	3 (5)							
Breast feeding	55	46 (84)							
Smoking parents	55								
None		41 (75)							
Only the father		8 (15)							
Only the mother		9 (16)							
Parental educational level (> high school)	55								
Mother		39 (71)							
Father		34 (62)							

Table 14 showed the distribution of EDCs in our sample, including the mean, median and interquartile range of blood cord concentrations. Six chemicals were detectable in more than 50% of the study population. In our cohort, 84% of samples tested positive for biphenyl compounds including PCBs-153 and -180, which were present in 51% and 78% of the cases respectively. PFASs had the highest detection rate (95%) with PFOA, PFNA, PFOS and PFHxS detected in 89%, 80%, 76% and 62% of the samples, respectively. As expected, some toxicants showed moderate positive correlation with each other (Figure 18A).

Table 14: Detection rate above the limit of quantification (LOQ), geometric mean concentrations, standard deviation (SD) and quartiles of the EDCs considered in the study. Concentrations were expressed in ng/mL

Variable	N	N (%) > LOQ	LOQ (ng/mL)	Mean (ng/mL)	SD	Min (ng/mL)	Q1 (ng/mL)	Med (ng/mL)	Q3 (ng/mL)	Max (ng/mL)
<i>PCBs</i>										
PCB-153	55	28 (51)	0.07	0.05	0.05	<LOQ	<LOQ	0.07	0.08	0.19
PCB-180	55	43 (78)	0.05	0.05	0.03	<LOQ	0.05	0.06	0.07	0.18
<i>PFASs</i>										
PFHxS	55	34 (62)	0.15	0.19	0.21	<LOQ	<LOQ	0.17	0.27	0.94
PFOA	55	49 (89)	0.25	0.75	0.48	<LOQ	0.42	0.75	0.90	2.94
PFNA	55	44 (80)	0.10	0.18	0.13	<LOQ	0.11	0.17	0.24	0.53
PFOS	55	42 (76)	0.50	1.09	1.34	<LOQ	0.61	0.87	1.30	9.21

The results of attentional and executive tests are summarized in Table 15. Correct answers, omissions (when the child failed to detect the target), errors (when the child responded when he did not have to, for example in response to a distractor) were counted, and reaction times (for correct responses) were measured for attentional, Stroop Fruits and Go-Nogo tests. The Spatial Planning test had a global score. Given the age of the children, there were no standards for attentional, Go-Nogo and Spatial Planning tests. The scores, obtained in Stroop Fruits test fell within the age norms both for reaction times and errors, across the different conditions (107) as were the scores of the BRIEF questionnaire (global score, indexes and subscales). All children were able to name the color of the squares and the fruits.

Table 15: Mean and standard deviation (SD) of neuropsychological tests results; RT (reaction time measured in microseconds), CA (correct answer), Err (error), Om (omission)

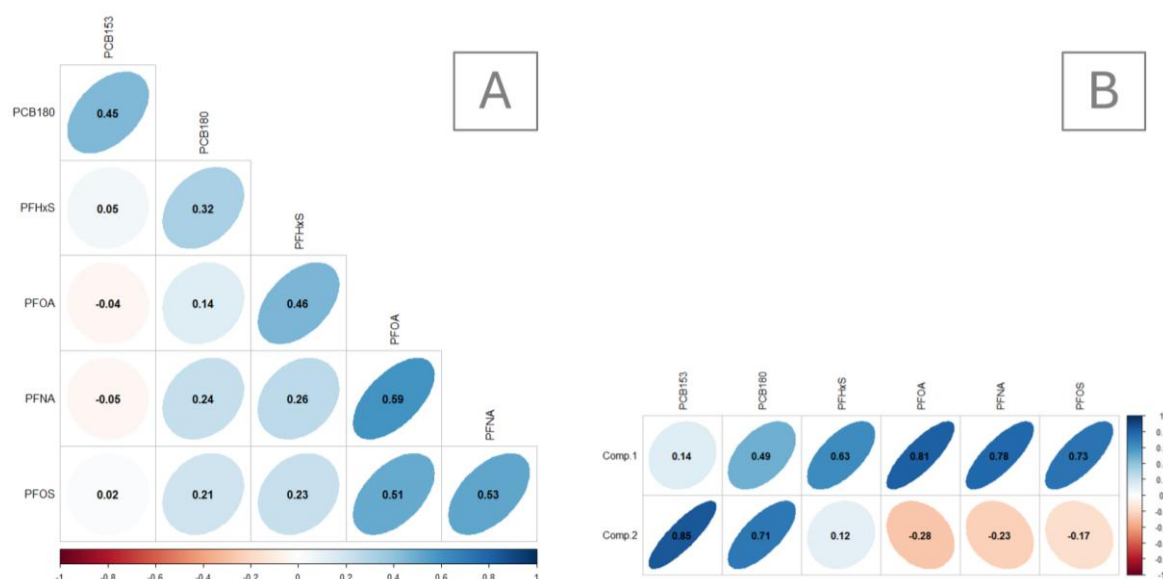
Variable	N	Global score Mean (SD)	RT (ms) Mean (SD)	CA Mean (SD)	Err Mean (SD)	Om Mean (SD)
<i>Attentional functions</i>						
Visual Selective Attention (VSA)	55		1280.30 (297.31)	10.62 (1.57)	2.51 (5.38)	1.36 (1.58)
Auditive Selective Attention (ASA)	55		2442.50 (415.00)	7.20 (2.93)	7.37 (7.36)	4.77 (2.89)
Divided attention (DA)	55		3452.92 (438.92)	12.08 (2.78)	5.55 (7.34)	3.95 (2.75)
<i>Executive functions</i>						
Naming Speed (Stroop)	55		49.94 (12.09)		1.02 (1.27)	
Stroop Inhibition	55		101.08 (31.06)		3.96 (3.47)	
Stroop Flexibility	55		147.88 (55.35)		1.08 (1.10)	
Go-NoGo	55		799.01 (224.09)	25.91 (2.46)	4.84 (2.42)	3.93 (2.50)
Spatial Planning Test	55	14.20 (6.51)				
BRIEF	55					
Total score	55	45.98 (9.37)				
Behavioural regulation index	55	50.17 (9.07)				
Inhibition score	55	49.38 (9.84)				
Flexibility score	55	50.00 (8.71)				
Emotional control score	55	51.43 (9.96)				
Metacognition index	55	43.89 (9.43)				
Initiation score	55	47.83 (11.08)				
Working memory score	55	48.89 (9.79)				
Planification score	55	40.57 (6.51)				
Organisation score	55	53.26 (9.83)				
Auto-regulation score	55	44.19 (4.12)				

EDCs and cognitive outcome

Principal components approach

The PCA allowed the exposome to be summarized into a few variables, known as components, which accounted for the correlations between the different toxicants. In our model, two main components were sufficient to describe 64% of the total variability, capturing 41% and 23% of the variance, respectively. The loading factors for each chemical on each component are presented in Figure 18B. The first component (Comp 1) explained the largest portion of the variance and was characterized by high factor loadings for all PFASs and PCB-180. The second component (Comp 2) primarily reflected exposure to PCBs.

Figure 18: Pairwise Pearson's correlation coefficients between individual EDCs (A) and between the two components and toxicants (B); positive correlations are highlighted in blue and negative correlations in red.



Adjusted multivariate regression analysis conducted in the whole population revealed a positive association between Comp 2 and the omission rate in the Divided Attention test, reflecting lower performance (β (SE) = 0.44 (0.20), $p = 0.033$) (Table 16). No associations were found between any of the two components and the results of the VSA, ASA, Stroop, Go-NoGo, Spatial Planning tests or the global score of the BRIEF. Interaction models further identified sex-specific effects on executive functions. In girls, Comp 1 was positively associated with the Behavioral Regulation Index of the BRIEF questionnaire (β (SE) = 3.89 (1.31), $p = 0.008$) indicating that higher exposure to Comp 1 is associated with lower level of behavioral control. This association was primarily driven by underlying association with Inhibition (β (SE) = 2.09 (0.45), $p = 0.0002$) and Emotional Control (β (SE) = 1.89 (0.67), $p = 0.010$) subscales. In boys, Comp 2 was positively associated with the Metacognition Index of the BRIEF questionnaire (β (SE) = 3.97 (1.70), $p = 0.030$) which was mainly driven by lower-level associations with Working Memory (β (SE) = 0.84 (0.32), $p = 0.038$) and Planning (β (SE) = 0.85 (0.39), $p = 0.033$) subscales.

WQS model

Negative associations were also identified using the WQS approach (Table 16). For each significant correlation, the relative weight of each component of the mixture was evaluated and is presented in Table 17.

In the whole sample, a significant positive association was observed between prenatal exposure to EDCs and DA scores, indicating lower performance (β (SE) = 1.19 (0.40), p = 0.009). In this test, a greater number of omissions were observed in children exposed to a mixture predominantly loaded with PCBs.

In the sex-stratified analysis, the negative association with DA performance remained significant only in boys (β (SE) = 1.11 (0.45), p = 0.027). In girls, the positive correlation observed in the PCA model between antenatal EDCs exposure and the Behavioral Regulation Index of the BRIEF questionnaire was also confirmed in the WQS approach (β (SE) = 4.61 (1.91), p = 0.026). Finally, in boys, a positive correlation was observed between exposure to a mixture primarily loaded with PCB-180 and PFOA and the Metacognition Index of the BRIEF questionnaire (β (SE) = 11.60 (3.54), p = 0.005). Again, this result was mainly driven by underlying association with Working Memory (β (SE) = 3.44 (1.10), p = 0.007) and Planification (β (SE) = 3.82 (1.27), p = 0.008) subscales.

Consistent with the PCA results, no associations were found between the compounds and performance on the Visual Sustained Attention (VSA), Auditory Sustained Attention (ASA), Stroop, Go-NoGo, and Spatial Planning tests, or with the total BRIEF score.

Table 16: Adjusted multiple linear regressions between PCA components and WQS index and neuropsychological scores; Statistically significant results ($p < 0.05$) are in red bold. Abbreviations: VSA (Visual Selective Attention), ASA (Auditive Selective Attention), DA (Divided Attention), RT (reaction time measured in microseconds), CA (correct answer), Err (error), Om (omission)

	VSA			ASA			DA		
	RT	Err	Om	RT	Err	Om	RT	Err	Om
	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
Comp 1	9.14 (43.20)	1.36 (0.96)	0.61 (0.38)	-4.50 (24.42)	-0.09 (0.52)	0.01 (0.15)	-70.16 (40.11)	-0.06 (0.74)	-0.21 (0.33)
Girls	39.55 (84.58)	0.45 (1.01)	0.44 (0.38)	-76.55 (38.99)	-0.51 (0.95)	-0.30 (0.28)	21.78 (35.48)	-0.44 (1.47)	0.15 (0.93)
Boys	-24.27 (40.94)	1.87 (0.98)	0.70 (0.39)	53.60 (37.13)	0.21 (0.55)	0.25 (0.16)	-78.84 (45.97)	0.33 (0.70)	-0.35 (0.46)
Comp 2	-99.32 (59.44)	0.66 (1.16)	-0.09 (0.83)	1.26 (36.09)	1.36 (0.72)	0.09 (0.20)	65.38 (57.17)	1.59 (1.04)	0.44 (0.20)
Girls	-148.80 (114.10)	0.81 (1.43)	-0.07 (0.91)	9.27 (61.90)	2.10 (1.23)	0.44 (0.36)	98.10 (71.20)	3.29 (1.87)	0.01 (0.65)
Boys	-67.31 (53.80)	0.55 (2.37)	-0.37 (0.54)	-0.18 (55.28)	0.34 (1.02)	-0.14 (0.20)	-11.96 (74.75)	0.21 (0.98)	0.57 (0.30)
WQS	115.76 (76.99)	3.49 (2.40)	1.49 (0.92)	-17.36 (55.20)	1.60 (1.02)	0.16 (0.33)	-126.45 (83.97)	2.51 (1.27)	1.19 (0.40)
Girls	213.10 (119.60)	2.72 (1.72)	1.34 (0.87)	-135.75 (83.82)	2.99 (1.62)	0.11 (0.53)	-122.50 (154.90)	4.65 (2.49)	1.23 (0.83)
Boys	-57.39 (91.42)	4.85 (2.49)	1.58 (0.89)	110.25 (63.83)	0.58 (1.22)	0.40 (0.29)	-133.10 (118.77)	2.18 (1.60)	1.11 (0.45)

	Stroop	Stroop	GoNoGo	Planification	BRIEF		
	Inhibition	Flexibility			Global Score	Behaviour Regul	Metacognition
	Err β (SE)	Err β (SE)	Err β (SE)	Score β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
Comp 1	-0.24 (0.32)	-0.46 (0.45)	0.12 (0.22)	0.99 (0.57)	-0.04 (2.05)	1.55 (0.98)	-0.04 (1.35)
Girls	-0.24 (0.45)	-0.86 (0.80)	-0.02 (0.40)	1.40 (0.89)	-4.50 (3.00)	3.89 (1.31)	-2.46 (2.06)
Boys	-0.16 (0.43)	-0.25 (0.56)	0.12 (0.29)	0.34 (0.73)	2.27 (3.26)	0.47 (1.58)	3.97 (1.70)
Comp 2	0.05 (0.42)	0.63 (0.63)	-0.01 (0.34)	-0.42 (0.78)	3.82 (2.43)	-0.23 (0.81)	3.55 (1.80)
Girls	-0.09 (0.63)	0.47 (1.10)	0.47 (0.54)	-0.15 (1.23)	6.04 (3.19)	-1.12 (1.34)	3.40 (2.42)
Boys	0.05 (0.52)	0.77 (0.80)	-0.36 (0.44)	-0.48 (1.05)	2.20 (4.49)	0.50 (1.12)	4.29 (3.20)
WQS	-0.10 (0.64)	-0.08 (0.22)	0.60 (0.47)	1.80 (1.25)	8.31 (4.46)	2.60 (1.52)	4.58 (2.53)
Girls	0.03 (0.94)	-0.50 (0.34)	0.54 (0.90)	2.80 (2.09)	7.32 (4.92)	4.61 (1.91)	1.82 (3.57)
Boys	-0.28 (0.82)	0.16 (0.30)	0.70 (0.60)	0.01 (1.69)	9.07 (5.80)	1.91 (1.23)	11.60 (3.54)

Table 17: Weights from weighted quantile sum regression for pollutant index and risk of lower neuropsychological performances. Weights above 0.166 are in bold.

Divided Attention		BRIEF indices	
More Omissions Total population	More Omissions Boys	Behavioural Regul Girls	Metacognition Boys
Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight
PCB-153 0.543	PCB-153 0.514	PCB-180 0.394	PCB-180 0.581
PCB-180 0.172	PCB-180 0.247	PFOS 0.219	PFOA 0.376
PFHxS 0.110	PFHxS 0.093	PFOA 0.195	PCB-153 0.032
PFOA 0.086	PFOA 0.070	PFHxS 0.075	PFHxS 0.006
PFOS 0.051	PFNA 0.044	PFNA 0.064	PFOS 0.002
PFNA 0.038	PFOS 0.032	PCB-153 0.052	PFNA 0.002

Discussion

We assessed cord blood concentrations of six EDCs and investigated their combined effects on attentional and executive functions in 6-year-old children. Despite relatively low exposure levels compared to other population-based studies (85,87), our findings provide evidence of associations between antenatal exposure to a mixture of PCBs and PFASs and attentional and executive functioning in young children.

Both PCA and WQS models revealed that the number of omissions in the DA test is positively associated with the level of exposure to a mixture of EDCs. PCBs-153 and -180 were the primary toxicants implicated in both approaches. In sex-stratified analyses, this association remained significant only in boys when assessed with the WQS approach, with similar toxicants identified.

Sex-specific analyses also showed significant associations between antenatal exposure to a mixture of EDCs and poorer executive function skills, as measured by the BRIEF indexes, with effects differing by sex: antenatal exposure was negatively associated with the Behavioral Regulation Index in girls, while the Metacognition Index was adversely affected in boys.

Impact of EDC mixture on attentional and executive functions in children

Our analysis indicated a correlation between prenatal exposure to EDCs and DA across the whole sample using both PCA and WQS approaches. Exposure level to a PCB-dominant mixture is predictive of omission rates in the DA task. The increase in omissions on the DA test indicated poorer abilities to allocate attentional resources to different modalities, although there was no effect on reaction times or on the number of errors. This result was in line with findings of Neugebauer et al. (487), the only other team to study the impact of EDCs on DA using the KITAP, a computer-based test battery of attention performance.

To our knowledge, no prior study had analyzed the combined effects of PCBs and PFASs on attentional and executive functions. Furthermore, the effects of antenatal exposure to PCBs or PFASs on attentional and executive functions are inconsistent in the literature (Appendix IIIA and IIIB). To date, 41 studies from 22 different cohorts have examined associations of prenatal PCBs with behavioural regulation, child attention and executive function among children ranging mostly from ages 3–12 years. Among studies that analysed clinical and ADHD-like symptoms, including ADHD diagnosis, the majority reported null associations with PCBs (475–485). Six studies showed negative associations, including poorer impulse control (666), deficit in attention (666,667), more hyperactivity (554,666,668) and externalizing problems (558,669). Conversely, three of them demonstrated less hyperactivity (487), externalizing (496) or problematic behaviours (493). Compared to other study that also

used specific neuropsychological tests to assess attentional performance, most reported a higher risk of attentional problems related to prenatal PCBs exposure. The attentional functions found to be negatively impacted are selective attention (486), divided attention (487) and sustained attention (468,488–490). Only few studies, with various exposure levels, failed to find significant associations (475,476,484). Furthermore, no effect on alertness has been found so far (478,487,670). Executive functions were also examined with numerous specific tests demonstrating a deleterious impact of an antenatal exposure to PCBs on processing speed (464,466,486,490,491,671), working memory (444,464,468,471,486,492), inhibition (464,486,492,672–674) and planning (675). Some studies also found no effect on prenatal exposure to PCBs on executive functions (475,478,487,489,663). Finally, only the of Berghuis et al. (472) and Oppenheimer et al. (501) demonstrated better performances in selective attention and working memory respectively, with tests carried out exclusively on teenagers.

Research on PFASs showed considerable heterogeneity with mixed findings. In studies using clinical and/or behavioural scales, the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) was frequently used to assess ADHD-like symptoms such as hyperactivity and attention difficulties. Some research linked antenatal exposure to PFASs with higher scores, indicating more behavioural problems (469,474,493–495,676), while other studies found the opposite (483,495–497). Reflecting this inconsistency, Liew et al. (498) reported both positive and negative associations between higher PFASs quartiles and ADHD-like symptoms in their cohort. Finally, although the HOME Study demonstrated more externalizing behaviours using the Behavioral Assessment System for Children (BASC) questionnaire (499), several other studies reported either null (376,480,497,637,677–681) or even negative associations (497,679) to PFASs exposure.

Few studies specifically tested attentional skills. Among those, only Vuong et al. (500) demonstrated better performance at the Conners' Continuous Performance Test (CCPT) in children more exposed to PFHxS. No additional association was found in other analyses by Vuong et al. (499) or by Carrizosa et al. (426) regarding sustained attention. Moreover, alertness, selective and divided attention were not examined.

Lastly, studies examining the impact of antenatal PFASs exposure on executive function demonstrated no effect on working memory (375,426). Results on metacognition are contradictory (495,499), and those concerning inhibition are inconsistent since Vuong et al. (500) demonstrated less inhibition while Carrizosa et al. (426) showed no impact on this function.

Thus, our results were consistent with those of studies that reported a higher risk of attentional problems related to prenatal PCBs exposure (486,488–490,675). PFASs had lower weights in the mixture and did not significantly impact attentional function, as reported in the recent review of Forns et al. (87).

Sex-stratified analysis

Several studies reported sex-specific links between cognitive outcomes and a number of environmental chemicals included in our analysis. However, no clear pattern emerged regarding the direction of associations for ADHD-like symptoms, attention and executive functions, with many results closed to null or oriented in both directions.

In the sex-stratified analyses of our study, the association with the DA test remained significant but only for boys, with both WQS and PCA models, showing more difficulties in distributing attentional resources across different modalities. Although no other studies to our knowledge analysed the sex-specific effects on DA, these results were consistent with those of Sagiv et al. who found a higher rate of omissions in a Continuous Performance Test (CPT)

among boys exposed to PCBs (491). In the same study, girls had considerably shorter CPT reaction times with increasing exposure, particularly for the sum of PCBs, highlighting a potential attentional vulnerability to PCBs in boys. However, these observations were not consistent with those of Stewart et al. (672) and Berghuis et al. (472) who demonstrated no sex difference in the impact of antenatal exposure to PCBs on sustain attention functioning.

In boys again, using both PCA and WQS approaches, positive correlations were found between a mixture of PCBs and PFASs, and the Metacognition Coefficient of the BRIEF questionnaire, reflecting a lower ability to manage cognitive processes effectively. More precisely, this result was mainly explained by lower scores on the Working Memory and Planification subtests. A sex-dependent impact on working memory was already demonstrated in our previous study on intellectual development: in the same cohort, significant positive association between Comp1 (i.e., higher overall PFASs exposure) and better Working Memory Index (WMI) scores of the Wechsler battery was observed only in girls, reflecting poorer performance among boys (617). Furthermore, several studies demonstrated the relationship between poor executive functioning and perinatal PFASs (376,426,495,499,500) or PCBs (464,471,486,492,635,675,675) exposure. However, among these, only the INMA Project demonstrated a sex effect to the detriment of boys (426), while others did not (375,376,491,500,501,663).

Finally, exclusively in girls, a positive correlation between antenatal EDCs exposure and the Behavioural Regulation index of the BRIEF questionnaire was found in our study using both PCA and WQS approaches. This result reflected less ability to shift cognitive set and modulate emotions and behaviour via appropriate inhibitory control. It was mainly explained by lower scores on the Inhibition and Emotional Control subtests that were all negatively influenced by exposure to a mixture of PCBs and PFASs.

Few studies examined the combined impact of EDCs on behavioural regulation, particularly inhibition, in girls. Although numerous studies demonstrated the adverse impact of antenatal exposure to PCBs on inhibition (464,486,492,672–674), no sex differences were proven (491,492,663). Nevertheless, the recent analysis of Forns et al. (87), the largest collaborative effort to assess the association between PFASs and ADHD in nine European population-based studies, suggested a potential differential effect of PFASs related to child sex with a possible increased prevalence of ADHD in girls associated with exposure to PFOS and PFOA. Other studies also suggested that girls exhibit a higher prevalence of ADHD-like symptoms than boys in relation to PFOA (679), PFNA (497) or mixture of PFASs (376) exposure. However, results were inconsistent as some studies reported higher risks for boys (426,495,497,499,558,679), while others reported no association at all (375,376,426,483,495,497,679,682), although the combined effect of PCBs and PFASs has not been analysed elsewhere.

Physiopathology

There is a lack of sufficient knowledge regarding the biological mechanisms underlying the observed effects of EDCs on attentional and executive functions in humans (434). PCBs can disrupt dopaminergic functions, as evidenced by alterations in dopamine levels in cell cultures and the brains of laboratory animals, particularly in the prefrontal regions, which are thought to be of particular importance in these higher-order functions (683,684). Other animal studies show that neonatal exposure to low doses of PFASs can also induce irreversible neurotoxic effects in adult mice and cause changes in behaviour and habituation by altering the dopaminergic and cholinergic system (685,686). Furthermore, these chemicals can alter levels

of neural proteins essential for the formation and growth of synapses (398). These are possible mechanisms through which PCBs and PFASs may affect attention-related behaviours, as decreases in cellular dopamine have been correlated with attention disorders such as ADHD (687,688).

Moreover, EDCs increase the risk of childhood neurodevelopmental disorders by interfering with hormone signalling or metabolism. The thyroid axis is a major target due to its involvement in neuronal migration, synaptogenesis, and myelination during gestation and early childhood (596).

Finally, our results, along with those of previous studies, report sex differences in antenatal exposure to EDCs and child health, emphasizing the idea that early-life exposure to environmental toxicants has different health effects on boys' and girls' cognitive development. The mechanisms of action underlying these sex-specific associations are not fully understood, but prenatal exposure PFASs (374) and PCBs (10) has been linked to effects on the steroid axis, which plays a critical role in brain organization of the neuroendocrine circuitry that coordinates sex-specific physiology. Numerous neurons express steroid hormone receptors at different development stages, making them likely targets of chemicals (597). Estrogen has been suggested as a critical protective factor, while perinatal exposure to androgens, particularly testosterone, modulates striatally-based dopaminergic circuits in such a way as to place boys at greater risk for early developing inattention disorders (87). Thus, the endocrine-disrupting effect of PFASs and PCBs on steroid signalling in the brain could impact cognition in a sex-dependent manner (533). In addition, many other biological mechanisms may explain the heightened vulnerabilities of the male brain to toxics, compared to the female brain. Some animal and human studies have shown differences especially in oxidative processes, neuroprotection phenomena, and EDCs pharmacokinetics (accumulation, distribution, clearance) between males and females (533,598). In addition, some epigenetic mechanisms are hormonally regulated and may modulate the effects of early life EDCs exposures on long-term health outcomes (598).

Strength and limitations

Our study has several strengths, including its prospective design. Antenatal EDCs exposure was evaluated using cord blood, which is an excellent matrix for monitoring chemical exposures in newborns. The long half-life of these chemicals in humans indicates a steady exposure condition during pregnancy. As such, a single cord blood measure of these compounds has been suggested as a good indicator of foetal exposure (644). Moreover, studies have shown that gestation and early life may be the most sensitive period of neurodevelopment (276), when the central nervous system is rapidly developing. We used standardized tests with trained examiners to assess key attentional and executive outcomes. Furthermore, attentional and executive functions were mainly evaluated using objective measures, rather than relying on parent or teacher questionnaires, which provide indirect subjective measures of cognitive outcomes. Finally, two validated and complementary statistical approaches were employed to study the joint effect of a mixture of EDCs, considering the main confounding factors. The selection of relevant chemicals and the use of PCA and WQS reduced the number of variables studied and, therefore, the risk of chance association.

The main limitations of this study include the relatively small sample size and low participation rate in the context of Covid pandemic, which may introduce selection bias. The results of the present study need to be confirmed with a larger cohort. Additionally, our results may have been influenced by the contributions of others toxicants not considered, such as methylmercury (490) or lead (487). Conversely, it has been suggested that some seafood-related

contaminants, such as PFASs, could serve as a proxies for fish nutrients, showing protective associations that may actually relate to the benefits of seafood consumption (426). Furthermore, attentional testing is not validated for children under 6 years of age. Indeed, the diagnosis of ADHD is uncertain in preschool children, as only 50% of those diagnosed before age 4 will still meet the diagnostic criteria at age 6 (689). However, our analysis does not address the diagnosis of ADHD but rather the efficiency of attentional functions involving various level of selectivity, in accordance with the Van Zomeren and Brouwer model (68). The attentional components varying along the dimension of intensity, such as alertness and sustained attention have not been examined in our study, although it is notably affected by antenatal exposure to certain toxicants, especially PCBs, as reported in the literature. The use of different neuropsychological tests has limited the comparability of existing birth cohort studies, in addition to the variation exposure doses and timing.

Differences in the relative proportion of targets versus distractors across attentional tests may partially explain discrepancies in study findings, as this ratio influences attentional effort and response bias, which, in turn, may affect the likelihood of making omission errors or other mistakes (690). Discrepancies may arise between results obtained from neuropsychological tests and questionnaire-based assessments within the same study population. Unlike neuropsychological tests, which are designed to provide a more objective assessment of underlying cognitive functions, questionnaires assess the efficiency of executive functions in everyday life as far as can be evaluated by an untrained external observer. Moreover, given that executive functions are highly interrelated, some authors argue that they cannot be easily dissociated (104). Differences between how confounding variables were controlled may also explain some inconsistencies in other studies. For example, breastfeeding is not accounted for in all studies, even though it has an important protective effect on attentional capacities (486,691). On the other hand, children exposed to some EDCs postnatally via breastfeeding may show more severe deficits later in life compared to no-breastfed children (481). Another example is the consideration of socio-economic status, which we assessed here by parental education level. Indeed, there is evidence linking EDCs exposure to poorer neuropsychological scores, particularly among those with greater prenatal social disadvantage (429,501).

Conclusion

In the present study, early-life exposure to mixtures was significantly associated with attentional and executive functions of preschool children.

Our findings also support the hypothesis of a sex-specific effect, emphasizing that mechanisms involved may be sex-dependent. However, results should be interpreted with caution due to the small sample size.

ARTICLE IV

Impacts of early-life exposure to a mixture of persistent organic pollutants on learning and memory skills in preschool children

**Christophe Barrea¹⁻², Patrice Dufour³, Pirard Catherine³, Corinne Charlier³,
Fanny Brevers⁴, Laurence Rousselle⁴, Anne-Simone Parent¹⁻²**

1. Department of Paediatrics, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
2. GIGA Neurosciences, Neuroendocrinology Unit, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
3. Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, University of Liege (ULg), CHU, 4000, Liege, Belgium
4. Research Unit for a life-Course perspective on Health and Education, University of Liege (ULg), 4000, Liege, Belgium

The last two authors contributed equally

Abstract

Objective

Prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) has been associated with neurodevelopmental impairment. However, few studies have addressed the effects of exposure to mixtures of EDCs on specific cognitive domains. Moreover, given the known sex differences in cognitive development and evidence suggesting sex-specific vulnerability to EDCs, it is essential to examine outcomes separately in boys and girls. This study investigates the influence of prenatal exposure to a mixture of EDCs on language abilities, memory function and numeric skills in preschool-aged children.

Methods

Between 2014 and 2016, 55 children were enrolled in a longitudinal birth cohort study. Cord blood samples were analysed for two polychlorinated biphenyls (PCBs) and four perfluorinated compounds (PFASs). At 6 years of age, participants underwent standardized assessments of memory, language, and arithmetic abilities. The association between ED mixture exposure and cognitive outcomes was assessed using Principal Component Analysis (PCA) and Weighted Quantile Sum (WQS) regression. Analyses stratified by sex were also conducted.

Results

Both PCA and WQS models revealed negative associations between ED mixture exposure and performance in memory and language assessments in the overall sample. Sex-specific analyses identified two distinct patterns: in girls, long-term memory performance was adversely affected, whereas in boys, short-term memory was more impacted. Regarding language function, receptive and semantic domains were negatively associated with ED exposure in girls, while expressive and phonological domains were affected in boys. Arithmetic abilities were generally unaffected, except for the Counting subtest, which was negatively associated with prenatal ED exposure in boys only.

Conclusion

These findings suggest that prenatal exposure to mixtures of endocrine-disrupting chemicals may adversely affect memory and language development in early childhood, with sex differences in patterns of effects. Mathematical skills appear to be less impacted, though some domain-specific effects are present in boys. Our results underscore the importance of considering both chemical mixtures and sex differences in studies of neurodevelopmental toxicity.

Keywords (7): Endocrine disrupting chemicals – mixture – memory – language – learnings – preschool - sex-stratified effect

Introduction

Endocrine Disrupting chemicals (EDCs) are exogenous substances present in the environment which alter the functions of the endocrine system, causing adverse health effects in an intact organism, or its offspring, or (sub) population (6). Among them, persistent organic pollutants (POPs) are resistant to environmental degradation and bioaccumulate in human and animal tissue (6). These compounds include polychlorinated biphenyls (PCBs) and perfluoroalkyl acids (PFASs) that have been widely used in industrial applications.

Due to their long half-life, persistent EDCs are found all over the world, and contaminate animal species, including humans, mainly through food (550). These compounds are readily transported across the placenta to the foetus that is especially vulnerable because of physiological, anatomical, and behavioral features associated with development (692). In animal experiments, *in utero* exposure to PCBs or PFASs demonstrated deleterious impacts on the development of cognitive functions, including learnings and memory (693–695).

Despite consistent laboratory evidence of EDCs' developmental neurotoxicity, data regarding the neurodevelopmental effects of prenatal EDCs exposure in humans are sometimes discrepant (276). Furthermore, while extensive research has examined the influence of prenatal chemical exposure on overall cognition, fewer studies have investigated learning abilities or outcomes (Appendices IVA and IVB). These encompass both domain-general cognitive functions, such as short- and long-term memory, and domain-specific abilities such as oral and written language development and mathematics, which are essential for academic success and long-term cognitive development (110).

Memory is a multifaceted cognitive function that encompasses several distinct processes, including encoding, storage, and retrieval of information (696). While the early modal model simply distinguished between long-term memory (LTM) and short-term memory (STM) (110), theoretical understanding has since evolved with the development of the concept of working memory (WM) (128). According to Baddeley's model (697), WM comprises the verbal and visuospatial STM, responsible for temporary storage of verbal and visuo-spatial information respectively, as well as the central executive (CE) component, which governs the manipulation of information. A fourth element, the episodic buffer, allows the interaction of WM with LTM. In contrast, LTM is organized in distinct subdomains including perceptual representation system, semantic memory, episodic memory and procedural memory (118). Since memory development relies largely on the structural and functional development of the brain, particularly the hippocampus and frontal cortex, which begins early in life, it can be damaged by early environmental conditions (698). Memory function involves cognitive processing essentials for learning language and mathematics (699,700).

Language development results from a complex interplay between neuroanatomical maturation and environmental stimulation, both of which begin to exert their influence early in life. The perinatal period is particularly critical, as it represents a highly sensitive developmental window during which environmental factors, such as atypical auditory input, drug exposure, or illness, can disrupt brain maturation and alter the trajectory of early speech acquisition (160,701). Language impairment can affect one or more of the five core areas of language development, namely, phonology, semantics, syntax, morphology and pragmatics (165), and also have repercussions on math and reading acquisition (702,703).

Finally, mathematics plays a central role in educational attainment and academic success. Although these abilities are primarily acquired through formal learning, the neurocognitive foundation that support math thinking acquisition starts developing before birth, and continues to develop throughout infancy and childhood (704). These early capacities, inherited through evolution and enabling infants to be sensitive to numerical information from a very young age, are largely modulated by prenatal and postnatal environments, and can be disrupted by exposure to certain toxicants, including EDCs (188,189). Regardless of the theoretical framework, impairments in any of the key developmental domains- memory, oral language or reading and math learnings development are associated to lower school readiness and reduced academic achievement (110,705).

The developmental neurotoxicity of EDCs was first recognized after large-scale poisoning episode in Taiwan in 1979 : children exposed in utero to PCBs showed persistent delays in verbal development, including poor verbal scores at the Verbal subtest of the intellectual quotient (Verbal IQ) measured with the WISC, until 11 years of age (433). Since this poisoning episode, several birth cohort studies have reported that verbal functions were likely to be affected by prenatal PCB exposure (100,493). The effect of antenatal exposures to PFASs on language development in early infancy and childhood is less consistent with some authors reported negative, null or even positive associations (375,426,507). Language development is closely intertwined with memory development. Several epidemiological studies have explored the association between prenatal exposure to EDCs and memory outcomes in children. Specifically, higher levels of PCBs measured in cord serum or maternal serum during pregnancy have been linked to poorer STM performance, including WM skills (444,501,706), while LTM appears to be less affected (463,493). Evidence regarding the effects of early-life exposure to PFASs on memory outcomes remains inconclusive, with findings varying significantly across studies (376,426). To date, only a limited number of studies have explored the impact of early EDCs exposure on learning abilities, particularly in mathematical domains (414,512,513), highlighting a critical gap in the literature.

Neurobiological sex differences in brain regions implicated in learning and memory exist at multiple levels of analysis, from gross neuroanatomy to circuit properties to the molecular mechanisms underlying them (239). Anatomically, girls exhibit greater volumes in the hippocampus, caudate nucleus, anterior cingulate gyrus, dorsolateral prefrontal cortex, and planum temporale. In contrast, boys show relatively larger volumes in the amygdala and paracingulate gyrus. These differences have been correlated with the differential expression of sex steroid receptors during development (241). At the molecular level, there are significant sex differences in the metabolism of several neurotransmitters involved in cognition. Multiple studies have shown that the availability of dopamine transporters, which regulate synaptic dopamine levels, is significantly higher in girls than in boys (243). Similarly, in the striatum, a brain region well known for its role in habit learning, presynaptic dopamine levels are higher in girls than in age-matched boys (244). Finally, sex differences are also observed at the circuit level in animal models. In mouse, NMDAR signaling responsible for hippocampal postsynaptic long-term potentiation, which is fundamental for acquiring spatial information and learning, is dependent on estrogen receptor alpha (ER α) in females but not in males (239,246,247). These neurobiological differences may underlie the functional differences observed between sexes, with boys traditionally showing an advantage in spatial processing, while girls excel in verbal tasks, although this generalization is somewhat incomplete (239). Given these findings, it is recommended that the impact of EDCs on cognitive development be analyzed in a sex-stratified manner. However, few studies have examined sex differences in EDC neurotoxicity.

Given the potential impact of antenatal exposure to EDCs on language and memory development, a more in-depth investigation of specific cognitive functions related to learning is warranted. Most existing studies have focused on individual chemicals in isolation, without accounting for the cumulative or interactive effects of co-occurring exposures. Additionally, several studies have reported sex-specific associations, further highlighting the importance of considering potential gender differences in vulnerability. For instance, early exposure to PFASs has been associated with impairments in working memory (426) and executive functions (500) in boys, whereas in girls, language abilities appear to be more affected (505,508). Therefore, the present study aimed to investigate the associations between prenatal exposure to EDCs and the development of memory, language, and mathematical skills in 6-year-old children, prior to the onset of formal schooling and the influence of structured learning. We employed two complementary statistical approaches tailored for mixture analysis. Cognitive outcomes were assessed in the overall sample as well as stratified by sex.

Methods

Study participants

The EPOPEE (*Effet des Polluants Organiques Persistants sur l'Evolution des Enfants*) study was conducted between 2014 and 2016 at the University Hospital of Liege (Belgium). Study protocols and methods have previously been described in detail (617). Briefly, mother-child pairs from the general population were recruited through the maternity ward. Umbilical cord blood samples were collected, centrifugated and stored at -80  C immediately after delivery. Inclusion criteria include the absence of prematurity and congenital disease. Of the 212 original participants, 77 gave their consent to participate in the motor and clinical evaluation at 6 years of age ($M = 5.75$; $SD = 0.34$), before starting elementary school. Finally, only 55 of them had enough cord blood to perform a dosage of all EDCs studied and were selected for the present study. This study was approved by the local biomedical Ethics Committee.

Exposure

Endocrine-disrupting chemicals were quantified using chromatography and mass spectrometry as described previously by Dufour et al. (548). Of the 27 EDCs originally measured in cord blood samples, only those with a detection rate above the limit of quantification (LOQ) in more than 50% of sample were included in the analysis. These included one organochlorine pesticide (4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene [4,4'-DDE]), four polychlorinated biphenyls (PCBs-118, -138, -153, and -180), and four perfluorinated compounds (perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorononanoic acid (PFNA)). For each compound, the LOQ was established during method validation and defined as the lowest concentration measurable with an uncertainty not exceeding 40%. In accordance with Lubin et al. (621), values below the LOQ were addressed using multiple imputation, yielding five complete datasets ($K = 5$) (622,623). To normalize the data distribution and reduce variability, a logarithmic transformation was applied prior to statistical analysis.

Cognitive outcomes

Memory function

Forwards and backwards digit span task from the *Number* subtest of the Children Memory Scale (CMS) (707), were used to evaluate verbal STM (forward digit span) and the CE component of working memory (backward digit span) (Appendix IVC). We also used the Working Memory Index (WMI) scores from the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-4rd ed. (WPPSI-IV; Wechsler, 2012 (574)) calculated on the basis of the Picture Memory and Zoo Locations subtests which assess visual and spatial STM, respectively. Finally, long term episodic verbal memory was evaluated using the *Stories* subtests from the CMS (Immediate, Delayed recall and Recognition).

Language function

Language abilities were assessed across the three core domains (phonology, semantics, and morphosyntax) using both expressive and receptive tasks. In the phonological domain, expressive abilities were assessed using the *Phonology and Memory* subtest (repetition of low-frequency words), while receptive abilities were evaluated using the *Phonological Awareness* subtests (i.e. rhyme task, initial phoneme identification and syllable inversion), all drawn from the NEEL battery (*Nouvelles Épreuves pour l'Examen du Langage* (NEEL) (170)). For semantic processing, expressive vocabulary was evaluated using the *Expression-Vocabulary* subtest of the NEEL battery while receptive vocabulary was evaluated through the *Designation* task of the EVALO battery (*Évaluation du Langage Oral-EVALO*) (171)). Regarding morphosyntax, expressive skill were assessed using the *Sentences Repetition* subtest while receptive comprehension was assessed using the *Comprehension* subtests, both from the ELO battery (*Évaluation du Langage Oral* (ELO) (172)). Results of the *Phonology and Memory* (NEEL), *Expression-Vocabulary* (NEEL), and *Sentences Repetition* (ELO) tests were combined using a weighted algorithm to calculate a composite Expressive score. Similarly, results of the *Phonological Awareness* (NEEL), *Designation from a Word* (EVALO), and *Comprehension* (ELO) tests were used to calculate a composite Receptive score. The combination of the Expressive and Receptive scores yielded the Global Language score, with all weighted scores based on a 100 point-scale (Appendix IVC).

Mathematical cognition

Mathematical skills development was evaluated using subsets adapted from the *Test Diagnostique des Compétences de Base en Mathématique* (TEDI-MATH) (708). Selected subtests evaluated counting sequence recitation, enumeration (counting objects), Arabic number processing (numerical decision and comparison) and arithmetic with pictorial support. The *Pictorial additive fluency task* from Noël et al. (709) was included to apprehend calculation speed in addition in preschoolers. The results of all subtests were combined to calculate a weighted Global score in mathematics, with all weighted scores based on a 100 point-scale (Appendix IVC).

Covariates

The study group was selected based on following inclusion criteria: pregnancy without major complications, born at term, no major congenital abnormalities or medical conditions and children were mono-lingual French-speakers to avoid variability in language development. Some covariates were considered based on Directed Acyclic Graph theory (626), including parental education and smoking status, maternal age, parity, gestational age, birth weight, and sex (Appendix IVD). The age of the child, alcohol consumption during pregnancy (> 1 serving/month), thyroid function, and breastfeeding were also selected due to their substantial

influence on cognitive development (450,507,512). All potentially confounding variables considered in the present analysis were collected from hospital records and structured interviews. Additionally, children's thyroid function was assessed by measuring thyroid-stimulating hormone (TSH) levels three days after birth. In order to identify potential confounding factors with the association between exposures and outcomes ($p < 0.20$) (627), Student tests were used to test group differences for binary variables while univariate regression models were carried out to assess the effect of continuous variables on outcome measures (Appendix IVE). Results showed that memory, language and mathematical outcomes were significantly influenced by parental smoking status, parity, parental education level, as well as both the age of the mother and the child at the time of testing. These variables were therefore included as covariates in the final analyses.

Statistical analysis

To investigate the association between prenatal exposure to a mixture of EDCs and cognitive evaluation scores, we used two distinct statistical modelling approaches. Given the high intercorrelation among several EDCs, traditional regression models were deemed inappropriate due to multicollinearity and dimensionality issues.

First, we applied Principal Component Analysis (PCA) to reduce the dimensionality of the exposure variables and extract a smaller set of uncorrelated principal components (Comp). Components that cumulatively explained at least 50% of the variance were retained for further analysis (628). Each retained component was then correlated with the cognitive scores, adjusting for relevant covariates (572).

Second, we implemented generalized Weighted Quantile Sum (WQS) regression to assess the cumulative effect of the EDCs mixture and to estimate the relative contribution of individual compounds to the outcomes of interest. The WQS approach constructs a summary exposure index, referred to as the WQS index, that reflects the overall body burden of toxicants. We used quartiles of exposures with 100 bootstrap samples, a 60% validation dataset, and a negative coefficient constraint. The resulting index was incorporated into a regression model to evaluate the overall effect of the mixture on the outcome variables (580). WQS regression also provides estimated weights for each compound, representing their relative contribution to the overall effect. A mean weight greater than 0.167 (i.e., $1/6$, based on the number of biomarkers) was interpreted as a stronger-than-expected influence by chance. To ensure the stability of our data and to approximate the repeated holdout strategy described by Tanner et al. (581), the standard WQS analysis was repeated ($rh = 100$) to simulate a distribution of validated results from the underlying population. The mean and confidence intervals (95% CI) for the WQS index β coefficient and the chemical weights in relevant situation were considered (Appendix IVF).

Lastly, recognizing properties of certain EDCs (629) and the evidence from animal models of sex-specific effects (422,424), all analyses were conducted both on the total sample and stratified by sex.

All statistical analyses were performed using R software version 4.1.2 (630). The miWQS package was used for WQS regression analysis (631), while the MIPCA package (632) was applied as a preliminary step for multiple imputation prior to PCA modeling with the FactoMineR package (633). Statistical significance was set at a p-value of 0.05.

Results

Descriptive analyses

The general characteristics of the study population are presented in Table 18. A total of 55 participants were included in the analysis, with a slightly higher proportion of boys (55%). All children were born at full term, with an average birth weight of 3,360 grams. Approximately half were first-borns, and the majority (84%) were breastfed. The mean age at the time of assessment was 5 years and 9 months. The average maternal age at delivery was 31 years. Most mothers reported no tobacco or alcohol use during pregnancy. In terms of parental education, 71% of mothers and 62% of fathers had attained a level of education higher than high school.

Table 18 presents an overview of children's cognitive performance. Mean Global Language score was 79.44 (± 8.23). Phonology scores, which averaged 67.30 (± 16.79), were notably lower than those observed for other subdomains. Mean Global score in mathematics was 75.07 (± 16.02). Regarding memory function, the WMI fell within the expected normative range, with a mean score of 102.29 (± 16.78). Unsurprisingly, performance was higher for forward digit span (mean = 4.78 ± 1.31) compared to backward digit span (mean = 2.29 ± 1.29) and scores for Delayed Recall were slightly lower than for Immediate Recall in the story subtest, with means of 28.73 (± 14.44) and 32.98 (± 12.99), respectively.

Table 18: Demographic characteristics and cognitive scores

Variable	N	N (%)	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
Sex (male)	55	30 (55)							
Age during tests (years)	55		5.75	0.30	5.08	5.54	5.7	6.00	6.28
Maternal age at delivery (years)	55		31	5	20	28	30	32	42
Parity (multiparous)	55	29 (53)							
Gestational age (days)	55		277	8	252	270	279	284	289
Birth weight (kg)	55		3.36	0.50	2.28	3.05	3.34	3.36	5.01
TSH (mUI/L)	55		5.19	3.30	0.10	3.10	4.50	6.60	12.90
Alcohol during pregnancy	55	4 (7)							
Breast feeding	55	46 (84)							
Smoking parents	55								
Only the father		10 (18)							
Only the mother		10 (18)							
Parental educational level (> high school)	55								
Mother		39 (71)							
Father		34 (62)							
Memory function									
Verbal STM (forward span)	55		4.78	1.31	2.00	4.00	5.00	6.00	8.00
Visuo-spatial STM	55		102.29	16.78	70.00	90.00	100.00	115.00	146.00
CE component (backward span)	55		2.29	1.29	0.00	2.00	2.00	3.00	5.00
LTM-Immediate recall	55		32.98	12.99	5.00	23.00	33.00	44.00	57.00
LTM-Delayed recall	55		28.73	14.44	0.00	20.00	29.00	38.00	58.00
LTM-Recognition	55		23.22	3.17	15.00	21.00	24.00	25.00	30.00
Language domain									
Phonology score	55		67.30	16.79	27.78	55.95	68.25	80.56	97.22
Semantics score	55		84.64	5.63	66.62	81.34	85.82	88.68	97.74
Morphosyntax score	55		86.39	8.32	58.75	83.75	88.75	91.25	97.50
Expressive Language score	55		78.86	9.59	49.28	76.08	80.57	86.21	92.18
Receptive Language score	55		80.02	8.89	56.34	74.48	80.44	85.93	97.54
Global Language score	55		79.44	8.23	58.72	75.56	80.05	85.02	94.03
Mathematical domain									
Counting sequence recitation	55		5.39	2.23	0.00	4.00	6.00	8.00	8.00
Enumeration	55		11.12	2.47	4.00	10.00	11.00	13.00	16.00
Arabic number processing	55		22.57	2.58	14.00	22.00	23.00	24.00	29.00
Arithmetic	55		4.88	1.36	1.00	4.00	5.00	6.00	6.00
Arithmetic Fluency	55		7.06	2.15	2.00	6.00	7.00	8.00	11.00
Global mathematical score	55		75.07	16.02	27.36	67.92	79.46	83.50	97.00

Six chemicals were detected in more than 50% of the study population. Table 19 presents the mean concentrations, geometric means, and distribution profiles of these substances. PCBs were present in 84% of samples, with PCB-153 and PCB-180 detected in 53% and 80% of participants, respectively. All PFASs taken together were found in 98% of the samples. Among them, PFOA was the most prevalent (92%), with a mean concentration of 0.74 ng/mL, followed by PFNA (80% ; 0.17 ng/mL), PFOS (78% ; 1.05 ng/mL), and PFHxS (63% ; 0.18 ng/mL).

Table 19: Exposed population and summary of POPs levels (ng/mL); undetected values have been replaced by values below the limit of quantification (<LOQ)

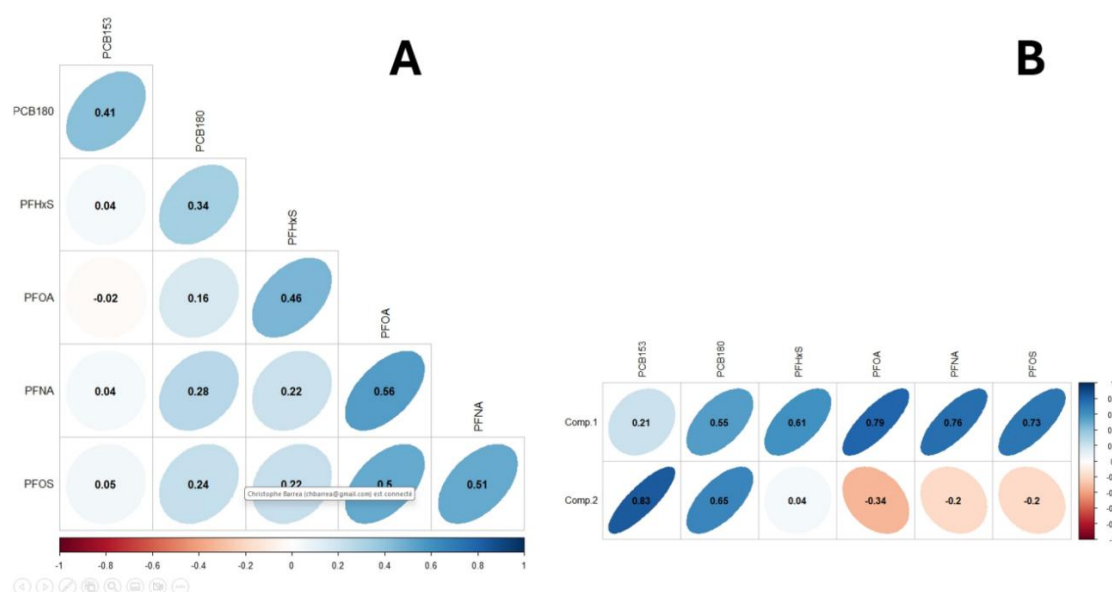
Variable	N	N (%) > LOQ	LOQ	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
<i>PCBs</i>										
PCB-153	55	26 (53)	0.07	0.07	0.03	<LOQ	<LOQ	0.08	0.08	0.19
PCB-180	55	39 (80)	0.05	0.05	0.03	<LOQ	0.05	0.06	0.07	0.18
<i>PFASs</i>										
PFHxS	55	31 (63)	0.15	0.17	0.18	<LOQ	<LOQ	0.17	0.27	0.89
PFOA	55	45 (92)	0.25	0.74	0.50	<LOQ	0.41	0.69	0.88	2.94
PFNA	55	39 (80)	0.10	0.17	0.13	<LOQ	0.11	0.17	0.24	0.53
PFOS	55	38 (78)	0.50	1.05	1.39	<LOQ	0.60	0.77	1.25	9.21

EDCs and cognitive outcome

Principal component approach

Pairwise Pearson correlations among chemical concentrations measured in cord blood are presented in Figure 19A and indicate moderate correlations among several toxicants. Principal Component Analysis (PCA) identified two principal components, which accounted for 31% and 22% of the total variance, respectively. The loading factors of each chemical on the two components are shown in Figure 19B. The first component (Comp1) was defined by strong positive loadings for all PFASs and PCB-180. The second component (Comp2) was primarily characterized by high loadings for PCB-153 and PCB-180.

Figure 19: Pairwise Pearson's correlation coefficients between individual EDCs (A) and between the two components and EDCs (B); positive correlations are highlighted in blue and negative correlations in red.



Adjusted multivariate regression analyses were performed to investigate the associations between PCA-derived components and cognitive outcomes (Table 20). In the full cohort, after adjusting for relevant covariates, Comp1 was significantly and negatively associated with Global Language score ($p = 0.010$), as well as with Receptive ($p = 0.012$), Semantic ($p = 0.042$), and Phonology ($p = 0.024$) sub-scores. Comp2 was negatively associated with Expressive language ($p = 0.024$) and Phonology ($p = 0.046$). No significant associations were observed between either component and memory or mathematical outcomes.

Sex-stratified analyses revealed distinct profiles of association in girls and boys. Among girls, both Comp1 and Comp2 were negatively associated with LTM-Delayed Recall scores ($p = 0.024$ and $p = 0.036$, respectively). Additionally, Comp1 was negatively correlated with the backward digit span assessing the CE component ($p = 0.010$). Regarding language outcomes, significant negative associations in girls were found between Comp1 and Global Language score ($p = 0.032$), Receptive language ($p = 0.002$), and Semantics ($p = 0.038$). In boys, Comp2 was negatively associated with the Global Language score ($p = 0.012$), Expressive language ($p = 0.013$), and Phonology ($p = 0.001$). No associations were observed with the mathematical domain in either sex.

WQS model

The results of the WQS regression analysis are summarized in Table 20, with the specific chemicals contributing to each significant association detailed in Table 21. In the overall sample, exposure to a mixture of PFASs and PCBs was inversely associated with performance in the CE component (backward span, $p = 0.025$), the LTM-Delayed Recall subtest ($p = 0.006$), as well as with the Semantic ($p = 0.047$) and Global ($p = 0.012$) language scores. Additionally, a mixture primarily composed of PCB-180 and PCB-153 was negatively associated with the Expressive ($p = 0.001$) and Phonology ($p < 0.001$) components of language function. No significant associations were observed between the WQS indexes and performance in Mathematics in the total sample.

Sex-stratified analyses revealed distinct patterns. In girls, a mixture of PFASs and PCBs was negatively associated with LTM-Delayed Recall ($p < 0.001$) and LTM-Recognition memory ($p = 0.10$), suggesting storage difficulties. In contrast, all working memory outcomes, including verbal STM ($p = 0.017$), visuo-spatial STM ($p = 0.011$) and CE component ($p < 0.001$), were adversely affected in boys. Regarding language outcomes, in girls, a mixture of EDCs was associated with reduced Global ($p = 0.035$), Receptive ($p = 0.048$), and Semantic ($p = 0.042$) language scores. In boys, a mixture composed of PCBs without PFASs was associated with lower Global ($p = 0.043$), Expressive ($p = 0.011$), and Phonology ($p < 0.001$) scores. Finally, among mathematical measures, only the Counting Sequence Recitation subtest showed a significant negative association, specifically in boys exposed to a mixture including PFOA, PCB-180, and PFHxS ($p = 0.019$).

Table 20: Adjusted β coefficient with standard error (SE) between PCA components and WQS and cognitive scores. Statistically significant results ($p < 0.05$) are in red bold.

Memory	Working memory			Long-term memory		
	Verbal STM (forward span) β (SE)	Visuo-spatial STM β (SE)	CE component (backward span) β (SE)	Immediate recall β (SE)	Delayed recall β (SE)	Recognition β (SE)
Comp 1	-0.03 (0.11)	1.61 (1.53)	-0.12 (0.12)	-0.71 (1.10)	-2.29 (1.17)	0.09 (0.27)
Girls	0.20 (0.17)	4.88 (2.77)	0.15 (0.18)	-2.14 (2.08)	-5.50 (2.25)	0.68 (0.53)
Boys	-0.19 (0.13)	-0.28 (1.78)	-0.36 (0.13)	0.28 (1.34)	-0.97 (1.51)	-0.24 (0.33)
Comp 2	-0.16 (0.20)	-2.92 (1.97)	-0.01 (0.17)	0.01 (1.50)	-0.41 (1.52)	-0.10 (0.34)
Girls	-0.08 (0.25)	-1.15 (3.92)	-0.07 (0.26)	-4.09 (2.62)	-5.34 (2.37)	-0.79 (0.50)
Boys	-0.22 (0.15)	-3.71 (2.16)	0.16 (0.22)	2.86 (1.76)	1.81 (1.91)	0.42 (0.44)
WQS	-0.49 (0.26)	1.63 (4.30)	-0.68 (0.29)	-2.73 (2.15)	-7.10 (2.43)	-0.74 (0.68)
Girls	0.13 (0.40)	2.04 (8.04)	0.13 (0.45)	-9.82 (5.37)	-19.40 (4.59)	-2.27 (0.78)
Boys	-0.84 (0.33)	-13.31 (4.83)	-1.30 (0.00)	-1.86 (3.36)	-5.93 (2.95)	-1.60 (0.92)
Language	Phonology β (SE)	Semantics β (SE)	Morphosyntax β (SE)	Expressive β (SE)	Receptive β (SE)	Global Language β (SE)
Comp 1	-3.58 (1.75)	-1.20 (0.57)	-1.19 (0.98)	-0.91 (0.92)	-2.79 (1.07)	-1.47 (0.58)
Girls	-6.41 (3.92)	-1.69 (0.75)	-1.21 (1.90)	-0.65 (1.95)	-4.60 (2.22)	-2.78 (1.28)
Boys	-2.52 (1.71)	-0.58 (0.96)	-1.07 (1.12)	-1.12 (1.30)	-1.37 (1.01)	-0.87 (1.01)
Comp 2	-3.16 (1.36)	-0.92 (0.47)	-0.48 (0.76)	-1.82 (0.68)	-0.23 (0.86)	-1.21 (0.67)
Girls	-1.44 (3.22)	-0.27 (0.89)	0.39 (1.45)	-0.38 (1.35)	0.46 (1.86)	-0.49 (1.48)
Boys	-4.09 (1.12)	-0.90 (0.69)	-1.11 (0.86)	-2.50 (0.73)	-0.93 (0.73)	-1.76 (0.65)
WQS	-10.35 (2.64)	-2.21 (1.08)	-2.01 (1.94)	-4.62 (1.36)	-3.82 (2.07)	-3.85 (1.46)
Girls	-9.95 (6.29)	-2.95 (1.58)	-4.52 (3.44)	-4.09 (3.16)	-7.05 (3.33)	-5.96 (2.61)
Boys	-14.33 (1.92)	-4.15 (2.06)	-4.39 (2.38)	-6.14 (1.31)	-3.75 (2.28)	-5.10 (1.60)
Math	Counting sequence Recitation β (SE)	Enumeration (counting objects) β (SE)	Arabic number processing β (SE)	Arithmetic β (SE)	Arithmetic fluency β (SE)	Global mathematics β (SE)
Comp 1	0.04 (0.21)	0.03 (0.21)	0.06 (0.24)	0.01 (0.11)	0.05 (0.20)	-0.33 (1.43)
Girls	0.13 (0.36)	0.42 (0.28)	0.56 (0.42)	0.04 (0.17)	0.51 (0.33)	2.50 (2.30)
Boys	0.03 (0.27)	-0.19 (0.32)	-0.26 (0.28)	0.06 (0.16)	-0.20 (0.25)	-1.35 (1.86)
Comp 2	-0.19 (0.27)	-0.58 (0.38)	-0.14 (0.31)	-0.28 (0.16)	-0.00 (0.26)	-2.19 (1.80)
Girls	-0.13 (0.53)	-0.58 (0.37)	-0.68 (0.55)	-0.52 (0.30)	-0.39 (0.45)	-3.89 (2.94)
Boys	-0.57 (0.37)	-0.56 (0.43)	0.37 (0.36)	-0.12 (0.22)	0.21 (0.32)	-2.21 (2.36)
WQS	0.05 (0.50)	-0.99 (0.45)	-0.86 (0.54)	-0.17 (0.27)	-0.36 (0.51)	-3.40 (3.22)
Girls	-0.54 (0.89)	-0.51 (0.66)	-0.26 (1.09)	-0.51 (0.43)	0.59 (0.96)	-3.68 (5.06)
Boys	-1.97 (0.44)	-1.25 (0.90)	-1.51 (0.82)	-0.42 (0.46)	-0.89 (0.58)	-8.04 (5.17)

Table 21: Chemicals identified by WQS regression in relation to lower cognitive scores

Population	Risk of lower cognitive scores	Chemicals concerned
Total population	Lower CE component	PFNA + PFOA + PCB-180
	Lower long-term memory (retrieval)	PCB-153 + PFOS + PCB-180
	Lower semantic processing and global language abilities	PCB-153 + PFOS + PCB-180 + PFOA
	Lower expressive language and phonological processing	PCB-180 + PCB-153
Girls	Lower long-term memory (storage)	PCB-153 + PFOS + PCB-180
	Lower global and receptive language abilities and semantic processing	PFOA + PCB-153 + PFOS + PCB-180
Boys	Lower CE component, verbal and visuo-spatial STM	PFHxS + PFOA + PFOS + PCB-180
	Lower global, expressive language abilities and phonological processing	PCB-180 + PCB-153
	Lower counting score	PFOA + PCB-180 + PFHxS

Discussion

Our findings suggest that early-life exposure to endocrine disruptor mixtures is associated with impairments in cognitive development, particularly in memory and language abilities. Additionally, our results indicate sex differences in neurodevelopmental effects.

The associations observed should be interpreted with caution. Some align with existing literature, while others do not, potentially due to differences in exposure levels, study designs, methodologies, and population profiles. Indeed, compared with earlier studies on prenatal exposure and child neurodevelopment (450), the concentrations of PCBs and PFASs in this cohort were generally low.

Impact of EDCs mixture on memory function, language development and learnings

In our study, prenatal exposure to a mixture of EDCs was negatively associated with performance on a task assessing the CE component of working memory (the backward digit span test). In contrast, verbal and visuospatial STM components were not affected.

Working memory has been evaluated in toddlers and older children across several PCB-exposed cohorts using a variety of cognitive tests. In both the Michigan cohort (at ages 4 and 11) (486) and the Oswego cohort (at age 8) (492), performance in working memory tasks was affected by prenatal PCB exposure. However, these studies did not report separate results for the forward and backward spans. Since the forward span primarily reflects STM and attentional capacity, while the backward span additionally involves the CE component of working memory (119), it remains unclear whether the observed impairments in these studies specifically affected executive functions, as our findings suggest.

No association between prenatal PCB or PFAS exposure and general working memory index (including STM and CE component) was reported in six other cohorts that used more general cognitive assessments such as the Wechsler scales (466,491), the McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) (465,488), or the BRIEF test (375,500). In contrast, studies that employed more targeted memory assessments have shown results consistent with ours: four studies reported negative associations between prenatal PCB exposure and the CE component of working memory (444,471,501,710). Our analysis also highlighted the detrimental contribution of PFASs to the exposure mixture. This finding aligns with results from the INMA Project (426), which reported a negative association between prenatal PFNA exposure and performance on the CE component of working memory, assessed via the MSCA Quantitative subscale at ages 4–5.

Most studies examining prenatal exposure to PFASs or PCBs have found no deleterious association with the verbal (376,444,471,502) or visuospatial (450,502,711) STM components of working memory when analysing boys and girls together. Only two studies have reported associations between higher prenatal PFAS levels and poorer STM performance (376,671). However, these studies analyzed each chemical independently. Notably, one study that evaluated a mixture of organochlorines (including PCBs) and metals (lead and manganese) found a negative association with verbal working memory (501), while the association with PCBs alone was positive, underscoring the importance of studying joint effects. To date, no other study has investigated the combined impact of prenatal exposure to both PCBs and PFASs.

Regarding long-term memory, a mixture of EDCs was found to be associated with lower scores in the Delayed Recall of the Stories subtest of the CMS in our study, suggesting difficulties with long-term information retrieval. This finding is consistent with results from the DACE study, which reported a negative association between PCB-138 and delayed recall on the Rey Verbal Memory Test (86). However, other studies assessing the impact of prenatal PCB exposure on delayed LTM did not observe significant associations when boys and girls were analyzed together (34, 87, 88). Previous research has also indicated that prenatal PCB exposure can negatively affect visual recognition memory during infancy, as measured by the Fagan Test of Infant Intelligence (32, 89). Nevertheless, these effects were not replicated in a German cohort (90), highlighting inconsistencies across populations and methodologies. Our findings are further aligned with those of Stein et al. (86), who found no association between prenatal exposure to PFOA and performance on the Narrative Memory subtest of the NEPSY-II—a task similar to the CMS Stories test, assessing a child's ability to recall a story immediately and after a delay. To date, no other studies, to our knowledge, have specifically investigated the relationship between prenatal PFAS exposure and long-term memory development.

Findings from our prospective birth cohort revealed associations between early exposure to EDC mixtures and reduced verbal ability in later childhood. Specifically, increased exposure to PFASs and PCBs mixtures was associated with poorer overall language development, with a stronger impact on receptive than expressive language, and on semantic and phonological processing, compared to morphosyntactic skills. In contrast, exposure to PCBs mixture was primarily related to deficits in expressive as opposed to receptive language, and in phonological compared to semantic and morphosyntactic processing.

To our knowledge, only one other study has investigated the combined effects of PCBs and PFASs on language using the Boston Naming Test (BNT), a visual naming task assessing lexico-semantic processing, in a cohort of 7-year-olds. That study reported poorer BNT performance in children with the highest prenatal exposure, particularly in vocabulary skills, consistent with our results (493). The impairment was mainly associated with maternal exposure to PFOA and PFOS, which showed negative associations with BNT scores independently of PCBs. Numerous other studies have found reduced language abilities linked to prenatal exposure to individual PFAS compounds (446,450,493,507–510) or PFAS mixtures (445,446,507). However, the overall pattern remains unclear, as other studies reported no significant associations (375,376,414,445,448,511), and some even observed positive effects (88,426,508).

With regard to PCBs, Boucher et al. demonstrated a detrimental effect of prenatal exposure on verbal functions such as vocabulary and comprehension (100). These findings were aligned with earlier research (465–467,492,506,512,513,710,711). Most subsequent cohort studies have continued to report negative associations between antenatal PCB biomarkers and children's verbal performance, either on global language scales (444,446,472,504,712) or in more specific verbal assessments (484,490). Only a minority reported no link (463,471,485,493,505). Furthermore, the Michigan cohort also showed persistent effects, with prenatal PCB exposure negatively affecting reading comprehension and verbal abstraction at age 11, suggesting long-term and complex consequences (512). Thus, our results highlight the significant negative impact of early EDCs exposure on children's language development, with specific impairments depending on the type of exposure.

Remarkably, while language and memory appeared to be compromised by prenatal exposure to PCBs and/or PFASs, learning outcomes seemed largely unaffected, despite the well-established interdependence between these cognitive domains and learning abilities. Indeed, the majority of studies found no significant effect of early EDCs exposure on learning outcomes (414,465,480,482,502,513). Only one cohort reported poorer reading comprehension related to prenatal PCB exposure (512,711), while others even observed improved reading outcomes following prenatal PFAS exposure (713,714). These results likely point to the multifactorial nature of learning abilities, which depend on a broad range of cognitive and environmental factors.

Sex-stratified analysis

Our findings indicate that the relationship between EDC exposure and memory varies by sex: the negative impact on working memory was mainly observed in boys, while reduced long-term memory performance appeared only in girls.

This sex-specific impact on working memory echoes the results of our previous study on cognitive development. In the same cohort, we found significant positive correlations between a mixture of PCBs and PFASs and the Metacognition Index of the BRIEF questionnaire among boys, indicating diminished executive functioning, particularly in awareness and understanding of one's thought processes. This effect was largely attributed to lower scores on the Working Memory and Planning subtests.

Carrizosa et al. reported similar findings, where boys aged 4–5 exposed to higher maternal levels of PFHxS and PFOA showed worse performance on the Quantitative subscale of the MSCA, which assesses the CE component of working memory (426). Vuong et al. also observed sex-based effect, with PFOS exposure linked to poorer metacognitive and global executive functioning in boys according to BRIEF scores (500). In contrast, findings from the MoBa study showed a positive association between component 2, heavily weighted with PFNA, PFDA, and PFUnDA, and verbal working memory, with a stronger effect in boys (376). Interestingly, component 1 of that study, which included PFOA, PFHxS, PFHpS, and PFOS, showed no association, highlighting that different PFAS compounds may have varying effects.

However, most studies using sex-stratified models did not demonstrate consistent patterns of sex-based effect modification (375,376,426,450,491,501). Notably, to our knowledge, no prior research has examined the combined effects of PCBs and PFASs on long-term memory.

Our sex-stratified analysis of language tests revealed distinct cognitive profiles for girls and boys. Perinatal exposure to a mixture of PCBs and PFASs was associated with poorer receptive language, particularly in semantic processing, in girls, while PCBs exposure was linked to lower expressive language and phonological processing, in boys.

Our previous study had already identified a decline in Verbal Comprehension Index (VCI) scores in girls associated with antenatal exposure to PFASs mixtures (617). Similarly, Oh et al. found that higher PFOA concentrations in cord blood were negatively associated with receptive language development in girls at 10 and 18 months (508). In addition, in a large Norwegian cohort of over 44,000 mother-child pairs, elevated dietary exposure to PCB-153 during pregnancy was also linked to language delays in girls (505).

Nonetheless, most studies that analyzed boys and girls separately did not detect significant sex-specific effects (375,376,426,445,450,472,505,511,512,710,711). Two studies even reported positive associations between higher prenatal PFNA and PFOA levels and verbal

function in girls (88,445). However, these findings were typically based on global cognitive assessments like verbal IQ, which reflect accumulated verbal knowledge rather than directly measuring language abilities. A more nuanced evaluation of language subskills is necessary to clarify ED-related effects.

Subcomponents of language function have been largely overlooked in literature. Our findings of phonological deficits in boys exposed to PCBs may be partly explained by motor dysfunction (164,715), an area known to be more vulnerable to prenatal PCBs exposure in boys (662). Reduced articulation speed, in turn, may impair working memory via the phonological loop, consistent with our results showing negative effects on boys' working memory after PCB exposure. Impairment of working memory, or even a direct auditory dysfunction induced by PCBs, compounds recognized for their ototoxic properties (716), could also contribute to the development of phonological disorders; however, this latter hypothesis was not investigated in the present study. These combined effects can hamper language acquisition.

On the other hand, semantic deficits in girls may be related to concurrent impairments in long-term memory, which forms the basis for semantic short-term memory (164,717). The Boston Naming Test, a task that reflects semantic memory and vocabulary development, was negatively affected by prenatal exposure to PCBs, PFOA, and chemical mixtures (490,493). However, these studies did not conduct sex-stratified analyses, leaving the question of sex-specific susceptibility open.

Finally, we also observed lower performance on a counting sequence recitation task in boys exposed prenatally to EDC mixtures. Yet, previous studies found no sex differences in the relationship between maternal PCB or PFAS levels and academic performance (414,480). Interestingly, numerical skills are closely linked to cognitive domains such as phonological awareness and working memory (718), which were also adversely affected in our cohort.

Given the scarcity of sex-stratified research and the inconsistency of current findings, future studies with sufficient sample sizes are essential to determine whether sex modifies the cognitive effects of EDC exposure.

Physiopathology:

Animal toxicology studies have shown that neonatal exposure to EDCs can result in neurological and behavioral abnormalities, suggesting that early-life exposure during critical developmental windows can disrupt brain development. During gestation, migrating and dividing cells are particularly vulnerable to toxic damage (521). Compounding this risk, the fetus lacks key detoxification systems present after birth (522), and the immature blood–brain barrier further increases susceptibility to central nervous system insults (523). PCBs and PFASs are potential thyroid disrupters. Exposure to some congeners has been associated with reduced maternal and neonatal levels of thyroid hormones (321,719), which are essential for promoting neuronal and glial proliferation and differentiation (720). PCBs and PFAS have also been shown to act as agonist or antagonist of thyroid hormone receptors (86,359). Beyond hormonal interference, they may disrupt brain development by affecting neuronal homeostasis, neurotransmitter balance, synaptic plasticity, and myelination (375–377). Emerging evidence also suggests that environmental chemicals can interfere with epigenetic processes (404). Specifically, the hippocampus and prefrontal cortex, regions crucial for learning and memory, appear particularly sensitive to certain EDCs (721,722). The hippocampus is a major site of PFAS accumulation in the brain, where they impair neurotransmission and synaptic plasticity (343,695). Liu et al. found that prenatal exposure to PFOS and PFOA impaired spatial cognition and memory in rats, potentially due to reduced concentrations of N-methyl-D-aspartate receptor 2B in the cortex and hippocampus and changes in gene expression of calcium-dependent signaling molecules during gestation (406). PFOS exposure also significantly increased glutamate and GABA concentrations in the dorsal hippocampus (723). Postnatal exposure to PFOS, PFOA, and PFHxS disrupted cholinergic signaling and reduced cognitive performance in rats (724). Similarly, perinatal exposure to non-dioxin-like PCBs (e.g., PCB-138, -153, -180) has been linked to long-term memory deficits in mice (725). Perinatal exposure to PCBs altered the expression of developmental genes related to cell cycle, synaptic function and neurogenesis in the hippocampus (205). Disruptions in dopamine signaling within the prefrontal cortex were also observed in rats exposed to PCBs in utero (101). The precise mechanisms through which EDCs affect language development remain poorly defined. Beyond indirect effects mediated by impairments in motor or memory functions, both critical to language acquisition, evidence indicates that PCBs may contribute to subtle hearing and auditory processing deficits (716). These findings raise the possibility of a complex cascade in which minor auditory dysfunctions disrupt the development of language skills.

The sex-specific effects observed in our study suggest that EDC neurotoxicity may differ between males and females. One explanation lies in toxicokinetic differences: PFASs tend to have shorter half-lives and lower tissue accumulation in females than in males (332). Another potential factor is the estrogenic and anti-estrogenic properties of PCBs, which could affect brain development differently by sex (726), given estrogen's crucial role in neurogenesis and cognitive function (727). PFASs may also disrupt sex hormone regulation and alter thyroid physiology in a sex-specific way (203,728). Finally, sex differences in epigenetic transmission have been proposed as another explanation for sex-specific prenatal vulnerability. Although epigenetic changes can occur throughout life, the prenatal period is particularly susceptible to such alterations (729). Epigenetic mechanisms such as DNA methylation play a crucial role in neurodevelopment (586), and some studies have shown that PFASs may differentially affect DNA methylation in males and females: in a Faroese birth cohort, PFOS exposure was associated with DNA methylation changes in males only, which were predicted to dysregulate genes involved in nervous system development (587).

Strengths and limitations

This study benefits from several strengths, including its prospective design and the use of validated, adapted neuropsychological tests to assess various cognitive domains such as memory, language, and arithmetic abilities. All assessments were conducted by trained professionals. Importantly, PCBs and PFASs were measured in cord blood at birth. Given their long biological half-lives, a single serum sample was deemed a reliable proxy for exposure throughout pregnancy (518). The ante- and perinatal periods are known to be particularly critical for central nervous system development. Furthermore, two robust and validated statistical methods were used to examine the effects of a mixture of EDCs on learning and memory, with models adjusted for prospectively collected covariates.

Nonetheless, the study has limitations, primarily its modest sample size and a low participation rate attributable to the COVID-19 pandemic, which could introduce selection bias. Despite this, the demographic and clinical characteristics of the final sample remained consistent with those of the original cohort. Moreover, environmental exposure often involves multiple neurotoxicants simultaneously. Given the large number of chemicals suspected to harm the developing brain, evaluating complex exposure scenarios is essential in neuroepidemiological research (518). Therefore, other toxicants should be considered as possible confounders. For instance, in a Faroese cohort with high exposure to PCBs and methylmercury, largely due to the consumption of pilot whale meat and blubber, prenatal PCB exposure was initially associated with poorer performance on the Boston Naming Test. However, this association lost significance after adjusting for methylmercury, whose effect remained statistically significant (490). In our study, decisions were constrained by the limited blood sample volume. Other covariates deserve further attention. Socioeconomic status and parental stimulation, crudely approximated by parental education level in this study, are known to influence children's language and memory development (730). In a Dutch cohort, for example, adverse effects of prenatal PCB exposure on memory were observed only among children raised in less favourable environments, while no effects were seen in more advantaged settings (468). Finally, inconsistencies in findings may also be attributable to sex-specific biological mechanisms and variability in ED types. Yet, few studies have explored sex differences in the effects of ED exposure. Future studies with larger cohorts and sex-specific analyses are needed to better elucidate the cognitive impacts of prenatal exposure to ED mixtures.

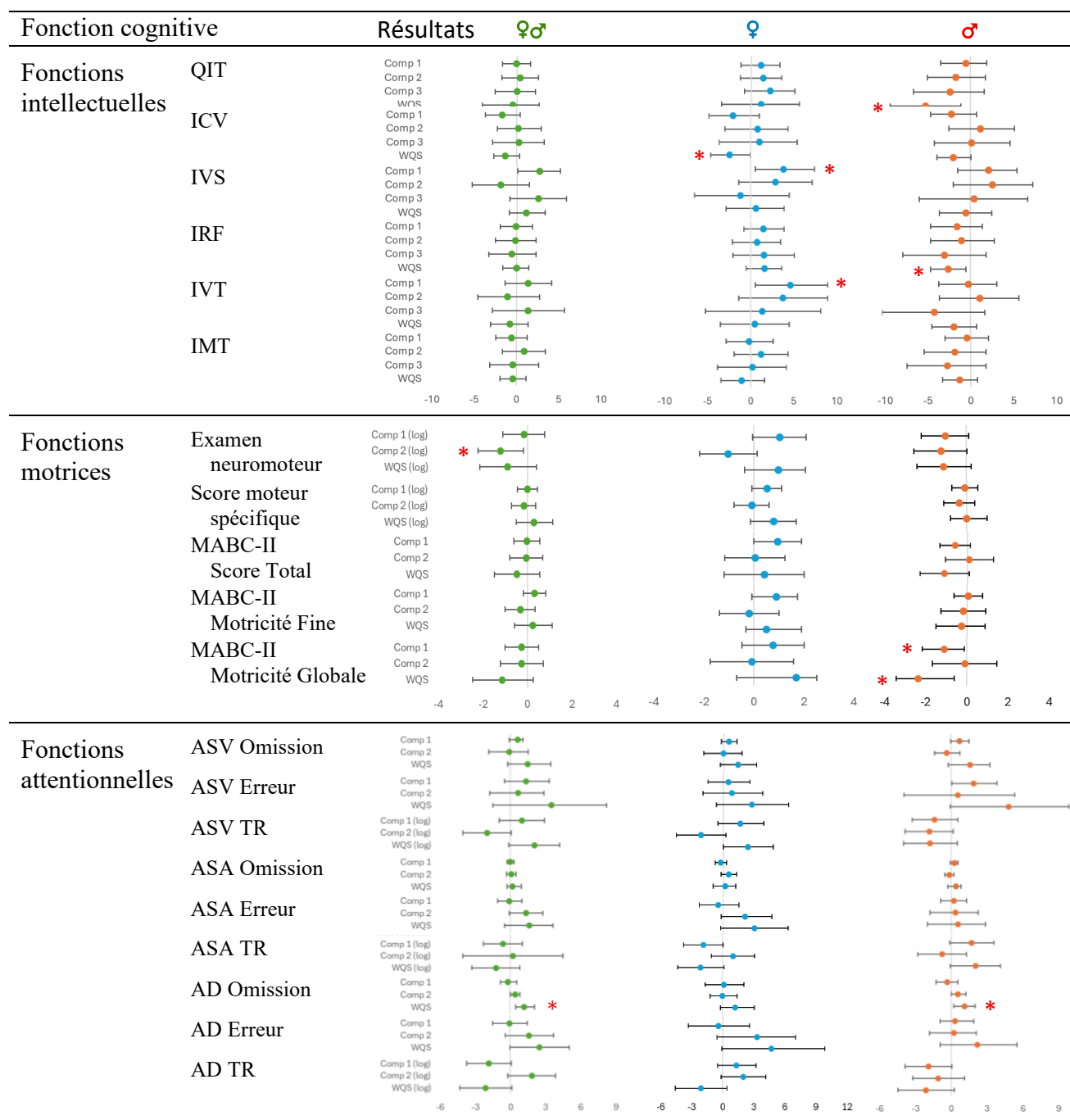
Conclusion

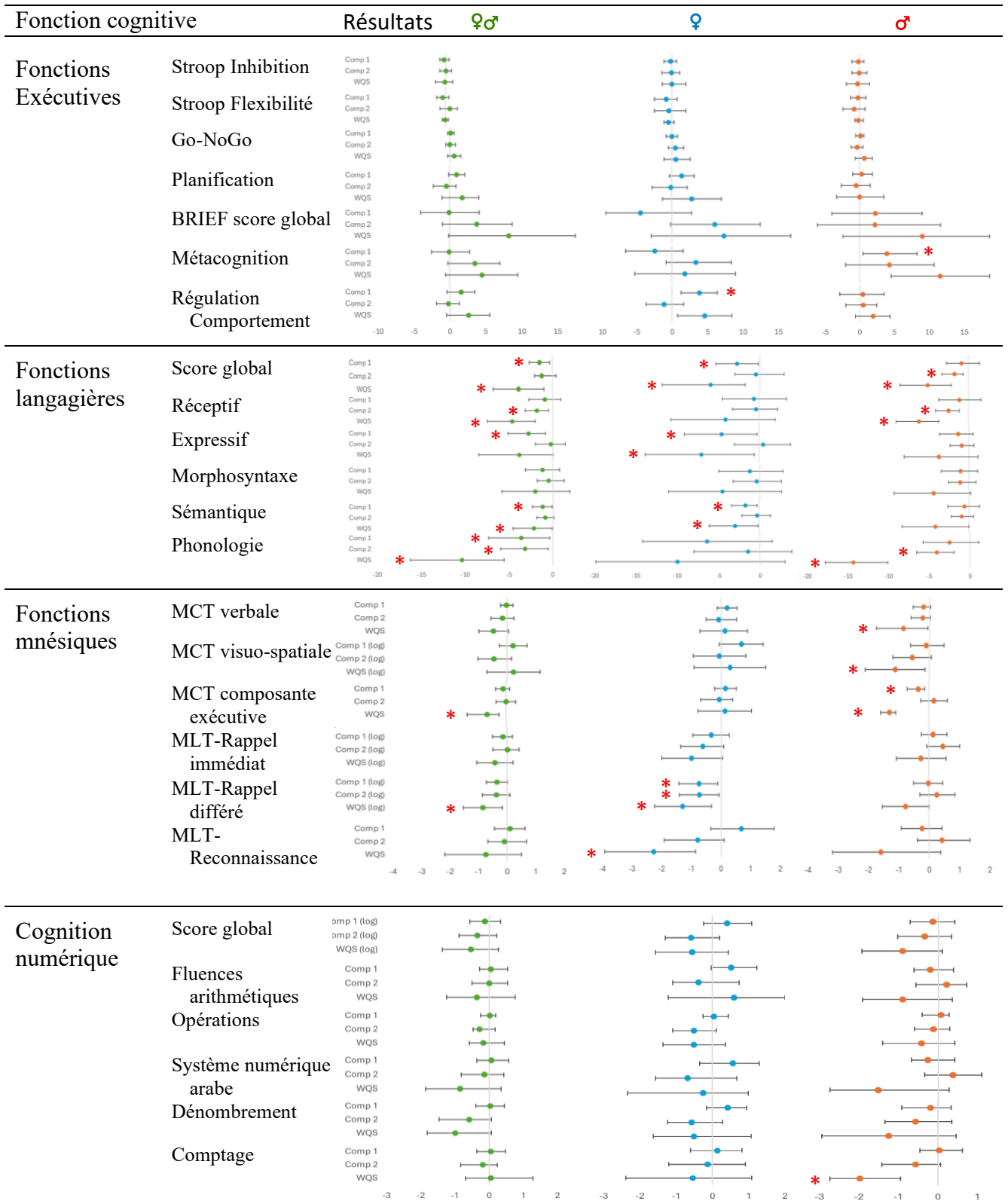
This study explores the potential impact of prenatal exposure to a mixture of endocrine-disrupting chemicals on memory, language, and learning development, in a Belgian birth cohort born between 2014 and 2016. Using two complementary statistical methods, we observed adverse associations, with distinct exposure-response profiles between boys and girls. While larger studies are needed to confirm these findings, our results underscore the urgent need to protect children's neurodevelopment from environmental contaminants throughout pregnancy and early childhood. Exposure during these sensitive windows may lead to enduring cognitive effects due to lasting changes in the developing central nervous system. Although environmental concentrations of PCBs and certain PFASs have declined over time, the risk of exposure persists, particularly from industrial waste. Notably, the volume of these substances remaining in outdated electrical equipment and landfills still exceeds the total amount currently released into the environment (306).

DISCUSSION

SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Tableau 22: Résumé des résultats obtenus dans la population générale (♀♂) ainsi que chez les filles (♀) et les garçons (♂) étudiés séparément ; les astérisques mettent en évidence les résultats statistiquement significatifs



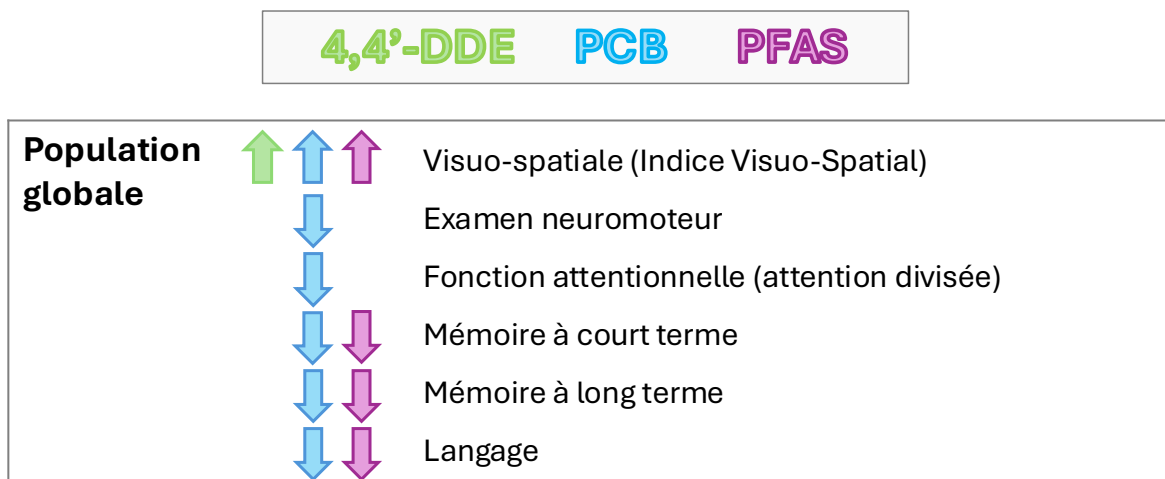


Abréviations : QIT = quotient intellectuel total ; ICV = indice de compréhension verbale ; IVS = indice visuo-spatial ; IRF = indice de raisonnement fluide ; IVT = indice de vitesse de traitement ; IMT = indice de mémoire de travail ; ASV = attention sélective visuelle ; ASA = attention sélective auditive ; AD = attention divisée ; TR = temps de réaction ; MCT = mémoire à court terme ; MLT = mémoire à long terme

SUR LA POPULATION GÉNÉRALE

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer les effets d'une exposition prénatale à une mixture de PE sur le développement psychomoteur et cognitif d'enfants d'âge préscolaire. Les résultats obtenus (Tableau 22) indiquent qu'une exposition précoce à un mélange de PCBs est associée à une diminution des performances aux évaluations neuromotrices ainsi qu'à des altérations des capacités attentionnelles. Par ailleurs, une exposition combinée aux PCBs et aux PFASs semble affecter négativement la mémoire à court terme, la mémoire à long terme, ainsi que les compétences langagières, tant du point de vue expressif que réceptif (Figure 20). Dans l'ensemble, ces observations suggèrent que les mélanges de substances chimiques pourraient exercer des effets plus marqués et potentiellement plus complexes sur les fonctions cognitives que les composés pris isolément. L'effet cumulatif pourrait s'expliquer par le fait que plusieurs de ces substances partagent des mécanismes d'action communs ou interfèrent simultanément avec différentes voies biologiques impliquées dans le neurodéveloppement.

Figure 20: Synthèse des résultats obtenus sur la population globale



Étant donné la vulnérabilité des cellules cérébelleuses et du système dopaminergique face aux PCBs et aux PFASs, une altération des **fonctions motrices** était attendue. Comme l'ont montré plusieurs modèles animaux (380,419–421) ainsi que les observations issues de la cohorte contaminée Yu-Cheng (432), les PCBs semblent affecter les systèmes moteurs. Nos résultats s'inscrivent d'ailleurs dans la lignée de recherches antérieures ayant rapporté une augmentation du risque de dysfonctionnements neurologiques mineurs associés à une exposition prénatale aux PCBs (457–460). En ce qui concerne les PFASs, bien que certaines études aient mis en évidence des effets délétères sur les fonctions motrices dans diverses cohortes (445,449,507), aucun impact significatif n'a été observé dans notre échantillon lorsque les données des filles et des garçons sont analysées conjointement.

Le cervelet et le système dopaminergique, en particulier au niveau du cortex préfrontal, jouent également un rôle essentiel dans le contrôle des **fonctions attentionnelles**. Par ailleurs, les études en neuroimagerie menées chez l'être humain ont mis en évidence une réduction du volume et de l'activité du striatum à la suite d'une exposition aux PCBs et aux PFASs (731,732). Nos résultats sont en accord avec les travaux antérieurs ayant observé une augmentation des troubles attentionnels chez les enfants exposés précocement aux PCBs (486,488–490,675). En revanche, aucun effet significatif des PFASs sur les capacités attentionnelles n'a été relevé dans notre échantillon, ce qui suggère un impact plus limité à ce niveau, conformément aux conclusions de la revue récente de Forns J. et al. (87).

L'hippocampe et le cortex préfrontal, deux structures cérébrales clés impliquées dans les processus **d'apprentissage et de mémoire**, apparaissent particulièrement vulnérables à l'exposition à certains PEs. L'hippocampe, en particulier, constitue un site privilégié d'accumulation des PFASs dans le cerveau (342). Par ailleurs, les PCBs comme les PFASs peuvent altérer l'homéostasie des hormones thyroïdiennes et sexuelles dont l'importance dans le développement hippocampique a été soulevée (124,125). De plus, ils exercent une influence sur les systèmes glutamatergique et cholinergique, pouvant ainsi perturber la neurotransmission ainsi que la plasticité synaptique (339,395–397). Ces altérations ont été clairement mises en évidence chez des modèles murins exposés, notamment à travers des performances dégradées dans des tâches de type labyrinthe (282,376,425). Dans notre étude, l'exposition combinée aux PCBs et aux PFASs est associée à une diminution des performances mnésiques, tant à court qu'à long terme. Si l'impact négatif des PCBs sur la mémoire à court terme est bien documenté dans la littérature (444,463,465,471,472,486,488,490–492,492,501,502,706), les données concernant leur effet sur la mémoire à long terme restent plus contrastées

(463,468,472,490,493). Quant aux PFAS, leurs effets sur les fonctions mnésiques demeurent incertains, les résultats disponibles étant encore trop hétérogènes pour permettre de tirer des conclusions définitives (375,376,414,426,450,493,500).

L'atteinte sur le plan du **langage** est peu étudiée dans la littérature. Par ailleurs, les processus physiopathologiques sous-jacents sont difficiles à analyser en raison du caractère complexe et multimodal de cette fonction et de l'absence de modèle animal adapté. Les atteintes des fonctions motrices, attentionnelles et mnésiques pourraient entraver secondairement le développement des différentes composantes du langage (164,715,717). Un autre facteur intéressant à prendre en compte est le caractère ototoxique des PCBs dont une exposition précoce est associée à des déficits subtils de l'audition et/ou du traitement auditif (716) ; cette dernière hypothèse n'a cependant pas été approfondie dans la présente étude. De telles interactions complexes sont difficiles à appréhender dans un contexte épidémiologique. La revue de Boucher O. et al. en 2009 (100) a souligné que les fonctions verbales, notamment le vocabulaire et la compréhension, sont particulièrement sensibles à l'exposition prénatale aux PCBs. En ce qui concerne les PFASs, les résultats sont moins cohérents, certaines études rapportant des associations négatives, d'autres nulles ou même positives (426).

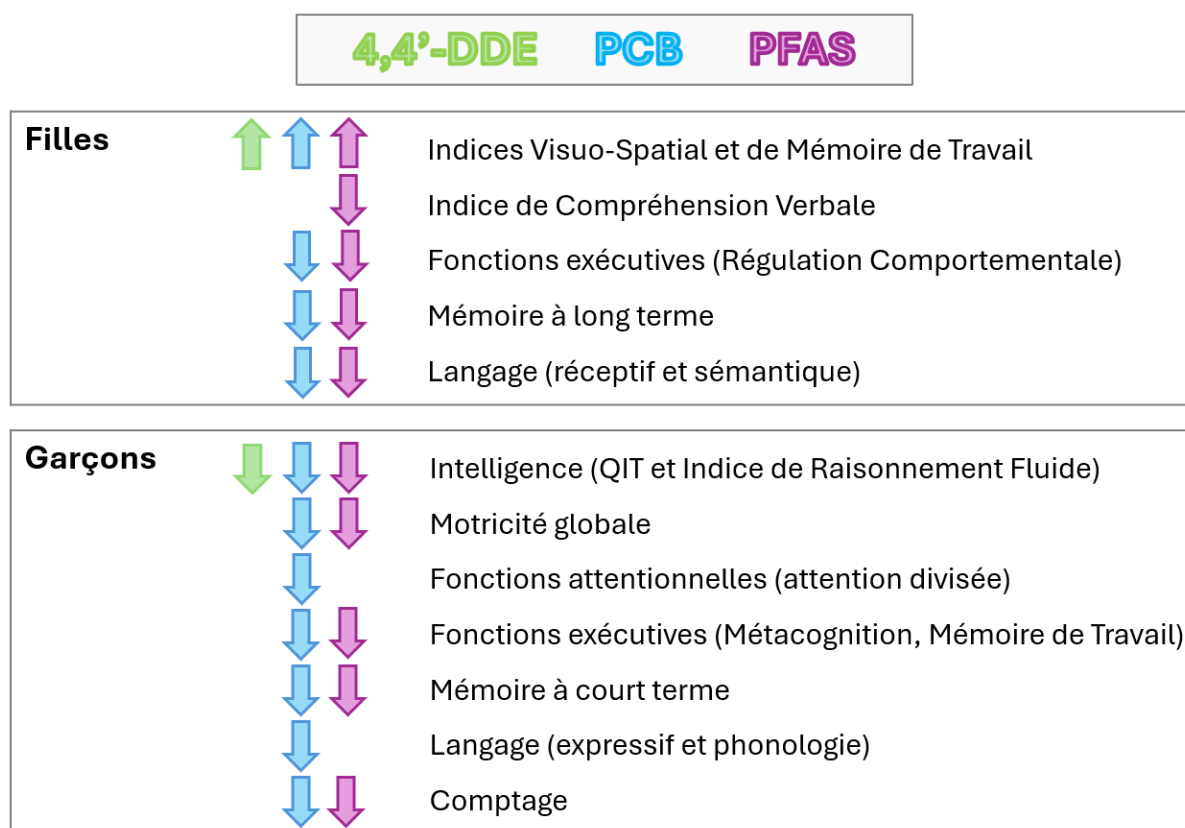
Notre étude met également en évidence une **absence d'effet** sur plusieurs fonctions cognitives au sein de la population générale. En ce qui concerne l'intelligence, peu d'études ont rapporté une diminution du QIT à la suite d'une exposition précoce au 4,4'-DDE (438,439), tandis que les résultats relatifs aux PFASs demeurent très hétérogènes (86,439). À l'inverse, de nombreux travaux portant sur les PCBs ont mis en évidence une association négative entre l'exposition prénatale et l'intelligence générale (86,439). Toutefois, contrairement aux populations fortement exposées aux PCBs, chez lesquelles des capacités intellectuelles diminuées ont été observées (433), la majorité des études récentes menées sur des populations faiblement ou modérément exposées ne rapportent plus d'effets aussi marqués (455,472,482,513,588–595). L'existence d'un effet seuil, ou la sensibilité limitée de la WPPSI à détecter des atteintes subtiles de certaines fonctions cognitives pourraient ainsi expliquer l'absence d'impact majeur des PCBs observée dans notre étude. Un raisonnement similaire peut être appliqué aux fonctions exécutives. Celles-ci apparaissent peu affectées par une exposition précoce aux PCBs dans les études récentes, y compris la nôtre (471,475,476,478,487,489,491,663), alors que des travaux plus anciens rapportaient des performances diminuées en vitesse de traitement, inhibition et/ou planification (464,466,468,486,486,492). Les résultats concernant les PFASs restent contradictoires

(426,495,499,682). Enfin, les capacités d'apprentissage apparaissent globalement préservées, en accord avec les données de la littérature, notamment en ce qui concerne la cognition numérique (414,512,513). Bien que les données disponibles demeurent limitées, ces observations suggèrent que les apprentissages scolaires reposent sur des mécanismes largement multifactoriels, impliquant une interaction complexe entre différentes fonctions cognitives et de nombreux déterminants environnementaux, ce qui pourrait atténuer ou masquer les effets spécifiques des expositions chimiques précoces. À notre connaissance, aucune étude antérieure n'a examiné l'impact conjoint d'une exposition prénatale aux PCBs et aux PFASs sur les fonctions intellectuelles, exécutives et numériques, soulignant ainsi une lacune importante dans la littérature actuelle.

Pour finir, nos analyses ont mis en évidence des **associations positives** significatives entre une exposition prénatale aux PFASs et le développement des compétences visuo-spatiales. Bien que ces effets « protecteurs » puissent paraître contre-intuitifs, ils sont en accord avec certaines études antérieures rapportant des résultats similaires (414,426,445,733). Une des hypothèses avancées suggère que les bénéfices nutritionnels de certains aliments, tels que les fruits de mer, pourraient compenser, voire surpasser, les effets toxiques des contaminants qu'ils contiennent. Par ailleurs, il a été proposé que certains PFASs pourraient induire des effets neuroprotecteurs via l'activation des récepteurs PPAR, connus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (414). Bien que toutes les études ne corroborent pas l'existence de telles associations positives entre exposition aux PFASs et cognition, ces résultats soulignent l'intérêt d'approfondir les recherches sur ces mécanismes potentiels.

UN EFFET DÉPENDANT DU SEXE

Le développement cérébral « naturel » et, par surcroît, son fonctionnement, diffèrent entre les filles et les garçons. Par ailleurs, l'expression clinique des TNDs est également distincte en fonction du sexe, avec également une prévalence majorée chez les garçons. Enfin, il a été démontré que de nombreux PE peuvent avoir un impact spécifique sur le développement neurologique en fonction du sexe (375,376,426,449,484,491,495,497,500,508,600). Dans ce contexte, nous avons jugé essentiel d'examiner l'impact d'une exposition précoce aux PE sur les fonctions psychomotrices et cognitives chez les filles et les garçons de manière séparée. Dans notre étude, des différences considérables ont été retrouvées entre les filles et les garçons. Des atteintes de la fonction intellectuelle globale, du raisonnement fluide, des compétences de motricité globale, des fonctions attentionnelles, exécutives (métacognition et mémoire de travail), de la mémoire à court terme, du langage (versant expressif et phonologie) et du dénombrement ont été retrouvées chez les garçons. Chez les filles, ce sont les compétences visuo-spaciales, la mémoire à long terme, le langage (versant réceptif et sémantique) et les fonctions exécutives (régulation comportementale) qui sont impactées (Figure 21)**Erreur ! Source du renvoi introuvable..** Dans la littérature, la plupart des études examinant les associations spécifiques au sexe entre l'exposition prénatale à certains polluants, surtout les PCBs et les PFASs, et le développement neurologique de l'enfant suggèrent également que les garçons sont plus vulnérables aux produits chimiques environnementaux que les filles (375,426,449,457,484,491,495,500,562).

Figure 21: Synthèse des résultats obtenus chez les filles et les garçons

Une vulnérabilité accrue du **fonctionnement intellectuel** chez les garçons a été décrite dès les premières études consacrées aux PCBs, notamment à la suite de la contamination accidentelle des femmes enceintes à Yu-Cheng (556). Toutefois, cet effet n'a pas été systématiquement retrouvé dans des études plus récentes menées au sein de populations présentant des niveaux d'exposition plus faibles, suggérant l'hypothèse d'un effet seuil (484). Les effets sexe-dépendants du 4,4'-DDE restent, quant à eux, peu documentés. Dans l'étude de Kalloo G. et al., ce composé, pris isolément, ne semblait pas altérer les performances cognitives. En revanche, son association avec d'autres toxiques, tels que des phénols, des phtalates, des métaux lourds, d'autres perturbateurs endocriniens ou des pesticides, était associée à une diminution des scores de QI à 5 et 8 ans, suggérant un possible effet potentialisateur (571). Par ailleurs, le 4,4'-DDE, à l'instar des PCBs, est moins représenté dans la littérature récente, et ses effets en mélange pourraient être sous-estimés. Concernant les PFASs, certaines études ont mis en évidence des associations inverses entre l'exposition précoce et le développement psychomoteur (445) ou l'intelligence globale (375,511,581) uniquement chez les garçons, suggérant là aussi une possible vulnérabilité différentielle selon le sexe.

En ce qui concerne le développement des **compétences motrices**, plusieurs études ont mis en évidence un effet différencié selon le sexe. Les travaux de Kishi et al. (616) ainsi que ceux de Vermeir et al. (484) ont montré qu'une exposition prénatale plus élevée aux PCBs était associée à un score de développement moteur inférieur chez les garçons par rapport aux filles à l'âge de six mois et de trois ans respectivement. De manière similaire, les effets délétères d'une exposition prénatale aux PFASs sur les habiletés motrices ont été rapportés comme étant plus marqués chez les garçons dans plusieurs études (445,448,449). Par ailleurs, des recherches en neuroimagerie ont révélé une diminution de l'activité fonctionnelle du putamen, structure impliquée dans le contrôle moteur, plus prononcée chez les garçons exposés aux PFAS (731,732).

Concernant les **fonctions attentionnelles et exécutives**, l'étude de Sagiv S. et al. a mis en évidence, à l'aide d'un test de performance continue (CPT), un taux d'omissions plus élevé ainsi que des temps de réaction plus courts chez les garçons exposés aux PCBs, en comparaison avec les filles (491). L'influence du sexe dans le cadre d'une exposition prénatale aux PFASs sur les fonctions attentionnelles demeure, quant à elle, très variable selon les études : certaines rapportent un risque accru de TDAH chez les filles (87,497,679), tandis que d'autres soulignent une vulnérabilité plus marquée chez les garçons (426,495,497,499,558,679). À l'inverse, plusieurs travaux n'ont identifié aucune association significative entre exposition aux PFAS et troubles attentionnels, quel que soit le sexe (375,376,426,483,495,497,679,682). Par ailleurs, bien que de nombreuses études aient suggéré un lien entre exposition périnatale aux PCBs ou aux PFASs et dysfonctionnements exécutifs, seuls l'étude HOME (500) et le projet INMA (426) ont mis en évidence un effet délétère des PFASs, affectant spécifiquement les garçons. À ce jour, aucune autre recherche n'a encore examiné de manière systématique les effets combinés d'une exposition simultanée aux PCBs et aux PFASs sur les fonctions exécutives.

Nos résultats concernant les **fonctions mnésiques** indiquent également un impact différencié selon le sexe : une altération de la mémoire de travail a été principalement observée chez les garçons, tandis qu'une diminution des performances en mémoire à long terme a été relevée uniquement chez les filles. Cette différenciation pourrait s'expliquer par la sensibilité particulière de l'hippocampe aux stéroïdes sexuels. Il est donc plausible qu'une exposition précoce à des PE susceptibles d'interférer avec la signalisation œstrogénique et androgénique au cours du développement cérébral perturbe la maturation des circuits neuronaux impliqués dans les processus mnésiques. L'effet différencié selon le sexe sur la mémoire à court terme est en accord avec les résultats de Carrizosa C. et al., qui ont observé des déficits similaires chez

des garçons âgés de 4 à 5 ans exposés *in utero* à des niveaux maternels plus élevés de PFHxS et de PFOA (426). À l'inverse, les données issues de la cohorte MoBa révèlent une association positive entre la mémoire à court terme et la composante 2 (dominée par les PFNA, PFDA et PFUnDA), avec un effet plus marqué chez les garçons (376). Il est également intéressant de noter que la composante 1 de cette même étude (comprenant des PFOA, PFHxS, PFHpS et PFOS) ne montrait aucune association significative, suggérant que les effets des PFASs pourraient varier en fonction des congénères impliqués. Enfin, aucune autre étude n'a spécifiquement exploré l'effet différencié du sexe sur la mémoire à long terme en lien avec une exposition précoce aux PCBs ou aux PFASs.

Notre analyse stratifiée par sexe des **performances langagières** a mis en évidence des profils cognitifs distincts entre filles et garçons. Une exposition périnatale combinée aux PCBs et aux PFASs a été associée à des altérations du langage réceptif, en particulier dans le traitement sémantique, chez les filles. En revanche, une exposition aux seuls PCBs était liée à des difficultés dans le langage expressif, notamment à des déficits phonologiques, chez les garçons. Ces résultats sont en accord avec ceux d'Oh J. et al., qui ont observé une association négative entre des concentrations plus élevées de PFOA dans le sang du cordon ombilical et le développement du langage réceptif chez les filles à 10 et 18 mois (485). Par ailleurs, une étude conduite dans une large cohorte norvégienne a également rapporté un retard langagier chez les filles exposées à des niveaux alimentaires élevés de PCB-153 (505). Toutefois, la majorité des études ayant procédé à une analyse différenciée selon le sexe n'ont pas mis en évidence d'effets significatifs spécifiques (375,376,426,445,450,472,505,511,512,710,711). Il convient de noter que ces travaux s'appuyaient généralement sur des mesures globales de la cognition, telles que le QI verbal, qui reflètent davantage les connaissances acquises que les compétences langagières spécifiques. Les sous-composantes du langage, telles que la phonologie, la sémantique ou la morphosyntaxe, ont été largement négligées, soulignant la nécessité d'évaluations plus fines pour mieux comprendre les effets potentiels des expositions environnementales. Le développement du langage oral est étroitement lié à celui d'autres fonctions cognitives, qui contribuent de manière significative aux performances observées lors des évaluations. Dans notre étude, les capacités de mémoire de travail apparaissent particulièrement sollicitées dans les tâches phonologiques, notamment via la boucle phonologique. Il est intéressant de noter que ces deux fonctions semblent davantage altérées chez les garçons exposés à des mélanges contenant des PCBs. Par ailleurs, le développement de la boucle phonologique est étroitement associé aux compétences articulatoires, elles-mêmes

dépendantes des fonctions motrices, qui sont également décrites comme vulnérables en cas d'exposition précoce aux PCBs (164,715). Les tâches lexicales, telles que « Dénomination » et « Compréhension » reposent davantage sur la mémoire à long terme. Dans notre échantillon, ces processus apparaissent plus fragilisés chez les filles exposées précocement à des mélanges de PCBs et de PFASs. Cette atteinte des systèmes mnésiques pourrait en partie expliquer les difficultés sémantiques observées dans cette sous-population. Enfin, plusieurs des tâches administrées mobilisent également des fonctions attentionnelles et exécutives, dont le développement peut également être entravé par une exposition précoces aux PCBs ou aux PFASs. Bien qu'aucun lien évident n'ait pu être démontré dans le cadre de notre étude, une fragilisation de ces processus transversaux pourrait contribuer aux difficultés langagières observées, soulignant l'importance d'envisager le développement du langage dans une perspective neurocognitive intégrative. Les mécanismes sous-jacents aux atteintes langagières restent complexes et hypothétiques. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées à partir des connaissances actuelles relatives au développement cérébral, aux effets toxicologiques connus des PEs, ainsi qu'aux altérations cognitives observées dans notre étude. Il est bien établi que des différences structurelles et fonctionnelles existent entre le cerveau des filles et celui des garçons. Notamment, les filles présentent proportionnellement un volume hippocampique plus important (240). Or, les PFASs ont tendance à s'accumuler préférentiellement dans l'hippocampe. Dès lors, il est plausible que, à exposition équivalente, les concentrations locales de ces composés soient plus élevées chez les filles, en raison de ce volume relatif plus important. Par ailleurs, le développement et le fonctionnement de l'hippocampe sont étroitement régulés par les hormones sexuelles, lesquelles peuvent être perturbées par de nombreux PEs (246,247). Cette interaction entre vulnérabilité structurelle et perturbation hormonale pourrait contribuer à majorer l'impact observé sur la mémoire à long terme, socle de la mémoire sémantique (164,717), chez les filles exposées. Ce lien est appuyé par les résultats obtenus à des tâches telles que le Boston Naming Test, qui mesure le vocabulaire et la mémoire sémantique, et dont les performances se sont révélées négativement influencées par une exposition prénatale à une mixture contenant des PCBs et du PFOA (490,493). Néanmoins, ces études n'ont pas réalisé d'analyses différenciées selon le sexe, laissant ouverte la question d'une susceptibilité sexuelle spécifique face à l'exposition aux PFASs durant la période prénatale. En ce qui concerne la mémoire de travail, celle-ci repose sur un réseau neuronal impliquant notamment les régions fronto-pariétales, le cortex cingulaire antérieur ainsi que le cervelet. Des données neuroanatomiques indiquent que le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur présentent, en moyenne, un volume proportionnellement moindre chez les garçons. De plus, le système

dopaminergique semble y être moins développé que chez les filles (113,240,243,244). Dans ce contexte, pour un niveau d'exposition toxique comparable, les garçons pourraient présenter une vulnérabilité accrue aux altérations de la mémoire de travail, en raison d'une moindre réserve structurelle et fonctionnelle de ces réseaux. Enfin, des données issues de modèles murins indiquent que le développement du cervelet est particulièrement sensible à une exposition précoce aux PCBs, notamment chez les mâles. Bien que l'extrapolation à l'humain doive être prudente, cette susceptibilité pourrait contribuer à expliquer, au moins en partie, l'atteinte préférentielle des fonctions de mémoire de travail observée chez les garçons dans notre étude. Dans l'ensemble, ces éléments suggèrent que les différences sexuelles dans la neuroanatomie, la neuroendocrinologie et la vulnérabilité aux agents toxiques pourraient moduler de manière significative les effets des perturbateurs endocriniens sur le développement des fonctions cognitives.

En ce qui concerne **les apprentissages**, la seule association négative identifiée dans notre étude concerne la maîtrise de la chaîne numérique verbale chez les garçons exposés précocement aux PCBs. À ce jour, aucune étude antérieure n'a mis en évidence de différences entre les sexes dans la relation entre les concentrations maternelles de PCBs ou de PFASs et les acquisitions dans le domaine de la cognition numérique (414,480). L'impact spécifique d'une exposition prénatale aux PE sur les compétences numériques demeure par ailleurs très peu documenté. Il convient néanmoins de rappeler que les habiletés numériques sont étroitement liées à d'autres fonctions cognitives telles que la conscience phonologique, la coordination motrice et la mémoire de travail (718), des domaines dans lesquels des altérations ont été observées chez les garçons de notre cohorte.

Ainsi, bien que des analyses supplémentaires soient nécessaires pour affiner la compréhension des effets différentiels des substances chimiques sur le développement psychomoteur et cognitif, nos données suggèrent une sensibilité accrue du cerveau masculin à l'exposition prénatale à des toxiques environnementaux. Cette tendance est d'ailleurs également rapportée dans la littérature, tant pour d'autres types de PEs (375,601) que pour certains métaux lourds (603,604). Le chapitre suivant propose plusieurs pistes explicatives susceptibles d'éclairer ces observations.

DES PROCESSUS PHYSIOPATHOLOGIES DIFFÉRENTS SELON LE SEXE

Par définition, les PEs interfèrent avec la signalisation hormonale, ce qui augmenterait le risque de TNDs chez l'enfant. **L'axe thyroïdien** constitue une cible centrale, en raison de son rôle fondamental dans la migration neuronale, la synaptogenèse et la myélinisation, en particulier durant la gestation et la petite enfance (734). Toutefois, d'autres axes hormonaux sont également concernés. De nombreux POPs, notamment les PFASs (374) et les PCBs (10), altèrent également **l'axe des stéroïdes sexuels**, qui joue un rôle crucial dans l'organisation des circuits neuronaux à l'origine de la différenciation sexuelle du cerveau. De nombreux neurones expriment des récepteurs aux hormones stéroïdiennes à différents stades du développement, les rendant particulièrement vulnérables à une perturbation chimique (597). Ainsi, compte tenu des différences hormonales et métaboliques entre les filles et les garçons, les PEs susceptibles d'agir sur les circuits neuronaux sensibles aux stéroïdes sexuels pourraient entraîner des effets cognitifs différenciés selon le sexe (533,726). De plus, l'exposition chimique au cours de la gestation peut modifier de manière sexuellement dimorphique les taux d'hormones thyroïdiennes et sexuelles chez le fœtus (322,614,640,735). Les différences d'interférence avec l'expression des gènes, notamment ceux codant pour les récepteurs hormonaux, pourraient également expliquer les effets spécifiques liés au sexe (643).

Outre leurs effets sur les axes hormonaux, les PEs peuvent impacter différemment les filles et garçons à d'autres niveaux (Figure 22). Tout d'abord, les **modes d'exposition** peuvent différer selon le sexe en raison de facteurs comportementaux, sociaux ou biologiques (736). *In utero*, le transfert placentaire de certains contaminants semble plus élevé chez les fœtus mâles (611,737) et, une fois absorbés, la distribution et le **métabolisme** des substances toxiques diffèrent également selon le sexe. Les femmes, ayant une masse grasse proportionnellement plus importante (738), peuvent être plus exposées aux composés lipophiles comme le 4,4'-DDE ou les PCBs, qui s'accumulent dans les tissus adipeux (739). À l'inverse, les PFASs tendent à être retenus plus longtemps chez les hommes en raison d'une clairance réduite et de l'absence de pertes sanguines régulières (333). Cependant, ces deux différences ne sont présentes qu'après la puberté.

Différents **facteurs de vulnérabilité** ont été proposés pour expliquer l'atteinte prédominante du cerveau masculin. Un premier facteur concerne la différence observée dans le rythme de maturation cérébrale. Le système nerveux des fœtus mâles se développe en effet plus lentement que celui des fœtus femelles, laissant potentiellement une fenêtre temporelle plus étendue durant laquelle le cerveau masculin est plus exposé aux agressions environnementales (740). Une seconde hypothèse est apportée par la théorie évolutive de la vulnérabilité liée à la sélection sexuelle (741). Selon ce principe, les traits cognitifs plus élaborés, et donc soutenus par des circuits cérébraux fortement consommateurs d'énergie, sont plus sensibles aux stress oxydatifs et aux perturbations métaboliques. Etant donné que les cerveaux masculins présentent en moyenne des volumes et des densités tissulaires plus importants dans plusieurs régions cérébrales, ils sont donc plus vulnérables à une exposition toxique (742).

Des différences de **transmission épigénétique** entre les sexes ont également été proposées pour expliquer cette vulnérabilité différentielle (743). Bien que les mécanismes épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN, puissent être modulés tout au long de la vie, la période prénatale est particulièrement sensible à ces modifications (729). Certaines études ont montré que les PFASs peuvent influencer différemment la méthylation de l'ADN chez les filles et les garçons. Par exemple, dans une cohorte des îles Féroé, l'exposition prénatale au PFOS a été associée à des modifications de la méthylation uniquement chez les garçons, perturbant l'expression de gènes liés au développement du SNC (587).

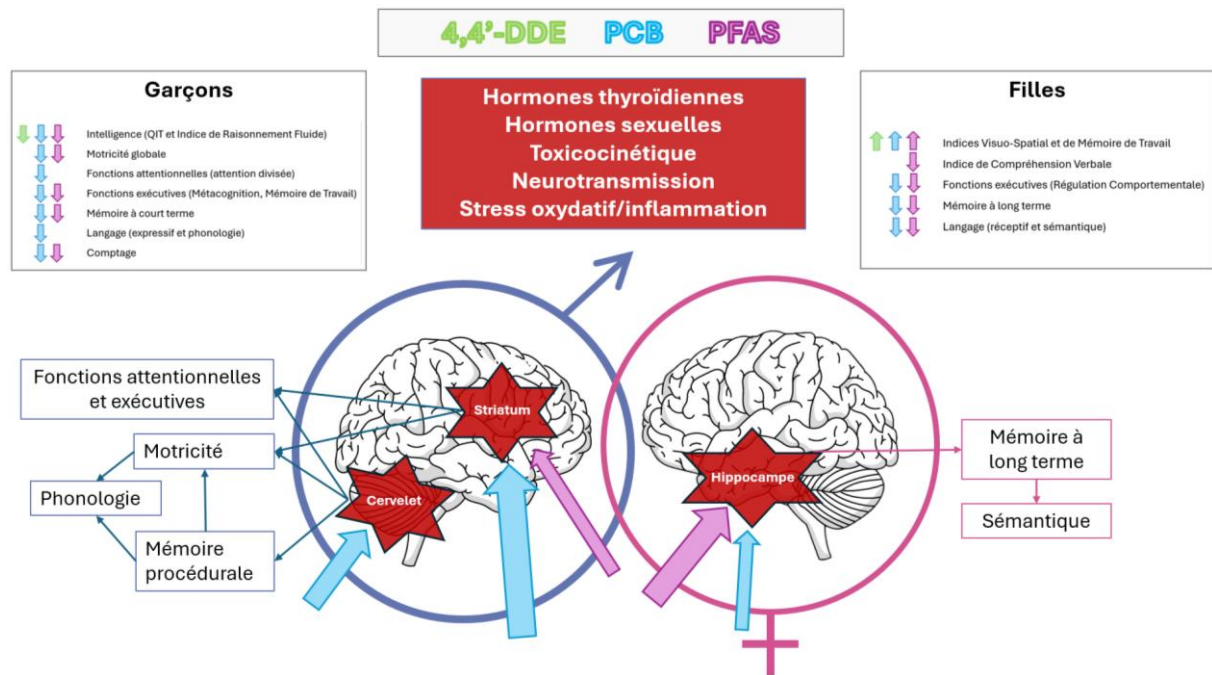
Des différences dans le **stress oxydatif et la réponse inflammatoire** ont également été documentées. Les hormones sexuelles féminines telles que l'œstradiol et la progestérone ont des effets neuroprotecteurs pendant le développement cérébral (235–237). Elles favorisent notamment la plasticité synaptique, la croissance axonale, la remyélinisation, et contribuent à réduire le stress oxydatif et l'inflammation. En revanche, les garçons, qui expriment généralement moins de ERs dans leur système nerveux central (736), présentent une capacité moindre à compenser ces effets délétères. Ils ont également des niveaux plus faibles de glutathion et d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase et la glutathione peroxydase, les rendant plus vulnérables aux effets toxiques des PE (744). L'activité de divers cytochromes P-450 (CYP450), une classe d'enzymes impliquées dans le métabolisme des substances chimiques toxiques, est également réduite chez les garçons (745). Enfin, il a également été démontré que la testostérone intracérébrale pouvait accentuer la toxicité et la réponse inflammatoire induites par certaines substances (533).

Certains PEs peuvent avoir une **action directe sur des neurones ou structures cérébrales** spécifiques. Par exemple, l'étude de Nguon K. et al. a révélé qu'un mélange de PCBs peut réduire la masse cérébelleuse de façon plus marquée chez les rats mâles nouveau-nés que chez les femelles (641). Le cervelet, qui joue un rôle essentiel dans le contrôle moteur, les apprentissages et la cognition (notamment les fonctions attentionnelles), connaît un développement prolongé depuis la période embryonnaire jusqu'aux premières années de vie, ce qui en fait une cible particulièrement vulnérable aux expositions environnementales (642). Par ailleurs, l'exposition aux PFASs pendant cette période a été associée à une diminution de l'expression de la tyrosine hydroxylase, une enzyme clé dans la synthèse de la dopamine, chez les souris mâles mais pas chez les femelles (746). De plus, l'exposition périnatale aux androgènes, notamment à la testostérone, module les circuits dopaminergiques striaux, exposant davantage les garçons à un risque de troubles de l'attention. Toute exposition toxique complémentaire pourrait ainsi exacerber cette susceptibilité (87,90).

Enfin, **d'autres facteurs** peuvent en partie expliquer la différence de susceptibilité retrouvée entre les filles et les garçons. Un nombre croissant de recherches suggèrent que le placenta féminin pourrait exercer un effet protecteur face aux perturbations environnementales maternelles (737). Les différences entre sexes en matière de métabolisme, d'immunité et de croissance fœtale pourraient également contribuer à une organisation cérébrale distincte, et donc à une susceptibilité différenciée vis-à-vis des expositions toxiques prénatales (322,747).

Reconnaissant les différences biologiques inhérentes entre les sexes, l'Institute of Medicine des États-Unis a publié en 2001 un rapport majeur soulignant que le sexe constitue une variable essentielle devant être intégrée à tous les niveaux de la recherche fondamentale et clinique (748). Malgré cette reconnaissance, jusqu'en 2005, le sexe était le plus souvent considéré comme un simple facteur de confusion dans les études de neurotoxicologie, et rares étaient les travaux s'intéressant spécifiquement aux effets différenciés selon le sexe. Ce n'est qu'en 2005 que le Groupe scientifique sur les méthodologies d'évaluation de la sécurité des produits chimiques a étendu les recommandations au champ de la toxicologie (375), en insistant sur la nécessité d'intégrer systématiquement la variable "sexe" dans la conception expérimentale ainsi que dans l'analyse des résultats des études toxicologiques futures.

Figure 22: Hypothèses physiopathologiques concernant les effets différenciés des PE étudiés sur le développement psychomoteur et cognitif selon le sexe



CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES

EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

LE DOSAGE DES POLLUANTS DANS LE SANG DE CORDON EST-IL REPRÉSENTATIF DE L'EXPOSITION PRÉNATALE ?

Dans cette étude, l'exposition prénatale aux POPs a été évaluée à partir de prélèvements de sang de cordon réalisés à la naissance. En raison de leur longue demi-vie, ces composés peuvent être quantifiés de manière ponctuelle pour refléter de façon fiable une exposition chronique (518). Par ailleurs, le dosage dans le sang de cordon permet de cibler les substances effectivement passées à travers la barrière placentaire, ce qui confère à cette matrice un intérêt particulier. Ce prélèvement, qui ne présente pas de caractère invasif, est ainsi couramment utilisé dans les recherches portant sur les effets des expositions prénatales sur la santé, notamment en lien avec le développement neurocognitif (749).

Pour la majorité des classes chimiques, les concentrations mesurées dans le sang de cordon s'avèrent inférieures, voire parfois comparables, à celles observées dans le sang maternel (Tableau 23). Les coefficients de partage entre sang maternel et sang fœtal indiquent un transfert préférentiel vers le sang fœtal pour les POPs de masse moléculaire plus faible et plus lipophiles, contrairement à ceux de masse moléculaire élevée (750). De nombreux facteurs maternels ou fœtaux peuvent moduler ce transfert, parmi lesquels figurent la consommation d'alcool ou de tabac, les infections, le diabète, la parité, le poids de naissance, le poids et l'âge maternels ainsi que le taux de lipides circulants (751). Il est également reconnu que les niveaux de certains contaminants ainsi que leur taux de transfert évoluent au cours de la grossesse.

Plus spécifiquement, le rapport de transfert cordon/sang maternel est estimé à 0.8 pour le 4,4'-DDE (296). Les corrélations entre les concentrations mesurées dans le sang maternel au premier trimestre et celles du sang de cordon dépassent 0,7 (752) (753). Pendant la grossesse, les concentrations en g/L de 4,4'-DDE augmentent de 10 à 28 % entre le premier et le troisième trimestre, probablement en lien avec une hausse des lipides sériques (+53 %). En revanche, une diminution de 16 à 28 % des concentrations rapportées au gramme de lipides a été observée sur la même période (753).

Concernant les PCBs, le taux de transfert du sang maternel vers le sang de cordon est de l'ordre de 64 % et varie grandement en fonction des congénères : ceux de faible masse moléculaire franchissent plus aisément la barrière placentaire (309,310). Des corrélations similaires entre sang maternel au premier trimestre et sang de cordon ont été retrouvées ($r > 0,7$), attestant que le taux de transfert transplacentaire reste globalement stable durant la grossesse (752,753). Enfin, une étude a mis en évidence des variations des concentrations moyennes de plusieurs PCBs avec une tendance à l'augmentation au fil de la grossesse : entre le 1er et le 3e trimestre, une augmentation de 20 à 33 % en poids total (soit 3 à 7 % en g/g lipides) a été enregistrée (753).

Pour les PFASs, les coefficients de corrélation entre les niveaux dans le sang maternel prélevé en fin de grossesse et le sang de cordon restent indicatifs d'un transfert significatif ($\approx 60\%$) (310,754). Le passage transplacentaire varie selon le type de PFAS et la longueur de leur chaîne carbonée, en lien avec leurs affinités différentielles aux protéines de transport sériques (754,755). Les composés sulfonates, tels que le PFOS et le PFHxS, présentent des taux de transfert plus faibles que les composés carboxylates (754). Malgré une baisse progressive des concentrations de PFASs dans le sang maternel au cours de la grossesse (462), les corrélations entre les niveaux mesurés à 16 semaines de gestation, à l'accouchement, et dans le sang de cordon restent élevées ($\geq 0,8$) (756).

Tableau 23: Taux de transfert moyen du sang maternel vers le sang de cordon des différents PEs étudiés

POPs	Taux de transfert moyen	Références
4,4'-DDE	76.4 %	(296)
PCB-138	66.9 %	(309)
PCB-153	66.9 %	(309)
PCB-180	56.9 %	(309)
PFHxS	52.19 %	(322)
PFOA	75.3 %	(322)
PFNA	51.25 %	(322)
PFOS	34.9 %	(322)

Ces éléments suggèrent que les mesures dans le sang de cordon constituent une estimation pertinente de l'exposition *in utero* sur l'ensemble de la grossesse, bien que reflétant davantage les niveaux de fin du troisième trimestre. Il est reconnu que l'exposition aux POPs peut perturber la fonction thyroïdienne maternelle, essentielle au développement neurologique du fœtus. La mesure des concentrations en début de grossesse aurait permis de mieux

appréhender ces effets indirects, notamment via des mécanismes de médiation hormonale (757). Par ailleurs, de fortes corrélations ont été rapportées entre les concentrations de polluants mesurées dans le sang maternel, le sang de cordon et le tissu placentaire (758,759). Le placenta pourrait dès lors représenter une alternative non invasive pour la biosurveillance prénatale de multiples POPs (750), bien que la variabilité des mécanismes de rétention selon les propriétés physico-chimiques des substances rende l'estimation de l'exposition fœtale parfois complexe. Enfin, il convient de souligner que l'exposition aux polluants environnementaux se poursuit au-delà de la période prénatale, et peut même s'intensifier au cours de l'enfance (760). Bien que l'organogenèse soit achevée à la naissance, le développement cérébral se prolonge au moins jusqu'à la fin de l'adolescence, rendant le cerveau particulièrement vulnérable aux agressions environnementales, en particulier chez les jeunes enfants. La mesure des concentrations de POPs dans le sang au cours de l'enfance ou de l'adolescence représenterait une approche pertinente pour évaluer l'évolution de l'exposition postnatale. Toutefois, cette méthode implique un prélèvement sanguin, procédure parfois difficilement acceptée par l'enfant et son entourage.

TRAITEMENT DES VALEURS SOUS LA LIMITE DE DÉTECTION

Comme cela est fréquemment observé en expologie et en épidémiologie environnementale, une part des données d'exposition demeure indéterminée, en raison de concentrations inférieures à la limite de quantification (LOQ) définie lors de la validation analytique. Dans notre étude, cette limite correspond à la plus faible concentration mesurable avec une incertitude maximale inférieure à 40 % (761). Au sein de notre cohorte, la proportion de PEs détectés au-delà de leur LOQ varie fortement, allant de 0,0 % pour l'hexachlorobenzène et le trans-Nonachlor à 94,3 % pour le PFOA (548). Un seuil de détection a été défini, conditionnant la sélection des PEs inclus dans les analyses statistiques. Ce seuil varie selon les études, certains travaux retenant un critère aussi bas que 20 % (575,762), voire 10 % (761). Dans notre première publication, nous avons adopté une approche similaire en retenant les PEs dont le taux de détection était supérieur ou égal à 20 %, conformément à plusieurs références méthodologiques (548,575,762). Cependant, dans les analyses ultérieures, en raison de la taille restreinte de notre échantillon, nous avons opté pour un seuil plus strict, en incluant uniquement les PEs détectés chez plus de 50 % des participants, conformément aux recommandations de van den Dries M. (620). Ainsi, des composés tels que le 4,4'-DDE et le PCB-118, initialement intégrés, ont été exclus des analyses suivantes.

L'exclusion des sujets pour lesquels les données d'exposition sont manquantes, notamment en raison de concentrations inférieures à la LOQ, entraînerait une perte significative de puissance statistique, particulièrement dans les échantillons de petite taille. Pour pallier cette limitation, plusieurs stratégies d'imputation des données manquantes non ignorables ont été développées. Une première approche repose sur la substitution des valeurs non détectées par une valeur fixe (par exemple : 0,05 ; $LOQ/2$; $LOQ/\sqrt{2}$; $\sqrt{LOQ}$) ou aléatoire. Dans notre première étude, nous avons retenu une méthode basée sur une distribution triangulaire, générant une valeur aléatoire comprise entre zéro et la LOQ pour chaque donnée censurée (763). Toutefois, cette méthode présente un risque de biais, notamment lorsque la proportion de valeurs censurées dépasse 30 % ou lorsque la taille de l'échantillon est limitée (764,765). Dans ce contexte, d'autres méthodes ont été développées pour améliorer la robustesse des estimations. Celles-ci peuvent être classées en deux grandes catégories. La première regroupe les approches reposant sur la maximisation de la vraisemblance à partir de données incomplètes, incluant notamment l'estimation par maximum de vraisemblance, la méthode de Kaplan-Meier et la régression robuste sur les statistiques d'ordre (Robust Regression on Order Statistics), chacune étant applicable sous des conditions spécifiques (764,766). La seconde catégorie regroupe les méthodes d'imputation multiple, telles que proposées par Lubin J. et al. (621), largement utilisées en épidémiologie environnementale. Ce procédé consiste à générer plusieurs valeurs plausibles pour chaque donnée manquante, à partir des caractéristiques statistiques observées dans l'échantillon (variabilité, corrélations entre variables), produisant ainsi plusieurs jeux de données complets. Des analyses sont ensuite menées séparément sur chaque ensemble, avant d'agréger les résultats pour obtenir des estimations consolidées. Dans nos travaux, à partir de la deuxième étude, nous avons implémenté cette approche en utilisant les packages MIPCA et miWQS, permettant la génération de cinq jeux de données imputés ($K = 5$), intégrés respectivement aux modèles de PCA et WQS (622,623).

EN LIEN AVEC LA POPULATION

ETUDE DE COHORTE ET TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Aujourd'hui, on définit l'épidémiologie comme l'étude de la distribution des maladies et de leurs déterminants dans les populations humaines (767). Discipline scientifique fondamentale, l'épidémiologie a largement contribué à l'amélioration de la santé publique, notamment en permettant d'identifier, de cartographier et de contrôler les maladies émergentes. Les études épidémiologiques peuvent être expérimentales, lorsqu'elles impliquent une intervention, ou observationnelles. Parmi ces dernières, on distingue principalement les études descriptives, les études cas-témoins et les études de cohorte qui sont au cœur du présent travail. Les études de cohorte consistent à suivre, de manière longitudinale et individuelle, un groupe de sujets sur plusieurs années. Il convient de différencier les cohortes de patients atteints d'une pathologie spécifique des cohortes constituées en population générale, qui visent à identifier les causes des maladies, en particulier celles à déterminants multiples, qu'ils soient environnementaux et/ou génétiques. Ce type d'étude nécessite souvent d'inclure un large échantillon, suivi sur le long terme, et d'assurer une collecte prospective de données personnelles, sociales, professionnelles et environnementales, souvent complétée par des prélèvements biologiques conservés dans des biobanques.

Les études de cohorte offrent, sur le plan méthodologique, un cadre particulièrement adapté à l'analyse des relations causales entre expositions environnementales et états de santé, puisqu'elles permettent de prendre en compte les variations temporelles et les interactions complexes entre facteurs. Toutefois, leur mise en œuvre s'accompagne de plusieurs défis méthodologiques et logistiques.

Pour évaluer de manière fiable l'association entre une exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie ou d'un trouble, il est indispensable de disposer d'un effectif suffisant pour garantir **une puissance statistique** adéquate. La taille de l'échantillon nécessaire dépend principalement de trois paramètres : l'incidence de la pathologie dans la population non exposée, la force de l'association présumée (généralement exprimée par le risque relatif), et la fréquence du facteur de risque dans la population étudiée. De manière générale, plus l'événement étudié est rare, qu'il s'agisse de la maladie ou de l'exposition, plus il est nécessaire d'inclure un grand nombre de participants pour pouvoir détecter une association significative avec un niveau de confiance donné. Une taille d'échantillon insuffisante expose ainsi à un risque accru d'erreur de type II, c'est-à-dire à la non-identification d'un lien réel entre

exposition et effet, faute de puissance statistique. Dans notre étude, l'ensemble de la population est exposé à des concentrations faibles et relativement homogènes de PEs. Par ailleurs, il ne s'agit pas d'évaluer la survenue d'une pathologie mais des performances psychomotrices et cognitives, qui, pour la majorité des enfants, se situent dans la norme pour l'âge. Dans ce contexte, la taille limitée de notre échantillon constitue une contrainte majeure. Ce travail doit donc être considéré comme une étude exploratoire. Des analyses à visée confirmatoire nécessiteraient la constitution d'un échantillon beaucoup plus large pour valider les effets d'exposition avec un niveau de preuve suffisant.

Par ailleurs, le suivi longitudinal d'une cohorte soulève des problèmes supplémentaires liés aux **données manquantes ou à la répétition des mesures** sur les mêmes sujets au cours du temps, complexifiant les analyses statistiques.

Enfin, une des sources majeures de biais dans les études épidémiologiques provient des **effets de sélection**. Ce biais survient lorsque la population incluse diffère de la population cible en raison de processus liés au recrutement ou au maintien des participants dans l'étude. La participation reposant généralement sur le volontariat, il existe un risque d'attrition progressive : au fil du temps, les sujets restant dans l'étude tendent à devenir plus homogènes et à présenter des caractéristiques spécifiques (768). Si la représentativité n'est pas indispensable pour établir des associations causales, elle limite néanmoins la portée des conclusions à des populations similaires et restreint ainsi la généralisation des résultats obtenus. Il existe toutefois des méthodes statistiques de pondération, relevant des techniques de redressement, qui consistent à attribuer un coefficient (poids) à chaque observation d'un échantillon afin de corriger les déséquilibres entre celui-ci et la population cible, de manière à ce que les résultats reflètent plus fidèlement la structure de cette dernière (769). Dans notre cohorte, une comparaison entre la population initialement incluse ($N = 214$) et celle de l'échantillon testé ($N \approx 66$) montre que les caractéristiques sont globalement comparables, à l'exception des niveaux d'exposition : les enfants testés présentent des concentrations plus élevées de 4,4'-DDE et de PCB-138. Ces deux PEs ont d'ailleurs été exclus des analyses ultérieures en raison de leur faible taux de détection (Tableau 24).

Tableau 24: Comparaison des données anamnestiques et toxicologiques issues de la population initiale (N= 214) et de l'échantillon étudié (N = 66).

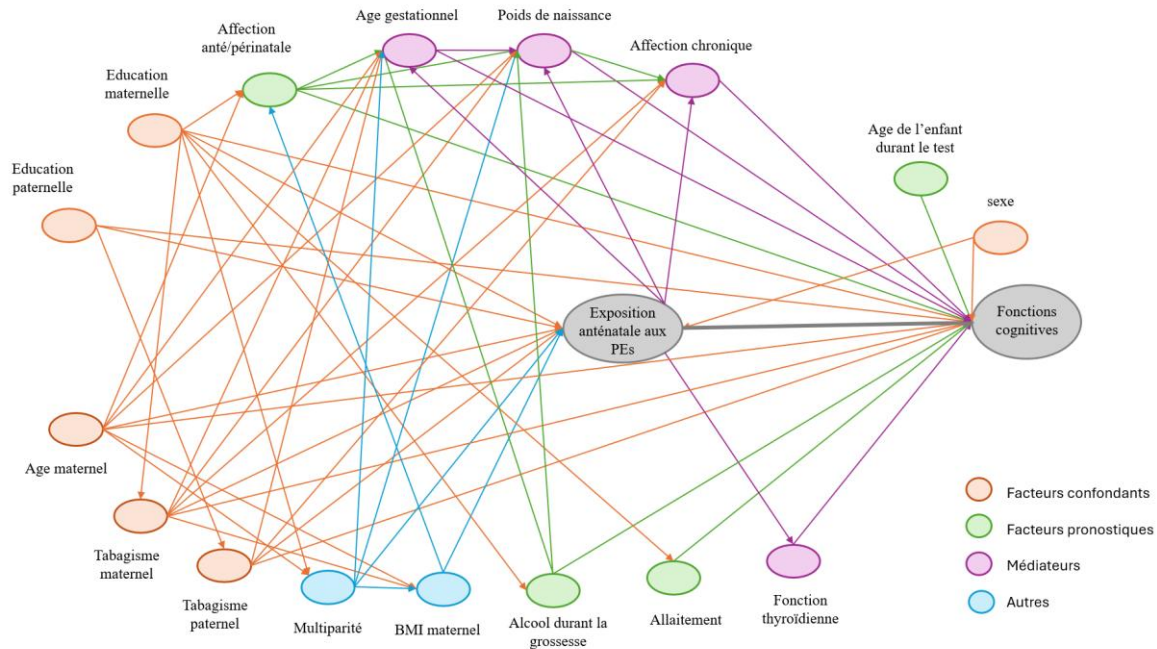
Variable	Total population				Selected population				t-test
	N	N (%)	Mean	SD	N	N (%)	Mean	SD	p
Sex (male)	214	113 (53)			66	35 (53)			0.61
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	209		24.16	5.06	66		23.67	4.51	0.14
Maternal age at delivery (years)	214		29	5	66		30	5	0.13
Parity (multiparous)	214	115 (54)			66	33 (50)			0.44
Gestational age (days)	214		277	8.38	66		276	9	0.98
Birth weight (kg)	214		3.30	0.45	66		3.31	0.50	0.54
TSH (mUI/L)	214		7.29	3.99	66		5.32	3.19	0.82
Alcohol during pregnancy	68	5 (7)			66	5 (8)			
Breast feeding	68	55 (81)			66	53 (80)			0.96
Smoking parents									
Smoking father	68	13 (19)			66	12 (18)			0.82
Smoking mother	214	46 (21)			66	13 (20)			0.84
Parental educational level									
Mother	68	49 (72)			66	44 (67)			0.38
Father	68	41 (60)			66	38 (58)			0.27
<i>Pesticides</i>									
4,4'-DDE (ng/mL)	191		0.22	0.25	66		0.34	0.22	< 0.01
<i>PCBs</i>									
PCB-138 (ng/mL)	191		0.07	0.09	66		0.11	0.10	< 0.01
PCB-153 (ng/mL)	191		0.06	0.03	66		0.07	0.03	0.29
PCB-180 (ng/mL)	191		0.05	0.02	66		0.06	0.03	0.08
<i>PFASs</i>									
PFHxS (ng/mL)	193		0.18	0.13	66		0.20	0.15	0.99
PFOA (ng/mL)	193		0.80	0.52	66		0.79	0.48	0.40
PFNA (ng/mL)	193		0.18	0.12	66		0.18	0.12	0.99
PFOS (ng/mL)	193		0.88	0.79	66		1.07	1.20	0.60

Malgré ces limites, les études de cohorte se sont multipliées dans le monde au cours des deux dernières décennies. Certaines, comme la cohorte norvégienne MoBa, incluent plusieurs centaines de milliers de participants. Toutefois, la plupart des cohortes restent d'une taille plus modeste en raison de contraintes financières, logistiques et organisationnelles. Le coût de ces études est élevé, notamment parce qu'elles reposent sur la collecte d'informations directement auprès des participants par divers moyens : entretiens, questionnaires auto-administrés, examens médicaux, ou encore prélèvements biologiques. À cela s'ajoute la nécessité d'une implication à long terme des équipes de recherche, dont la pérennité institutionnelle et financière n'est pas toujours garantie.

SÉLECTION DES COVARIABLES

Le contrôle des covariables constitue l'un des enjeux méthodologiques majeurs en épidémiologie, en particulier lorsqu'il s'agit de limiter les biais de confusion dans l'estimation des effets causaux. Au cours des différentes études menées dans le cadre de cette thèse, la stratégie de sélection des covariables a progressivement évolué. À partir de la seconde étude, l'utilisation de graphes acycliques orientés (Directed Acyclic Graphs) a été introduite afin d'explorer les chemins causaux potentiels entre les variables et d'identifier les facteurs de confusion pertinents (626,770). Ces graphes, qui modélisent les relations causales entre les variables, sont aujourd'hui largement reconnus comme des outils efficaces pour guider la sélection des covariables à conditionner, dans le but de limiter les biais d'estimation liés à la confusion (626). Dans ce cadre conceptuel, une distinction essentielle est établie entre facteurs confondants, facteurs pronostiques et médiateurs (Figure 23). Les **facteurs confondants** sont définis comme des variables associées à la fois à l'exposition étudiée (ici, l'exposition aux PEs) et à l'issue de santé (le développement psychomoteur et cognitif), et doivent être prises en compte dans les analyses causales. Dans notre étude, il s'agit du niveau d'éducation et du tabagisme parental, de l'âge maternel ainsi que du sexe de l'enfant. Les **facteurs pronostiques**, en revanche, influencent uniquement l'issue sans être associés à l'exposition ; leur inclusion dans les modèles peut s'avérer non nécessaire, voire contre-productive, selon le cadre causal sous-jacent. Toutefois, dans nos analyses, il a été décidé d'inclure la consommation d'alcool durant la grossesse, la durée de l'allaitement et l'âge de l'enfant au moment du test, compte tenu de leur influence significative sur le développement cognitif et psychomoteur de l'enfant. Les **médiateurs**, tels que l'âge gestationnel, le poids de naissance et la concentration de TSH en période néonatale, se situent sur le chemin causal direct entre l'exposition et l'issue. Contrairement aux facteurs de confusion, dont l'ajustement vise à réduire les biais, l'ajustement sur un médiateur peut fausser l'estimation de l'effet causal total, dans la mesure où il correspond à une étape du mécanisme causal plutôt qu'à une cause commune. Néanmoins, dans le cadre de notre réflexion méthodologique, certaines variables influençant l'exposition, telles que la multiparité et l'indice de masse corporelle maternel, ainsi que certains médiateurs, ont été retenus a priori comme covariables sur la base de la littérature existante (450,507). Il convient également de noter que certaines variables, telles que les antécédents de pathologies périnatales ou anténatales, ainsi que la présence d'affections chroniques, n'ont pas été incluses dans les modèles analytiques car elles constituaient des critères d'exclusion dans notre protocole d'étude.

Figure 23: Graphe acyclique orienté permettant de modéliser les relations entre une exposition (à une mixture de PEs) et un résultats (le développement des fonctions cognitives), en prenant en considération l'effet de différentes variables. Les flèches indiquent le sens des relations causales.



Dans un second temps, une analyse empirique a été menée afin d'évaluer l'association entre chaque covariable candidate et les variables de résultat. Pour ce faire, des tests de Student ont été utilisés pour comparer les groupes dans le cas des variables binaires, tandis que des modèles de régression univariée ont permis d'examiner l'effet des variables continues sur les issues neurodéveloppementales. La sélection des covariables en épidémiologie est cependant l'objet d'un débat méthodologique persistant, notamment en ce qui concerne l'usage des seuils de significativité dans les modèles multivariés. Dans nos premiers travaux, nous avons retenu une stratégie fondée sur le test de signification statistique, incluant les variables dont le coefficient était significativement différent de zéro à un seuil classique de $p < 0,05$. Toutefois, cette approche présente des limitations importantes, en particulier dans le contexte d'échantillons de taille restreinte, comme c'est le cas dans notre étude. Plusieurs auteurs recommandent, dans ce contexte, d'adopter des seuils de significativité plus souples pour limiter les erreurs de type II et ne pas écarter prématurément des variables potentiellement confondantes (627). Ainsi, à partir du deuxième article nous avons élargi notre critère de sélection en adoptant un seuil de $p < 0,20$.

Bien que la méthodologie concernant la sélection des covariables ait évolué au fil des différents articles publiés, des améliorations méthodologiques restent possibles. En particulier, une analyse de sensibilité aurait pu être menée afin d'évaluer le rôle des médiateurs et de tester la robustesse des résultats face à la présence de variables non observées (771). Par ailleurs, des outils d'évaluation plus globaux de l'environnement familial, tels que l'échelle HOME (Home Observation for Measurement of the Environment), auraient pu être mobilisés pour caractériser les déterminants cognitifs liés au cadre de vie. Bien que cette échelle soit fréquemment utilisée dans des études longitudinales en population pédiatrique, elle présente plusieurs limites méthodologiques. En particulier, le calcul d'un score global peut occulter des disparités significatives entre les différents domaines évalués, réduisant ainsi la sensibilité de l'outil à certaines variations environnementales spécifiques (772,773). Enfin, de nombreux travaux se sont intéressés à l'effet d'une exposition précoce à différents perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne, en analysant les concentrations sanguines de TSH, de T4 et de T3 (totales ou libres), ainsi que d'iode chez l'enfant (719). Bien que les effets antithyroïdiens de ces mélanges puissent, en partie, entraver le développement neurologique, leur analyse détaillée dépasse le cadre du présent travail dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact de ces mélanges sur le développement des fonctions psychomotrices et cognitives. Par ailleurs, étant donné que ces hormones sont considérées comme des médiateurs dans le graphe acyclique orienté, leur prise en compte dans les analyses statistiques doit rester prudente.

MESURE DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES ET COGNITIVES

Historiquement, après les premières études menées sur des patients présentant des troubles neurologiques, de nombreux travaux ont été réalisés chez des sujets sains, notamment en population pédiatrique, aboutissant à la création d'épreuves dites *standardisées*, régulièrement actualisées et détaillées (774). Les résultats obtenus à partir de la population générale permettent d'établir des normes de référence en dessous desquelles un score peut être considéré comme pathologique. Toutefois, l'interprétation de ces résultats doit tenir compte de nombreux facteurs : phénomènes de compensation, hétérogénéité des tâches cognitives et des stratégies mobilisées, spécificité des processus cognitifs engagés dans une tâche donnée, caractéristiques psychométriques des outils utilisés, etc. De plus, du fait de facteurs neurobiologiques, psychologiques, sociaux et culturels, une grande variabilité des

performances cognitives existe naturellement entre enfants d'un même âge. Dans ce contexte, il est essentiel de faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats.

Dans notre cohorte, les différentes évaluations ont été réalisées à l'aide de nombreux tests et questionnaires psychométriques validés. Les résultats présentés ici ne concernent pas des troubles diagnostiqués, comme le TDAH, mais portent sur des compétences psychomotrices et cognitives. Cette approche permet de mettre en évidence des effets subtils et subcliniques d'une exposition à des contaminants environnementaux. Comparativement aux questionnaires d'(auto-)évaluation, les tests psychométriques présentent l'avantage d'être plus objectifs, car fondés sur des données observables, non biaisés par la perception subjective, et donc moins susceptibles de générer des erreurs de mesure ou de classification. Par ailleurs, le nombre d'examineurs ayant administré les tests a été limité afin de réduire les biais liés à l'intervenant.

Afin de mieux appréhender l'effet d'une exposition sur le développement cérébral et de mieux comprendre les voies neurologiques impliquées, il nous a paru essentiel d'étudier les différentes fonctions cognitives à la fois de manière globale et détaillée. Ainsi, les fonctions psychomotrices et cognitives ont été évaluées à l'aide d'outils permettant, dans la mesure du possible, d'obtenir à la fois un score global reflétant la performance générale et des scores issus de sous-tests, afin d'identifier plus finement les composantes susceptibles d'être altérées. Si cette approche s'est avérée pertinente pour l'évaluation des fonctions intellectuelles, neuromotrices, exécutives et langagières, elle s'est révélée peu adaptée aux fonctions attentionnelles. En effet, la construction d'un indice de performance globale, selon les méthodes proposées par Chignell M. et al. (775) ou Vandierendonck A. (776), n'apportait pas de plus-value à l'analyse des résultats, demeurait peu interprétable sur le plan clinique et ne permettait pas d'enrichir la discussion dans la mesure où ces indices ne sont pas utilisés dans la littérature relative aux PEs étudiés.

Depuis le début des années 2000, de nombreuses cohortes parents-enfants ont été constituées afin d'étudier les effets des expositions prénatales et précoces sur la santé, dans le cadre de l'hypothèse DOHaD. Toutefois, dans la littérature consacrée au neurodéveloppement, les domaines cognitifs sont souvent évalués à l'aide de méthodologies hétérogènes, ce qui complique les comparaisons directes entre études. De plus, peu de travaux ont recours à des outils spécifiquement conçus pour mesurer la fonction cognitive ciblée (160). Par ailleurs, un grand nombre de tests utilisés sont multidéterminés, et leurs résultats ne sont pas systématiquement interprétés en tenant compte des différents processus cognitifs sous-jacents.

Un biais de publication demeure également possible, les études rapportant des effets défavorables ayant plus de chances d'être publiées que celles concluant à l'absence d'effets. Enfin, il conviendra de déterminer dans quelle mesure une tâche neuropsychologique donnée reflète effectivement les fonctions cognitives mobilisées dans la vie quotidienne.

Il est crucial d'identifier les mécanismes cognitifs spécifiquement altérés afin de mieux comprendre l'impact d'une exposition à un mélange de PEs sur le développement psychomoteur et cognitif. Pour ce faire, le recours à des épreuves issues de paradigmes expérimentaux, ancrées dans des cadres théoriques robustes, est essentiel. Idéalement, ces tests devraient être appliqués dans plusieurs cohortes distinctes et répétés à différents âges, afin de permettre des analyses longitudinales fines. Dans ce contexte, le suivi de larges cohortes mère-enfant offre une opportunité unique pour décrire l'évolution des effets d'atteintes neurotoxiques précoces ainsi que les facteurs susceptibles de moduler ces effets (777). Cette approche est d'autant plus pertinente que certaines conséquences des expositions prénatales aux PEs peuvent se manifester de façon différée, parfois seulement à l'âge adulte (778).

EN LIEN AVEC L'ÉVALUATION STATISTIQUE

APPROCHES MONO-POLLUANTS, MULTI-POLLUANTS ET DES MÉLANGES

La majorité des études examinant les associations entre expositions prénatales et le neurodéveloppement s'est initialement concentrée sur des polluants considérés individuellement ou par groupe homogène. Depuis une quinzaine d'années, les approches multipolluants, puis celles axées sur les mélanges, ont connu un essor important dans la littérature, accompagnées de nouveaux défis méthodologiques, en particulier sur le plan statistique. Les analyses de mélanges chimiques doivent, en effet, répondre à plusieurs exigences fondamentales : estimer l'effet propre de chaque polluant tout en tenant compte de la présence des autres, évaluer la contribution relative de chaque substance au mélange global, modéliser des relations potentiellement non linéaires, identifier d'éventuelles interactions entre les composés, et enfin, quantifier l'effet global du mélange sur la santé.

Peu de méthodes statistiques classiques disponibles dans les logiciels standards permettent de traiter simultanément l'ensemble de ces dimensions. En particulier, en raison du risque élevé de colinéarité entre les expositions, les modèles linéaires généralisés (GLM) et les méthodes de partitionnement usuelles comme la classification ascendante hiérarchique (CAH) ou les algorithmes de type K-means sont peu recommandés. Les approches adaptées disponibles peuvent être regroupées en deux grandes familles, selon la stratégie poursuivie : les méthodes de réduction de la dimensionnalité et les méthodes fondées sur la sélection de variables (572,779,780). Les méthodes de réduction de la dimensionnalité visent à conserver l'essentiel de l'information contenue dans des jeux de données complexes tout en réduisant le nombre de variables explicatives, ce qui améliore leur caractère généralisable et la robustesse des modèles. Parmi elles, l'ACP constitue une technique fréquemment utilisée. Elle permet de transformer un ensemble de variables corrélées en un nombre restreint de composantes principales (CPs) non corrélées, capturant la majeure partie de la variance totale des données (781). Ces CPs sont ensuite utilisées comme nouvelles variables dans les modèles. Toutefois, leur interprétation biologique peut parfois s'avérer difficile. D'autres méthodes relevant de la même catégorie incluent l'analyse discriminante linéaire (LDA), l'algorithme t-SNE (t-distributed stochastic neighbor embedding), ou encore la régression par moindres carrés partiels (PLS). Les méthodes avec sélection de variables cherchent quant à elles à identifier les variables les plus pertinentes parmi un ensemble de prédicteurs, afin de modéliser ou prédire une variable cible. Parmi ces

méthodes, la WQS s'est révélée particulièrement adaptée aux mélanges environnementaux, comparativement à des techniques telles que LASSO ou Elastic Net. La WQS, couramment utilisée en épidémiologie environnementale, transforme les valeurs d'exposition en quantiles, puis les combine en un indice pondéré unidirectionnel. Cette approche permet d'atténuer la multicolinéarité, de limiter l'influence des valeurs extrêmes et de réduire la dimensionnalité du jeu de données. En outre, elle fournit une estimation synthétique de l'effet global du mélange et classe les polluants individuels selon leur contribution relative à cet effet. Enfin, la WQS s'est rendue plus robuste par l'utilisation de la « validation répétées » (Repeated holdout), une méthode combinant validation croisée et rééchantillonnage bootstrap (581). Cette dernière approche a été utilisée à partir du deuxième article pour valider la stabilité de nos résultats.

L'application conjointe de plusieurs méthodes complémentaires est de plus en plus recommandée pour garantir la validité des analyses sur les mélanges (782). Dans cette perspective, les approches ACP et WQS, deux méthodes fréquemment utilisées dans la littérature, adaptées et reposant sur des fondements analytiques distincts mais complémentaires, ont été conjointement mobilisées dans le cadre de cette thèse. Néanmoins, une limite importante de ces approches réside dans le fait qu'elles reposent généralement sur des hypothèses paramétriques contraignantes concernant la forme de la relation exposition-réponse. Cette rigidité peut limiter leur capacité à refléter fidèlement la complexité des interactions entre covariables et les effets potentiellement non linéaires sur la santé. C'est dans ce contexte qu'a été développée la méthode Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR). Celle-ci permet une modélisation souple de la fonction d'exposition-réponse, y compris dans le cas de relations non linéaires et d'interactions complexes entre les polluants (783). En plus de fournir une estimation globale de l'effet du mélange, l'approche BKMR permet d'identifier les substances (ou groupes de substances) les plus contributrices aux effets observés, et de visualiser des interactions entre expositions. Bien que les résultats puissent devenir instables dans le cas de mélanges incluant un grand nombre de composés, cette approche apparaît prometteuse pour de futures analyses. Par ailleurs, de nouvelles approches, comme celle proposée par Oulhote Y. et al. (493), continuent sans cesse d'émerger et méritent d'être explorées dans le cadre de recherches ultérieures.

Les méthodes d'analyse de mélanges évoluent ainsi constamment, et des travaux méthodologiques restent nécessaires pour développer des outils adaptés aux problématiques environnementales actuelles. En particulier, il convient de définir des critères objectifs pour choisir la méthode la plus appropriée en fonction de la question de recherche, du type de

données et des objectifs d'inférence. En outre, aucune étude actuelle ne permet d'évaluer l'ensemble des substances chimiques auxquelles la population est exposée. À titre d'exemple, parmi les quelque 4 730 composés de la famille des PFASs, seuls le PFOA et le PFOS ont été suffisamment documentés à ce jour (518). Les études épidémiologiques sur les PEs ne peuvent pas non plus couvrir l'ensemble des effets sanitaires potentiels. Ainsi, des efforts continus sont nécessaires pour mieux comprendre les liens entre les expositions combinées aux PEs et les issues de santé, en s'appuyant sur des études épidémiologiques répétées, rigoureuses et de grande qualité. Enfin, une mesure agrégée ou globale de l'exposition aux PEs, bien qu'utile, ne permet pas à elle seule d'identifier les interactions spécifiques entre composés. Une compréhension plus fine des mécanismes toxicologiques impliqués, et de la manière dont les interactions entre PEs modulent les effets d'exposition, demeure essentielle pour mieux cerner les risques pour la santé humaine.

PERSPECTIVES

CONCEPT D'EXPOSOME

Bien que les facteurs génétiques jouent un rôle reconnu et non négligeable dans l'étiologie de nombreux troubles, l'implication de l'environnement ne saurait être ignoré. En complément des POPs examinés dans le cadre de cette recherche, plusieurs études de biomonitoring réalisées auprès de femmes enceintes et d'enfants ont mis en évidence une exposition simultanée à divers groupes de contaminants chimiques, tels que les pesticides organophosphorés, les bisphénols, les phtalates et les métaux lourds. La littérature scientifique souligne de manière croissante les effets neurotoxiques de ces composés, lesquels s'intègrent aux autres facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le développement neurologique et l'état de santé général de l'individu (493).

L'unicité de chaque individu réside tant dans son patrimoine génétique que dans son profil d'exposition environnementale, ce qui conditionne sa vulnérabilité face aux substances toxiques. À titre illustratif, une carence, même modérée, en iode peut potentialiser les effets délétères des PE sur la fonction thyroïdienne, avec des répercussions significatives sur le développement neurocognitif et la santé globale (9). Dans une perspective intégrative, le concept d'**exposome**, proposé en 2005 par Wild C.P., vise à appréhender l'ensemble des expositions auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie. Ce concept englobe les facteurs chimiques, biologiques, physiques, psychosociaux, comportementaux, nutritionnels et infectieux, ainsi que leurs interactions complexes et leur influence sur la santé (784). Selon la structuration proposée par Santos S. et al. (785) et Siroux V. et al. (786), l'exposome se décline en trois composantes interconnectées : l'exposome externe général, l'exposome externe spécifique et l'exposome interne. L'exposome externe général inclut les facteurs tels que le climat, l'environnement socio-spatial (urbain/rural), et les déterminants sociaux, généralement évalués à l'échelle populationnelle à l'aide d'indicateurs agrégés ou de méthodes de géolocalisation. L'exposome externe spécifique est relatif aux expositions individuelles à des agents environnementaux (notamment les polluants) et est modulé par le mode de vie, les comportements et les habitudes alimentaires, et mesurées à l'aide d'outils tels que les questionnaires ou les dosages biologiques. L'exposome interne, quant à lui, regroupe les mécanismes biologiques endogènes, notamment les processus inflammatoires, métaboliques ou hormonaux, accessibles par des approches moléculaires omiques. Il est désormais bien établi que l'exposome constitue un déterminant majeur de l'incidence des maladies chroniques,

façonnant des profils individuels de risque morbide et de mortalité indépendamment de la susceptibilité génétique polygénique (787).

L'étude de l'exposome requiert le recours à des approches multi- et transdisciplinaires, impliquant des domaines tels que la toxicologie, l'épidémiologie, l'expologie, la biologie moléculaire, la chimie analytique, l'infectiologie, la bio-informatique, la psychologie ou encore les sciences sociales. Toutefois, cette approche intégrative soulève de nombreux défis méthodologiques, en particulier sur le plan statistique. La gestion d'un grand nombre de variables d'exposition (parfois plusieurs centaines par individu), hétérogènes en nature, en reproductibilité analytique et en variabilité inter- et intra-individuelle, engendre un risque de biais de classification. Ces biais peuvent conduire à une estimation erronée du poids réel de certaines expositions (788). Par ailleurs, la complexité propre aux données à haute dimension nécessite des tailles d'échantillon particulièrement importantes afin d'assurer une puissance statistique adéquate. Cette exigence méthodologique constitue l'une des principales limites de notre étude, la taille de l'échantillon analysé s'avérant insuffisante pour garantir une robustesse optimale des résultats. L'identification et la modélisation des interrelations dynamiques et temporelles entre les différents domaines de l'exposome (interne et externe) ajoutent un niveau supplémentaire de difficulté à sa caractérisation (789). Dans ce contexte, la précision et la représentativité des mesures d'exposition demeurent des priorités méthodologiques essentielles pour limiter les erreurs de mesure et améliorer la validité des classifications individuelles.

IMPACT SUR LA SANTÉ

La littérature scientifique ainsi que les travaux présentés dans cette thèse suggèrent qu'une exposition à une combinaison de polluants chimiques durant les périodes de vulnérabilité est associée à des effets délétères sur le développement cérébral à moyen terme. Dans le cadre du concept DOHaD, les effets subtils observés chez l'enfant suite à une exposition prénatale à des polluants chimiques pourraient préfigurer l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies apparaissant plus tard, notamment les TNDs, dont l'incidence, comme nous l'avons vu, est en constante augmentation (268).

Ces altérations psychomotrices, cognitives et/ou comportementales apparaissent généralement durant l'enfance, mais peuvent avoir des répercussions durables à l'âge adulte, avec un impact sociétal important en termes de perte de productivité et de consommation de soins (778). Par ailleurs, les connaissances actuelles suggèrent que les perturbations neurodéveloppementales liées à l'exposition à des substances neurotoxiques pourraient également se manifester plus tard dans la vie, notamment lors du déclin cognitif lié à l'âge (une notion liée au concept de « capacité de réserve cognitive ») (339). Certains éléments laissent même envisager une transmission transgénérationnelle de ces effets, affectant potentiellement les générations futures (778).

Nos travaux, à l'instar de la majorité des études épidémiologiques prospectives en population générale portant sur l'association entre expositions précoces et développement psychomoteur et cognitif, ne reposent pas sur des diagnostics cliniques établis mais sur la mise en évidence de moindres performances à certaines tâches psychométriques en lien avec des niveaux d'exposition croissants. Ces altérations subtiles des compétences cognitives et comportementales peuvent-elles être prédictives d'un risque accru de développer un TND manifeste plus tard dans la vie ? Cette question reste encore ouverte (789). Cependant, en prenant l'exemple de l'intelligence mesurée par le QI, Bellinger D. C. (2012) a montré que même une légère diminution du score moyen de QI au sein d'une population largement exposée à de faibles doses de toxiques peut entraîner une augmentation significative de la proportion d'individus présentant des scores très faibles (544). Il est donc raisonnable de penser que des déficits comportementaux subtils, liés à des expositions environnementales ubiquistes, pourraient avoir des effets mesurables à l'échelle populationnelle.

La perturbation de l'homéostasie et des régulations physiologiques constitue un mécanisme central de toxicité, qui invite à repenser certains concepts établis. Parmi ces altérations, la perturbation endocrinienne reste la plus étudiée, la plus visible et probablement la plus fréquente. Toutefois, de nombreuses études apportent des preuves solides que nombre de PEs peuvent également induire une « neuroperturbation » directe, indépendamment de toute atteinte du système hormonal. Les répercussions neurologiques représentent par ailleurs l'atteinte prédominante liée à ces substances (546). Devant ce constat, certains auteurs proposent de rebaptiser les PEs en « Perturbateurs endocriniens et nerveux » (583). Néanmoins, au-delà des fonctions neuronales et endocriniennes, d'autres systèmes méritent également une attention particulière : l'immunité, le métabolisme, le développement, etc. Comme le soulignent Barouki R. et al., ces systèmes partagent des stratégies communes de « communication biologique » dont la perturbation devrait également être abordée avec la plus grande prudence (790).

INFORMATION, RÉGLEMENTATION ET PRÉVENTION

Les produits chimiques, bien qu'indispensables au développement économique et au confort moderne, présentent des risques majeurs pour la santé humaine lorsqu'ils ne sont pas gérés de manière adéquate. L'augmentation constante de leur production et de leur utilisation entraîne mécaniquement une hausse des expositions, notamment chez les enfants, particulièrement vulnérables du fait de leur développement en cours et de la diversité des environnements qu'ils fréquentent. Offrir à chaque enfant un environnement sain constitue un investissement essentiel pour leur santé future et leur capacité à relever les défis de demain. Cela implique la mise en œuvre de mesures coordonnées, à la fois individuelles et collectives, du niveau local à l'échelle internationale.

ACTIONS INDIVIDUELLES ET COLLECTIVES

Bien que l'impact des produits chimiques sur le neurodéveloppement suscite encore de nombreuses questions, l'incertitude ne justifie pas l'inaction. **Sur le plan individuel**, les connaissances actuelles sont suffisantes pour proposer la mise en place de stratégies de prévention ciblant les périodes de vulnérabilité (grossesse, enfance, adolescence) conformément au principe de précaution (778,791). Ces recommandations ne pointent pas spécifiquement les PEs étudiés dans le cadre de notre étude, mais concernent de nombreux PEs avérés ou suspects.

En Belgique, divers organismes tels que l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) (<https://www.one.be/professionnel/detailarticlepro/news/comment-protéger-les-femmes-enceintes-et-leur-bebe-contre-les-perturbateurs-endocriniens>), le Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement (SSCE) (<https://www.health.belgium.be/fr/protégez-votre-famille-perturbateurs-endocriniens>) (Tableau 24) ou encore l'asbl Espace Environnement subsidiée par le Service Public de Wallonie (<https://www.perturbateursendocriniens.info/kit-danimation/>) proposent aux familles des recommandations pratiques pour réduire les expositions domestiques, alimentaires et environnementales. L'évaluation de leur efficacité pour chaque type d'exposition serait toutefois nécessaire afin d'adapter les messages aux besoins réels des futurs et jeunes parents (792).

Tableau 24: Les dix recommandations du SSCE permettant de réduire l'exposition aux PE chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes

Jeunes enfants à la maison ?	1. Limitez l'utilisation de la vaisselle en plastique 2. Aérez les nouveaux jouets et lavez-les à l'eau chaude 3. Choisissez si possible des biberons en verre 4. Utilisez de l'eau, du savon solide et un gant de toilette 5. Lavez à l'eau chaude les nouveaux biberons et tétines 6. Préférez les jouets à base de matières naturelles 7. Utilisez des casseroles en inox, plats en faïence ou verre 8. Limitez les désodorisant ou bougies parfumées 9. Remplacez les tétines lorsqu'elles sont abîmées 10. Evitez le contact de votre bébé avec du parfum
Enceinte ?	1. Evitez de réchauffer des aliments dans du plastique 2. Réduisez l'utilisation des produits cosmétiques 3. Lavez ou épluchez toujours vos fruits et légumes 4. Lavez vos vêtements neufs avant de les porter 5. Evitez les ustensiles de cuisine abîmés 6. Nettoyez avec des produits simples 7. Informez-vous sur les risques d'exposition sur le lieu de travail 8. Aérez votre logement 9. Limitez l'utilisation de diffuseurs de parfum 10. Lisez bien l'étiquette de vos produits ménagers

La prévention individuelle, reposant sur l'information et la sensibilisation, doit être complétée par des **mesures collectives**. Dans certaines régions, des professionnels de santé spécialisés dans le suivi de la grossesse et de la petite enfance sont déjà formés à cette thématique. Idéalement, cette formation devrait s'étendre à l'ensemble des praticiens impliqués dans la prise en charge d'enfants, jusqu'à l'adolescence (793). Les cliniciens ont en effet un rôle important en informant les familles sur les moyens de réduire l'exposition aux substances chimiques potentiellement nocives. Ils peuvent également plaider auprès des autorités locales et nationales pour la mise en place de politiques publiques protectrices. Enfin, ne sous-estimons pas le pouvoir des collectifs citoyens et des sociétés scientifiques pour sensibiliser la population, offrir un soutien aux personnes exposées, promouvoir des solutions alternatives et faire pression sur les autorités.

La sensibilisation passe également par un accès à une information claire, adaptée au niveau de compréhension du public. **Les médias** jouent ici un rôle crucial. Bien que certains articles de presse aient été alarmistes, le journalisme responsable a contribué à attirer l'attention sur des substances comme le bisphénol A ou le triclosan, menant à leur interdiction dans plusieurs pays européens et aux États-Unis. Des enquêtes d'investigation, telles que « The Map of Forever Pollution » publiée par *Le Monde*, ont mis en lumière l'ampleur de la contamination environnementale par les PFASs (<https://foreverpollution.eu/map/>) (794). Plus récemment, le projet « Forever Lobbying » (janvier 2025) a approfondi la compréhension du lobbying et de la désinformation liés aux produits chimiques, en adoptant une approche académique. Ces initiatives médiatiques fournissent des données parfois précieuses non seulement aux citoyens, mais également aux chercheurs et aux décideurs politiques (282).

Bien que les messages de prévention et les recommandations visant à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens se multiplient, il convient de rappeler que ces substances ne constituent pas les seuls risques sanitaires. La consommation d'alcool et de tabac durant la grossesse demeure, par exemple, un problème de santé publique non négligeable encore insuffisamment pris en compte (795,796). Dans cette perspective, comme le suggèrent de nombreux auteurs, ces mesures de protection devraient s'inscrire dans une approche plus globale d'hygiène environnementale, afin de protéger efficacement les femmes enceintes, les enfants à naître et les nourrissons contre les effets à long terme d'expositions combinées à des facteurs de mode de vie défavorables (792,797) (Figure 24). Il convient toutefois de souligner que ces stratégies n'ont pas encore été validées par des études d'intervention. L'évaluation de ces hypothèses nécessiterait la mise en place d'études de biosurveillance, associées à un suivi longitudinal des effets sur la santé de la descendance. Néanmoins, la mise en évidence d'effets bénéfiques constituerait un argument fort en faveur d'actions supplémentaires visant à garantir un accès équitable à une meilleure santé environnementale.

Figure 24: Exemple de recommandations permettant de diminuer l'exposition aux PEs mais également à d'autres agents environnementaux (potentiellement) néfastes. Document réalisé par l'équipe de Bourguignon J.P. du CHU de Liège.

COMMENT ÉVITER LES RISQUES LIÉS A L'ENVIRONNEMENT DURANT LA GROSSESSE?



ALIMENTATION



- BOIRE DE L'EAU DE QUALITÉ CONTRÔLÉE (BOUTEILLES EN VERRE)
- PRIVILÉGIER LE BIO
- ÉVITER LES NITRITES (CHARCUTERIE TRAITÉE)
- ÉVITER LES ALIMENTS BRÛLÉS (VIANDE, PAIN, CÉRÉALES)
- LIMITER LES POISSONS GRAS À 1X/SEMAINE (THON, SAUMON)

TABAC & ALCOOL



- ÉVITER TOUTES BOISSONS ALCOOLISÉES
- ÉVITER DE FUMER ET LE TABAGISME PASSIF

RÉCIPIENTS



- PRIVILÉGIER LES CONTENANTS SANS BPA ET SANS PHTALATE
- PRIVILÉGIER LES EMBALLAGES EN VERRE (PLUTÔT QU'EN PLASTIQUE OU MÉTAL)
- ÉVITER DE RÉCHAUFFER AU MICRO-ONDES DANS UN CONTENANT EN PLASTIQUE

COSMÉTIQUES



- RESTREINDRE L'USAGE DE TOUT COSMÉTIQUE
- PRIVILÉGIER LES PRODUITS SANS PARFUM
- ÉVITER LES TEINTES DE CHEVEUX, LES VERNIS À ONGLES ET LES TATOUAGES

TEXTILES



- LAVER LES VÊTEMENTS NEUFS AVANT DE LES PORTER

AIR INTÉRIEUR



- ÉVITER L'UTILISATION D'INSECTICIDES
- ÉVITER LES TRAVAUX DE PEINTURE OU TAPISSAGE
- ÉVITER LES PRODUITS D'ENTRETIEN PARFUMÉS (NETTOYANTS OU PARFUMS D'INTÉRIEUR)
- BIEN AÉRER LES CHAMBRES ET LIVING (10 MINUTES, 1 À 2X/JOUR)
- NETTOYER LA MAISON AVEC UN CHIFFON HUMIDE (LIMITER LA MOBILISATION DE POUSSIÈRES)
- ÉVITER DE NETTOYER AVEC DES SOLVANTS ORGANIQUES

AIR EXTÉRIEUR



- EN CAS DE CANICULE, SÉJOURNER DANS UN LIEU FRAIS
- ÉVITER D'UTILISER DES HERBICIDES OU PESTICIDES
- FERMER LES FENÊTRES DE LA VOITURE (AVEC RECYCLAGE D'AIR) SUR LES AUTOROUTES ET DANS LES TUNNELS
- PRÉFÉRER LES ENVIRONNEMENTS PEU POLLUÉS (LOIN DES ROUTES FRÉQUENTÉES) POUR FAIRE DES ACTIVITÉS SPORTIVES

ONDES & RADIATIONS



- LIMITER L'USAGE DES TÉLÉPHONES PORTABLES ET GSM
- ÉVITER LA PROXIMITÉ DES LIGNES À HAUTE TENSION
- ÉVITER L'EXPOSITION AUX RAYONS X

SOURCE : BOURGUIGNON, J.P. PARENT, A.S. KLEINJANS, J.C.S. NAWROT, T.S. SHOETERS, G & VAN LAREBEKE, N 2018, 'RATIONALE FOR ENVIRONMENTAL HYGIENE TOWARDS GLOBAL PROTECTION OF FETUSES AND YOUNG CHILDREN FROM ADVERSE LIFESTYLE FACTORS', ENVIRONMENTAL HEALTH: A GLOBAL ACCESS SCIENCE SOURCE, VOL. 17, NO.1, APRIL 23, PP. 42-52

MESURES RÉGLEMENTAIRES

La réduction des niveaux de polluants dans l'environnement, et à défaut leur éviction, demeure l'axe d'action prioritaire. Elle repose avant tout sur des mesures réglementaires et politiques coordonnées, aux niveaux national et international, visant à limiter l'utilisation et la diffusion des substances préoccupantes (791). Le Tableau 25 résume de manière non exhaustive les réglementations belges et européennes ([Dioxines, PCB, PFAS et autres POP | SPF Santé publique](#)) ainsi que les accords internationaux ([Stockholm Convention - Home page](#)) concernant le 4,4'-DDE, les PCBs ainsi que les PFASs étudiés dans le cadre de notre recherche.

Tableau 14: Résumé non exhaustif des réglementations belges et européennes ainsi que des accords internationaux concernant le 4,4'-DDE, les PCBs ainsi que les PFASs.

PE	Réglementation belge	Réglementation européenne	Accords internationaux
4,4'-DDE	Interdiction d'utilisation depuis 1974	Utilisation restreinte en 1981, puis interdite en 1986	Reconnu comme POP par la Convention de Stockholm en 2001
PCB	Interdiction de fabrication et d'utilisation depuis 1986	Toute nouvelle utilisation est interdite par l'OCDE depuis 1987 Les appareils contenant des PCBs doivent être démantelés et les fluides détruits dans des installations spécialisées (> 1200°C)	Reconnu comme POP par la Convention de Stockholm en 2001
PFAS	Le SPF Santé publique surveille l'eau embouteillée et certains aliments. Les autorités régionales contrôlent la conformité aux seuils pour l'eau du robinet	L'Union européenne utilise le règlement REACH pour restreindre les PFAS dans l'alimentation, l'eau potable et certains produits (emballage, vêtement, cosmétique, mousses anti-incendie)	Reconnus comme POPs par la Convention de Stockholm en 2009 (PFOS), 2019 (PFOA) et 2022 (PFHxS)

En Wallonie, le plan « ENVIeS » (2025-2030) constitue un exemple d'action concertée en matière d'environnement et de santé. Élaboré avec la participation des citoyens, des professionnels de santé, des chercheurs et des associations, il regroupe un ensemble de mesures concrètes pour améliorer la qualité de l'air, de l'eau et des sols, et pour limiter l'exposition de la population aux substances préoccupantes. Ces mesures visent à instaurer un cadre de vie plus sain et durable.

En Belgique, le Plan d'Action National sur les Perturbateurs Endocriniens (NAPED) 2022-2026, adopté conjointement par les autorités fédérales, régionales et communautaires, traduit également cette volonté de protection. Il prévoit un ensemble de mesures préventives telles que des campagnes de sensibilisation, le financement d'études scientifiques et le renforcement de la législation européenne et nationale. Ainsi, depuis 2023, les PEs sont intégrés dans le Code belge du bien-être au travail, afin d'assurer une meilleure protection des travailleurs, en particulier des femmes enceintes.

À l'échelle européenne, la Commission Européenne agit principalement à travers les règlements REACH et CLP (Classification, Labelling and Packaging). REACH, en vigueur depuis 2007, encadre l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques, avec pour objectif de protéger la santé humaine et l'environnement tout en garantissant la libre circulation des produits et en stimulant l'innovation. Ce règlement, dont la révision est actuellement en attente, place la responsabilité de la gestion des risques directement sur l'industrie et assure la transmission d'informations de sécurité dans toute la chaîne d'approvisionnement. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) est chargée de sa mise en œuvre et de l'identification des substances particulièrement préoccupantes. Le règlement CLP, révisé en 2008, complète cet arsenal en harmonisant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses dans toute l'Union européenne. Cette harmonisation permet une communication claire et cohérente des dangers, grâce à des pictogrammes et mentions standardisés.

Le renforcement de la réglementation passe également par l'amélioration des méthodes d'évaluation (798). L'OCDE joue ici un rôle central, en développant et en validant des lignes directrices d'essais reconnues à l'international. Elle recommande des approches intégrées de tests qui combinent différentes méthodologies, de l'expérimentation in vitro aux modèles in vivo, afin d'identifier les voies biologiques conduisant aux effets indésirables observés. Appliqué au domaine du neurodéveloppement, ce type de démarche vise à relier des déficits cognitifs observés chez l'enfant à des expositions précoces, puis à déterminer les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués. Les travaux de Birgersson L. et al. illustrent cette approche, ayant mis en évidence des réseaux génétiques spécifiquement altérés par les mélanges de PEs, avec la fonction thyroïdienne comme axe de vulnérabilité majeur (799). Toutefois, malgré les progrès réalisés ces dernières années, les outils actuels comportent encore des lacunes, limitant la précision et la rapidité des évaluations.

Enfin, sur le **plan international**, la Convention de Stockholm, adoptée en 2001 et signée par 152 pays, constitue un accord visant à réglementer la production et l'usage des POPs, en les classant en trois annexes principales (A, B et C), correspondant respectivement à leur élimination, leur restriction ou la réduction de leurs rejets. Les substances inscrites à l'annexe A, telles que les PCBs, le PFOS, le PFOA et le PFHxS, font l'objet de mesures visant à éliminer leur production et leur utilisation. Celles relevant de l'annexe B sont soumises à des restrictions de production et d'usage, avec certaines dérogations ; c'est notamment le cas du DDT, autorisé dans des contextes spécifiques de lutte antivectorielle. Enfin, les substances répertoriées à l'annexe C concernent des sous-produits industriels, tels que les dioxines et les furanes, pour lesquels les Parties s'engagent à réduire, voire éliminer, les rejets, notamment ceux issus de processus de combustion et d'incinération.

LES POLLUANTS ÉTERNELS, UNE HISTOIRE SANS FIN ?

Les substances chimiques neurotoxiques pour le développement étudiées dans ce travail ne représentent qu'une fraction infime de l'ensemble des produits présents sur le marché. On estime qu'en Europe, environ 120.000 produits chimiques différents sont fabriqués ou importés chaque année. Parmi ceux-ci, plus de 26.000 sont enregistrés dans le cadre de la réglementation REACH et près de 10.000 produits dépassent une production annuelle d'une tonne. Pourtant, seule une minorité d'entre eux a été évaluée pour leurs effets neurotoxiques chez l'adulte, et encore moins pour leurs impacts potentiels sur le développement cérébral de l'enfant (34). Les effets combinés de mélanges de substances, bien qu'inévitables dans la réalité, restent largement absents des évaluations réglementaires.

Si les outils réglementaires constituent une arme essentielle pour lutter contre la pollution chimique, le processus qui mène à l'interdiction ou à la restriction d'une substance reste long et complexe (778). Pendant ce temps, le produit incriminé continue d'être utilisé, de se diffuser et de contaminer l'environnement. De plus, le retrait d'une substance du marché s'accompagne souvent de son remplacement par des composés chimiques similaires, dont la toxicité est peu ou pas connue, relançant ainsi le cycle d'exposition et de risques.

L'augmentation prévue de la production mondiale de produits chimiques, combinée aux émissions persistantes de substances dangereuses, laisse présager une charge chimique globale sur la santé et l'environnement qui risque de ne pas diminuer. La diversité considérable des

composés présents sur le marché rend illusoire la possibilité d'une évaluation approfondie et d'un suivi environnemental systématique pour chacun d'eux. De surcroît, l'interdiction d'une substance pourrait entraîner l'introduction de produits de remplacement potentiellement plus nocifs. Par ailleurs, les lacunes restent importantes dans la compréhension des impacts sanitaires et environnementaux à long terme. Enfin, le rapport 2020 de l'Agence européenne pour l'environnement (AEE) souligne l'existence d'un écart persistant entre l'état réel de l'environnement et les objectifs politiques à court et long terme fixés par l'Union européenne (800). Dans ce contexte, les mesures actuellement en place sont encore loin de répondre aux attentes des citoyens en matière de protection de la santé et du cadre de vie. Comme certains polluants dits « éternels », la problématique des substances chimiques persistantes semble, elle aussi, s'inscrire dans une histoire sans fin.

UN ENVIRONNEMENT SÛR ET SAIN : UNE PRÉOCCUPATION MONDIALE POUR UN ENJEU GLOBAL

À l'échelle mondiale, la protection de la population contre l'exposition aux produits chimiques dangereux, en particulier des enfants, constitue une priorité affirmée par l'OMS. Dès 2012, celui-ci publiait un rapport fondateur sur les PE, rassemblant les preuves disponibles à l'époque (6). Depuis lors, l'institution continue de produire des dossiers et rapports réguliers sur l'impact des produits chimiques sur la santé humaine (801,802). Ces documents mettent en évidence la nécessité de promouvoir des alternatives plus sûres, de renforcer les politiques et la base juridique de la réglementation, d'améliorer la gestion des produits chimiques et de leurs déchets, et de développer des infrastructures capables de répondre rapidement aux situations d'urgence, comme les centres antipoison. L'OMS encourage aussi la mise en œuvre d'outils fiables pour évaluer l'exposition et les risques sanitaires, afin de fournir aux décideurs des éléments solides pour justifier des mesures préventives. Elle plaide pour une intégration systématique de la perspective de santé publique dans les politiques environnementales et soutient les pays dans leurs engagements internationaux et régionaux, que ce soit par la réduction des émissions de substances persistantes, la limitation de leur usage dans les produits de consommation ou encore la promotion de matériaux non toxiques comme alternatives aux composés les plus préoccupants.

En 2016, l'Organisation des Nations Unies (ONU) a adopté les Objectifs de Développement Durable (ODD), un ensemble de 17 priorités mondiales visant un équilibre

entre progrès économique, équité sociale et protection environnementale (803). La gestion des produits chimiques, et en particulier des perturbateurs endocriniens, s'inscrit dans cette feuille de route, tout comme la lutte contre la pauvreté et les inégalités, reconnues comme des facteurs aggravant la vulnérabilité aux expositions toxiques. Ces objectifs sont interconnectés et devraient être atteints d'ici 2030. Cependant, leur réalisation est aujourd'hui menacée par de multiples freins économiques, politiques et sociaux : « Si nous n'agissons pas maintenant, l'Agenda 2030 deviendra l'épitaphe d'un monde qui aurait pu être ! ».

Enfin, il est essentiel de rappeler que les PE et autres produits chimiques toxiques ne menacent pas uniquement l'espèce humaine. Depuis plusieurs décennies, ils ont pénétré les écosystèmes terrestres et aquatiques, impactant de nombreuses espèces animales et altérant des fonctions vitales telles que la reproduction, le comportement ou l'immunité (2). Cette réalité souligne la nécessité d'une approche « One Health » qui intègre la santé humaine, animale et environnementale dans une vision commune. Une telle perspective, reposant sur la coopération entre scientifiques, autorités publiques, professionnels de santé et société civile, est indispensable pour prévenir et maîtriser les risques de manière globale et durable.

To repair is twenty times more difficult than to prevent.

Henri-Frédéric Amiel (1821-1881)

CONCLUSION

Cette thèse met en évidence l'impact potentiel d'une exposition prénatale à des mélanges de perturbateurs endocriniens sur le développement cognitif et psychomoteur de l'enfant. Les résultats obtenus dans une cohorte liégeoise confirment qu'une exposition précoce aux PCBs et aux PFASs peuvent interférer avec le développement de fonctions essentielles telles que la motricité, l'attention, la mémoire et le langage. L'analyse différenciée selon le sexe met en lumière des profils distincts, suggérant des mécanismes physiopathologiques propres, ouvrant ainsi la voie à une compréhension plus nuancée des effets différenciés entre garçons et filles.

Ces observations s'inscrivent dans un contexte épidémiologique marqué par l'augmentation constante de la prévalence des troubles neurodéveloppementaux, tels que les troubles du spectre autistique et le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Si une part de cette augmentation est attribuable à des facteurs génétiques, la contribution des facteurs environnementaux, en particulier des expositions précoces à des PE, apparaît de plus en plus déterminante. Le paradigme des « origines développementales de la santé et de la maladie » (DOHaD) rappelle en effet que la période prénatale constitue une fenêtre de vulnérabilité majeure, durant laquelle même de faibles expositions peuvent avoir des conséquences durables sur la trajectoire neurodéveloppementale.

Notre travail souligne également l'importance de recourir à des approches statistiques adaptées pour appréhender les effets de mélanges complexes, reflétant davantage les conditions réelles d'exposition. Les cohortes mère-enfant représentent à ce titre un outil précieux pour étudier l'influence des expositions périnatales, bien que ces études se heurtent à des défis méthodologiques tels que la sélection et l'attrition au long cours.

Au-delà du champ scientifique, ces résultats appellent à une réévaluation des normes de sécurité sanitaire et à un renforcement des politiques de prévention. La bioaccumulation et la persistance des POPs dans l'environnement imposent une vigilance accrue et une réglementation proactive. La prévention devrait s'articuler autour de mesures universelles (restriction rapide des substances suspectées), ciblées (information et accompagnement des femmes enceintes et jeunes enfants) et territorialisées (réduction des expositions dans les milieux de vie). Dans une perspective plus large, l'approche *One Health* s'impose, reconnaissant l'interdépendance entre santé humaine, santé animale et environnementale.

Enfin, cette recherche contribue à combler un manque de connaissances sur les effets neurodéveloppementaux des expositions précoces aux PE et ouvre la voie à des études longitudinales et mécanistiques, intégrant les technologies omiques et l'exposome. De tels travaux sont indispensables pour mieux comprendre les voies biologiques impliquées, affiner la caractérisation des risques et orienter les politiques publiques. Plus largement, ils rappellent l'urgence d'une action préventive visant à protéger le développement cérébral des générations futures et à limiter le poids humain, social et économique des troubles neurodéveloppementaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bennetts HW, Uuderwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in western austrialia. Aust Veterinary J. févr 1946;22(1):2-12. doi:10.1111/j.1751-0813.1946.tb15473.x
2. Carson RL. Silent spring. Boston: Houghton Mifflin Co.; 1962. 368 p.
3. Darbre PD. The history of endocrine-disrupting chemicals. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. août 2019;7:26-33. doi:10.1016/j.coemr.2019.06.007
4. Markey CM, Rubin BS, Soto AM, Sonnenschein C. Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. déc 2002;83(1-5):235-44. doi:10.1016/s0960-0760(02)00272-8
5. Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, et al. Fifteen years after « Wingspread »--environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. Toxicol Sci. oct 2008;105(2):235-59. doi:10.1093/toxsci/kfn030 PubMed PMID: 18281716; PubMed Central PMCID: PMC2721670.
6. World Health Organization. State of the science of endocrine Disrupting chemicals 2012 [Internet]. WHO Press; 2013. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>
7. OECD. Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 150: Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine Disruption, E [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption_9789264221413-en.html
8. OECD. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition_9789264304741-en.html
9. Demeneix B. Le cerveau endommagé. Odile Jacob. 2016.
10. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. Endocrinology. 1 juin 2015;156(6):1941-51. doi:10.1210/en.2014-1734
11. Sadler TW. Embryology of neural tube development. American J of Med Genetics Pt C. 15 mai 2005;135C(1):2-8. doi:10.1002/ajmg.c.30049
12. Misson JP, Evrard P, Caviness V. Développement normal et pathologique du neocortex cerebral: aspects cellulaires. In: Majerus S et al. Traité de neuropsychologie de l'enfant. 2ème. Louvain-la-Neuve: De Boeck; 2020. p. 9-40.
13. Azevedo FAC, Carvalho LRB, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti REL, Leite REP, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. J of Comparative Neurology. 10 avr 2009;513(5):532-41. doi:10.1002/cne.21974
14. Hopkins B, Geangu E, Linkenauer S. Postnatal brain development. In: The Cambridge Encyclopedia of Child Development. Cambridge University Press. Cambridge; 2017. p. 563-94.
15. Gilmore JH, Lin W, Prastawa MW, Looney CB, Vetsa YSK, Knickmeyer RC, et al. Regional Gray Matter Growth, Sexual Dimorphism, and Cerebral Asymmetry in the Neonatal Brain. J Neurosci. 7 févr 2007;27(6):1255-60. doi:10.1523/JNEUROSCI.3339-06.2007
16. Wilke M, Krägeloh-Mann I, Holland SK. Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. Exp Brain Res. avr 2007;178(3):296-307. doi:10.1007/s00221-006-0732-z
17. Tasic B, Yao Z, Graybuck LT, Smith KA, Nguyen TN, Bertagnolli D, et al. Shared and distinct transcriptomic cell types across neocortical areas. Nature. 1 nov 2018;563(7729):72-8. doi:10.1038/s41586-018-0654-5
18. Rakic P, Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. In: Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 1994 [cité 28 juill 2025]. p. 227-43. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308605439> doi:10.1016/S0079-6123(08)60543-9
19. Cowan WM, Fawcett JW, O'Leary DDM, Stanfield BB. Regressive Events in Neurogenesis. Science. 21 sept 1984;225(4668):1258-65. doi:10.1126/science.6474175

20. Sakai J. How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 14 juill 2020;117(28):16096-9. doi:10.1073/pnas.2010281117
21. Zhu Y, Silbereis JC, Pochareddy S, Li M, Sestan N. The Molecular Landscape of the Developing Human Central Nervous System. In: *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 10 avr 2026]. p. 203-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001059000135> doi:10.1016/B978-0-12-800105-9.00013-5
22. Kozlov M. Your brain expands and shrinks over time — these charts show how. *Nature*. 14 avr 2022;604(7905):230-1. doi:10.1038/d41586-022-00971-1
23. Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*. oct 2011;478(7370):483-9. doi:10.1038/nature10523
24. Mansouri A, Hallonet M, Gruss P. Pax genes and their roles in cell differentiation and development. *Current Opinion in Cell Biology*. déc 1996;8(6):851-7. doi:10.1016/S0955-0674(96)80087-1
25. Lewis TL, Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: Evidence from visually deprived children. *Developmental Psychobiology*. avr 2005;46(3):163-83. doi:10.1002/dev.20055
26. Siegler R. *Emerging minds: the process of change in children's thinking*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
27. Pant R, Kanjlia S, Bedny M. A sensitive period in the neural phenotype of language in blind individuals. *Developmental Cognitive Neuroscience*. févr 2020;41:100744. doi:10.1016/j.dcn.2019.100744
28. Kennard MA. AGE AND OTHER FACTORS IN MOTOR RECOVERY FROM PRECENTRAL LESIONS IN MONKEYS. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 29 févr 1936;115(1):138-46. doi:10.1152/ajplegacy.1936.115.1.138
29. Ismail FY, Ljubisavljevic MR, Johnston MV. A conceptual framework for plasticity in the developing brain. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 28 mai 2025]. p. 57-66. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641502000071> doi:10.1016/B978-0-444-64150-2.00007-1
30. Krägeloh-Mann I, Lidzba K, Pavlova M, Wilke M, Staudt M. Plasticity during Early Brain Development Is Determined by Ontogenetic Potential. *Neuropediatrics*. 10 mars 2017;48(02):066-71. doi:10.1055/s-0037-1599234
31. 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. doi:10.1007/s10578-015-0578-3
32. Lanphear BP. The Impact of Toxins on the Developing Brain. *Annu Rev Public Health*. 18 mars 2015;36(1):211-30. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114413
33. Rauh VA, Margolis AE. Research Review: Environmental exposures, neurodevelopment, and child mental health – new paradigms for the study of brain and behavioral effects. *Child Psychology Psychiatry*. juill 2016;57(7):775-93. doi:10.1111/jcpp.12537
34. Grandjean P, Landrigan P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet*. déc 2006;368(9553):2167-78. doi:10.1016/S0140-6736(06)69665-7
35. Temple CM. Cognitive Neuropsychology and Its Application to Children. *Child Psychology Psychiatry*. janv 1997;38(1):27-52. doi:10.1111/j.1469-7610.1997.tb01504.x
36. Bishop DVM. Cognitive Neuropsychology and Developmental Disorders: Uncomfortable Bedfellows. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*. nov 1997;50(4):899-923. doi:10.1080/713755740
37. Karmiloff-Smith A. Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends in Cognitive Sciences*. oct 1998;2(10):389-98. doi:10.1016/S1364-6613(98)01230-3
38. Gottfredson LS. Mainstream science on intelligence: An editorial with 52 signatories, history, and bibliography. *Intelligence*. janv 1997;24(1):13-23. doi:10.1016/S0160-2896(97)90011-8
39. Spearman C. « General Intelligence, » Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology*. avr 1904;15(2):201. doi:10.2307/1412107
40. Cattell RB. Some theoretical issues in adult intelligence testing. *Psychological Bulletin*. 1941;38:592.
41. Horn JL. Remodeling old models of intelligence. In: *Handbook of intelligence: Theories, measurement, and applications*. B. B. Wolman (Ed.). New York: John Wiley and Sons; 1985. p. 267-300.
42. Carroll JB. *Human Cognitive Abilities: A Survey of Factor-Analytic Studies* [Internet]. 1^{re} éd. Cambridge University Press; 1993 [cité 30 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511571312/type/book> doi:10.1017/CBO9780511571312
43. Roth G, Dicke U. Evolution of the brain and intelligence. *Trends in Cognitive Sciences*. mai 2005;9(5):250-7. doi:10.1016/j.tics.2005.03.005

44. Binet A, Simon Th. Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. *psy.* 1904;11(1):191-244. doi:10.3406/psy.1904.3675
45. Floyd RG. Book Review: Sattler, J. M. (2008). *Assessment of children: Cognitive foundations* (5th ed.). San Diego: Author. Sattler, J. M. (2008). *Resource guide to accompany Assessment of Children: Cognitive Foundations* (5th ed.). San Diego: Author. *Journal of Psychoeducational Assessment.* déc 2009;27(6):508-14. doi:10.1177/0734282908327601
46. Kaufman AS, Kaufman NL. *Kaufman Assessment Battery for Children* [Internet]. 2016 [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/t27677-000> doi:10.1037/t27677-000
47. Janzen HL, Obrzut JE, Marusiak CW. Test Review: Roid, G. H. (2003). *Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition (SB:V)*. Itasca, IL: Riverside Publishing. *Canadian Journal of School Psychology.* déc 2004;19(1-2):235-44. doi:10.1177/082957350401900113
48. Dean RS. Woodcock-Johnson III Tests of Achievement. In: Goldstein S, Naglieri JA, éditeurs. *Encyclopedia of Child Behavior and Development* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2011 [cité 4 mai 2025]. p. 1575-6. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79061-9_3095 doi:10.1007/978-0-387-79061-9_3095
49. Deary IJ, Johnson W. Intelligence and education: causal perceptions drive analytic processes and therefore conclusions. *International Journal of Epidemiology.* 1 oct 2010;39(5):1362-9. doi:10.1093/ije/dyq072
50. Hunt E, Madhyastha TM. Cognitive demands of the workplace. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics.* févr 2012;5(1):18-37. doi:10.1037/a0026177
51. Johnson W, Corley J, Starr JM, Deary IJ. Psychological and physical health at age 70 in the Lothian Birth Cohort 1936: Links with early life IQ, SES, and current cognitive function and neighborhood environment. *Health Psychology.* janv 2011;30(1):1-11. doi:10.1037/a0021834
52. Lauzon F. *L'éducation psychomotrice: source d'autonomie et de dynamisme*. 2ème édition. Québec: Presses de l'Université du Québec; 2019.
53. Grenier A. ["Liberated" motricity by holding the head during the first weeks of life (author's transl)]. *Arch Fr Pediatr.* oct 1981;38(8):557-61. PubMed PMID: 7316667.
54. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* juill 2018;90:411-27. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.009
55. Hirtz P, Starosta W. Sensitive and critical periods of motor co-ordination development and its relation to motor learning. *Journal of Human Kinetics.* 2002;7(19):19-28.
56. Van Hooren B, De Ste Croix M. Sensitive Periods to Train General Motor Abilities in Children and Adolescents: Do They Exist? A Critical Appraisal. *Strength & Conditioning Journal.* déc 2020;42(6):7-14. doi:10.1519/SSC.0000000000000545
57. Sucharew H, Khoury JC, Xu Y, Succop P, Yolton K. NICU Network Neurobehavioral Scale Profiles Predict Developmental Outcomes in a Low-Risk Sample. *Paediatric Perinatal Epid.* juill 2012;26(4):344-52. doi:10.1111/j.1365-3016.2012.01288.x
58. Sutcliffe AG, Soo A, Barnes J. Predictive Value of Developmental Testing in the Second Year for Cognitive Development at Five Years of Age. *Pediatric Reports.* 6 sept 2010;2(2):e15. doi:10.4081/pr.2010.e15
59. Mitsiou M, Giagazoglou P, Sidiropoulou M, Kotsikas G, Tsimaras V, Fotiadou E. Static Balance Ability in Children with Developmental Coordination Disorder. *European Journal of Physical Education and Sport.* 12 mars 2016;11(1). doi:10.13187/ejpe.2016.11.17
60. Van Der Linde BW, Van Netten JJ, Otten B, Postema K, Geuze RH, Schoemaker MM. Activities of Daily Living in Children With Developmental Coordination Disorder: Performance, Learning, and Participation. *Physical Therapy.* 1 nov 2015;95(11):1496-506. doi:10.2522/ptj.20140211
61. Mancini VO, Rigoli D, Heritage B, Roberts LD, Piek JP. The Relationship between Motor Skills, Perceived Social Support, and Internalizing Problems in a Community Adolescent Sample. *Front Psychol.* 2016;7:543. doi:10.3389/fpsyg.2016.00543 PubMed PMID: 27148149; PubMed Central PMCID: PMC4840383.
62. Peters LH, Maathuis CG, Hadders-Algra M. Limited motor performance and minor neurological dysfunction at school age. *Acta Paediatrica.* févr 2011;100(2):271-8. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01998.x
63. Hadders-Algra M. *Neurological Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction*. 3rd ed. London: Mac Keith Press; 2014. 161 p. (Practical Guide from Mac Keith Press; v. 6).
64. Schendelaar P, Seggers J, Heineman MJ, Hadders-Algra M. Neurological condition assessed with the Hempel examination and cognition and behaviour at 4 years. *Early Human Development.* sept 2017;112:9-13. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.06.004

65. Hadders-Algra M. Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev Med Child Neurol.* août 2002;44(08). doi:10.1017/S0012162201002560
66. Willems G, Noël A, Evrard P. Les troubles de l'apprentissage scolaire : examen neuropédiatrique des fonctions d'apprentissages de l'enfant en âge préscolaire. Paris: Doin Editeurs; 1979.
67. Henderson S, Sugden D, Barnett A. Movement Assessment Battery for Children-2. Second edition (MABC-2). Examiner's manual. Pearson; 2007.
68. Van Zomeren AH, Brouwer WH. Clinical neuropsychology of attention. In: Oxford University Press; 1994.
69. Cowan N, Bao C, Bishop-Chrzanowski BM, Costa AN, Greene NR, Guitard D, et al. The Relation Between Attention and Memory. *Annu Rev Psychol.* 18 janv 2024;75(1):183-214. doi:10.1146/annurev-psych-040723-012736
70. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology.* août 2000;41(1):49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
71. Norman DA, Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In: *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory.* New York: Plenum; 1986. p. 1-18.
72. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 3 janv 2013;64(1):135-68. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
73. Chang Z, Ghirardi L, Quinn PD, Asherson P, D'Onofrio BM, Larsson H. Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biological Psychiatry.* sept 2019;86(5):335-43. doi:10.1016/j.biopsych.2019.04.009
74. Moffitt TE, Arseneault L, Belsky D, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 févr 2011;108(7):2693-8. doi:10.1073/pnas.1010076108
75. Villemonteix T, Purper-Ouakil D, Romo L. Is emotional dysregulation a component of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)? *L'Encéphale.* avr 2015;41(2):108-14. doi:10.1016/j.encep.2013.12.004
76. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci.* 21 juill 2012;35(1):73-89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525
77. Baghdadi G, Towhidkhan F, Rajabi M. Neurocognitive Mechanisms of Attention [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 12 juin 2025]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20200023868> doi:10.1016/C2020-0-02386-8
78. Posner MI, Rothbart MK. Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annu Rev Psychol.* 1 janv 2007;58(1):1-23. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085516
79. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* avr 2019;24(4):562-75. doi:10.1038/s41380-018-0070-0
80. Miyake A, Friedman NP. The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci.* févr 2012;21(1):8-14. doi:10.1177/0963721411429458
81. Bush G. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks. *Neuropsychopharmacol.* janv 2010;35(1):278-300. doi:10.1038/npp.2009.120
82. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology.* sept 2012;16(5):422-33. doi:10.1016/j.ejpn.2012.01.009
83. Waldie KE, Cornforth CM, Webb RE, Thompson JMD, Murphy R, Moreau D, et al. Dopamine transporter (DAT1/SLC6A3) polymorphism and the association between being born small for gestational age and symptoms of ADHD. *Behavioural Brain Research.* août 2017;333:90-7. doi:10.1016/j.bbr.2017.06.040
84. Klein M, Onnink M, Van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, et al. Brain imaging genetics in ADHD and beyond – Mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* sept 2017;80:115-55. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.013
85. Berghuis SA, Roze E. Prenatal exposure to PCBs and neurological and sexual/pubertal development from birth to adolescence. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* juin 2019;49(6):133-59. doi:10.1016/j.cppeds.2019.04.006
86. Pessah IN, Lein PJ, Seegal RF, Sagiv SK. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogenes. *Acta Neuropathol.* sept 2019;138(3):363-87. doi:10.1007/s00401-019-01978-1

87. 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. doi:10.1289/EHP5444
88. 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. doi:10.1007/s40572-018-0173-4
89. Neumann A, Walton E, Alemany S, Cecil C, González JR, Jima DD, et al. Association between DNA methylation and ADHD symptoms from birth to school age: a prospective meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 12 nov 2020;10(1):398. doi:10.1038/s41398-020-01058-z
90. Martel MM, Klump K, Nigg JT, Breedlove SM, Sisk CL. Potential hormonal mechanisms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Major Depressive Disorder: A new perspective. *Hormones and Behavior.* avr 2009;55(4):465-79. doi:10.1016/j.yhbeh.2009.02.004
91. Courage ML, Reynolds GD, Richards JE. Infants' Attention to Patterned Stimuli: Developmental Change From 3 to 12 Months of Age. *Child Development.* mai 2006;77(3):680-95. doi:10.1111/j.1467-8624.2006.00897.x
92. Slama H, Schmitz R. Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité de l'enfant à l'adulte. In: *Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité de l'enfant à l'adulte* [Internet]. Dunod; 2016 [cité 12 juin 2025]. p. 110-30. Disponible sur: https://shs.cairn.info/trouble-deficit-de-l-attention--9782100749409-page-110?site_lang=fr doi:10.3917/dunod.bouva.2016.01.0110
93. Stuss DT, Benson DF. *The frontal lobes.* New York: Raven; 1986.
94. Pennington BF. Executive functions and working memory : theoretical and measurement issues. In: *Attention, memory and executive function.* G. R. Lyon and N.A. Krasnegor (Eds.). Baltimore: Paul H. Brookes; 1996. p. 327-48.
95. Piaget J. *La naissance de l'intelligence chez l'enfant.* Neuchâtel: Delachaux & Niestlé; 1936.
96. Welsh MC, Pennington BF. Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology.* janv 1988;4(3):199-230. doi:10.1080/87565648809540405
97. Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology.* janv 1991;7(2):131-49. doi:10.1080/87565649109540483
98. Ardila A, Rosselli M, Matute E, Guajardo S. The Influence of the Parents' Educational Level on the Development of Executive Functions. *Developmental Neuropsychology.* août 2005;28(1):539-60. doi:10.1207/s15326942dn2801_5
99. Halpern DF. *Sex Differences in Cognitive Abilities: 4th Edition* [Internet]. 4^e éd. Psychology Press; 2013 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203816530> doi:10.4324/9780203816530
100. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: A Neuropsychologic Analysis. *Environ Health Perspect.* janv 2009;117(1):7-16. doi:10.1289/ehp.11294
101. Seegal RF, Brosch KO, Okoniewski RJ. Coplanar PCB Congeners Increase Uterine Weight and Frontal Cortical Dopamine in the Developing Rat: Implications for Developmental Neurotoxicity. *Toxicological Sciences.* 1 juill 2005;86(1):125-31. doi:10.1093/toxsci/kfi174
102. Chan R, Shum D, Touloupoulou T, Chen E. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology.* mars 2008;23(2):201-16. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010
103. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology.* sept 2000;6(3):235-8. doi:10.1076/chin.6.3.235.3152
104. Rabbitt P. Methodologies and models in the study of executive function. In: *Methodology of Frontal and Executive Function.* East Sussex; 1997. p. 1-38.
105. Howard SJ, Okely AD, Ellis YG. Evaluation of a differentiation model of preschoolers' executive functions. *Front Psychol.* 17 mars 2015;6. doi:10.3389/fpsyg.2015.00285
106. Denckla MB. Measurement of executive function. In: *Frames of reference for the assessment of learning disabilities : new views on measurement issues.* G.R. Lyon (Ed.). Baltimore: Paul Brookes; 1994. p. 117-42.
107. Catale C, Lejeune C, Schmitz X, Meulemans T. Validation d'un test d'inhibition auprès d'enfants présentant un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement.* janv 2014;46(1):66-72. doi:10.1037/a0031006
108. Zimmermann P, Fimm B. A test battery for attentional performance. In: *Applied Neuropsychology of Attention: Theory, Diagnosis and Rehabilitation.* New York: Psychology Press; 2002. p. 110-51.

109. Vladescu JC. Test Review: Kaufman Test of Educational Achievement-Second Edition (KTEA-II). *Journal of Psychoeducational Assessment*. mars 2007;25(1):92-100. doi:10.1177/0734282906294708
110. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In: *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. Elsevier; 1968 [cité 3 févr 2025]. p. 89-195. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079742108604223> doi:10.1016/S0079-7421(08)60422-3
111. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. Elsevier; 1974 [cité 3 févr 2025]. p. 47-89. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079742108604521> doi:10.1016/S0079-7421(08)60452-1
112. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. nov 2000;4(11):417-23. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-2
113. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol*. 27 mars 2018;9:401. doi:10.3389/fpsyg.2018.00401
114. Rajan V, Bell MA. Developmental changes in fact and source recall: Contributions from executive function and brain electrical activity. *Developmental Cognitive Neuroscience*. avr 2015;12:1-11. doi:10.1016/j.dcn.2014.10.001
115. Simcock G, Hayne H. Breaking the Barrier? Children Fail to Translate Their Preverbal Memories into Language. *Psychol Sci*. mai 2002;13(3):225-31. doi:10.1111/1467-9280.00442
116. Cowan N, Elliott EM, Scott Sauls J, Morey CC, Mattox S, Hismjatullina A, et al. On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive Psychology*. août 2005;51(1):42-100. doi:10.1016/j.cogpsych.2004.12.001
117. Majerus S, Martinez Perez T, Oberauer K. Two distinct origins of long-term learning effects in verbal short-term memory. *Journal of Memory and Language*. janv 2012;66(1):38-51. doi:10.1016/j.jml.2011.07.006
118. Tulving E. Organization of Memory : Quo vadis ? In: *The cognitive neuroscience*. M.S. Gazzaniga. Cambridge: MIT Press; 1995. p. 839-47.
119. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford: University Press; 2004.
120. Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(3):198-204. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
121. Cossart R, Khazipov R. How development sculpts hippocampal circuits and function. *Physiological Reviews*. 1 janv 2022;102(1):343-78. doi:10.1152/physrev.00044.2020
122. Giovanello KS, Schnyer D, Verfaellie M. Distinct hippocampal regions make unique contributions to relational memory. *Hippocampus*. févr 2009;19(2):111-7. doi:10.1002/hipo.20491
123. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 oct 2003;192(2):95-106. doi:10.1016/s0041-008x(03)00217-5 PubMed PMID: 14550744.
124. Koss WA, Frick KM. Sex differences in hippocampal function. *J of Neuroscience Research*. 2 janv 2017;95(1-2):539-62. doi:10.1002/jnr.23864
125. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Rev Endocrinol*. mars 2007;3(3):249-59. doi:10.1038/ncpendmet0424
126. Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, et al. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*. avr 2009;199(1):61-75. doi:10.1016/j.bbr.2008.11.012
127. Bernard JA, Seidler RD. Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: an ALE meta-analysis. *Front Hum Neurosci*. 2013;7. doi:10.3389/fnhum.2013.00027
128. Eustache F, Viard A, Desgranges B. The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*. juill 2016;87:96-109. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006
129. Richmond J, Nelson CA. Relational memory during infancy: evidence from eye tracking. *Developmental Science*. juill 2009;12(4):549-56. doi:10.1111/j.1467-7687.2009.00795.x
130. Bauer PJ. Developments in Declarative Memory: Decreasing Susceptibility to Storage Failure Over the Second Year of Life. *Psychol Sci*. janv 2005;16(1):41-7. doi:10.1111/j.0956-7976.2005.00778.x
131. De Haan M, Mishkin M, Baldeweg T, Vargha-Khadem F. Human memory development and its dysfunction after early hippocampal injury. *Trends in Neurosciences*. juill 2006;29(7):374-81. doi:10.1016/j.tins.2006.05.008

132. Perner J. Memory and theory of mind. In: *The Oxford Handbook of Memory*. E. Tulving, F. I. M. Craik. New York: Oxford University Press; 2000. p. 297-312.
133. Ghetti S, Fandakova Y. Neural Development of Memory and Metamemory in Childhood and Adolescence: Toward an Integrative Model of the Development of Episodic Recollection. *Annu Rev Dev Psychol*. 15 déc 2020;2(1):365-88. doi:10.1146/annurev-devpsych-060320-085634
134. Zwart FS, Vissers CThWM, Kessels RPC, Maes JHR. Procedural learning across the lifespan: A systematic review with implications for atypical development. *Journal of Neuropsychology*. juin 2019;13(2):149-82. doi:10.1111/jnp.12139
135. Casey B, Galvan A, Hare TA. Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*. avr 2005;15(2):239-44. doi:10.1016/j.conb.2005.03.012
136. Gardiner JM, Richardson-Klavehn A. Remembering and Knowing. In: Tulving E, Craik FIM, éditeurs. *The Oxford Handbook of Memory* [Internet]. Oxford University Press; New York, NY; 2000 [cité 3 févr 2025]. p. 229-44. Disponible sur: <https://academic.oup.com/book/54226/chapter/422433715> doi:10.1093/oso/9780195122657.003.0015
137. Cohen MJ. Children's Memory Scale. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, éditeurs. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 [cité 30 mai 2025]. p. 556-9. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79948-3_1532 doi:10.1007/978-0-387-79948-3_1532
138. Kern S, Fekete G. Le développement du langage chez le jeune enfant. In: *Le développement du langage chez le jeune enfant* [Internet]. De Boeck Supérieur; 2019 [cité 4 août 2025]. p. 233-67. Disponible sur: https://stm.cairn.info/le-developpement-du-langage-chez-le-jeune-enfant--9782807320543-page-233?site_lang=fr doi:10.3917/dbu.kern.2019.01.0233
139. Rowland CF, Westermann G, Theakston AL, Pine JM, Monaghan P, Lieven EVM. Constructing language: a framework for explaining acquisition. *Trends in Cognitive Sciences*. janv 2026;30(1):26-39. doi:10.1016/j.tics.2025.05.015
140. Kisjes J, Van Der Schaaf AL, Noordstar JJ, Mombarg R, Gerrits E, Wijnen F, et al. A systematic review of language and motor skills in children with developmental coordination disorder (DCD) and developmental language disorder (DLD). *Research in Developmental Disabilities*. juin 2025;161:104994. doi:10.1016/j.ridd.2025.104994
141. Filipe MG, Veloso AS, Frota S. Executive Functions and Language Skills in Preschool Children: The Unique Contribution of Verbal Working Memory and Cognitive Flexibility. *Brain Sciences*. 10 mars 2023;13(3):470. doi:10.3390/brainsci13030470
142. Sander J, Zhang Y, Rowland CF. Language acquisition occurs in multimodal social interaction: A commentary on Karadöller, Sümer and Özyürek. *First Language*. déc 2025;45(6):780-4. doi:10.1177/01427237251326984
143. Planton S, Démonet JF. Neurophysiologie du langage : apports de la neuro-imagerie et état des connaissances: *Revue de neuropsychologie*. 1 janv 2013;Volume 4(4):255-66. doi:10.1684/nrp.2012.0237
144. Wise RJS, Scott SK, Blank SC, Mummery CJ, Murphy K, Warburton EA. Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. *Brain*. janv 2001;124(1):83-95. doi:10.1093/brain/124.1.83
145. Hepper PG, Shahidullah BS. Development of fetal hearing. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1 sept 1994;71(2):F81-7. doi:10.1136/fn.71.2.F81
146. Granier-Deferre C, Bassereau S, Ribeiro A, Jacquet AY, DeCasper AJ. A Melodic Contour Repeatedly Experienced by Human Near-Term Fetuses Elicits a Profound Cardiac Reaction One Month after Birth. Chapouthier G, éditeur. *PLoS ONE*. 23 févr 2011;6(2):e17304. doi:10.1371/journal.pone.0017304
147. Peña M, Maki A, Kovačić D, Dehaene-Lambertz G, Koizumi H, Bouquet F, et al. Sounds and silence: An optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 30 sept 2003;100(20):11702-5. doi:10.1073/pnas.1934290100
148. May L, Byers-Heinlein K, Gervain J, Werker JF. Language and the Newborn Brain: Does Prenatal Language Experience Shape the Neonate Neural Response to Speech? *Front Psychology*. 2011;2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00222
149. Werker JF, Tees RC. Cross-language speech perception: Evidence for perceptual reorganization during the first year of life. *Infant Behavior and Development*. janv 1984;7(1):49-63. doi:10.1016/S0163-6383(84)80022-3
150. Fenson L, Marchman VA, Thal DJ, Dale PS, Reznick JS, Bates E. *MacArthur-Bates communicative development inventories* (2nd ed.). Baltimore: Paul H. Brookes; 2007.
151. Dapretto M, Bjork EL. The Development of Word Retrieval Abilities in the Second Year and its Relation to Early Vocabulary Growth. *Child Development*. mai 2000;71(3):635-48. doi:10.1111/1467-8624.00172

152. Maljaars J, Noens I, Scholte E, Van Berckelaer-Onnes I. Language in Low-Functioning Children with Autistic Disorder: Differences Between Receptive and Expressive Skills and Concurrent Predictors of Language. *J Autism Dev Disord.* oct 2012;42(10):2181-91. doi:10.1007/s10803-012-1476-1
153. Jansen R, Ceulemans E, Grauwels J, Maljaars J, Zink I, Steyaert J, et al. Young children with language difficulties: A dimensional approach to subgrouping. *Research in Developmental Disabilities.* nov 2013;34(11):4115-24. doi:10.1016/j.ridd.2013.08.028
154. Kail M, Fayol M. L'acquisition du langage [Internet]. Paris: Presses universitaires de France.; 2000 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <http://id.erudit.org/iderudit/009958ar>
155. Hjetland HN, Lervåg A, Lyster SAH, Hagtvet BE, Hulme C, Melby-Lervåg M. Pathways to reading comprehension: A longitudinal study from 4 to 9 years of age. *Journal of Educational Psychology.* juill 2019;111(5):751-63. doi:10.1037/edu0000321
156. Bishop DVM, Hayiou-Thomas ME. Heritability of specific language impairment depends on diagnostic criteria. *Genes Brain and Behavior.* avr 2008;7(3):365-72. doi:10.1111/j.1601-183X.2007.00360.x
157. Balázs A, Lakatos K, Harmati-Pap V, Tóth I, Kas B. The influence of temperament and perinatal factors on language development: a longitudinal study. *Front Psychol.* 4 juill 2024;15:1375353. doi:10.3389/fpsyg.2024.1375353
158. Purves D, Williams SM, éditeurs. *Neuroscience*. 3. ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2004.
159. AlHammadi FS. Prediction of child language development: A review of literature in early childhood communication disorders. *Lingua.* nov 2017;199:27-35. doi:10.1016/j.lingua.2017.07.007
160. Dzwilewski KLC, Schantz SL. Prenatal chemical exposures and child language development. *Journal of Communication Disorders.* sept 2015;57:41-65. doi:10.1016/j.jcomdis.2015.07.002
161. Snowling M, Bishop DVM, Stothard SE. Is Preschool Language Impairment a Risk Factor for Dyslexia in Adolescence? *Child Psychology Psychiatry.* juill 2000;41(5):587-600. doi:10.1111/1469-7610.00651
162. Nation K, Snowling MJ, Clarke P. Dissecting the relationship between language skills and learning to read: Semantic and phonological contributions to new vocabulary learning in children with poor reading comprehension. *Advances in Speech Language Pathology.* janv 2007;9(2):131-9. doi:10.1080/14417040601145166
163. Cowan N. Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educ Psychol Rev.* juin 2014;26(2):197-223. doi:10.1007/s10648-013-9246-y
164. Krishnan S, Watkins KE, Bishop DVM. Neurobiological Basis of Language Learning Difficulties. *Trends in Cognitive Sciences.* sept 2016;20(9):701-14. doi:10.1016/j.tics.2016.06.012
165. Capone NC, McGregor KK. Gesture Development: A Review for Clinical and Research Practices. *J Speech Lang Hear Res.* févr 2004;47(1):173-86. doi:10.1044/1092-4388(2004/015)
166. Snowling MJ, Adams JW, Bishop DVM, Stothard SE. Educational attainments of school leavers with a preschool history of speech-language impairments. *Int J Lang Comm Dis.* 1 avr 2001;36(2):173-83. doi:10.1080/13682820010019892
167. Whitehouse AJO, Watt HJ, Line EA, Bishop DVM. Adult psychosocial outcomes of children with specific language impairment, pragmatic language impairment and autism. *Intl J Lang & Comm Disor.* 8 juill 2009;44(4):511-28. doi:10.1080/13682820802708098
168. Rescorla L, Alley A. Validation of the Language Development Survey (LDS): A Parent Report Tool for Identifying Language Delay in Toddlers. *J Speech Lang Hear Res.* avr 2001;44(2):434-45. doi:10.1044/1092-4388(2001/035)
169. Fisher EL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Predictors of Expressive-Language Outcomes Among Late Talkers. *J Speech Lang Hear Res.* 17 oct 2017;60(10):2935-48. doi:10.1044/2017_JSLHR-L-16-0310
170. Chevrier-Muller C, Plaza M. Nouvelles épreuves pour l'examen du langage N-EEL : Manuel. ECPA. Montreuil: PEARSON; 2001.
171. Coquet F, Ferrand P, Roustit J. Evalo 2-6. Evaluation du langage oral. Batterie pour l'évaluation du développement du langage oral chez l'enfant de 2 ans 3 mois à 6 ans 3 mois. Ortho Edition; 2009.
172. Khomsi A. ELO: Evaluation du Langage Oral. ECPA; 2001.
173. Bishop AG, League MB. Identifying a Multivariate Screening Model to Predict Reading Difficulties at the Onset of Kindergarten: A Longitudinal Analysis. *Learning Disability Quarterly.* nov 2006;29(4):235-52. doi:10.2307/30035552
174. Piaget J, Szeminska A. La genèse du nombre chez l'enfant. 1941.
175. Izard V, Sann C, Spelke ES, Streri A. Newborn infants perceive abstract numbers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 23 juin 2009;106(25):10382-5. doi:10.1073/pnas.0812142106
176. Dehaene S, Cohen L. Toward an Anatomical and Functional Model of Number Processing. *Mathematical Cognition.* 1995;1:83-120.

177. Fayol M. Note de synthèse: Nombre, numération et dénombrement : que sait-on de leur acquisition ? rfp. 1985;70(1):59-77. doi:10.3406/rfp.1985.1553
178. Rousselle L. Les fondements cognitifs des difficultés d'apprentissage en mathématiques. In: Cognition mathématique : des modèles théoriques à l'évaluation et l'intervention chez la personne dyscalculique et la personne acalculique. De Boeck Supérieur. Louvain-la-Neuve: Anne Lafay, Marie Villain (Eds.); 2024. p. 1-27.
179. Faye A, Jacquin-Courtois S, Reynaud E, Lesourd M, Besnard J, Osiurak F. Numerical cognition: A meta-analysis of neuroimaging, transcranial magnetic stimulation and brain-damaged patients studies. *NeuroImage: Clinical*. 2019;24:102053. doi:10.1016/j.nicl.2019.102053
180. De Smedt B. Language and Arithmetic. In: Heterogeneity of Function in Numerical Cognition [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 21 avr 2025]. p. 51-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128115299000030> doi:10.1016/B978-0-12-811529-9.00003-0
181. Lucidi A, Thevenot C. Do not count on me to imagine how I act: behavior contradicts questionnaire responses in the assessment of finger counting habits. *Behav Res*. déc 2014;46(4):1079-87. doi:10.3758/s13428-014-0447-1
182. Rousselle L, Palmers E, Noël MP. Magnitude comparison in preschoolers: what counts? Influence of perceptual variables. *Journal of Experimental Child Psychology*. janv 2004;87(1):57-84. doi:10.1016/j.jecp.2003.10.005
183. Fuson KC, Richards J, Briars DJ. The Acquisition and Elaboration of the Number Word Sequence. In: Brainerd CJ, éditeur. *Children's Logical and Mathematical Cognition* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1982 [cité 20 juin 2025]. p. 33-92. (Brainerd CJ. Springer Series in Cognitive Development). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-9466-2_2 doi:10.1007/978-1-4613-9466-2_2
184. Elliott L, Bachman HJ. SES disparities in early math abilities: The contributions of parents' math cognitions, practices to support math, and math talk. *Developmental Review*. sept 2018;49:1-15. doi:10.1016/j.dr.2018.08.001
185. Attout L, Noël MP, Nassogne MC, Rousselle L. The role of short-term memory and visuo-spatial skills in numerical magnitude processing: Evidence from Turner syndrome. De Smedt B, éditeur. *PLoS ONE*. 21 févr 2017;12(2):e0171454. doi:10.1371/journal.pone.0171454
186. Grigsby JP, Kemper MB, Hagerman RJ. Developmental Gerstmann syndrome without aphasia in Fragile X syndrome. *Neuropsychologia*. janv 1987;25(6):881-91. doi:10.1016/0028-3932(87)90093-5
187. Tosto MG, Haworth CMA, Kovas Y. Behavioural Genomics of Mathematics. In: Cohen Kadosh R, Dowker A, éditeurs. *The Oxford Handbook of Numerical Cognition* [Internet]. 1^{re} éd. Oxford University Press; 2014 [cité 20 juin 2025]. p. 993-1018. Disponible sur: <https://academic.oup.com/edited-volume/34494/chapter/292693023> doi:10.1093/oxfordhb/9780199642342.013.042
188. Schneider D, Bouhali F, Richter CG, Costache R, Costache C, Kirchhoffer K, et al. Perinatal influences on academic achievement and the developing brain: a scoping systematic review. *Front Psychol*. 19 juin 2024;15:1352241. doi:10.3389/fpsyg.2024.1352241
189. Jurewicz J, Polańska K, Hanke W. Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children--an overview of current epidemiological evidence. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(3):465-86. PubMed PMID: 24069851.
190. Rousselle L, Noël MP. Basic numerical skills in children with mathematics learning disabilities: A comparison of symbolic vs non-symbolic number magnitude processing. *Cognition*. mars 2007;102(3):361-95. doi:10.1016/j.cognition.2006.01.005
191. Sullivan KS. Remediation of Arabic Numeral Processing in a Case of Developmental Dyscalculia. *Neuropsychological Rehabilitation*. janv 1996;6(1):27-54. doi:10.1080/713755495
192. Peng P, Wang C, Namkung J. Understanding the Cognition Related to Mathematics Difficulties: A Meta-Analysis on the Cognitive Deficit Profiles and the Bottleneck Theory. *Review of Educational Research*. juin 2018;88(3):434-76. doi:10.3102/0034654317753350
193. Van Nieuwenhoven C, Gregoire J, Noël MP. Tedi-math. Test diagnostique des compétences de base en mathématiques. Paris: Editions du centre de psychologie appliquée; 2001.
194. Gaillard F. Numerical: test neurocognitif pour l'apprentissage du nombre et du calcul. *Actualités Psychologiques*. In. Lausanne: Université de Lausanne; 2000.
195. Lafay A, Helloin MC. Examath 8-15, une batterie informatisée d'évaluation des habiletés mathématiques. Grenade: HappyNeuron; 2016.
196. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. avr 2014;94(2):355-82. doi:10.1152/physrev.00030.2013

197. Zoeller RT. New Insights into Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: The Importance of T3 Degradation. *Endocrinology*. 1 nov 2010;151(11):5089-91. doi:10.1210/en.2010-0926
198. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2016;12(12):734-46. doi:10.1038/nrendo.2016.100
199. Sellitti DF, Suzuki K. Intrinsic Regulation of Thyroid Function by Thyroglobulin. *Thyroid*. avr 2014;24(4):625-38. doi:10.1089/thy.2013.0344
200. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2: thyroid hormone synthesis and secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. Dartmouth, MA: MDText.com, Inc. (2015). 2015.
201. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *Journal of Endocrinology*. avr 2011;209(1):1-8. doi:10.1530/JOE-10-0444
202. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N Engl J Med*. 6 juill 1989;321(1):13-6. doi:10.1056/NEJM198907063210103
203. Batista G, Hensch TK. Critical Period Regulation by Thyroid Hormones: Potential Mechanisms and Sex-Specific Aspects. *Front Mol Neurosci*. 5 avr 2019;12:77. doi:10.3389/fnmol.2019.00077
204. Kodavanti PRS. Neurotoxicity of Persistent Organic Pollutants: Possible Mode(S) of Action and Further Considerations. *Dose-Response*. 1 juill 2005;3(3):dose-response.003.03.002. doi:10.2203/dose-response.003.03.002
205. Parent AS, Naveau E, Gerard A, Bourguignon JP, Westbrook GL. Early Developmental Actions of Endocrine Disruptors on the Hypothalamus, Hippocampus, and Cerebral Cortex. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. juill 2011;14(5-7):328-45. doi:10.1080/10937404.2011.578556
206. Naveau E, Pinson A, Gérard A, Nguyen L, Charlier C, Thomé JP, et al. Alteration of Rat Fetal Cerebral Cortex Development after Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls. *Gressens P, éditeur. PLoS ONE*. 18 mars 2014;9(3):e91903. doi:10.1371/journal.pone.0091903
207. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, De Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. janv 2016;4(1):35-43. doi:10.1016/S2213-8587(15)00327-7
208. Morreale De Escobar G, Jesús Obregón M, Escobar Del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia?¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. nov 2000;85(11):3975-87. doi:10.1210/jcem.85.11.6961
209. Törel Ergür A, Taner Y, Ata E, Melek E, Erdoğan Bakar E, Sancak T. Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *jcrpe*. 15 mars 2012;4(1):21-4. doi:10.4274/Jcrpe.497
210. Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat Neurosci*. oct 2004;7(10):1034-9. doi:10.1038/nn1325
211. Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*. juin 2008;29(3):358-74. doi:10.1016/j.yfrne.2008.02.002
212. Arnold AP, Agate RJ, Carruth LL. Hormonal and Nonhormonal Mechanisms of Sexual Differentiation of the Brain. In: *Principles of Gender-Specific Medicine* [Internet]. Elsevier; 2004 [cité 12 mai 2025]. p. 84-95. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124409057502759> doi:10.1016/B978-012440905-7/50275-9
213. Becker JB, Berkley KJ, Geary N, Hampson E, Herman JP, Young E. Sex Differences in the Brain [Internet]. Oxford University Press; 2007 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/book/5927> doi:10.1093/acprof:oso/9780195311587.001.0001
214. Bakker J. The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *J Neuroendocrinology*. févr 2022;34(2):e13050. doi:10.1111/jne.13050
215. De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, Yang LY, Scordalakes EM, Auger CJ, et al. A Model System for Study of Sex Chromosome Effects on Sexually Dimorphic Neural and Behavioral Traits. *J Neurosci*. 15 oct 2002;22(20):9005-14. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-20-09005.2002
216. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. ORGANIZING ACTION OF PRENATALLY ADMINISTERED TESTOSTERONE PROPIONATE ON THE TISSUES MEDIATING MATING BEHAVIOR IN THE FEMALE GUINEA PIG¹. *Endocrinology*. sept 1959;65(3):369-82. doi:10.1210/endo-65-3-369
217. Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Frontiers in Neuroendocrinology*. avr 2005;26(1):7-26. doi:10.1016/j.yfrne.2005.02.001
218. McCarthy MM. Sex differences in the brain: Focus on developmental mechanisms. In: *Principles of Gender-Specific Medicine* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 12 mai 2025]. p. 159-80. Disponible sur:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323885348000079> doi:10.1016/B978-0-323-88534-8.00007-9
219. Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Steroids and glial cell function. *Glia*. nov 2006;54(6):485-98. doi:10.1002/glia.20404
 220. Bakker J, De Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, et al. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat Neurosci*. févr 2006;9(2):220-6. doi:10.1038/nn1624
 221. Martínez-Cerdeño V, Noctor SC, Kriegstein AR. Estradiol stimulates progenitor cell division in the ventricular and subventricular zones of the embryonic neocortex. *Eur J of Neuroscience*. déc 2006;24(12):3475-88. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05239.x
 222. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. oct 2005;26(3-4):163-74. doi:10.1016/j.yfrne.2005.10.003
 223. Guo Z, Benten WPM, Krücken J, Wunderlich F. Nongenomic Testosterone Calcium Signaling. *Journal of Biological Chemistry*. août 2002;277(33):29600-7. doi:10.1074/jbc.M202997200
 224. Frick KM. Molecular mechanisms underlying the memory-enhancing effects of estradiol. *Hormones and Behavior*. août 2015;74:4-18. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.05.001
 225. Galea LAM, Wainwright SR, Roes MM, Duarte-Guterman P, Chow C, Hamson DK. Sex, Hormones and Neurogenesis in the Hippocampus: Hormonal Modulation of Neurogenesis and Potential Functional Implications. *J Neuroendocrinology*. nov 2013;25(11):1039-61. doi:10.1111/jne.12070
 226. Bezdicikova M, Molikova R, Bebarova L, Kolar Z. DISTRIBUTION OF NUCLEAR RECEPTORS FOR STEROID HORMONES IN THE HUMAN BRAIN: A PRELIMINARY STUDY. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 1 juin 2007;151(1):69-71. doi:10.5507/bp.2007.012
 227. De Vries GJ, Simerly RB. Anatomy, Development, and Function of Sexually Dimorphic Neural Circuits in the Mammalian Brain. In: *Hormones, Brain and Behavior* [Internet]. Elsevier; 2002 [cité 17 mai 2025]. p. 137-XXIX. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780125321044500664> doi:10.1016/B978-012532104-4/50066-4
 228. Sholl SA, Kim KL. Androgen receptors are differentially distributed between right and left cerebral hemispheres of the fetal male rhesus monkey. *Brain Research*. mai 1990;516(1):122-6. doi:10.1016/0006-8993(90)90905-Q
 229. Manson JE. Prenatal exposure to sex steroid hormones and behavioral/cognitive outcomes. *Metabolism*. oct 2008;57:S16-21. doi:10.1016/j.metabol.2008.07.010
 230. Diotel N, Charlier TD, Lefebvre d'Hellencourt C, Couret D, Trudeau VL, Nicolau JC, et al. Steroid Transport, Local Synthesis, and Signaling within the Brain: Roles in Neurogenesis, Neuroprotection, and Sexual Behaviors. *Front Neurosci*. 20 févr 2018;12:84. doi:10.3389/fnins.2018.00084
 231. Zhang J, Konkle ATM, Zup SL, McCarthy MM. Impact of sex and hormones on new cells in the developing rat hippocampus: a novel source of sex dimorphism? *Eur J of Neuroscience*. févr 2008;27(4):791-800. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06073.x
 232. Simerly RB. Wired for Reproduction: Organization and Development of Sexually Dimorphic Circuits in the Mammalian Forebrain. *Annu Rev Neurosci*. mars 2002;25(1):507-36. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142745
 233. Ibanez MA, Gu G, Simerly RB. Target-Dependent Sexual Differentiation of a Limbic-Hypothalamic Neural Pathway. *J Neurosci*. 1 août 2001;21(15):5652-9. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-15-05652.2001
 234. Nuñez JL, Bambrick LL, Krueger BK, McCarthy MM. Prolongation and enhancement of γ -aminobutyric acid_A receptor mediated excitation by chronic treatment with estradiol in developing rat hippocampal neurons. *Eur J of Neuroscience*. juin 2005;21(12):3251-61. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04175.x
 235. Azcoitia I, Barreto GE, Garcia-Segura LM. Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences. *Frontiers in Neuroendocrinology*. oct 2019;55:100787. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100787
 236. Torres-Rojas C, Jones BC. Sex Differences in Neurotoxicogenetics. *Front Genet*. 5 juin 2018;9:196. doi:10.3389/fgene.2018.00196
 237. Schumacher M, Liere P, Ghomari A. Progesterone and fetal-neonatal neuroprotection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. nov 2020;69:50-61. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.001
 238. Pinares-Garcia P, Stratikopoulos M, Zagato A, Loke H, Lee J. Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sciences*. 13 août 2018;8(8):154. doi:10.3390/brainsci8080154
 239. Andreano JM, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn Mem*. avr 2009;16(4):248-66. doi:10.1101/lm.918309
 240. Broca P. Sur le volume et la forme du cerveau suivant les individus et les races. Vol. 2. 1861;2:139-204.

241. Goldstein JM. Normal Sexual Dimorphism of the Adult Human Brain Assessed by In Vivo Magnetic Resonance Imaging. *Cerebral Cortex*. 1 juin 2001;11(6):490-7. doi:10.1093/cercor/11.6.490
242. Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage*. juill 2007;36(4):1065-73. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.053
243. Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE. Striatal Dopamine Transporters and Cognitive Functioning in Healthy Men and Women. *AJP*. 1 sept 2001;158(9):1492-9. doi:10.1176/appi.ajp.158.9.1492
244. Laakso A, Vilkmann H, Bergman J, Örgen, Haaparanta M, Solin O, Syvälahti E, et al. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biological Psychiatry*. oct 2002;52(7):759-63. doi:10.1016/S0006-3223(02)01369-0
245. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function, and Chemistry. *Biological Psychiatry*. oct 2007;62(8):847-55. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.001
246. Gupta RR, Sen S, Diepenhorst LL, Rudick CN, Maren S. Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear conditioning and hippocampal long-term potentiation (LTP) in rats. Published on the World Wide Web on 1 December 2000. *Brain Research*. janv 2001;888(2):356-65. doi:10.1016/S0006-8993(00)03116-4
247. Le AA, Lauterborn JC, Jia Y, Cox CD, Lynch G, Gall CM. Metabotropic NMDAR Signaling Contributes to Sex Differences in Synaptic Plasticity and Episodic Memory. *J Neurosci*. 11 déc 2024;44(50):e0438242024. doi:10.1523/JNEUROSCI.0438-24.2024
248. Piefke M, Weiss PH, Markowitsch HJ, Fink GR. Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Human Brain Mapping*. avr 2005;24(4):313-24. doi:10.1002/hbm.20092
249. Terman L. The measurement of intelligence: an explanation of and a complete guide for the use of the Stanford revision and extension of the Binet-Simon intelligence scale. Boston: Houghton Mifflin; 1916. 68-72 p.
250. Feingold A. Sex Differences in Variability in Intellectual Abilities: A New Look at an Old Controversy. *Review of Educational Research*. 1992;62(1):61. doi:10.2307/1170716
251. Lakin JM. Sex differences in reasoning abilities: Surprising evidence that male-female ratios in the tails of the quantitative reasoning distribution have increased. *Intelligence*. juill 2013;41(4):263-74. doi:10.1016/j.intell.2013.04.004
252. Johnson W, Carothers A, Deary IJ. Sex Differences in Variability in General Intelligence: A New Look at the Old Question. *Perspect Psychol Sci*. nov 2008;3(6):518-31. doi:10.1111/j.1745-6924.2008.00096.x
253. Johnson W, Carothers A, Deary IJ. A Role for the X Chromosome in Sex Differences in Variability in General Intelligence? *Perspect Psychol Sci*. nov 2009;4(6):598-611. doi:10.1111/j.1745-6924.2009.01168.x
254. Lynn R, Irwing P. Sex differences on the progressive matrices: A meta-analysis. *Intelligence*. sept 2004;32(5):481-98. doi:10.1016/j.intell.2004.06.008
255. MacKintosh NJ. IQ and human intelligence - second edition. Oxford: Oxford University Press; 2011.
256. Grégoire J. Intellectual Differences Between Boys and Girls, 35 Years of Evolution in France from WISC-R to WISC-V. *J Intell*. 30 oct 2024;12(11):107. doi:10.3390/jintelligence12110107
257. Lynn R. Sex differences in intelligence and brain size: A paradox resolved. *Personality and Individual Differences*. août 1994;17(2):257-71. doi:10.1016/0191-8869(94)90030-2
258. Feingold A. Cognitive gender differences are disappearing. *American Psychologist*. févr 1988;43(2):95-103. doi:10.1037/0003-066x.43.2.95
259. Hedges LV, Nowell A. Sex Differences in Mental Test Scores, Variability, and Numbers of High-Scoring Individuals. *Science*. 7 juill 1995;269(5220):41-5. doi:10.1126/science.7604277
260. Voyer D. Time limits and gender differences on paper-and-pencil tests of mental rotation: a meta-analysis. *Psychon Bull Rev*. avr 2011;18(2):267-77. doi:10.3758/s13423-010-0042-0
261. Peyre H, Hoertel N, Bernard JY, Rouffignac C, Forhan A, Taine M, et al. Sex differences in psychomotor development during the preschool period: A longitudinal study of the effects of environmental factors and of emotional, behavioral, and social functioning. *Journal of Experimental Child Psychology*. févr 2019;178:369-84. doi:10.1016/j.jecp.2018.09.002
262. Toivainen T, Papageorgiou KA, Tosto MG, Kovas Y. Sex differences in non-verbal and verbal abilities in childhood and adolescence. *Intelligence*. sept 2017;64:81-8. doi:10.1016/j.intell.2017.07.007
263. Else-Quest NM, Hyde JS, Linn MC. Cross-national patterns of gender differences in mathematics: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*. janv 2010;136(1):103-27. doi:10.1037/a0018053
264. Roivainen E. Gender differences in processing speed: A review of recent research. *Learning and Individual Differences*. avr 2011;21(2):145-9. doi:10.1016/j.lindif.2010.11.021

265. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th edition; ICD-11. 2020.
266. Harris JC. New classification for neurodevelopmental disorders in DSM-5. *Current Opinion in Psychiatry*. mars 2014;27(2):95-7. doi:10.1097/YCO.0000000000000042
267. Sykes CR, Maribo T, Stallinga HA, Heerkens Y. Remodeling of the ICF: A commentary. *Disability and Health Journal*. janv 2021;14(1):100978. doi:10.1016/j.dhjo.2020.100978
268. Zablotzky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the United States: 2009–2017. *Pediatrics*. 1 oct 2019;144(4):e20190811. doi:10.1542/peds.2019-0811
269. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 27 avr 2018;67(6):1-23. doi:10.15585/mmwr.ss6706a1
270. CDC. Autism and developmental disabilities monitoring network [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/autism/media/pdfs/2025/04/ADDM-Community-Report-SY2022.pdf>
271. Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open*. 31 août 2018;1(4):e181471. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1471
272. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders: The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices. *JAMA Pediatr*. 1 janv 2015;169(1):56. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1893
273. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*. mai 2007;261(5):412-7. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
274. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr*. sept 2015;114(5):663-72. doi:10.1017/S0007114515002470
275. Class QA, Abel KM, Khashan AS, Rickert ME, Dalman C, Larsson H, et al. Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychol Med*. janv 2014;44(1):71-84. doi:10.1017/S0033291713000780
276. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*. mars 2014;13(3):330-8. doi:10.1016/S1474-4422(13)70278-3
277. Miller SP, Ferriero DM. From selective vulnerability to connectivity: insights from newborn brain imaging. *Trends in Neurosciences*. sept 2009;32(9):496-505. doi:10.1016/j.tins.2009.05.010
278. International Programme on Chemical Safety (I.P.C.S.). INT. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors [Internet]. WHO; 2002. Disponible sur: https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/
279. Munn S, Goumenou M. Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances—Report of the Endocrine Disruptors Expert Advisory Group. *Toxicology Letters*. août 2013;221:S170. doi:10.1016/j.toxlet.2013.05.372
280. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 1 sept 2012;153(9):4097-110. doi:10.1210/en.2012-1422
281. Waring RH, Harris RM. Endocrine disruptors: A human risk? *Molecular and Cellular Endocrinology*. déc 2005;244(1-2):2-9. doi:10.1016/j.mce.2005.02.007
282. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. 1 déc 2015;36(6):E1-150. doi:10.1210/er.2015-1010
283. Ando M, Saito H, Wakisaka I. Transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) to newborn infants through the placenta and mothers' milk. *Arch Environ Contam Toxicol*. janv 1985;14(1):51-7. doi:10.1007/BF01055761
284. Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, Casas M, Maitre L, Basagana X, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environment International*. déc 2018;121:751-63. doi:10.1016/j.envint.2018.09.056
285. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ Health Perspect*. juin 2011;119(6):878-85. doi:10.1289/ehp.1002727
286. Roncati L, Termopoli V, Pusioli T. Negative Role of the Environmental Endocrine Disruptors in the Human Neurodevelopment. *Front Neurol*. 30 août 2016;7. doi:10.3389/fneur.2016.00143
287. Hakkola J, Tanaka E, Pelkonen O. Developmental Expression of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver. *Pharmacology & Toxicology*. mai 1998;82(5):209-17. doi:10.1111/j.1600-0773.1998.tb01427.x

288. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol.* janv 2020;16(1):45-57. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
289. UNEP. Stockholm convention on persistent organic pollutants (POPS) [Internet]. 2023. Disponible sur: <file:///C:/Users/chbar/Downloads/UNEP-POPS-COP-CONVTEXT-2023.English.pdf>
290. Zitko V. Chlorinated Pesticides: Aldrin, DDT, Endrin, Dieldrin, Mirex. In: Fiedler H, éditeur. *Persistent Organic Pollutants* [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2003 [cité 2 juin 2025]. p. 47-90. (The Handbook of Environmental Chemistry). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/10751132_4 doi:10.1007/10751132_4
291. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to DDT as an undesirable substance in animal feed. *EFS2.* déc 2006;4(12). doi:10.2903/j.efsa.2006.433
292. Sanka O, Kalina J, Lin Y, Deutscher J, Futter M, Butterfield D, et al. Estimation of p,p'-DDT degradation in soil by modeling and constraining hydrological and biogeochemical controls. *Environmental Pollution.* août 2018;239:179-88. doi:10.1016/j.envpol.2018.04.022
293. Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini JB. Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Front Endocrinol.* 9 déc 2019;10:743. doi:10.3389/fendo.2019.00743
294. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* juill 2015;40(1):241-58. doi:10.1016/j.etap.2015.06.009
295. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT Matters Now. *American Journal of Epidemiology.* 15 oct 2005;162(8):726-8. doi:10.1093/aje/kwi277
296. Meijer L, Weiss J, Van Velzen M, Brouwer A, Bergman Å, Sauer PJJ. Serum Concentrations of Neutral and Phenolic Organohalogenes in Pregnant Women and Some of Their Infants in The Netherlands. *Environ Sci Technol.* 1 mai 2008;42(9):3428-33. doi:10.1021/es702446p
297. Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, et al. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *The Journal of Pediatrics.* août 1986;109(2):335-41. doi:10.1016/S0022-3476(86)80397-3
298. Garí M, Grimalt JO, Vizcaino E, Tardón A, Fernández-Somoano A. Mother-child transfer rates of organohalogen compounds up to four years of age. *Environment International.* déc 2019;133:105241. doi:10.1016/j.envint.2019.105241
299. World Health Organization UNEP. Inter organization Programme for the sound management of chemicals. State of the science of endocrine disrupting chemicals. World Health Organization. Geneva: WHO Press; 2012.
300. Pirard C, Compere S, Firquet K, Charlier C. The current environmental levels of endocrine disruptors (mercury, cadmium, organochlorine pesticides and PCBs) in a Belgian adult population and their predictors of exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* mars 2018;221(2):211-22. doi:10.1016/j.ijheh.2017.10.010
301. Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD [Internet]. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2022 [cité 20 janv 2026]. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590084/> PubMed PMID: 37023235.
302. Roman AC, Carvajal-Gonzalez JM, Merino JM, Mulero-Navarro S, Fernández-Salguero PM. The aryl hydrocarbon receptor in the crossroad of signalling networks with therapeutic value. *Pharmacology & Therapeutics.* mai 2018;185:50-63. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.12.003
303. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *EFSA Journal.* (EFSA Journal). doi:10.2903/j.efsa.2005.284
304. Safe SH. Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Environmental Impact, Biochemical and Toxic Responses, and Implications for Risk Assessment. *Critical Reviews in Toxicology.* janv 1994;24(2):87-149. doi:10.3109/10408449409049308
305. Sören J. Report of a New Chemical Hazard. *New Scientist* [Internet]. UNC Libraries. 1966. Disponible sur: <https://exhibits.lib.unc.edu/items/show/7436>.
306. 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. doi:10.1007/s11356-019-06723-5
307. Sinkkonen S, Paasivirta J. Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Chemosphere.* mai 2000;40(9-11):943-9. doi:10.1016/S0045-6535(99)00337-9

308. Sandermann H. Differential lipid affinity of xenobiotics and natural compounds. *FEBS Letters*. 6 nov 2003;554(1-2):165-8. doi:10.1016/S0014-5793(03)01143-8
309. 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. doi:10.1016/j.chemosphere.2014.04.095
310. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, et al. Partition of Environmental Chemicals between Maternal and Fetal Blood and Tissues. *Environ Sci Technol*. 1 févr 2011;45(3):1121-6. doi:10.1021/es1019614
311. Naert C, Van Peteghem C, Kupper J, Jenni L, Naegeli H. Distribution of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in birds of prey from Switzerland. *Chemosphere*. juin 2007;68(5):977-87. doi:10.1016/j.chemosphere.2007.01.009
312. Lewin A, Arbuckle TE, Fisher M, Liang CL, Marro L, Davis K, et al. Univariate predictors of maternal concentrations of environmental chemicals: The MIREC study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. mars 2017;220(2):77-85. doi:10.1016/j.ijheh.2017.01.001
313. Marek RF, Thorne PS, DeWall J, Hornbuckle KC. Variability in PCB and OH-PCB Serum Levels in Children and Their Mothers in Urban and Rural U.S. Communities. *Environ Sci Technol*. 18 nov 2014;48(22):13459-67. doi:10.1021/es502490w
314. Rawn DFK, Ryan JJ, Sadler AR, Sun WF, Haines D, Macey K, et al. PCDD/F and PCB concentrations in sera from the Canadian Health Measures Survey (CHMS) from 2007 to 2009. *Environment International*. oct 2012;47:48-55. doi:10.1016/j.envint.2012.05.008
315. Kraft M, Rauchfuss K, Sievering S, Wöckner M, Neugebauer F, Fromme H. Quantification of all 209 PCB congeners in blood—Can indicators be used to calculate the total PCB blood load? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. mars 2017;220(2):201-8. doi:10.1016/j.ijheh.2016.09.006
316. Longnecker MP, Ryan JJ, Gladen BC, Schecter AJ. Correlations among Human Plasma Levels of Dioxin-Like Compounds and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Implications for Epidemiologic Studies. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. mai 2000;55(3):195-200. doi:10.1080/00039890009603406
317. Hadara M. Intrauterine poisoning. *Bull Inst Const Med Jumamoto Univ*. 1976;25:38-61.
318. Montano L, Pironti C, Pinto G, Ricciardi M, Buono A, Brogna C, et al. Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in the Environment: Occupational and Exposure Events, Effects on Human Health and Fertility. *Toxics*. 1 juill 2022;10(7):365. doi:10.3390/toxics10070365
319. Wang Z, Buser AM, Cousins IT, Demattio S, Drost W, Johansson O, et al. A New OECD Definition for Per- and Polyfluoroalkyl Substances. *Environ Sci Technol*. 7 déc 2021;55(23):15575-8. doi:10.1021/acs.est.1c06896
320. European Food Safety Authority (EFSA). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. *EFSA*. juill 2008;6(7). doi:10.2903/j.efsa.2008.653
321. Wang Y, Rogan WJ, Chen PC, Lien GW, Chen HY, Tseng YC, et al. Association between Maternal Serum Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Maternal and Cord Thyroid Hormones: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environ Health Perspect*. mai 2014;122(5):529-34. doi:10.1289/ehp.1306925
322. Mokra K. Endocrine Disruptor Potential of Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Substances (PFASs)—A Synthesis of Current Knowledge with Proposal of Molecular Mechanism. *IJMS*. 21 févr 2021;22(4):2148. doi:10.3390/ijms22042148
323. Taves DR. Evidence that there are Two Forms of Fluoride in Human Serum. *Nature*. mars 1968;217(5133):1050-1. doi:10.1038/2171050b0
324. Grandjean P. Delayed discovery, dissemination, and decisions on intervention in environmental health: a case study on immunotoxicity of perfluorinated alkylate substances. *Environ Health*. déc 2018;17(1):62. doi:10.1186/s12940-018-0405-y
325. Giesy JP, Kannan K. Global Distribution of Perfluorooctane Sulfonate in Wildlife. *Environ Sci Technol*. 1 avr 2001;35(7):1339-42. doi:10.1021/es001834k
326. Land M, De Wit CA, Bignert A, Cousins IT, Herzke D, Johansson JH, et al. What is the effect of phasing out long-chain per- and polyfluoroalkyl substances on the concentrations of perfluoroalkyl acids and their precursors in the environment? A systematic review. *Environ Evid*. 22 janv 2018;7(1):4. doi:10.1186/s13750-017-0114-y
327. Gomis MI, Vestergren R, MacLeod M, Mueller JF, Cousins IT. Historical human exposure to perfluoroalkyl acids in the United States and Australia reconstructed from biomonitoring data using population-based pharmacokinetic modelling. *Environment International*. nov 2017;108:92-102. doi:10.1016/j.envint.2017.08.002

328. 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. doi:10.1021/es301168c
329. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Knutsen HK, Alexander J, Barregård L, Bignami M, Brüschweiler B, et al. Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFS2*. déc 2018;16(12). doi:10.2903/j.efsa.2018.5194
330. 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*. 1 oct 2011;7(4):513-41. doi:10.1002/ieam.258
331. Zhang Y, Beesoon S, Zhu L, Martin JW. Biomonitoring of Perfluoroalkyl Acids in Human Urine and Estimates of Biological Half-Life. *Environ Sci Technol*. 17 sept 2013;47(18):10619-27. doi:10.1021/es401905e
332. Dzierlenga AL, Robinson VG, Waidyanatha S, DeVito MJ, Eifrid MA, Gibbs ST, et al. Toxicokinetics of perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorodecanoic acid (PFDA) in male and female Hsd:Sprague dawley SD rats following intravenous or gavage administration. *Xenobiotica*. 2 juin 2020;50(6):722-32. doi:10.1080/00498254.2019.1683776
333. Choi GW, Choi EJ, Kim JH, Kang DW, Lee YB, Cho HY. Gender differences in pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. *Arch Toxicol*. mai 2020;94(5):1601-12. doi:10.1007/s00204-020-02705-6
334. Crinnion WJ. The CDC fourth national report on human exposure to environmental chemicals: what it tells us about our toxic burden and how it assist environmental medicine physicians. *Altern Med Rev*. juill 2010;15(2):101-9. PubMed PMID: 20806995.
335. Harris MH, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Ye X, Mora AM, Webster TF, et al. Predictors of Per- and Polyfluoroalkyl Substance (PFAS) Plasma Concentrations in 6–10 Year Old American Children. *Environ Sci Technol*. 2 mai 2017;51(9):5193-204. doi:10.1021/acs.est.6b05811
336. Lorber M, Eaglesham GE, Hobson P, Toms LML, Mueller JF, Thompson JS. The effect of ongoing blood loss on human serum concentrations of perfluorinated acids. *Chemosphere*. janv 2015;118:170-7. doi:10.1016/j.chemosphere.2014.07.093
337. Gützkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg G. Placental transfer of perfluorinated compounds is selective – A Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. févr 2012;215(2):216-9. doi:10.1016/j.ijheh.2011.08.011
338. Winkens K, Vestergren R, Berger U, Cousins IT. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review. *Emerging Contaminants*. juin 2017;3(2):55-68. doi:10.1016/j.emcon.2017.05.001
339. Brown-Leung JM, Cannon JR. Neurotransmission Targets of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Neurotoxicity: Mechanisms and Potential Implications for Adverse Neurological Outcomes. *Chem Res Toxicol*. 15 août 2022;35(8):1312-33. doi:10.1021/acs.chemrestox.2c00072
340. Wang J, Pan Y, Cui Q, Yao B, Wang J, Dai J. Penetration of PFASs Across the Blood Cerebrospinal Fluid Barrier and Its Determinants in Humans. *Environ Sci Technol*. 20 nov 2018;52(22):13553-61. doi:10.1021/acs.est.8b04550
341. Pizzurro DM, Seeley M, Kerper LE, Beck BD. Interspecies differences in perfluoroalkyl substances (PFAS) toxicokinetics and application to health-based criteria. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. août 2019;106:239-50. doi:10.1016/j.yrtph.2019.05.008
342. Di Nisio A, Pannella M, Vogiatzis S, Sut S, Dall'Acqua S, Rocca MS, et al. Impairment of human dopaminergic neurons at different developmental stages by perfluoro-octanoic acid (PFOA) and differential human brain areas accumulation of perfluoroalkyl chemicals. *Environment International*. janv 2022;158:106982. doi:10.1016/j.envint.2021.106982
343. Cao Y, Ng C. Absorption, distribution, and toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the brain: a review. *Environ Sci: Processes Impacts*. 2021;23(11):1623-40. doi:10.1039/D1EM00228G
344. Toxicological Profile for Perfluoroalkyls [Internet]. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2021 [cité 20 janv 2026]. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592143/> PubMed PMID: 37220203.
345. Nannaware M, Mayilswamy N, Kandasubramanian B. PFAS: exploration of neurotoxicity and environmental impact. *Environ Sci Pollut Res*. 26 janv 2024;31(9):12815-31. doi:10.1007/s11356-024-32082-x
346. Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology*. oct 2010;31(4):497-518. doi:10.1016/j.yfrne.2010.08.001

347. Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Mammoli C, Rosellini V, Pelosini C, et al. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest.* oct 2003;26(10):950-5. doi:10.1007/BF03348190
348. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of Endocrine Disruptors on the Thyroid Hormone System. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(4):271-8. doi:10.1159/000443501
349. Hofmann PJ, Schomburg L, Köhrle J. Interference of Endocrine Disruptors with Thyroid Hormone Receptor-Dependent Transactivation. *Toxicological Sciences.* juill 2009;110(1):125-37. doi:10.1093/toxsci/kfp086
350. Langer P. Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, dioxins, furans) and the thyroid--review 2008. *Endocr Regul.* juin 2008;42(2-3):79-104. PubMed PMID: 18770910.
351. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews.* 1 juin 2009;30(4):293-342. doi:10.1210/er.2009-0002
352. Zoeller RT, Dowling ALS, Vas AA. Developmental Exposure to Polychlorinated Biphenyls Exerts Thyroid Hormone-Like Effects on the Expression of RC3/Neurogranin and Myelin Basic Protein Messenger Ribonucleic Acids in the Developing Rat Brain1. *Endocrinology.* 1 janv 2000;141(1):181-9. doi:10.1210/endo.141.1.7273
353. 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. doi:10.3390/toxics10020044
354. Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PEG, Van Leeuwen SPI, Hamers T. Competitive Binding of Poly- and Perfluorinated Compounds to the Thyroid Hormone Transport Protein Transthyretin. *Toxicological Sciences.* juin 2009;109(2):206-16. doi:10.1093/toxsci/kfp055
355. Yu WG, Liu W, Jin YH. Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 1 mai 2009;28(5):990-6. doi:10.1897/08-345.1
356. Kim MJ, Moon S, Oh BC, Jung D, Ji K, Choi K, et al. Association between perfluoroalkyl substances exposure and thyroid function in adults: A meta-analysis. *Soares P, éditeur. PLoS ONE.* 10 mai 2018;13(5):e0197244. doi:10.1371/journal.pone.0197244
357. Byrne SC, Miller P, Seguinot-Medina S, Waghiyi V, Buck CL, Von Hippel FA, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and associations with serum thyroid hormones in a remote population of Alaska Natives. *Environmental Research.* oct 2018;166:537-43. doi:10.1016/j.envres.2018.06.014
358. Blake BE, Pinney SM, Hines EP, Fenton SE, Ferguson KK. Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Environmental Pollution.* nov 2018;242:894-904. doi:10.1016/j.envpol.2018.07.042
359. Li S, Qin S, Zeng H, Chou W, Oudin A, Kanninen KM, et al. Adverse outcome pathway for the neurotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances: A systematic review. *Eco-Environment & Health.* déc 2024;3(4):476-93. doi:10.1016/j.eehl.2024.08.002
360. Legler J, Zeinstra LM, Schuitemaker F, Lanser PH, Bogerd J, Brouwer A, et al. Comparison of in Vivo and in Vitro Reporter Gene Assays for Short-Term Screening of Estrogenic Activity. *Environ Sci Technol.* 1 oct 2002;36(20):4410-5. doi:10.1021/es010323a
361. Shanle EK, Xu W. Endocrine Disrupting Chemicals Targeting Estrogen Receptor Signaling: Identification and Mechanisms of Action. *Chem Res Toxicol.* 14 janv 2011;24(1):6-19. doi:10.1021/tx100231n
362. Dees C, Askari M, Garrett S, Gehrs K, Henley D, Ardies CM. Estrogenic and DNA-damaging activity of Red No. 3 in human breast cancer cells. *Environ Health Perspect.* avr 1997;105(suppl 3):625-32. doi:10.1289/ehp.97105s3625
363. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature.* juin 1995;375(6532):581-5. doi:10.1038/375581a0
364. Fénelichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* oct 2008;36(10):969-77. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.05.006
365. Schrader T. Effects of Aroclors and individual PCB congeners on activation of the human androgen receptor in vitro. *Reproductive Toxicology.* févr 2003;17(1):15-23. doi:10.1016/S0890-6238(02)00076-X
366. Janošek J, Hilscherová K, Bláha L, Holoubek I. Environmental xenobiotics and nuclear receptors—Interactions, effects and in vitro assessment. *Toxicology in Vitro.* févr 2006;20(1):18-37. doi:10.1016/j.tiv.2005.06.001

367. Akinola LK, Uzairu A, Shallangwa GA, Abechi SE. A computational insight into endocrine disruption by polychlorinated biphenyls via non-covalent interactions with human nuclear receptors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. mai 2021;214:112086. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112086
368. Breese NM, Heim SG, Samuelson RJ, Lehmler HJ. A Scoping Review of Neurotoxic and Behavioral Outcomes Following Polychlorinated Biphenyl (PCB) Exposure in Post-Weaned Rodents. *IJMS*. 7 nov 2025;26(22):10829. doi:10.3390/ijms262210829
369. Plísková M, Vondráček J, Canton RF, Nera J, Kocan A, Petrík J, et al. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect*. oct 2005;113(10):1277-84. doi:10.1289/ehp.7745 PubMed PMID: 16203234; PubMed Central PMCID: PMC1281266.
370. Salama J, Chakraborty TR, Ng L, Gore AC. Effects of polychlorinated biphenyls on estrogen receptor-beta expression in the anteroventral periventricular nucleus. *Environ Health Perspect*. août 2003;111(10):1278-82. doi:10.1289/ehp.6126
371. Woodhouse AJ, Cooke GM. Suppression of aromatase activity in vitro by PCBs 28 and 105 and Aroclor 1221. *Toxicology Letters*. août 2004;152(1):91-100. doi:10.1016/j.toxlet.2004.04.009
372. Antunes-Fernandes EC, Bovee TFH, Daamen FEJ, Helsdingen RJ, Van Den Berg M, Van Duursen MBM. Some OH-PCBs are more potent inhibitors of aromatase activity and (anti-) glucocorticoids than non-dioxin like (NDL)-PCBs and MeSO₂-PCBs. *Toxicology Letters*. oct 2011;206(2):158-65. doi:10.1016/j.toxlet.2011.07.008
373. Ye L, Guo J, Ge RS. Environmental Pollutants and Hydroxysteroid Dehydrogenases. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 2 juin 2025]. p. 349-90. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000953000134> doi:10.1016/B978-0-12-800095-3.00013-4
374. Du G, Hu J, Huang H, Qin Y, Han X, Wu D, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) affects hormone receptor activity, steroidogenesis, and expression of endocrine-related genes in vitro and in vivo. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1 févr 2013;32(2):353-60. doi:10.1002/etc.2034
375. Goodman CV, Till C, Green R, El-Sabbagh J, Arbuckle TE, Hornung R, et al. Prenatal exposure to legacy PFAS and neurodevelopment in preschool-aged Canadian children: The MIREC cohort. *Neurotoxicology and Teratology*. juill 2023;98:107181. doi:10.1016/j.ntt.2023.107181
376. 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. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. janv 2020;223(1):80-92. doi:10.1016/j.ijheh.2019.10.003
377. Fernández M, Paradisi M, D'Intino G, Del Vecchio G, Sivilia S, Giardino L, et al. A single prenatal exposure to the endocrine disruptor 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- *p* -dioxin alters developmental myelination and remyelination potential in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*. nov 2010;115(4):897-909. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06974.x
378. Faro LRF, Alfonso M, Cervantes R, Durán R. Comparative Effects of Pesticides on *In Vivo* Dopamine Release in Freely Moving Rats. *Basic Clin Pharma Tox*. déc 2009;105(6):395-400. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00468.x
379. Zhorov BS, Dong K. Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel. *NeuroToxicology*. mai 2017;60:171-7. doi:10.1016/j.neuro.2016.08.013
380. Eriksson P, Ahlbom J, Fredriksson A. Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Research*. juin 1992;582(2):277-81. doi:10.1016/0006-8993(92)90144-X
381. Hong JS, Herr DW, Hudson PM, Tilson HA. Neurochemical Effects of DDT in Rat Brain In Vivo. In: Chambers CM, Chambers PL, Tuomisto J, éditeurs. *Toxic Interfaces of Neurones, Smoke and Genes* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986 [cité 2 juin 2025]. p. 14-26. (Archives of Toxicology). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-71248-7_2 doi:10.1007/978-3-642-71248-7_2
382. Wang C, Zhang Q, Qian Y, Zhao M. *p,p'*-DDE Induces Apoptosis through the Modulation of Tumor Necrosis Factor α in PC12 Cells. *Chem Res Toxicol*. 21 avr 2014;27(4):507-13. doi:10.1021/tx4003963
383. Wnuk A, Rzemieniec J, Litwa E, Lason W, Krzeptowski W, Wójtowicz AK, et al. The Crucial Involvement of Retinoid X Receptors in DDE Neurotoxicity. *Neurotox Res*. janv 2016;29(1):155-72. doi:10.1007/s12640-015-9572-6
384. Kajta M, Litwa E, Rzemieniec J, Wnuk A, Lason W, Zelek-Molik A, et al. Isomer-nonspecific action of dichlorodiphenyltrichloroethane on aryl hydrocarbon receptor and G-protein-coupled receptor 30 intracellular signaling in apoptotic neuronal cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. juill 2014;392(1-2):90-105. doi:10.1016/j.mce.2014.05.008

385. Enayah SH, Vanle BC, Fuortes LJ, Doorn JA, Ludewig G. PCB95 and PCB153 change dopamine levels and turn-over in PC12 cells. *Toxicology*. févr 2018;394:93-101. doi:10.1016/j.tox.2017.12.003
386. Seegal R. Lightly chlorinated ortho-substituted PCB congeners decrease dopamine in nonhuman primate brain and in tissue culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*. oct 1990;106(1):136-44. doi:10.1016/0041-008X(90)90113-9
387. Caudle WM, Richardson JR, Delea KC, Guillot TS, Wang M, Pennell KD, et al. Polychlorinated Biphenyl-Induced Reduction of Dopamine Transporter Expression as a Precursor to Parkinson's Disease-Associated Dopamine Toxicity. *Toxicological Sciences*. 1 août 2006;92(2):490-9. doi:10.1093/toxsci/kfl018
388. Llansola M, Piedrafita B, Rodrigo R, Montoliu C, Felipo V. Polychlorinated Biphenyls PCB 153 and PCB 126 Impair the Glutamate-Nitric Oxide-cGMP Pathway in Cerebellar Neurons in Culture by Different Mechanisms. *Neurotox Res*. août 2009;16(2):97-105. doi:10.1007/s12640-009-9055-8
389. Eriksson P, Ankarberg E, Viberg H, Fredriksson A. The developing cholinergic system as target for environmental toxicants, nicotine and polychlorinated biphenyls (PCBs): Implications for neurotoxicological processes in mice. *neurotox res*. janv 2001;3(1):37-51. doi:10.1007/BF03033229
390. Honma T, Suda M, Miyagawa M, Wang RS, Kobayashi K, Sekiguchi S. Alteration of Brain Neurotransmitters in Female Rat Offspring Induced by Prenatal Administration of 16 and 64 mg/kg of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153). *INDUSTRIAL HEALTH*. 2009;47(1):11-21. doi:10.2486/indhealth.47.11
391. Pessah IN, Cherednichenko G, Lein PJ. Minding the calcium store: Ryanodine receptor activation as a convergent mechanism of PCB toxicity. *Pharmacology & Therapeutics*. févr 2010;125(2):260-85. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.10.009
392. Yang JH, Kodavanti PRS. Possible Molecular Targets of Halogenated Aromatic Hydrocarbons in Neuronal Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. févr 2001;280(5):1372-7. doi:10.1006/bbrc.2001.4283
393. Lesiak A, Zhu M, Chen H, Appleyard SM, Impey S, Lein PJ, et al. The Environmental Neurotoxicant PCB 95 Promotes Synaptogenesis via Ryanodine Receptor-Dependent miR132 Upregulation. *J Neurosci*. 15 janv 2014;34(3):717-25. doi:10.1523/JNEUROSCI.2884-13.2014
394. Sharlin DS, Bansal R, Zoeller RT. Polychlorinated Biphenyls Exert Selective Effects on Cellular Composition of White Matter in a Manner Inconsistent with Thyroid Hormone Insufficiency. *Endocrinology*. 1 févr 2006;147(2):846-58. doi:10.1210/en.2005-0778
395. Wang Y, Wang L, Chang W, Zhang Y, Zhang Y, Liu W. Neurotoxic effects of perfluoroalkyl acids: Neurobehavioral deficit and its molecular mechanism. *Toxicology Letters*. mai 2019;305:65-72. doi:10.1016/j.toxlet.2019.01.012
396. Li Z, Liu Q, Liu C, Li C, Li Y, Li S, et al. Evaluation of PFOS-mediated neurotoxicity in rat primary neurons and astrocytes cultured separately or in co-culture. *Toxicology in Vitro*. févr 2017;38:77-90. doi:10.1016/j.tiv.2016.11.002
397. Zhang Q, Liu W, Niu Q, Wang Y, Zhao H, Zhang H, et al. Effects of perfluorooctane sulfonate and its alternatives on long-term potentiation in the hippocampus CA1 region of adult rats in vivo. *Toxicol Res*. 2016;5(2):539-46. doi:10.1039/C5TX00184F
398. Johansson N, Eriksson P, Viberg H. Neonatal Exposure to PFOS and PFOA in Mice Results in Changes in Proteins which are Important for Neuronal Growth and Synaptogenesis in the Developing Brain. *Toxicological Sciences*. avr 2009;108(2):412-8. doi:10.1093/toxsci/kfp029
399. Mariussen E. Neurotoxic effects of perfluoroalkylated compounds: mechanisms of action and environmental relevance. *Arch Toxicol*. sept 2012;86(9):1349-67. doi:10.1007/s00204-012-0822-6
400. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*. janv 2010;37(1):13-25. doi:10.1016/j.nbd.2009.07.030
401. Dauchy S, Dutheil F, Weaver RJ, Chassoux F, Daumas-Duport C, Couraud P, et al. ABC transporters, cytochromes P450 and their main transcription factors: expression at the human blood-brain barrier. *Journal of Neurochemistry*. déc 2008;107(6):1518-28. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05720.x
402. Peixoto-Rodrigues MC, Monteiro-Neto JR, Teglás T, Toborek M, Soares Quinete N, Hauser-Davis RA, et al. Early-life exposure to PCBs and PFAS exerts negative effects on the developing central nervous system. *Journal of Hazardous Materials*. mars 2025;485:136832. doi:10.1016/j.jhazmat.2024.136832
403. Tran NQV, Miyake K. Neurodevelopmental Disorders and Environmental Toxicants: Epigenetics as an Underlying Mechanism. *International Journal of Genomics*. 2017;2017:1-23. doi:10.1155/2017/7526592
404. Jacobs MN, Marczylo EL, Guerrero-Bosagna C, Ruegg J. Marked for Life: Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Annu Rev Environ Resour*. 17 oct 2017;42(1):105-60. doi:10.1146/annurev-environ-102016-061111

405. Kim KY, Kim DS, Lee SK, Lee IK, Kang JH, Chang YS, et al. Association of Low-Dose Exposure to Persistent Organic Pollutants with Global DNA Hypomethylation in Healthy Koreans. *Environ Health Perspect.* mars 2010;118(3):370-4. doi:10.1289/ehp.0901131
406. Liu X, Liu W, Jin Y, Yu W, Wang F, Liu L. Effect of gestational and lactational exposure to perfluorooctanesulfonate on calcium-dependent signaling molecules gene expression in rats' hippocampus. *Arch Toxicol.* janv 2010;84(1):71-9. doi:10.1007/s00204-009-0467-2
407. 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. doi:10.3892/ijmm.2021.4983
408. Mitchell MM, Woods R, Chi L, Schmidt RJ, Pessah IN, Kostyniak PJ, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. *Environ and Mol Mutagen.* oct 2012;53(8):589-98. doi:10.1002/em.21722
409. Dunaway KW, Islam MS, Coulson RL, Lopez SJ, Vogel Ciernia A, Chu RG, et al. Cumulative Impact of Polychlorinated Biphenyl and Large Chromosomal Duplications on DNA Methylation, Chromatin, and Expression of Autism Candidate Genes. *Cell Reports.* déc 2016;17(11):3035-48. doi:10.1016/j.celrep.2016.11.058
410. Kebieche N, Yim S, Lambert C, Soulimani R. Epigenetic and Genotoxic Mechanisms of PFAS-Induced Neurotoxicity: A Molecular and Transgenerational Perspective. *Toxics.* 26 juill 2025;13(8):629. doi:10.3390/toxics13080629
411. Do Y, Lee DK. Effects of Polychlorinated Biphenyls on the Development of Neuronal Cells in Growth Period; Structure-Activity Relationship. *Exp Neurobiol.* 31 mars 2012;21(1):30-6. doi:10.5607/en.2012.21.1.30
412. Lee DW, Notter SA, Thiruchelvam M, Dever DP, Fitzpatrick R, Kostyniak PJ, et al. Subchronic Polychlorinated Biphenyl (Aroclor 1254) Exposure Produces Oxidative Damage and Neuronal Death of Ventral Midbrain Dopaminergic Systems. *Toxicological Sciences.* févr 2012;125(2):496-508. doi:10.1093/toxsci/kfr313
413. Corsini E, Luebke RW, Germolec DR, DeWitt JC. Perfluorinated compounds: Emerging POPs with potential immunotoxicity. *Toxicology Letters.* oct 2014;230(2):263-70. doi:10.1016/j.toxlet.2014.01.038
414. Stein CR, Savitz DA, Bellinger DC. Perfluorooctanoate and Neuropsychological Outcomes in Children: Epidemiology. *juill 2013;24(4):590-9.* doi:10.1097/EDE.0b013e3182944432
415. Zeng H, Cai, Zhang L, Li Y, Yuan, Wang Y, Jian, Xia W, Lin Y, et al. Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure. *NeuroToxicology.* janv 2011;32(1):130-9. doi:10.1016/j.neuro.2010.10.001
416. Qazi MR, Bogdanska J, Butenhoff JL, Nelson BD, DePierre JW, Abedi-Valugerdi M. High-dose, short-term exposure of mice to perfluorooctanesulfonate (PFOS) or perfluorooctanoate (PFOA) affects the number of circulating neutrophils differently, but enhances the inflammatory responses of macrophages to lipopolysaccharide (LPS) in a similar fashion. *Toxicology.* août 2009;262(3):207-14. doi:10.1016/j.tox.2009.06.010
417. Ferro A, Auguste YSS, Cheadle L. Microglia, Cytokines, and Neural Activity: Unexpected Interactions in Brain Development and Function. *Front Immunol.* 1 juill 2021;12:703527. doi:10.3389/fimmu.2021.703527
418. Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: Effects on birth size and gestational age. *The Journal of Pediatrics.* août 1984;105(2):315-20. doi:10.1016/S0022-3476(84)80139-0
419. Zhang L, Li Y, Yuan, Chen T, Xia W, Zhou Y, Wan Y, Jian, et al. Abnormal development of motor neurons in perfluorooctane sulphonate exposed zebrafish embryos. *Ecotoxicology.* juin 2011;20(4):643-52. doi:10.1007/s10646-011-0604-6
420. Harada T, Takeda M, Kojima S, Tomiyama N. Toxicity and Carcinogenicity of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *ToxicolRes.* 31 janv 2016;32(1):21-33. doi:10.5487/TR.2016.32.1.021
421. Tilson HA, Jacobson JL, Rogan WJ. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: Cross-species comparisons. *Neurotoxicology and Teratology.* mai 1990;12(3):239-48. doi:10.1016/0892-0362(90)90095-T
422. Onishchenko N, Fischer C, Wan Ibrahim WN, Negri S, Spulber S, Cottica D, et al. Prenatal Exposure to PFOS or PFOA Alters Motor Function in Mice in a Sex-Related Manner. *Neurotox Res.* avr 2011;19(3):452-61. doi:10.1007/s12640-010-9200-4

423. Cauli O, Piedrafita B, Llansola M, Felipo V. Gender differential effects of developmental exposure to methyl-mercury, polychlorinated biphenyls 126 or 153, or its combinations on motor activity and coordination. *Toxicology*. sept 2013;311(1-2):61-8. doi:10.1016/j.tox.2012.11.016
424. Sobolewski M, Conrad K, Allen JL, Weston H, Martin K, Lawrence BP, et al. Sex-specific enhanced behavioral toxicity induced by maternal exposure to a mixture of low dose endocrine-disrupting chemicals. *NeuroToxicology*. déc 2014;45:121-30. doi:10.1016/j.neuro.2014.09.008
425. Graig GR, Ogilvie DM. Alteration of t-maze performance in mice exposed to DDT during pregnancy and lactation. *Environ Physiol Biochem*. 1974;4(5):189-99. PubMed PMID: 4461271.
426. Carrizosa C, Murcia M, Ballesteros V, Costa O, Manzano-Salgado CB, Ibarluzea J, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and neuropsychological development throughout childhood: The INMA Project. *Journal of Hazardous Materials*. août 2021;416:125185. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.125185
427. Perez-Fernandez C, Flores P, Sánchez-Santed F. A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Front Behav Neurosci*. 4 juill 2019;13:139. doi:10.3389/fnbeh.2019.00139
428. Behforooz B, Newman J, Gallo MV, Schell LM. PCBs and measures of attention and impulsivity on a continuous performance task of young adults. *Neurotoxicology and Teratology*. nov 2017;64:29-36. doi:10.1016/j.ntt.2017.08.004
429. Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as Risk Factors for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Environ Health Perspect*. déc 2010;118(12):1654-67. doi:10.1289/ehp.0901852
430. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, et al. Congenital Poisoning by Polychlorinated Biphenyls and Their Contaminants in Taiwan. *Science*. 15 juill 1988;241(4863):334-6. doi:10.1126/science.3133768
431. Bradley-Johnson S. Cognitive Assessment for the Youngest Children: A Critical Review of Tests. *Journal of Psychoeducational Assessment*. mars 2001;19(1):19-44. doi:10.1177/073428290101900102
432. Chen Y, Hsu C. Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiology study. *Develop Med Child Neuro*. avr 1994;36(4):312-20. doi:10.1111/j.1469-8749.1994.tb11851.x
433. Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC, Hsu CC. Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere*. nov 1994;29(9-11):2405-11. doi:10.1016/0045-6535(94)90409-X
434. Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, Choi AL, Tolbert PE, Altshul LM, et al. Prenatal Organochlorine Exposure and Measures of Behavior in Infancy Using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect*. mai 2008;116(5):666-73. doi:10.1289/ehp.10553
435. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, et al. In Utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Neurodevelopment Among Young Mexican American Children. *Pediatrics*. 1 juill 2006;118(1):233-41. doi:10.1542/peds.2005-3117
436. Ribas-Fitó N, Cardo E, Sala M, Eulàlia De Muga M, Mazón C, Verdú A, et al. Breastfeeding, Exposure to Organochlorine Compounds, and Neurodevelopment in Infants. *Pediatrics*. 1 mai 2003;111(5):e580-5. doi:10.1542/peds.111.5.e580
437. Torres-Sánchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrián ME, Osorio E, Del Carmen Hernández M, et al. *In Utero p, p'*-DDE Exposure and Infant Neurodevelopment: A Perinatal Cohort in Mexico. *Environ Health Perspect*. mars 2007;115(3):435-9. doi:10.1289/ehp.9566
438. Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, et al. Pesticide Toxicity and the Developing Brain. *Basic Clin Pharma Tox*. févr 2008;102(2):228-36. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00171.x
439. Berghuis SA, Bos AF, Sauer PJJ, Roze E. Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Arch Toxicol*. mai 2015;89(5):687-709. doi:10.1007/s00204-015-1463-3
440. Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *The Journal of Pediatrics*. déc 1988;113(6):991-5. doi:10.1016/S0022-3476(88)80569-9
441. Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Annals of Epidemiology*. août 1991;1(5):407-13. doi:10.1016/1047-2797(91)90010-A
442. Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*. mai 1996;97(5):700-6. PubMed PMID: 8628610.

443. Park HY, Hertz-Picciotto I, Sovcikova E, Kocan A, Drobna B, Trnovec T. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health*. déc 2010;9(1):51. doi:10.1186/1476-069X-9-51
444. Forns J, Lertxundi N, Aranbarri A, Murcia M, Gascon M, Martinez D, et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environment International*. sept 2012;45:72-7. doi:10.1016/j.envint.2012.04.009
445. Spratlen MJ, Perera FP, Lederman SA, Rauh VA, Robinson M, Kannan K, et al. The association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and childhood neurodevelopment. *Environmental Pollution*. août 2020;263:114444. doi:10.1016/j.envpol.2020.114444
446. Oh J, Schmidt RJ, Tancredi D, Calafat AM, Roa DL, Hertz-Picciotto I, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and cognitive development in infancy and toddlerhood. *Environmental Research*. mai 2021;196:110939. doi:10.1016/j.envres.2021.110939
447. Yao Q, Vinturache A, Lei X, Wang Z, Pan C, Shi R, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances, fetal thyroid hormones, and infant neurodevelopment. *Environmental Research*. avr 2022;206:112561. doi:10.1016/j.envres.2021.112561
448. 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):800-8. doi:10.1097/EDE.0b013e3182a6dd46
449. Zhou Y, Li Q, Wang P, Li J, Zhao W, Zhang L, et al. Associations of prenatal PFAS exposure and early childhood neurodevelopment: Evidence from the Shanghai Maternal-Child Pairs Cohort. *Environment International*. mars 2023;173:107850. doi:10.1016/j.envint.2023.107850
450. Harris MH, Oken E, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Ye X, Bellinger DC, et al. Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition. *Environment International*. juin 2018;115:358-69. doi:10.1016/j.envint.2018.03.025
451. Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev*. août 1985;56(4):853-60. PubMed PMID: 3930167.
452. Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ, et al. Prenatal Organophosphate Metabolite and Organochlorine Levels and Performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a Multiethnic Pregnancy Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 15 juin 2007;165(12):1397-404. doi:10.1093/aje/kwm029
453. Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, et al. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: Neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environmental Research*. oct 2010;110(7):699-704. doi:10.1016/j.envres.2010.07.001
454. Prechtl HFR, Beintema DJ, Prechtl HFR. Die neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 1976. 104 p. (Flexibles Taschenbuch).
455. Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Ranft U, Kramer U, Furst P, et al. The Duisburg birth cohort study: Influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. juill 2008;659(1-2):83-92. doi:10.1016/j.mrrev.2007.11.002
456. Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, Van Der Paauw CG, Tuinstra LGMTh, et al. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Human Development*. avr 1995;41(2):111-27. doi:10.1016/0378-3782(94)01611-R
457. Berghuis SA, Soechitram SD, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Their Hydroxylated Metabolites is Associated with Neurological Functioning in 3-Month-Old Infants. *Toxicol Sci*. déc 2014;142(2):455-62. doi:10.1093/toxsci/kfu196
458. Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, Van Der Paauw CG, Tuinstra LGMTh, Fidler V, et al. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Development*. oct 1995;43(2):165-76. doi:10.1016/0378-3782(95)01674-0
459. Despres C, Beuter A, Richer F, Poitras K, Veilleux A, Ayotte P, et al. Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*. mars 2005;27(2):245-57. doi:10.1016/j.ntt.2004.12.001
460. Hempel MS. Neurological development during toddling age in normal children and children at risk of developmental disorders. *Early Human Development*. sept 1993;34(1-2):47-57. doi:10.1016/0378-3782(93)90040-2
461. Lanting CI, Patandin S, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ, Boersma ER, et al. Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated

- biphenyls and dioxins. *Early Human Development*. févr 1998;50(3):283-92. doi:10.1016/S0378-3782(97)00066-2
462. Boersma ER. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins: Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child. A Review. *APMIS*. juill 2001;109(S103). doi:10.1111/j.1600-0463.2001.tb05773.x
 463. Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KNJA, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal Exposure to Organohalogenes, Including Brominated Flame Retardants, Influences Motor, Cognitive, and Behavioral Performance at School Age. *Environ Health Perspect*. déc 2009;117(12):1953-8. doi:10.1289/ehp.0901015
 464. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *The Journal of Pediatrics*. janv 1990;116(1):38-45. doi:10.1016/S0022-3476(05)81642-7
 465. Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *The Journal of Pediatrics*. juill 1991;119(1):58-63. doi:10.1016/S0022-3476(05)81039-X
 466. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology*. juill 2001;23(4):305-17. doi:10.1016/S0892-0362(01)00155-6
 467. Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicology and Teratology*. janv 2003;25(1):11-22. doi:10.1016/S0892-0362(02)00320-3
 468. Vreugdenhil HJI, Mulder PGH, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. Effects of Perinatal Exposure to PCBs on Neuropsychological Functions in the Rotterdam Cohort at 9 Years of Age. *Neuropsychology*. 2004;18(1):185-93. doi:10.1037/0894-4105.18.1.185
 469. 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. *Environ Health*. déc 2015;14(1):2. doi:10.1186/1476-069X-14-2
 470. Boucher O, Muckle G, Ayotte P, Dewailly E, Jacobson SW, Jacobson JL. Altered fine motor function at school age in Inuit children exposed to PCBs, methylmercury, and lead. *Environment International*. oct 2016;95:144-51. doi:10.1016/j.envint.2016.08.010
 471. Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kampouri 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. *Environment International*. déc 2016;97:204-11. doi:10.1016/j.envint.2016.09.012
 472. 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. doi:10.1016/j.envint.2018.08.030
 473. Donauer S, Chen A, Xu Y, Calafat AM, Sjodin A, Yoltan K. Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Polyfluoroalkyl Chemicals and Infant Neurobehavior. *The Journal of Pediatrics*. mars 2015;166(3):736-42. doi:10.1016/j.jpeds.2014.11.021
 474. 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. doi:10.1289/ehp.1002026
 475. Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KNJA, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal Exposure to Organohalogenes, Including Brominated Flame Retardants, Influences Motor, Cognitive, and Behavioral Performance at School Age. *Environ Health Perspect*. déc 2009;117(12):1953-8. doi:10.1289/ehp.0901015
 476. Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E, Ayotte P, Bégin G, Desrosiers C, et al. The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *NeuroToxicology*. janv 2010;31(1):17-25. doi:10.1016/j.neuro.2009.10.008
 477. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, et al. Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environmental Research*. avr 2012;114:47-52. doi:10.1016/j.envres.2012.02.001
 478. Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly É, Ayotte P, Forget-Dubois N, et al. Prenatal Methylmercury, Postnatal Lead Exposure, and Evidence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Inuit Children in Arctic Québec. *Environ Health Perspect*. oct 2012;120(10):1456-61. doi:10.1289/ehp.1204976
 479. 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 7–8 years. *Environment International*. sept 2013;59:225-31. doi:10.1016/j.envint.2013.06.014

480. 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*. juill 2014;68:41-8. doi:10.1016/j.envint.2014.03.002
481. Verner MA, Hart JE, Sagiv SK, Bellinger DC, Altshul LM, Korrick SA. Measured Prenatal and Estimated Postnatal Levels of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and ADHD-Related Behaviors in 8-Year-Old Children. *Environ Health Perspect*. sept 2015;123(9):888-94. doi:10.1289/ehp.1408084
482. Zhang H, Yolton K, Webster GM, Sjödin A, Calafat AM, Dietrich KN, et al. Prenatal PBDE and PCB Exposures and Reading, Cognition, and Externalizing Behavior in Children. *Environ Health Perspect*. avr 2017;125(4):746-52. doi:10.1289/EHP478
483. Kornvig S, Wielsøe M, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and metals and problematic child behavior at 3–5 years of age: a Greenlandic cohort study. *Sci Rep*. 12 nov 2021;11(1):22182. doi:10.1038/s41598-021-01580-0
484. Vermeir G, Covaci A, Van Larebeke N, Schoeters G, Nelen V, Koppen G, et al. Neurobehavioural and cognitive effects of prenatal exposure to organochlorine compounds in three year old children. *BMC Pediatr*. déc 2021;21(1):99. doi:10.1186/s12887-021-02533-2
485. Simeone RM, Howards PP, Anderson E, Jusko TA, Drobná B, Kočan A, et al. Pre- and postnatal polychlorinated biphenyl exposure and cognitive and behavioral development at age 45 Months in a cohort of Slovak children. *Chemosphere*. janv 2022;287:132375. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.132375
486. Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *The Journal of Pediatrics*. déc 2003;143(6):780-8. doi:10.1067/S0022-3476(03)00577-8
487. Neugebauer J, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, Schöneck N, Schölmerich A, Wilhelm M. The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: Results from the Duisburg Birth Cohort Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. janv 2015;218(1):153-62. doi:10.1016/j.ijheh.2014.09.005
488. Vreugdenhil HJL, Lanting CI, Mulder PGH, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N. Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *The Journal of Pediatrics*. janv 2002;140(1):48-56. doi:10.1067/mpd.2002.119625
489. Ethier AA, Muckle G, Jacobson SW, Ayotte P, Jacobson JL, Saint-Amour D. Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicology and Teratology*. sept 2015;51:27-34. doi:10.1016/j.ntt.2015.07.005
490. Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, Heinzow B, Debes F, Budtz-Jørgensen E. Neurobehavioral deficits at age 7 years associated with prenatal exposure to toxicants from maternal seafood diet. *Neurotoxicology and Teratology*. juill 2012;34(4):466-72. doi:10.1016/j.ntt.2012.06.001
491. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Altshul LM, Korrick SA. Neuropsychological Measures of Attention and Impulse Control among 8-Year-Old Children Exposed Prenatally to Organochlorines. *Environ Health Perspect*. juin 2012;120(6):904-9. doi:10.1289/ehp.1104372
492. Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The Relationship between Prenatal PCB Exposure and Intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children. *Environ Health Perspect*. oct 2008;116(10):1416-22. doi:10.1289/ehp.11058
493. 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: A multi-pollutant approach combining ensemble learning and G-computation. *Environmental Epidemiology*. oct 2019;3(5):e063. doi:10.1097/EE9.0000000000000063
494. 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. doi:10.1016/j.envres.2020.110111
495. 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. *Environmental Research*. nov 2021;202:111621. doi:10.1016/j.envres.2021.111621
496. 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. *Science of The Total Environment*. avr 2021;763:144115. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144115
497. 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. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.04.102

498. 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. doi:10.1289/ehp.1408412
499. 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. doi:10.1016/j.envint.2018.07.013
500. 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. *Environmental Research.* avr 2021;195:110825. doi:10.1016/j.envres.2021.110825
501. Oppenheimer AV, Bellinger DC, Coull BA, Weisskopf MG, Korrick SA. Prenatal exposure to chemical mixtures and working memory among adolescents. *Environmental Research.* avr 2022;205:112436. doi:10.1016/j.envres.2021.112436
502. Orenstein STC, Thurston SW, Bellinger DC, Schwartz JD, Amarasiriwardena CJ, Altshul LM, et al. Prenatal Organochlorine and Methylmercury Exposure and Memory and Learning in School-Age Children in Communities Near the New Bedford Harbor Superfund Site, Massachusetts. *Environ Health Perspect.* nov 2014;122(11):1253-9. doi:10.1289/ehp.1307804
503. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *N Engl J Med.* 12 sept 1996;335(11):783-9. doi:10.1056/NEJM199609123351104
504. Doi H, Nishitani S, Fujisawa TX, Nagai T, Takeyama M, Maeda T, et al. Prenatal Exposure to a Polychlorinated Biphenyl (PCB) Congener Influences Fixation Duration on Biological Motion at 4-Months-Old: A Preliminary Study. *Pant AB, éditeur. PLoS ONE.* 28 mars 2013;8(3):e59196. doi:10.1371/journal.pone.0059196
505. Caspersen IH, Aase H, Biele G, Brantsæter AL, Haugen M, Kvaalem HE, et al. The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. *Environment International.* sept 2016;94:649-60. doi:10.1016/j.envint.2016.06.033
506. Patandin S, Lanting CI, Mulder PGH, Boersma ER, Sauer PJJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *The Journal of Pediatrics.* janv 1999;134(1):33-41. doi:10.1016/S0022-3476(99)70369-0
507. Luo F, Chen Q, Yu G, Huo X, Wang H, Nian M, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and neurodevelopment in 2-year-old children: A prospective cohort study. *Environment International.* août 2022;166:107384. doi:10.1016/j.envint.2022.107384
508. Oh J, Shin HM, Nishimura T, Rahman MS, Takahashi N, Tsuchiya KJ. Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in umbilical cord blood and child cognitive development: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *Environment International.* mai 2022;163:107215. doi:10.1016/j.envint.2022.107215
509. Jeddy Z, Hartman TJ, Taylor EV, Poteete C, Kordas K. Prenatal concentrations of Perfluoroalkyl substances and early communication development in British girls. *Early Human Development.* juin 2017;109:15-20. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.04.004
510. Wang Y, Rogan WJ, Chen HY, Chen PC, Su PH, Chen HY, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and children's IQ: The Taiwan maternal and infant cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* oct 2015;218(7):639-44. doi:10.1016/j.ijheh.2015.07.002
511. Vuong AM, Yolton K, Xie C, Dietrich KN, Braun JM, Webster GM, et al. Prenatal and childhood exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children at age 8 years. *Environmental Research.* mai 2019;172:242-8. doi:10.1016/j.envres.2019.02.025
512. Jacobson J. Breast-feeding and gender as moderators of teratogenic effects on cognitive development. *Neurotoxicology and Teratology.* juin 2002;24(3):349-58. doi:10.1016/S0892-0362(02)00197-6
513. Gray KA, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Darden R, Needham L, et al. In Utero Exposure to Background Levels of Polychlorinated Biphenyls and Cognitive Functioning among School-age Children. *American Journal of Epidemiology.* 1 juill 2005;162(1):17-26. doi:10.1093/aje/kwi158
514. Rivollier F, Krebs MO, Kebir O. Perinatal Exposure to Environmental Endocrine Disruptors in the Emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases: A Systematic Review. *IJERPH.* 12 avr 2019;16(8):1318. doi:10.3390/ijerph16081318
515. Newman J, Gallo MV, Schell LM, DeCaprio AP, Denham M, Deane GD. Analysis of PCB congeners related to cognitive functioning in adolescents. *NeuroToxicology.* juill 2009;30(4):686-96. doi:10.1016/j.neuro.2009.05.006

516. Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL, et al. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect.* janv 2003;111(1):65-70. doi:10.1289/ehp.5463
517. Bergman Å, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, et al. The Impact of Endocrine Disruption: A Consensus Statement on the State of the Science. *Environ Health Perspect.* avr 2013;121(4). doi:10.1289/ehp.1205448
518. Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, et al. Per- and Polyfluoroalkyl Substance Toxicity and Human Health Review: Current State of Knowledge and Strategies for Informing Future Research. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 5 oct 2020;40(3):606-30. doi:10.1002/etc.4890
519. Nadal M, Domingo JL. Non-Invasive Matrices for the Human Biomonitoring of PFAS: An Updated Review of the Scientific Literature. *Toxics.* 12 févr 2025;13(2):134. doi:10.3390/toxics13020134
520. Veyhe AS, Nøst TH, Sandanger TM, Hansen S, Odland JØ, Nieboer E. Is meconium useful to predict fetal exposure to organochlorines and hydroxylated PCBs? *Environ Sci: Processes Impacts.* 2013;15(8):1490. doi:10.1039/c3em00132f
521. Annau Z, Eccles CU. Prenatal exposure. In: Annau Z, ed. *Neurobehavioral toxicology*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1986. p. 153-67.
522. Dvorchik BH. Nonhuman primates as animal models for the study of fetal hepatic drug metabolism. In: Soyka LF, Redmond GP, eds. *Drug metabolism in the immature human*. New York: Raven Press; 1981. p. 145-62.
523. Woodbury DM. Maturation of the blood-brain and blood-CSF barriers. In: Vernadakis A, Weiner N, eds. *Drugs and the developing brain*. New York: Plenum Press; 1974. p. 259-80.
524. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *The American Journal of Clinical Nutrition.* déc 2011;94:S1754-8. doi:10.3945/ajcn.110.001206
525. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, 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. doi:10.1210/er.2011-1050
526. Christiansen S, Kortenkamp A, Axelstad M, Boberg J, Scholze M, Jacobsen PR, et al. Mixtures of endocrine disrupting contaminants modelled on human high end exposures: an exploratory study in rats. *Int J of Andrology.* juin 2012;35(3):303-16. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01242.x
527. Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J of Andrology.* avr 2008;31(2):233-40. doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00862.x
528. Yu L, Liu W, Wang X, Ye Z, Tan Q, Qiu W, et al. A review of practical statistical methods used in epidemiological studies to estimate the health effects of multi-pollutant mixture. *Environmental Pollution.* août 2022;306:119356. doi:10.1016/j.envpol.2022.119356
529. Kaat AJ, Bishop S, Condry E, Sullivan NR, Soorya L, Thurm A. Prerequisite skills in cognitive testing: Innovations in theory and recommendations for practice. *Cognitive Development.* avr 2021;58:101038. doi:10.1016/j.cogdev.2021.101038
530. Brassard MR, Boehm AE. *Preschool assessment: principles and practices*. Brassard M. R. and Boehm A. E. (Eds.). New York, NY: Guilford Press; 2007.
531. Ford L, Kozey ML, Negreiros J. Cognitive assessment in early childhood: Theoretical and practice perspectives. In: , pp. 585–622). In: *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues* (3rd ed.). D. P. Flanagan & P. L. Harrison (Eds.). New York, NY: The Guilford Press; 2012. p. 585-622.
532. Engel SM, Wolff MS. Causal Inference Considerations for Endocrine Disruptor Research in Children's Health. *Annu Rev Public Health.* 18 mars 2013;34(1):139-58. doi:10.1146/annurev-publhealth-031811-124556
533. Kern JK, Geier DA, Homme KG, King PG, Bjørklund G, Chirumbolo S, et al. Developmental neurotoxicants and the vulnerable male brain: a systematic review of suspected neurotoxicants that disproportionately affect males. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2017;77(4):269-96. PubMed PMID: 29369294.
534. Gochfeld M. Sex Differences in Human and Animal Toxicology: Toxicokinetics. *Toxicol Pathol.* janv 2017;45(1):172-89. doi:10.1177/0192623316677327
535. May T, Adesina I, McGillivray J, Rinehart NJ. Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurology.* août 2019;32(4):622-6. doi:10.1097/WCO.0000000000000714
536. Bellinger DC. Prenatal Exposures to Environmental Chemicals and Children's Neurodevelopment: An Update. *Safety and Health at Work.* mars 2013;4(1):1-11. doi:10.5491/SHAW.2013.4.1.1
537. Nesan D, Kurrasch DM. Gestational Exposure to Common Endocrine Disrupting Chemicals and Their Impact on Neurodevelopment and Behavior. *Annu Rev Physiol.* 10 févr 2020;82(1):177-202. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034555

538. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: Implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Revs*. janv 2009;15(2):94-101. doi:10.1002/ddrr.64
539. Maguire EA, Spiers HJ, Good CD, Hartley T, Frackowiak RSJ, Burgess N. Navigation expertise and the human hippocampus: A structural brain imaging analysis. *Hippocampus*. janv 2003;13(2):250-9. doi:10.1002/hipo.10087
540. Teodoro M, Briguglio G, Fenga C, Costa C. Genetic polymorphisms as determinants of pesticide toxicity: Recent advances. *Toxicology Reports*. 2019;6:564-70. doi:10.1016/j.toxrep.2019.06.004
541. Gosselin J, Amiel-Tison C. *Évaluation neurologique de la naissance à 6 ans, deuxième édition*. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007.
542. Rivollier F, Chaumette B, Bendjemaa N, Chayet M, Millet B, Jaafari N, et al. Methyloomic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds: Lessons from diethylstilbestrol. Chaudhuri G, éditeur. *PLoS ONE*. 13 avr 2017;12(4):e0174783. doi:10.1371/journal.pone.0174783
543. Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2016;12(2):68-70. doi:10.1038/nrendo.2015.206
544. Bellinger DC. A Strategy for Comparing the Contributions of Environmental Chemicals and Other Risk Factors to Neurodevelopment of Children. *Environ Health Perspect*. avr 2012;120(4):501-7. doi:10.1289/ehp.1104170
545. Gould E. Childhood Lead Poisoning: Conservative Estimates of the Social and Economic Benefits of Lead Hazard Control. *Environ Health Perspect*. juill 2009;117(7):1162-7. doi:10.1289/ehp.0800408
546. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. avr 2015;100(4):1245-55. doi:10.1210/jc.2014-4324
547. Lynn R, Vanhanen T. *IQ and the Wealth of Nations* [Internet]. 1^{re} éd. Praeger; 2002 [cité 2 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.bloomsburycollections.com/monograph?docid=b-9798400672408> doi:10.5040/9798400672408
548. Dufour P, Pirard C, Seghaye MC, Charlier C. Association between organohalogenated pollutants in cord blood and thyroid function in newborns and mothers from Belgian population. *Environmental Pollution*. juill 2018;238:389-96. doi:10.1016/j.envpol.2018.03.058
549. Safety WHOIPoC. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. 2002.
550. Patterson JrD, Aylward L, Covaci A, Franzblau A. Biomonitoring for POPs. In: *Environmental Forensics for Persistent Organic Pollutants*. Elsevier; 2014. p. 163-97.
551. Bradman A, Barr DB, Claus Henn BG, Drumheller T, Curry C, Eskenazi B. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect*. nov 2003;111(14):1779-82. doi:10.1289/ehp.6259
552. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. juin 2000;108(suppl 3):511-33. doi:10.1289/ehp.00108s3511
553. Carlsson T, Molander F, Taylor MJ, Jonsson U, Bölte S. Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders – a systematic review of twin and sibling studies. *Dev Psychopathol*. oct 2021;33(4):1448-95. doi:10.1017/S0954579420000620
554. Chen YC, Yu ML, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC. A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health*. mars 1994;84(3):415-21. doi:10.2105/AJPH.84.3.415
555. Chen YC, Guo YL, Hsu CC. Cognitive development of children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls (Yu-Cheng children) and their siblings. *J Formos Med Assoc*. juill 1992;91(7):704-7. PubMed PMID: 1360299.
556. Guo YL, Lai TJ, Chen SJ, Hsu CC. Gender-related decrease in Raven's progressive matrices scores in children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and related contaminants. *Bull Environ Contam Toxicol*. juill 1995;55(1):8-13. doi:10.1007/BF00212382
557. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Krämer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *The Lancet*. nov 2001;358(9293):1602-7. doi:10.1016/S0140-6736(01)06654-5
558. Lai TJ, Liu X, Guo YL, Guo NW, Yu ML, Hsu CC, et al. A Cohort Study of Behavioral Problems and Intelligence in Children With High Prenatal Polychlorinated Biphenyl Exposure. *Arch Gen Psychiatry*. 1 nov 2002;59(11):1061. doi:10.1001/archpsyc.59.11.1061
559. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N, et al. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-

- old children in Japan. *Environmental Research*. août 2014;133:321-6. doi:10.1016/j.envres.2014.05.024
560. Lyall K, Yau VM, Hansen R, Kharrazi M, Yoshida CK, Calafat AM, et al. Prenatal Maternal Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*. 16 janv 2018;126(1):017001. doi:10.1289/EHP1830
 561. Ruel MVM, Bos AF, Soechitram SD, Meijer L, Sauer PJJ, Berghuis SA. Prenatal exposure to organohalogen compounds and children's mental and motor development at 18 and 30 months of age. *NeuroToxicology*. mai 2019;72:6-14. doi:10.1016/j.neuro.2019.01.003
 562. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Science of The Total Environment*. janv 2016;541:1002-10. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.10.017
 563. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrián ME, Osorio-Valencia E, Hernández MDC, et al. Prenatal *p,p'*-DDE Exposure and Neurodevelopment among Children 3.5–5 Years of Age. *Environ Health Perspect*. févr 2013;121(2):263-8. doi:10.1289/ehp.1205034
 564. Lyall K, Croen LisaA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*. mars 2017;125(3):474-80. doi:10.1289/EHP277
 565. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Cebrián ME, Hernández MDC, Valencia EO, García Hernández RM, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: A follow-up from 12 to 30 months of age. *NeuroToxicology*. nov 2009;30(6):1162-5. doi:10.1016/j.neuro.2009.08.010
 566. Bahena-Medina LA, Torres-Sánchez L, Schnaas L, Cebrián ME, Chávez CH, Osorio-Valencia E, et al. Neonatal neurodevelopment and prenatal exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): A cohort study in Mexico. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. nov 2011;21(6):609-14. doi:10.1038/jes.2011.25
 567. Jusko TA, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. In-Utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Cognitive Development Among Infants and School-aged Children. *Epidemiology*. sept 2012;23(5):689-98. doi:10.1097/EDE.0b013e31825fb61d
 568. Yamazaki K, Araki A, Nakajima S, Miyashita C, Ikeno T, Itoh S, et al. Association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and the mental and psychomotor development of infants at ages 6 and 18 months: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *NeuroToxicology*. déc 2018;69:201-8. doi:10.1016/j.neuro.2017.11.011
 569. Eskenazi B, An S, Rauch SA, Coker ES, Maphula A, Obida M, et al. Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: The VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ Health Perspect*. 5 avr 2018;126(4):047004. doi:10.1289/EHP2129
 570. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, et al. In Utero Exposure to Background Concentrations of DDT and Cognitive Functioning among Preschoolers. *American Journal of Epidemiology*. 15 nov 2006;164(10):955-62. doi:10.1093/aje/kwj299
 571. Kalloo G, Wellenius GA, McCandless L, Calafat AM, Sjödin A, Sullivan AJ, et al. Chemical mixture exposures during pregnancy and cognitive abilities in school-aged children. *Environmental Research*. juin 2021;197:111027. doi:10.1016/j.envres.2021.111027
 572. 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. doi:10.1289/EHP2207
 573. Braun JM, Gennings C, Hauser R, Webster TF. What Can Epidemiological Studies Tell Us about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health? *Environ Health Perspect*. janv 2016;124(1). doi:10.1289/ehp.1510569
 574. Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition. Wechsler Preschool & Primary Scale of Intelligence | Overview (pearsonassessments.com).
 575. Frenoy P, Perduca V, Cano-Sancho G, Antignac JP, Severi G, Mancini FR. Application of two statistical approaches (Bayesian Kernel Machine Regression and Principal Component Regression) to assess breast cancer risk in association to exposure to mixtures of brominated flame retardants and per- and polyfluorinated alkylated substances in the E3N cohort. *Environ Health*. déc 2022;21(1):27. doi:10.1186/s12940-022-00840-4
 576. Hatcher L. A step-by-step approach to using SAS for factor analysis and structural equation modeling. 2nd ed. Cary, NC: SAS Institute; 2014. 1 p.

577. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Environ Health Perspect.* oct 2015;123(10):1030-7. doi:10.1289/ehp.1409049
578. Renzetti S, Gennings C, Calza S. A weighted quantile sum regression with penalized weights and two indices. *Front Public Health.* 18 juill 2023;11:1151821. doi:10.3389/fpubh.2023.1151821
579. Zhang Y, Dong T, Hu W, Wang X, Xu B, Lin Z, et al. Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity: Comparison of three statistical models. *Environment International.* févr 2019;123:325-36. doi:10.1016/j.envint.2018.11.076
580. Carrico C, Gennings C, Wheeler DC, Factor-Litvak P. Characterization of Weighted Quantile Sum Regression for Highly Correlated Data in a Risk Analysis Setting. *JABES.* mars 2015;20(1):100-20. doi:10.1007/s13253-014-0180-3
581. Tanner EM, Hallerback MU, Wikström S, Lindh C, Kiviranta H, Gennings C, et al. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environment International.* janv 2020;134:105185. doi:10.1016/j.envint.2019.105185
582. Lin CC, Chien CJ, Tsai MS, Hsieh CJ, Hsieh WS, Chen PC. Prenatal phenolic compounds exposure and neurobehavioral development at 2 and 7 years of age. *Science of The Total Environment.* déc 2017;605-606:801-10. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.06.160
583. Seralini GE, Jungers G. Endocrine disruptors also function as nervous disruptors and can be renamed endocrine and nervous disruptors (ENDs). *Toxicology Reports.* 2021;8:1538-57. doi:10.1016/j.toxrep.2021.07.014
584. Patisaul HB. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and the neuroendocrine system: Beyond estrogen, androgen, and thyroid. In: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 juin 2025]. p. 101-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358921000211> doi:10.1016/bs.apha.2021.03.007
585. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):73-81. doi:10.1159/000492129
586. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, Johnson ND, et al. Global Epigenomic Reconfiguration During Mammalian Brain Development. *Science.* 9 août 2013;341(6146):1237905. doi:10.1126/science.1237905
587. Leung YK, Ouyang B, Niu L, Xie C, Ying J, Medvedovic M, et al. Identification of sex-specific DNA methylation changes driven by specific chemicals in cord blood in a Faroese birth cohort. *Epigenetics.* 4 mars 2018;13(3):290-300. doi:10.1080/15592294.2018.1445901
588. Daniels JL. Prenatal Exposure to Low-Level Polychlorinated Biphenyls in Relation to Mental and Motor Development at 8 Months. *American Journal of Epidemiology.* 15 mars 2003;157(6):485-92. doi:10.1093/aje/kwg010
589. Winneke G, Krämer U, Sucker K, Walkowiak J, Fastabend A, Heinzow B, et al. PCB-related neurodevelopmental deficit may be transient: follow-up of a cohort at 6 years of age. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* mai 2005;19(3):701-6. doi:10.1016/j.etap.2004.12.040
590. Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, et al. Effects of Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Mental and Motor Development in Japanese Children at 6 Months of Age. *Environ Health Perspect.* mai 2006;114(5):773-8. doi:10.1289/ehp.8614
591. Lynch CD, Jackson LW, Kostyniak PJ, McGuinness BM, Buck Louis GM. The effect of prenatal and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neurodevelopment at age twenty four months. *Reproductive Toxicology.* nov 2012;34(3):451-6. doi:10.1016/j.reprotox.2012.04.013
592. Boucher O, Muckle G, Jacobson JL, Carter RC, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, et al. Domain-Specific Effects of Prenatal Exposure to PCBs, Mercury, and Lead on Infant Cognition: Results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environ Health Perspect.* mars 2014;122(3):310-6. doi:10.1289/ehp.1206323
593. Nakajima S, Saijo Y, Miyashita C, Ikeno T, Sasaki S, Kajiwara J, et al. Sex-specific differences in effect of prenatal exposure to dioxin-like compounds on neurodevelopment in Japanese children: Sapporo cohort study. *Environmental Research.* nov 2017;159:222-31. doi:10.1016/j.envres.2017.08.006
594. Kim S, Eom S, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, et al. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Science of The Total Environment.* mai 2018;624:377-84. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.12.058
595. Winneke G, Bucholski A, Heinzow B, Krämer U, Schmidt E, Walkowiak J, et al. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicology Letters.* déc 1998;102-103:423-8. doi:10.1016/S0378-4274(98)00334-8

596. Zoeller RT, Rovet J. Timing of Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: Clinical Observations and Experimental Findings. *J Neuroendocrinology*. oct 2004;16(10):809-18. doi:10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x
597. Dickerson SM, Gore AC. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle. *Rev Endocr Metab Disord*. 17 sept 2007;8(2):143-59. doi:10.1007/s11154-007-9048-y
598. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Current Opinion in Pediatrics*. avr 2009;21(2):243-51. doi:10.1097/MOP.0b013e32832925cc
599. Liew Z, Ritz B, Bach CC, Asarnow RF, Bech BH, Nohr EA, et al. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and IQ Scores at Age 5; a Study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 15 juin 2018;126(6):067004. doi:10.1289/EHP2754
600. Gaspar FW, Harley KG, Kogut K, Chevrier J, Mora AM, Sjödin A, et al. Prenatal DDT and DDE exposure and child IQ in the CHAMACOS cohort. *Environment International*. déc 2015;85:206-12. doi:10.1016/j.envint.2015.09.004
601. Azar N, Booi L, Muckle G, Arbuckle TE, Séguin JR, Asztalos E, et al. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and cognitive ability in early childhood. *Environment International*. janv 2021;146:106296. doi:10.1016/j.envint.2020.106296
602. Green R, Lanphear B, Hornung R, Flora D, Martinez-Mier EA, Neufeld R, et al. Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. *JAMA Pediatr*. 1 oct 2019;173(10):940. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.1729
603. Desrochers-Couture M, Oulhote Y, Arbuckle TE, Fraser WD, Séguin JR, Ouellet E, et al. Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environment International*. déc 2018;121:1235-42. doi:10.1016/j.envint.2018.10.043
604. Gade M, Comfort N, Re DB. Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms. *Environmental Research*. oct 2021;201:111558. doi:10.1016/j.envres.2021.111558
605. Maloney EK, Waxman DJ. trans-Activation of PPAR α and PPAR γ by Structurally Diverse Environmental Chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*. déc 1999;161(2):209-18. doi:10.1006/taap.1999.8809
606. Villapol S. Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma on Brain and Peripheral Inflammation. *Cell Mol Neurobiol*. janv 2018;38(1):121-32. doi:10.1007/s10571-017-0554-5
607. Liu J, Wang L ning, Jia J ping. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Agonists for Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. janv 2015;32(1):57-65. doi:10.1007/s40266-014-0228-7
608. Kalloo G, Wellenius GA, McCandless L, Calafat AM, Sjödin A, Romano ME, et al. Exposures to chemical mixtures during pregnancy and neonatal outcomes: The HOME study. *Environment International*. janv 2020;134:105219. doi:10.1016/j.envint.2019.105219
609. Wraw C, Der G, Gale CR, Deary IJ. Intelligence in youth and health behaviours in middle age. *Intelligence*. juill 2018;69:71-86. doi:10.1016/j.intell.2018.04.005
610. Barletta M, Lima ARA, Costa MF. Distribution, sources and consequences of nutrients, persistent organic pollutants, metals and microplastics in South American estuaries. *Science of The Total Environment*. févr 2019;651:1199-218. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.09.276
611. Liu Y, Li A, Buchanan S, Liu W. Exposure characteristics for congeners, isomers, and enantiomers of perfluoroalkyl substances in mothers and infants. *Environment International*. nov 2020;144:106012. doi:10.1016/j.envint.2020.106012
612. Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, Bergman A, Sauer PJJ. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect*. août 2004;112(11):1208-12. doi:10.1289/ehp.6424 PubMed PMID: 15289169; PubMed Central PMCID: PMC1247484.
613. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *N Engl J Med*. 27 oct 2005;353(17):1802-9. doi:10.1056/NEJMoa044160
614. Roegge CS, Schantz SL. Motor function following developmental exposure to PCBs and/or MEHG. *Neurotoxicology and Teratology*. mars 2006;28(2):260-77. doi:10.1016/j.ntt.2005.12.009
615. 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. doi:10.1007/s40572-018-0173-4

616. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, et al. Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2013. *Environ Health Prev Med.* nov 2013;18(6):429-50. doi:10.1007/s12199-013-0357-3
617. Barrea C, Dufour P, Catherine P, Charlier C, Brevers F, Rousselle L, et al. Impact of antenatal exposure to a mixture of persistent organic pollutants on intellectual development. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* août 2024;261:114422. doi:10.1016/j.ijheh.2024.114422
618. Kärman A, Ericson I, Van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, et al. Exposure of Perfluorinated Chemicals through Lactation: Levels of Matched Human Milk and Serum and a Temporal Trend, 1996–2004, in Sweden. *Environ Health Perspect.* févr 2007;115(2):226-30. doi:10.1289/ehp.9491
619. Hubert Ph, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* sept 2007;45(1):82-96. doi:10.1016/j.jpba.2007.06.032
620. 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. doi:10.1021/acs.est.1c04455
621. Lubin JH, Colt JS, Camann D, Davis S, Cerhan JR, Severson RK, et al. Epidemiologic Evaluation of Measurement Data in the Presence of Detection Limits. *Environ Health Perspect.* déc 2004;112(17):1691-6. doi:10.1289/ehp.7199
622. Josse J, Pagès J, Husson F. Multiple imputation in principal component analysis. *Adv Data Anal Classif.* oct 2011;5(3):231-46. doi:10.1007/s11634-011-0086-7
623. Hargarten PM, Wheeler DC. Accounting for the uncertainty due to chemicals below the detection limit in mixture analysis. *Environmental Research.* juill 2020;186:109466. doi:10.1016/j.envres.2020.109466
624. Kalverboer AF. A study of « minimal brain dysfunction ». *Dev Med Child Neurol.* févr 1969;11(1):115-6. PubMed PMID: 5786057.
625. Bax M, Whitmore K. Neurodevelopmental screening in the school-entrant medical examination. *The Lancet.* août 1973;302(7825):368-70. doi:10.1016/S0140-6736(73)93205-4
626. VanderWeele TJ, Hernán MA, Robins JM. Causal Directed Acyclic Graphs and the Direction of Unmeasured Confounding Bias. *Epidemiology.* sept 2008;19(5):720-8. doi:10.1097/EDE.0b013e3181810e29
627. Maldonado G, Greenland S. Simulation Study of Confounder-Selection Strategies. *American Journal of Epidemiology.* 1 déc 1993;138(11):923-36. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116813
628. Kalloo G, Wellenius GA, McCandless L, Calafat AM, Sjodin A, Romano ME, et al. Exposures to chemical mixtures during pregnancy and neonatal outcomes: The HOME study. *Environment International.* janv 2020;134:105219. doi:10.1016/j.envint.2019.105219
629. White SS, Fenton SE, Hines EP. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* oct 2011;127(1-2):16-26. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.03.011
630. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Computer software] [Internet]. Vienna: RFoundation for Statistical Computing; 2021. Disponible sur: <http://www.R-project.org>,
631. Hargarten PM, Wheeler DC. Multiple Imputation Using Weighted Quantile Sum Regression. *R Package Version 0.4.4.* 2021.
632. Priti K, Shakya KS, Kumar P. Selection of statistical technique for imputation of single site-univariate and multisite-multivariate methods for particulate pollutants time series data with long gaps and high missing percentage. *Environ Sci Pollut Res.* 23 mai 2023;30(30):75469-88. doi:10.1007/s11356-023-27659-x
633. Francois Husson, Julie Josse, Sebastien Le, Jeremy Mazet. FactoMineR: Multivariate Exploratory Data Analysis and Data Mining [Internet]. 2006 [cité 9 déc 2024]. p. 2.11. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=FactoMineR> doi:10.32614/CRAN.package.FactoMineR
634. Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicology and Teratology.* janv 2000;22(1):21-9. doi:10.1016/S0892-0362(99)00056-2
635. Forns J, Torrent M, Garcia-Esteban R, Grellier J, Gascon M, Julvez J, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neuropsychological development in 4-year-olds: An analysis per congener and specific cognitive domain. *Science of The Total Environment.* août 2012;432:338-43. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.06.012
636. Oh J, Schmidt RJ, Tancredi D, Calafat AM, Roa DL, Hertz-Picciotto I, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and cognitive development in infancy and toddlerhood. *Environmental Research.* mai 2021;196:110939. doi:10.1016/j.envres.2021.110939

637. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Prenatal Exposure to Perfluorooctanoate (PFOA) and Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and Maternally Reported Developmental Milestones in Infancy. *Environ Health Perspect.* oct 2008;116(10):1391-5. doi:10.1289/ehp.11277
638. Niu J, Liang H, Tian Y, Yuan W, Xiao H, Hu H, et al. Prenatal plasma concentrations of Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and neuropsychological development in children at four years of age. *Environ Health.* déc 2019;18(1):53. doi:10.1186/s12940-019-0493-3
639. Choi GW, Choi EJ, Kim JH, Kang DW, Lee YB, Cho HY. Gender differences in pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. *Arch Toxicol.* mai 2020;94(5):1601-12. doi:10.1007/s00204-020-02705-6
640. Nian M, Luo K, Luo F, Aimuzi R, Huo X, Chen Q, et al. Association between Prenatal Exposure to PFAS and Fetal Sex Hormones: Are the Short-Chain PFAS Safer? *Environ Sci Technol.* 7 juill 2020;54(13):8291-9. doi:10.1021/acs.est.0c02444
641. Nguon K, Baxter MG, Sajdel-Sulkowska EM. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls differentially affects cerebellar development and motor functions in male and female rat neonates. *The Cerebellum.* 1 juin 2005;4(2):112-22. doi:10.1080/14734220510007860
642. Ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen HO, Renier WO. Development and developmental disorders of the human cerebellum. *Journal of Neurology.* 1 sept 2003;250(9):1025-36. doi:10.1007/s00415-003-0199-9
643. Bell MR, Dryden A, Will R, Gore AC. Sex differences in effects of gestational polychlorinated biphenyl exposure on hypothalamic neuroimmune and neuromodulator systems in neonatal rats. *Toxicology and Applied Pharmacology.* août 2018;353:55-66. doi:10.1016/j.taap.2018.06.002
644. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ Health Perspect.* sept 2007;115(9):1298-305. doi:10.1289/ehp.10009
645. Leão LKR, Bittencourt LO, Oliveira ACA, Nascimento PC, Ferreira MKM, Miranda GHN, et al. Lead-Induced Motor Dysfunction Is Associated with Oxidative Stress, Proteome Modulation, and Neurodegeneration in Motor Cortex of Rats. *Ciobica A, éditeur. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* janv 2021;2021(1):5595047. doi:10.1155/2021/5595047
646. Abbott AL, Bartlett DJ, Fanning JEK, Kramer J. Infant Motor Development and Aspects of the Home Environment: *Pediatric Physical Therapy.* 2000;12(2):62-67. doi:10.1097/00001577-200012020-00003
647. Sedlak P, Pařízková J, Daniš R, Dvořáková H, Vignerová J. Secular Changes of Adiposity and Motor Development in Czech Preschool Children: Lifestyle Changes in Fifty-Five Year Retrospective Study. *BioMed Research International.* 2015;2015:1-9. doi:10.1155/2015/823841
648. Satiansukpong N, Punyanon T, Sasat D. Developing Hand Dexterity Test for Children Aged 6–12 Years. *Acad Psychiatry Psychol J.* 2019;35(1):34-47.
649. Kita Y, Suzuki K, Hirata S, Sakihara K, Inagaki M, Nakai A. Applicability of the Movement Assessment Battery for Children-Second Edition to Japanese children: A study of the Age Band 2. *Brain and Development.* sept 2016;38(8):706-13. doi:10.1016/j.braindev.2016.02.012
650. Condon C, Cremin K. Static Balance Norms in Children: Balance, Temporal, Stance, Tandem, Single Leg. *Physiother Res Int.* mars 2014;19(1):1-7. doi:10.1002/pri.1549
651. Cech D, Martin ST. Functional Movement Development Across the Life Span [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20090607303> doi:10.1016/C2009-0-60730-3
652. World Health Organization. Attention deficit hyperactivity disorder. In: *International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.)*. 2019.
653. Lara C, Fayyad J, De Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry.* janv 2009;65(1):46-54. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.005
654. Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, Widding-Havneraas T, Nytingnes O, Bjelland I, et al. A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatr.* 2023;66(1):e90. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2451
655. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *AJP.* juin 2007;164(6):942-8. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942
656. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 8:13-20. PubMed PMID: 16961425.

657. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Child Psychology Psychiatry*. janv 2013;54(1):3-16. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x
658. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*. sept 2007;96(9):1269-74. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x
659. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to Environmental Toxicants and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in U.S. Children. *Environ Health Perspect*. déc 2006;114(12):1904-9. doi:10.1289/ehp.9478
660. Roy A, Bellinger D, Hu H, Schwartz J, Ettinger AS, Wright RO, et al. Lead Exposure and Behavior among Young Children in Chennai, India. *Environ Health Perspect*. oct 2009;117(10):1607-11. doi:10.1289/ehp.0900625
661. Bergman A, Heindel JJ, Jobling KAK, Zoeller RT. State of the Science of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2012.
662. Barrea C, Dufour P, Pirard C, Charlier C, Brevers F, Parent AS, et al. Neuromotor effects of early-life exposure to a mixture of endocrine disruptors in Belgian preschool children. *Environmental Health*. 2025;24(11):1-12.
663. Oppenheimer A, Bellinger D, Coull B, Weisskopf M, Korrick S. Prenatal Exposure to Chemical Mixtures and Cognitive Flexibility among Adolescents. *Toxics*. 2 déc 2021;9(12):329. doi:10.3390/toxics9120329
664. Zimmermann P, Fimm B. Test of Attentional Performance (TAP) Version 2.3. PsyTest. Herzogenrath, Germany, 2002.; 2002.
665. Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit / hyperactivity disorder in children. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 1 janv 2013;26(1). doi:10.2478/s13382-013-0073-7
666. 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. *American Journal of Epidemiology*. 1 mars 2010;171(5):593-601. doi:10.1093/aje/kwp427
667. Verner MA, Plusquellec P, Muckle G, Ayotte P, Dewailly É, Jacobson SW, et al. Alteration of infant attention and activity by polychlorinated biphenyls: Unravelling critical windows of susceptibility using physiologically based pharmacokinetic modeling. *NeuroToxicology*. sept 2010;31(5):424-31. doi:10.1016/j.neuro.2010.05.011
668. 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. doi:10.1289/EHP553
669. Kim S, Eom S, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, et al. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Science of The Total Environment*. mai 2018;624:377-84. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.12.058
670. Despres C, Beuter A, Richer F, Poitras K, Veilleux A, Ayotte P, et al. Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*. mars 2005;27(2):245-57. doi:10.1016/j.ntt.2004.12.001
671. Jacobson JL, Jacobson SW, Padgett RJ, Brumitt GA, Billings RL. Effects of prenatal PCB exposure on cognitive processing efficiency and sustained attention. *Developmental Psychology*. mars 1992;28(2):297-306. doi:10.1037/0012-1649.28.2.297
672. Stewart P, Fitzgerald S, Reihman J, Gump B, Lonky E, Darvill T, et al. Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect*. oct 2003;111(13):1670-7. doi:10.1289/ehp.6173
673. Stewart P, Reihman J, Gump B, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicology and Teratology*. nov 2005;27(6):771-80. doi:10.1016/j.ntt.2005.07.003
674. Stewart PW, Sargent DM, Reihman J, Gump BB, Lonky E, Darvill T, et al. Response Inhibition During Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) Schedules May Be Sensitive to Low-Level Polychlorinated Biphenyl, Methylmercury, and Lead Exposure in Children. *Environ Health Perspect*. déc 2006;114(12):1923-9. doi:10.1289/ehp.9216
675. Vreugdenhil HJ, Mulder PGH, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. Effects of Perinatal Exposure to PCBs on Neuropsychological Functions in the Rotterdam Cohort at 9 Years of Age. *Neuropsychology*. 2004;18(1):185-93. doi:10.1037/0894-4105.18.1.185

676. 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. doi:10.1016/j.yhbeh.2017.11.007
677. 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. Chen A, éditeur. *PLoS ONE*. 23 avr 2014;9(4):e95891. doi:10.1371/journal.pone.0095891
678. Donauer S, Chen A, Xu Y, Calafat AM, Sjodin A, Yoltan K. Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Polyfluoroalkyl Chemicals and Infant Neurobehavior. *The Journal of Pediatrics*. mars 2015;166(3):736-42. doi:10.1016/j.jpeds.2014.11.021
679. 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. *IJERPH*. 19 mai 2016;13(5):511. doi:10.3390/ijerph13050511
680. 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. *Environment International*. déc 2016;97:237-45. doi:10.1016/j.envint.2016.09.015
681. 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. doi:10.1016/j.envpol.2018.09.107
682. Vuong AM, Yoltan K, Webster GM, Sjödin A, Calafat AM, Braun JM, et al. Prenatal polybrominated diphenyl ether and perfluoroalkyl substance exposures and executive function in school-age children. *Environmental Research*. mai 2016;147:556-64. doi:10.1016/j.envres.2016.01.008
683. Seegal RF, Okoniewski RJ, Brosch KO, Bemis JC. Polychlorinated biphenyls alter extraneuronal but not tissue dopamine concentrations in adult rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Environ Health Perspect*. nov 2002;110(11):1113-7. doi:10.1289/ehp.021101113
684. Seegal RF, Brosch KO, Okoniewski RJ. Effects of in Utero and Lactational Exposure of the Laboratory Rat to 2,4,2',4'- and 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl on Dopamine Function. *Toxicology and Applied Pharmacology*. sept 1997;146(1):95-103. doi:10.1006/taap.1997.8226
685. 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. doi:10.1016/j.neuro.2007.10.008
686. Slotkin TA, MacKillop EA, Melnick RL, Thayer KA, Seidler FJ. Developmental Neurotoxicity of Perfluorinated Chemicals Modeled *in Vitro*. *Environ Health Perspect*. juin 2008;116(6):716-22. doi:10.1289/ehp.11253
687. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. juin 2005;57(11):1313-23. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024
688. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. juill 2009;126(1):51-90. doi:10.1007/s00439-009-0694-x
689. Bufferd SJ, Dougherty LR, Carlson GA, Rose S, Klein DN. Psychiatric Disorders in Preschoolers: Continuity From Ages 3 to 6. *AJP*. nov 2012;169(11):1157-64. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12020268
690. Silverstein M. Nonpatient CPT performance varying target frequency and interstimulus interval on five response measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*. déc 2004;19(8):1017-25. doi:10.1016/j.acn.2003.12.010
691. 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. *Environmental Research*. août 2012;117:54-9. doi:10.1016/j.envres.2012.04.007
692. Stiles J, Jernigan TL. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev*. déc 2010;20(4):327-48. doi:10.1007/s11065-010-9148-4
693. Schantz SL, Levin ED, Bowman RE, Heironimus MP, Laughlin NK. Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicology and Teratology*. mai 1989;11(3):243-50. doi:10.1016/0892-0362(89)90066-4
694. Bushnell PJ. Neurobehavioral Assessments of Rats Perinatally Exposed to a Commercial Mixture of Polychlorinated Biphenyls. *Toxicological Sciences*. 1 juill 2002;68(1):109-20. doi:10.1093/toxsci/68.1.109
695. Wang Y, Liu W, Zhang Q, Zhao H, Quan X. Effects of developmental perfluorooctane sulfonate exposure on spatial learning and memory ability of rats and mechanism associated with synaptic plasticity. *Food and Chemical Toxicology*. févr 2015;76:70-6. doi:10.1016/j.fct.2014.12.008
696. Tulving E, Markowitsch HJ. Memory beyond the hippocampus. *Current Opinion in Neurobiology*. avr 1997;7(2):209-16. doi:10.1016/S0959-4388(97)80009-8

697. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. nov 2000;4(11):417-23. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-2
698. Dégeilh F, Eustache F, Guillery-Girard B. Cognitive and brain development of memory from infancy to early adulthood. *Biologie Aujourd'hui*. 2015;209(3):249-60. doi:10.1051/jbio/2015026
699. Cowan N. Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educ Psychol Rev*. juin 2014;26(2):197-223. doi:10.1007/s10648-013-9246-y
700. Andersson Ulf. Working memory as a predictor of written arithmetical skills in children: The importance of central executive functions. *Brit J of Edu Psychol*. juin 2008;78(2):181-203. doi:10.1348/000709907X209854
701. Weikum WM, Oberlander TF, Hensch TK, Werker JF. Prenatal exposure to antidepressants and depressed maternal mood alter trajectory of infant speech perception. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16 oct 2012;109(supplement_2):17221-7. doi:10.1073/pnas.1121263109
702. Macchi L, Casalis S, Schelstraete MA. Phonological and orthographic reading routes in French-speaking children with severe developmental language disorder. *Journal of Communication Disorders*. sept 2019;81:105909. doi:10.1016/j.jcomdis.2019.05.002
703. Bleses D, Moos M, Purpura DJ, Dale PS. General and math vocabulary contributions to early numeracy skills in a large population-representative sample. *Front Dev Psychol*. 14 déc 2023;1:1279691. doi:10.3389/fdpys.2023.1279691
704. Raffington L, Tanksley PT, Sabhlok A, Vinnik L, Mallard T, King LS, et al. Socially Stratified Epigenetic Profiles Are Associated With Cognitive Functioning in Children and Adolescents. *Psychol Sci*. févr 2023;34(2):170-85. doi:10.1177/09567976221122760
705. Justice LM, Bowles RP, Pence Turnbull KL, Skibbe LE. School readiness among children with varying histories of language difficulties. *Developmental Psychology*. 2009;45(2):460-76. doi:10.1037/a0014324
706. Darvill T, Lonky E, Reihman J, Stewart P, Pagano J. Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology*. déc 2000;21(6):1029-38. PubMed PMID: 11233749.
707. Cohen MJ. Children's memory scale. Administration manual. The Psychological Corporation; 1997.
708. Van Nieuwenhoven C, Gregoire J, Noël MP. TEDI-MATH : Test diagnostiques des compétences de base en mathématiques. ECPA; 2001.
709. Rousselle L, Dembour G, Noël MP. Magnitude Representations in Williams Syndrome: Differential Acuity in Time, Space and Number Processing. Thornton-Wells TA, éditeur. PLoS ONE. 28 août 2013;8(8):e72621. doi:10.1371/journal.pone.0072621
710. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *The Journal of Pediatrics*. janv 1990;116(1):38-45. doi:10.1016/S0022-3476(05)81642-7
711. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *N Engl J Med*. 12 sept 1996;335(11):783-9. doi:10.1056/NEJM199609123351104
712. Caspersen IH, Haugen M, Schjølberg S, Vejrup K, Knutsen HK, Brantsæter AL, et al. Maternal dietary exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) is associated with language delay in 3 year old Norwegian children. *Environment International*. mai 2016;91:180-7. doi:10.1016/j.envint.2016.02.031
713. Vuong AM, Xie C, Jandarov R, Dietrich KN, Zhang H, Sjödin A, et al. Prenatal exposure to a mixture of persistent organic pollutants (POPs) and child reading skills at school age. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. juill 2020;228:113527. doi:10.1016/j.ijheh.2020.113527
714. Zhang H, Yolton K, Webster GM, Ye X, Calafat AM, Dietrich KN, et al. Prenatal and childhood perfluoroalkyl substances exposures and children's reading skills at ages 5 and 8 years. *Environment International*. févr 2018;111:224-31. doi:10.1016/j.envint.2017.11.031
715. Nicolson R, Fawcett AJ, Dean P. Dyslexia, development and the cerebellum. *Trends in Neurosciences*. sept 2001;24(9):515-6. doi:10.1016/S0166-2236(00)01923-8
716. Košťáková V, Moleti A, Wimmerová S, Jusko TA, Palkovičová Murínová L, Sisto R, et al. DPOAEs in infants developmentally exposed to PCBs show two differently time spaced exposure sensitive windows. *Chemosphere*. oct 2016;161:518-26. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.07.045
717. Cameron KA, Haarmann HJ, Grafman J, Ruchkin DS. Long-term memory is the representational basis for semantic verbal short-term memory. *Psychophysiology*. nov 2005;42(6):643-53. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00357.x
718. Koponen T, Eklund K, Salmi P. Cognitive predictors of counting skills. *J Numer Cogn*. 7 sept 2018;4(2):410-28. doi:10.5964/jnc.v4i2.116

719. Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F, Caraccio N, Monzani F. Thyroid Disrupting Chemicals. *IJMS*. 1 déc 2017;18(12):2583. doi:10.3390/ijms18122583
720. Porterfield SP, Hendrich CE. The Role of Thyroid Hormones in Prenatal and Neonatal Neurological Development—Current Perspectives. *Endocrine Reviews*. févr 1993;14(1):94-106. doi:10.1210/edrv-14-1-94
721. Jurado MB, Rosselli M. The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychol Rev*. 27 sept 2007;17(3):213-33. doi:10.1007/s11065-007-9040-z
722. Lisman J, Buzsáki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci*. 1 nov 2017;20(11):1434-47. doi:10.1038/nn.4661
723. Mshaty A, Haijima A, Takatsuru Y, Ninomiya A, Yajima H, Kokubo M, et al. Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse. *Food and Chemical Toxicology*. nov 2020;145:111710. doi:10.1016/j.fct.2020.111710
724. Viberg H, Lee I, Eriksson P. Adult dose-dependent behavioral and cognitive disturbances after a single neonatal PFHxS dose. *Toxicology*. févr 2013;304:185-91. doi:10.1016/j.tox.2012.12.013
725. Elnar AA, Allouche A, Desor F, Yen FT, Soulimani R, Oster T. Lactational exposure of mice to low levels of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls increases susceptibility to neuronal stress at a mature age. *NeuroToxicology*. mars 2016;53:314-20. doi:10.1016/j.neuro.2015.10.003
726. De Coster S, Van Larebeke N. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012;2012:1-52. doi:10.1155/2012/713696
727. Colciago A, Casati L, Mornati O, Vergoni AV, Santagostino A, Celotti F, et al. Chronic treatment with polychlorinated biphenyls (PCB) during pregnancy and lactation in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*. août 2009;239(1):46-54. doi:10.1016/j.taap.2009.04.023
728. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Goudarzi H, et al. Associations among maternal perfluoroalkyl substance levels, fetal sex-hormone enzymatic gene polymorphisms, and fetal sex hormone levels in the Hokkaido study. *Reproductive Toxicology*. oct 2021;105:221-31. doi:10.1016/j.reprotox.2021.09.003
729. Kundakovic M, Jaric I. The Epigenetic Link between Prenatal Adverse Environments and Neurodevelopmental Disorders. *Genes*. 18 mars 2017;8(3):104. doi:10.3390/genes8030104
730. Hackman DA, Farah MJ. Socioeconomic status and the developing brain. *Trends in Cognitive Sciences*. févr 2009;13(2):65-73. doi:10.1016/j.tics.2008.11.003
731. Cajachagua-Torres KN, Quezada-Pinedo HG, Wu T, Trasande L, Ghassabian A. Exposure to Endocrine Disruptors in Early life and Neuroimaging Findings in Childhood and Adolescence: a Scoping Review. *Curr Envir Health Rpt*. 30 juill 2024;11(3):416-42. doi:10.1007/s40572-024-00457-4
732. Binter AC, Mora AM, Baker JM, Bruno JL, Kogut K, Rauch S, et al. Exposure to DDT and DDE and functional neuroimaging in adolescents from the CHAMACOS cohort. *Environmental Research*. sept 2022;212:113461. doi:10.1016/j.envres.2022.113461
733. Liew Z, Ritz B, Bach CC, Asarnow RF, Bech BH, Nohr EA, et al. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and IQ Scores at Age 5; a Study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 15 juin 2018;126(6):067004. doi:10.1289/EHP2754
734. Zoeller RT, Rovet J. Timing of Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: Clinical Observations and Experimental Findings. *J Neuroendocrinology*. oct 2004;16(10):809-18. doi:10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x
735. Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS. Association between Serum Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Thyroid Disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect*. mai 2010;118(5):686-92. doi:10.1289/ehp.0901584
736. Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam M, Falk-Filippson A, Kavlock R, et al. Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. *Environmental Research*. mai 2007;104(1):70-84. doi:10.1016/j.envres.2006.10.001
737. Sandman CA, Glynn LM, Davis EP. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming. *Journal of Psychosomatic Research*. oct 2013;75(4):327-35. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.07.009
738. Kirchengast S. Gender Differences in Body Composition from Childhood to Old Age: An Evolutionary Point of View. *Journal of Life Sciences*. juill 2010;2(1):1-10. doi:10.1080/09751270.2010.11885146
739. Arbuckle TE. Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same setting? *Environmental Research*. juin 2006;101(2):195-204. doi:10.1016/j.envres.2005.08.015
740. Buss C, Davis EP, Class QA, Gierczak M, Pattillo C, Glynn LM, et al. Maturation of the human fetal startle response: Evidence for sex-specific maturation of the human fetus. *Early Human Development*. oct 2009;85(10):633-8. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.08.001

741. Geary DC. Evolution of Human Sex-Specific Cognitive Vulnerabilities. *The Quarterly Review of Biology*. déc 2017;92(4):361-410. doi:10.1086/694934
742. Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. févr 2014;39:34-50. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.004
743. Govender P, Ghai M, Okpeku M. Sex-specific DNA methylation: impact on human health and development. *Mol Genet Genomics*. nov 2022;297(6):1451-66. doi:10.1007/s00438-022-01935-w
744. Wang L, Ahn YJ, Asmis R. Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses. *Redox Biology*. avr 2020;31:101410. doi:10.1016/j.redox.2019.101410
745. Mačák-Šafranko Ž, Sobočanec S, Šarić A, Balog T, Šverko V, Kušić B, et al. Cytochrome P450 gender-related differences in response to hyperoxia in young CBA mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*. mai 2011;63(4):345-50. doi:10.1016/j.etp.2010.02.009
746. Grønnestad R, Johanson SM, Müller MHB, Schlenk D, Tanabe P, Krøkje Å, et al. Effects of an environmentally relevant PFAS mixture on dopamine and steroid hormone levels in exposed mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. oct 2021;428:115670. doi:10.1016/j.taap.2021.115670
747. Orešič M, McGlinchey A, Wheelock CE, Hyötyläinen T. Metabolic Signatures of the Exposome—Quantifying the Impact of Exposure to Environmental Chemicals on Human Health. *Metabolites*. 10 nov 2020;10(11):454. doi:10.3390/metabo10110454
748. Wizemann TM, Pardue ML. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2001 [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/10028> doi:10.17226/10028
749. Heindel JJ, Skalla LA, Joubert BR, Dilworth CH, Gray KA. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reproductive Toxicology*. mars 2017;68:34-48. doi:10.1016/j.reprotox.2016.11.011
750. 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. *Science of The Total Environment*. janv 2018;612:1498-505. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.07.054
751. Patayová H, Wimmerová S, Lancz K, Palkovičová Ľ, Drobná B, Fabišíková A, et al. Anthropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. *Environ Sci Pollut Res*. déc 2013;20(12):8557-66. doi:10.1007/s11356-013-1786-7
752. Vizcaino E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, Tardon A. Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. *Environment International*. avr 2014;65:107-15. doi:10.1016/j.envint.2014.01.004
753. 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. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.01.043
754. 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. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.152446
755. 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*. janv 2019;26(3):2691-8. doi:10.1007/s11356-018-3686-3
756. 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. doi:10.1021/es501811k
757. 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*. déc 2020;19(1):107. doi:10.1186/s12940-020-00647-1
758. 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. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 3 avr 2014;17(3):175-203. doi:10.1080/10937404.2014.884956
759. 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. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.09.083
760. Brantsæter AL, Whitworth KW, Ydersbond TA, Haug LS, Haugen M, Knutsen HK, et al. Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women. *Environment International*. avr 2013;54:74-84. doi:10.1016/j.envint.2012.12.014

761. Long M, Ghisari M, Kjeldsen L, Wielsøe M, Nørgaard-Pedersen B, Mortensen EL, et al. Autism spectrum disorders, endocrine disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid: a case-control study. *Molecular Autism*. déc 2019;10(1):1. doi:10.1186/s13229-018-0253-1
762. Zhuo H, Huang H, Sjodin A, Jin L, Ma S, Denic-Roberts H, et al. A nested case-control study of serum polychlorinated biphenyls and papillary thyroid cancer risk among U.S. military service members. *Environmental Research*. sept 2022;212:113367. doi:10.1016/j.envres.2022.113367
763. Evans M, Hastings N, Peacock B. Evans, M.; Hastings, N.; and Peacock, B. « Triangular Distribution. » Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
764. 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 21 juin 2025]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118162729> doi:10.1002/9781118162729
765. Shoari N, Dubé JS. Toward improved analysis of concentration data: Embracing nondetects. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 23 nov 2017;37(3):643-56. doi:10.1002/etc.4046
766. 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. *The Annals of Occupational Hygiene*. 20 déc 2010. doi:10.1093/annhyg/meq061
767. Ahlbom A. *Modern Epidemiology*, 4th edition. TL Lash, TJ VanderWeele, S Haneuse, KJ Rothman. Wolters Kluwer, 2021. *Eur J Epidemiol*. août 2021;36(8):767-8. doi:10.1007/s10654-021-00778-w
768. Goldberg M, Luce D. [Selection effects in epidemiological cohorts: nature, causes and consequences]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2001;49(5):477-92. PubMed PMID: 11845097.
769. Valliant R, Dever JA, Kreuter F. *Practical Tools for Designing and Weighting Survey Samples* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6449-5> doi:10.1007/978-1-4614-6449-5
770. Tennant PWG, Murray EJ, Arnold KF, Berrie L, Fox MP, Gadd SC, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. *International Journal of Epidemiology*. 17 mai 2021;50(2):620-32. doi:10.1093/ije/dyaa213
771. Imai K, Keele L, Yamamoto T. Identification, Inference and Sensitivity Analysis for Causal Mediation Effects. *Statist Sci*. 1 févr 2010;25(1). doi:10.1214/10-STS321
772. Tazouti Y, Prevot E, Constant M. Evaluation de l'environnement familial par la version française du HOME préscolaire. *Enfance*. 2009;2:223-39.
773. Galindo C, Sonnenschein S. Decreasing the SES math achievement gap: Initial math proficiency and home learning environments. *Contemporary Educational Psychology*. oct 2015;43:25-38. doi:10.1016/j.cedpsych.2015.08.003
774. Fletcher JM, Taylor HG. Neuropsychological approaches to children: Towards a developmental neuropsychology. *Journal of Clinical Neuropsychology*. févr 1984;6(1):39-56. doi:10.1080/01688638408401195
775. Chignell M, Tong T, Mizobuchi S, Walmsley W. Combining Speed and Accuracy into a Global Measure of Performance. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*. sept 2014;58(1):1442-6. doi:10.1177/1541931214581301
776. Vandierendonck A. A comparison of methods to combine speed and accuracy measures of performance: A rejoinder on the binning procedure. *Behav Res*. avr 2017;49(2):653-73. doi:10.3758/s13428-016-0721-5
777. 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*. sept 2006;28(5):536-47. doi:10.1016/j.ntt.2006.02.005
778. 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 Clin Pharma Tox*. août 2019;125(S3):70-80. doi:10.1111/bcpt.13162
779. 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. doi:10.1007/s40572-017-0162-z
780. Hamra GB, Buckley JP. Environmental Exposure Mixtures: Questions and Methods to Address Them. *Curr Epidemiol Rep*. juin 2018;5(2):160-5. doi:10.1007/s40471-018-0145-0
781. Jolliffe IT. *Principal Component Analysis* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1986 [cité 9 juill 2025]. (Springer Series in Statistics). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-1904-8> doi:10.1007/978-1-4757-1904-8
782. 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. doi:10.1016/j.envres.2021.112565
783. 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. doi:10.1093/biostatistics/kxu058
 784. 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. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
 785. 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. doi:10.1007/s10654-020-00625-4
 786. 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. doi:10.1183/16000617.0034-2016
 787. Argentieri MA, Amin N, Nevado-Holgado AJ, Sproviero W, Collister JA, Keestra SM, et al. Integrating the environmental and genetic architectures of aging and mortality. *Nat Med*. mars 2025;31(3):1016-25. doi:10.1038/s41591-024-03483-9
 788. 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. doi:10.1136/oemed-2014-102546
 789. De Felice A, Ricceri L, Venerosi A, Chiarotti F, Calamandrei G. Multifactorial Origin of Neurodevelopmental Disorders: Approaches to Understanding Complex Etiologies. *Toxics*. 23 mars 2015;3(1):89-129. doi:10.3390/toxics3010089
 790. Barouki R, Coumoul X, Blanc E. Toxicology of Biological Communication: Lessons from Endocrine Disruptors and the Exposome [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025 [cité 27 juin 2025]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-83019-8> doi:10.1007/978-3-031-83019-8
 791. Mori C, Todaka E. For a healthier future: a virtuous cycle for reducing exposure to persistent organic pollutants. *J Epidemiol Community Health*. juill 2017;71(7):660-2. doi:10.1136/jech-2016-208088
 792. Bourguignon JP, Parent AS, Kleinjans JCS, Nawrot TS, Schoeters G, Van Larebeke N. Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors. *Environ Health*. déc 2018;17(1):42. doi:10.1186/s12940-018-0385-y
 793. Hepp N. Protecting Children From Toxicants. *Leader*. nov 2011;16(14):12-5. doi:10.1044/leader.FTR1.16142011.12
 794. Cordner A, Brown P, Cousins IT, Scherlinger M, Martinon L, Dagorn G, et al. PFAS Contamination in Europe: Generating Knowledge and Mapping Known and Likely Contamination with “Expert-Reviewed” Journalism. *Environ Sci Technol*. 16 avr 2024;58(15):6616-27. doi:10.1021/acs.est.3c09746
 795. Pielage M, Rousian M, van Heteren S, Groenenberg IAL, Hillegers MHJ, Steegers EAP, et al. The Association of Prenatal Alcohol Exposure With Brain Development During the First 1000 Days of Life: A Systematic Review. *Prenat Diagn*. déc 2024;44(13):1603-13. doi:10.1002/pd.6694 PubMed PMID: 39439004; PubMed Central PMCID: PMC11628214.
 796. Park CS, Jang M, Kim B, Kwak S, Rhee TM, Lee H, et al. Maternal smoking based on pre-birth health examination and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: insights from a Korean mother-child cohort. *BMC Med*. 11 mars 2026;24(1):151. doi:10.1186/s12916-026-04782-3
 797. Falck AJ, Mooney S, Kapoor SS, White KMR, Bearer C, El Metwally D. Developmental Exposure to Environmental Toxicants. *Pediatric Clinics of North America*. oct 2015;62(5):1173-97. doi:10.1016/j.pcl.2015.05.005
 798. European Commission. Directorate General for the Environment, Risk & Policy Analysts Limited (RPA), wca Environment. Setting priorities for further development and validation of test methods and testing approaches for evaluating endocrine disruptors: final report. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 27 juin 2025]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2779/21828>
 799. Birgersson L, Borbély G, Caporale N, Germain PL, Leemans M, Rendel F, et al. From Cohorts to Molecules: Adverse Impacts of Endocrine Disrupting Mixtures [Internet]. 2017 [cité 6 juill 2025]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/206664> doi:10.1101/206664
 800. European Environment Agency. The European environment: state and outlook 2020. Publications Office of the European Union; 2019.
 801. World Health Organization. The public health impact of chemicals: knows and unknowns. WHO Press; 2016.
 802. World Health Organization. Inheriting a sustainable world? Atlas on children’s health and the environment. WHO Press; 2017.

803. United Nations. The Sustainable Development Goals Report 2023: towards a rescue plan for people and planet. ONU; 2023.

APPENDICES

Appendix 1A: Summary of literature regarding the impact of DDE on mental and intellectual development – Abbreviations: Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (CHAMACOS), Collaborative Perinatal Project (CPP), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Sapporo/Hokkaido Study (SHS), Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMME), Development at Adolescence and Chemical Exposure (DACE), Flemish Environment and Health Study (FLESH), Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogen (COMPARE), Rhea Mother-Child Cohort (RMC), Early Markers for Autism (EMA), Health Outcome and Measure of the Environment (HOME) : Bayley Scales of Infant Development (BSID), Griffiths Mental Development Scales (GMDS), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Snijders-Oomen Niet-verbale intelligentie test (SON, a non-verbal intelligence test)

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	DDE exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1988 Rogan et al. 1991	802	Cord blood Median = 3.95 ppb	0.5 1, 1.5 and 2 11.08 (13 months)	BDSI (mental score) BDSI (mental score) BDSI (mental score) GMDS	↑ MDI score No correlation ↓ MDI score ↓ Social and Performance scores
Spain 1997-1999	Ribas-Fito et al. 2003	92	Cord blood Median = 0.85 ng/ml	0.5, 1 and 2	BSID (mental score)	No correlation
CHAMACOS, USA 1999-2000	Eskensazi et al. 2006	330	Maternal serum Mean = 1456.9 ng/g of lipid	0.08 (1 month), 0.25, 0.5, 1, 2, 1.5, 2 and 2.5	BSID II (mental score)	No correlation
Mexico 2001-2005	Torres-Sanchez et al. 2007 Torres-Sanchez et al. 2009	270	Maternal serum Mean = 6.8 ng/ml	0.08 (1 month), 0.25, 0.5, 1, 2, 1.5, 2 and 2.5	BSID II (mental score)	No correlation
Morelos, Mexico 2001-2009	Bahena-medina et al. 2011	265	Maternal serum Mean = 7.27 ng/ml	0.08 (1 month)	BSID II (mental score)	No correlation
CPP USA 1959-1965	Jusko et al. 2012	1100	Maternal serum Median = 24.5 ng/ml	0.66 (8 months)	BSID II (mental score)	No correlation
INMA, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012	1801	Cord blood Median = 1.19 ng/g lipid	1.17 (14 months)	BSID II (mental score)	No correlation
SHS, Japan 2002-2005	Yamazaki et al. 2018	164	Maternal serum Median = 634 ng/g wet	0.5 and 1.5	BSID II (mental score)	No correlation
VHEMME, South Africa 2012-2013	Eskensazi et al. 2018	752	Maternal serum Median = 240.4 ng/g lipid	1 and 2	BSID III (mental score)	No correlation
DACE, Netherlands 1998-2002	Ruel et al. 2019	87	Maternal serum Median = 88.0 ng/g lipid	1.5	BSID II (mental score)	No correlation
FLESH, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	112	Cord blood Mean 198.2 ng/g lipid	3	BSID II (mental score)	No correlation
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1991	645	Cord blood Median = 3.95 ppb	3, 4 and 5	MSCA	No correlation
Spain 1997-1999	Ribas-Fito et al. 2006	475	Cord blood Median = 1.01 ng/ml	4	MSCA	↓ Memory scores
COMPARE, Netherlands 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal serum Median = 94.7 ng/g lipid	5.5	WPPSI	No correlation
CPP, USA 1959-1965	Jusko et al. 2012	1100	Maternal serum Median = 24.5 ng/ml	7	WISC	No correlation
Mexico 2001-2005	Torres-Sanchez et al. 2013	203	Maternal serum Mean = 6.8 ng/ml	3.5, 4, 4.5 and 5	MSCA	↓ global cognition, verbal comprehension, quantitative and memory components
CHAMACOS, USA 1999-2000	Gaspar et al. 2015	595	Maternal serum Mean = 606.4 ng/g of lipid	7 and 10	WISC	↓ Full Scale IQ and Processing Speed at age 7 years in girls, but not boys
RMC, Greece 2007-2008	Kyriaki et al. 2016	689	Maternal serum Mean = 2.9 ng/ml	4	MSCA	No correlation
EMA, USA 2000-2003	Lvall et al. 2017	181	Maternal serum Median = 218 ng/g lipid	0-18	ID diagnosis	↑ risk of ID vs control
FLESH, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	206	Cord blood Mean = 198.2 ng/g lipid	3	SON	No correlation
HOME, USA 2003-2006	Kaloo et al. 2021	253	Maternal serum Median = 67 ng/g lipid	5-8	WISC/WPPSI	No correlation with DDE alone; combined Mixture (with phenols, phthalates, pesticides, and perfluoroalkyl substances) ↓ global cognition (k-means clustering)

Appendix IB: Summary of literature regarding the impact of PFASs on mental and intellectual development – Abbreviations: World Trade Center (WTC), Markers of Autism Risk in Babies - Learning Early Signs (MARBLES), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Shanghai Birth Cohort Study (SBCS), Shanghai Maternal-Child Pairs study (MGPG), Danish National Birth Cohort (DNBC), Early Markers for Autism (EMA), Health Outcome and Measure of the Environment (HOME), Mother, Father and Child Study (MoBa), Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC); Bayley Scales of Infant Development (BSID), Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers (CDIT), Mullen Scales of Early Learning (MSEL), Age and Stage Questionnaire (ASQ), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT), Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA),

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PFAS exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
Hokkaido study, Japan 2002-2005	Goudarz et al. 2016	173	Maternal plasma The medians of PFOS and PFOA were 5.7 and 1.2 ng/ml respectively	0.5 and 1.5	BSID II (mental score)	PFOA ↓ MDI at 6 months of age in girls only
WTC USA 2001-2002	Spratlen et al. 2020	302	Cord blood The means of PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, PFDS were 6.27, 2.37, 0.45, 0.69, 0.13 ng/ml respectively	1, 2 and 3	BSID II (mental score)	PFOS ↑ MDI at 2 years in females PFOA, PFHxS and PC1 ↑ MDI at 3 years of age
MARBLES, USA 2009-2014	Oh et al. 20212	302	Maternal serum The medians concentrations of PFOS, PFOA, PFNA and PFHxS were 2.8, 0.9, 0.5 and 0.4 ng/ml respectively	0.5, 1, 2 and 3	MSEL	PFOA ↓ Composite score (= FSIQ) at 2 and 3 years of age PFHxS ↓ Composite score at 1 year of age in girls only PFOA ↓ Visual reception at 3 years of age PFOA and PFNA ↓ Receptive language at 2 years of age PFOA ↓ Expressive language at 2 and 3 years of age No association
INMA Project, Spain 2004-2008	Carrizosa et al. 2021	1240	Maternal serum The medians of PFOA, PFOS, PFHxS and PFNA were 2.4, 6.1, 0.6 and 0.7 ng/ml respectively	1.2 (14 months)	BSID (mental score)	
SBCS, Shanghai 2013-2016	Luo et al. 2022	2257	Maternal serum The medians of PFOA, PFOS, PFNA, PFDeA, PFUnDA, PFHxS, PFDoA, PFBS, PFHpA, PFOSA were 11.9, 9.56, 1.74, 1.73, 1.42, 0.54, 0.17, 0.04, 0.06, 0.08 ng/ml respectively	2	BSID III (mental score)	PFOS, PFNA, PFDeA and PFUnDA ↓ MDI PFOA ↑ MDI Mixture ↓ MDI (quantile-base g-computation) WQS (PFNA, PFDeA) ↓ MDI
MGPG, Shanghai 2016-2017	Zhou et al. 2023	1285	Cord serum The medians of PFOA, PFOS, PFDeA, PFNA, PFTrA, PFDoA, PFHxS, PFBA, 8 and 6-2Cl-PFESA were 4.61, 2.70, 0.24, 0.34, 0.08, 0.25, 1.13, 0.09, 0.04, 2.12 µg/L respectively	2, 6, 12 and 24 months	ASQ-III	PFOA, PFOS, PFDeA, PFNA ↓ developmental score at 6 months (global, communication and gross-motor) PFHxS ↓ developmental score at 6 months (communication and gross-motor) Mixture ↓ communication at 6 months in overall population and boys (quantile-base g-computation)
C8 Health Project USA 2005-2006	Stein et al. 2013	320	Estimated in utero PFOA The median of PFOA were 43.7 ng/ml	6-12 years	WISC-IV	PFOA ↑ Full Scale IQ
Taiwan 2000-2001	Wang et al. 2015	120	Maternal serum The medians of PFOS, PFOA, PFUnDA, PFNA, PFHxS, PFDeA and PFDoDA were 13.25, 2.5, 3.42, 1.59, 0.69, 0.44 and 0.38 ng/ml respectively	5 and 8	WPPSI-R	PFUnDA and PFNA ↓ full scale IQ
Project Viva, USA 1999-2002	Harris et al. 2018	1116	Maternal serum The medians of PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, EtFOSAA and MeFOSAA were 5.6, 24.9, 2.4, 0.6, 1.2 and 1.9 ng/ml respectively	7.7	KBIT-2 WRAML2	PFOA ↓ Verbal IQ Score PFOS ↑ Non-Verbal IQ PFNA and PFHxS ↑ Design Memory Score PFNA ↑ Picture Memory Score
DNBC, Danish 1996-2002	Liew et al. 2018	1592	Maternal serum The medians of PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFHs, PFDA, PFOSA and PFHpA were 28.10, 4.28, 1.07, 0.46, 0.57, 0.17, 2.32 and 0.07 ng/ml respectively	5	WPPSI-R	The second quartile of PFOA and the third quartile of PFNA ↑ IQ in girls The second quartile of PFHxS ↓ IQ in boys
EMA, USA 2000-2003	Lyall et al. 2018	155 vs 373 controls	Maternal serum The medians concentrations of PFOS, PFOA, PFOSA, PFNA, PFHxS, PFDeA, Me-PFOSA-AcOH and Et-PFOSA-AcOH were 15.9, 3.28, 0.10, 0.47, 1.35, 0.16, 1.11 and 0.75 ng/ml respectively	0-18	ID diagnosis	PFNA ↑ Verbal IQ

HOME Study, USA 2003-2006	Vuong et al. 2019	221	Maternal serum The means of PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA were 5.2, 12.4, 1.4 and 0.9 ng/ml respectively	8	WISC-IV	PFOA ↑ FSIQ in girls only
SELMA, Sweden 2007-2010	Tanner et al. 2020	718	Maternal serum The means of PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA and PFHxS were 0.20, 0.06, 0.01, 0.02, 0.02, 0.03 ng/ml respectively	7	WISC-IV	Mixture ↓ IQ scores in boys (WQS)
WTC USA 2001-2002	Spratlen et al. 2020	302	Cord blood The means of PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, PFDS were 6.27, 2.37, 0.45, 0.69, 0.13 ng/ml respectively	4 and 6	WPPSI-R	Mixture ↓ verbal IQ at 4 years (PCA)
MoBa, Norway 1999-2008	Skogheim et al. 2020	944	Maternal serum The means of PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHsS, PFOS were 2.61, 0.45, 0.19, 0.25, 0.79, 0.16 and 12.32 ng/ml respectively	3.5	Standfort-Binet	No association with verbal and nonverbal IQ
INMA Project, Spain 2004-2008	Carrizosa et al. 2021	1240	Maternal serum The medians of PFOA, PFOS, PFHxS and PFNA were 2.4, 6.1, 0.6 and 0.7 ng/ml respectively	4-5	MSCA	No association
MIREC, Canada 2008-2011	Goodman et al. 2023	2001	Maternal serum The means of PFOA, PFOS and PFHxS were 1.70, 4.40, 1.09 ug/L respectively	3-4	WPPSI-III	PFOA, PFOS, PFHxS and mixture ↓ performance IQ only in males (WQS)

Appendix IC: Summary of literature regarding the impact of PCBs on mental and intellectual development – Abbreviations: Dutch Mother-Child Study (DMCS), European Background PCB Study (EBS), Collaborative Perinatal Project (CPP), Duisburg Birth Cohort (DBC), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Cord Blood Monitoring Program (CBMP), Development at Adolescence and Chemical Exposure (DACE), New York State Angler Cohort Study (NYSAC), Sapporo-Hokkaido Study (SHS), Children's Health and Environmental Chemicals in Korea (CHECK), Flemish Environment and Health Study (FLEHS), Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogen (COMPARE), Tohoku Study of Child Development (TSCD), Rhea Mother-Child Cohort (RMCC), Health Outcome and Measures of the Environment (HOME), Early Markers for Autism (EMA), Development at Adolescence and Chemical Exposure (DACE); Bayley Scales of Infant Development (BSID), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Stanford-Binet Intelligence Scales (SBIS), Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM), Ravens Standard Matrices (RSM), Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC), Snijders-Oomen Niet-verbale intelligentie test (SON, a non-verbal intelligence test)

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PCB exposure	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1988 Rogan et al. 1991	802	cord blood Median ΣPCBs (total) = 4.27ppb	0.5, 1, 1.5 and 2	BSID (mental score)	No correlation
Taiwan Cohort 1978-1985	Lai et al. 1994	117	PCB contamination during the "oil disease"	0.5, 1, 1.5 and 2	BSID (mental score)	Yucheng children scored lower than their controls
DMCS, Netherlands 1990-1992	Koopman-Esseboom et al. 1996	207	Maternal blood Mean ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 2.2 ng/g	0.25 (3 months), 0.58 (7 months) and 1.5	BSID (mental score)	No correlation
EBS, Germany 1993-1995	Walkowiak et al. 2001	171	Cord blood Mean ΣPCBs (118, 153, 180) = 218 ng/g lipid	0.58 (7 months), 1.5 and 2.5	BSID (mental score)	Negative effect in relation to the sum of PCB 138, 153 and 180 in breast milk (2 weeks postpartum) rather than in cord plasma
CPP, USA 1959-1965	Daniels et al. 2003	1207	Maternal blood Median ΣPCBs (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203) = 2.7 ug/L wet	0.67 (8 months)	BSID (mental score)	No correlation
Spain 1997-1999	Ribas-Fito et al. 2003	102	Cord blood Median ΣPCBs (28, 52, 101, 118, 138, 153, 180) = 1.9 ng/ml	1.08 (13 months)	BSID (mental score) GMDs	No correlation
Hokkaido, Japan	Nakaiima et al. 2006	134	Maternal blood	0.5	BSID (mental)	No correlation

2002-2004 DBC, Germany 2000-2002 Slovakia 2002-2004	Wilhelm et al. 2008 Park et al. 2010	179 760	Median ΣPCBs (total) = 22.9 ng/g lipid Maternal blood Median ΣPCBs (118, 126, 156) = 5.71 pg/g lipid Maternal blood Median ΣPCBs (138, 153, 170, 183) = 414 ng/g lipid lipid) - Median ΣPCBs (118, 156) = 21 ng/g lipid Maternal blood Median ΣPCBs (138, 153, 180) = 102.72 ng/g lipid	1 and 2 1,33 (16 months) 1,17 (14 months)	BSID II (mental score) BSID II (mental score) BSID II (mental score)	No correlation Dioxin-like mono-ortho PCBs (118, 156) ↓ MDI score No correlation
INMA Project, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012	1801	Maternal blood lipid Cord blood Median PCB 153 = 78.1 ng/g lipid Maternal serum Median ΣPCBs (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 296.8 ng/g lipid Maternal serum Median Σ 74 PCBs = 991.7 ng/g lipid Maternal serum Mean TEQ ΣPCBs (77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 170, 180, 189) = 18.8 pg/g lipid	0.92 (11 months) 1.5 and 2.5 2 0.5 and 1.5	BSID II (mental score) BSID II (mental score) BSID II (mental score) BSID II (mental score)	No correlation PCB-153 ↓ MDI at 18 months, not at 30 months No correlation No correlation
CBMP, Canada 1993-1996 DACE, Netherlands 1998-2002 NYSAC II, USA 1996-1999 SHS, Japan 2002-2004	Boucher et al. 2014 Ruel et al. 2019 Lynch et al. 2012 Nakajima et al. 2017	89 181 44 190	Maternal serum lipid Cord serum Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 87.9 ng/g lipid – Mean PCB118 and 170 = 14.9 and 8.9 ng/g lipid respectively	1,5 3	BSID II (mental score) BSID II (mental score)	No correlation No correlation
CHECK, Korea 2011-2012	Kim et al. 2018	140	Maternal serum lipid Cord serum Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 87.9 ng/g lipid – Mean PCB118 and 170 = 14.9 and 8.9 ng/g lipid respectively	1,5 3	BSID II (mental score) BSID II (mental score)	No correlation No correlation
FLEHS, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	206	Maternal serum lipid Cord serum Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 87.9 ng/g lipid – Mean PCB118 and 170 = 14.9 and 8.9 ng/g lipid respectively	1,5 3	BSID II (mental score) BSID II (mental score)	No correlation No correlation
Michigan Study, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1990, 1996 and 2002	81	Cord blood Mean ΣPCBs (total) = 2.5 ng/ml serum	4 11	MSCA WISC	↓ General Cognitive Index, Verbal, Quantitative and Memory scores ↓ Full scale, ↓ verbal IQ, ↓ freedom from distractibility No association
North Carolina, USA 1978-1982 Taiwan Cohort 1978-1985	Gladden et al. 1991 Lai et al. 2002 Guo et al. 1995	645 117	cord blood Median ΣPCBs (total) = 4.27 ppb PCB contamination during the “oil disease”	3, 4 and 5 2, 3, 4, 5 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 and 13 5, 6, 7, 8 and 9	MSCA SBIS WISC-R RCPPM and RSM	↓ FIQ, VIQ and PIQ up to 11 years ↓ performances from 5 up to 8 years
DMCS, Netherlands 1990-1992	Patadin et al. 1999 Boersma et al. 2001 Vreugdenhil et al. 2002	395	Maternal serum Median ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 2.04 µg/l	3 6	K-ABC MSCA	↓ Overall cognitive, sequential and simultaneous processing scales ↓ cognitive abilities when parental and home characteristics were less optimal. These effects were not measurable in children raised in more optimal environments.
EBS, Germany 1993-1995	Walkowiak et al. 2001	87	Cord blood Mean ΣPCBs (118, 153, 180) = 218 ng/g lipid	3.5 6	K-ABC MSCA	Associations slightly positive between cord blood PCB and the Mental Processing Composite-Index No association
Oswego Study, USA 1991-1994	Winneke et al. 2005 Stewart et al. 2003	194	Cord blood Median ΣPCBs (total) = 0.52 ng/g wet	3.17 (38 months) and 4.5	K-ABC MSCA	↓ General Cognitive Index, Perceptual and Quantitative Scales at 3 years but not 4 years

Oswego Study, USA 1991-1994	Stewart et al. 2008	156	Placental PCB Mean ΣPCBs (total) = 1.50 ng/g wet	9	WISC	↓ Full Scale IQ, Verbal IQ, Verbal Comprehension Index and Freedom from Distractibility; In contrast to placental PCBs, cord bloods PCBs were unrelated to IQ No correlation
CPP, USA 1959-1965	Gray et al. 2005	894	Maternal blood Median ΣPCBs (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203) = 2.85 µg/l wet	7	WISC	No correlation
COMPARE, Dutch 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal serum Median PCB 153 = 63 ng/g lipid	5	WPPSI	No correlation
INMA, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012	422	Cord blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 0.71 ng/ml wet	4	MSCA	PCB153 ↓ General cognitive, Verbal, Quantitative, Perceptual-performance and Memory scales
TSCD, Japan 2001-2004	Tatsuta et al. 2014	387	Cord blood Median ΣPCBs (total) = 46.5 ng/g lipid	3,5	K-ABC	Highly chlorinated PCB homologs (PCB 206, 207 and 208) ↓ sequential and mental processing score; no effect of ΣPCBs ↓ in working memory tasks
RMCC, Greece 2007-2008	Kyriklaki et al. 2016	689	Maternal blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 156, 170, 180) = 320.8 pg/ml	4	MSCA	No correlation
HOME, USA 2003-2006	Zhang et al. 2017	239	Maternal blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 31.30 ng/g lipid	8	WISC	No correlation
EMA, USA 2000-2003	Lyall et al. 2017	181	Maternal serum Median ΣPCBs (28, 99, 118, 138, 153, 158, 170, 180, 187, 194, 196, 199, 203) = 57.9 ng/g lipid	14 to 17	ID diagnosis	Dioxin-like PCB138/158 ↑ intellectual disability compared to control
DACE, Netherlands 1998-2002	Berghuis et al. 2018	101	Maternal serum Median ΣPCBs (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 319 ng/g lipid	14,4	WISC	Higher levels of PCB-183 were near- significantly associated with lower intelligence (P < 0.10).
FLEHS, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021 ^l	206	Cord serum Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 87.9 ng/g lipid – Mean PCB118 and 170 = 14.9 and 8.9 ng/g lipid respectively	3	SON	PCB118 ↓ reasoning, performance and total IQ in boys only

Appendix IID: Mean and coefficient inference (95% confidence intervals) of the WQS index β coefficient (A) and the chemical weights in relevant situations (B) of the repeated analysis (rh = 100); compared to standard WQS, the mean of repeated WQS results were quite similar and are stable

A	FSIQ	VCI	VSI	FRI	WMI	PSI
	Coeff (CI)	Coeff (CI)	Coeff (CI)	Coeff (CI)	Coeff (CI)	Coeff (CI)
WQS	-0.57 (-0.72 ; -0.40)	-1.35 (-1.38 ; -1.32)	1.08 (1.00 ; 1.18)	0.02 (0.01 ; 0.03)	-0.98 (-1.08 ; -0.81)	-0.42 (-0.47 ; -0.37)
WQS Girls	0.90 (0.34 ; 1.66)	-2.43 (-2.48 ; -2.40)	0.63 (0.38 ; 0.91)	1.60 (1.45 ; 1.77)	0.71 (0.28 ; 1.10)	-0.99 (-1.07 ; -0.89)
WQS Boys	-5.06 (-5.16 ; -4.98)	-1.94 (-1.98 ; -1.91)	-0.51 (-0.61 ; -0.43)	-2.54 (-2.57 ; -2.49)	-1.90 (-1.96 ; -1.77)	-1.37 (-1.42 ; -1.32)

B

Increased risk of lower FSIQ in boys		Increased risk of lower VCI in girls		Increased risk of lower FRI in boys	
Chemical	Weight (β (CI))	Chemical	Weight (β (CI))	Chemical	Weight (β (CI))
DDE	0.42 (0.39 ; 0.46)	PFHxS	0.31 (0.27 ; 0.35)	DDE	0.44 (0.40 ; 0.48)
PFOA	0.30 (0.25 ; 0.35)	PFOA	0.22 (0.19 ; 0.25)	PFOA	0.27 (0.23 ; 0.32)
PCB180	0.12 (0.10 ; 0.16)	PFOS	0.22 (0.18 ; 0.25)	PCB138	0.14 (0.11 ; 0.18)
PFOS	0.11 (0.08 ; 0.14)	DDE	0.10 (0.08 ; 0.12)	PFHxS	0.07 (0.05 ; 0.09)
PFHxS	0.02 (0.01 ; 0.03)	PCB138	0.07 (0.05 ; 0.09)	PCB180	0.04 (0.02 ; 0.06)
PCB153	0.02 (0.01 ; 0.04)	PCB153	0.04 (0.02 ; 0.06)	PFNA	0.01 (0.01 ; 0.02)
PFNA	0.01 (0.01 ; 0.02)	PFNA	0.03 (0.19 ; 0.25)	PFOS	0.02 (0.01 ; 0.03)
PCB138	0.01 (0.01 ; 0.01)	PCB180	0.02 (0.01 ; 0.03)	PCB153	0.01 (0.00 ; 0.01)

Appendix IIE : The moderating effect of sex on the association between the WQS POPs mixture index and IQ scores ($\beta_{WQS \times Sex}$ = weighted quartile sum regression interaction coefficient); In our results, the interaction between WQS and gender is significant for FSIQ, VCI and FRI

Outcome	$\beta_{WQS \times Sex}$ (SE)	p-value
FSIQ	-14.51 (5.28)	0.035
VCI	-2.94 (2.30)	0.041
VSI	0.29 (2.76)	0.92
FRI	5.10 (2.18)	0.032
WMI	0.96 (1.49)	0.52
PSI	-0.42 (1.04)	0.68

Appendix IIA : Summary of literature regarding the impact of PCB on motor function using neurological examination, neurodevelopmental evaluation and specific motor tests – Abbreviations:
Dutch Mother-Child Study (DMCS), Cord Blood Monitoring Program (CBMP), New Bedford Cohort Study (NBCS), Duisburg Birth Cohort (DBC), Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogen (COMPARE), Tohoku Study of Child Development (TSCD), Risk of Endocrine Contaminants on human health (RENCO), Collaborative Perinatal Project (CPP), New York State Angler Cohort Study (NYSACS), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Biopersistent organochlorines in diet and human fertility (INUENDO), Children's Health and Environmental Chemicals in Korea (CHECK), Rhea Mother-Child Cohort (RMCC), Development at Adolescence and Chemical Exposure (DACE), Flemish Environment and Health Study (FLEHS) – Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS), Bayley Scales of Infant Development (BSID), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCD-Q), Movement-ABC (MABC).

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PCB exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
Michigan, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1985	242	/	0 (Newborn)	NBAS	Motoric immaturity, hyporeflexia
North Carolina, USA 1978-1982	Rogan et al. 1988	912	Cord blood Median ΣPCB = 4,27 ppb	0 (Newborn)	NBAS	Hyporeflexia, hypotonicity
Taiwan Cohort, Taiwan 1978-1985	Chen et al. 1994	54	Accidental poisoning Children serum: median (0,99 ppb)	7 to 12	Neurological examination	PCB ↑ mirror movements, mild to moderate deficits in finger-thumb opposition, and choreiform movements
DMCS, Dutch 1990-1992	Huisman et al. 1995	418	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,38 µg/L	0 (Newborn)	Prectrl neurological examination	No association of prenatal PCB Poorer neurological condition and hypotonia with milk PCB
DMCS, Dutch 1990-1992	Huisman et al. 1995 (bis)	418	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,38 µg/L	1,5	Hempel and Touwen Examination	Poorer neurological condition
DMCS, Dutch 1990-1992	Lanting et al. 1998	394	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,38 µg/L	3,5	Hempel and Touwen Examination	No association
Oswego Study, USA 1991-1994	Stewart et al. 2000	292	Cord blood Median ΣPCB(total) = 0,52 ng/g wet	0 (Newborn)	NBAS	Altered motor performance and reflexes
DMCS, Dutch 1990-1992	Boersma et al. 2001	374	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,38 µg/L	6	Touwen Examination	No association
CBMP, Canada 1993-1996	Després et al. 2005	109	Cord blood Mean ΣPCB (28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 394,9 µg/kg	4	Amiel-Tison and Gosselin Examination	PCB-153 ↑ transversal sway in balance conditions
New York, USA 1998-2002	Engel et al. 2007	194	Maternal blood Median ΣPCB (118, 153, 138, 180) = 0,8 µg/L	0 (Newborn)	NBAS	No association
NBCS, USA 1993-1998	Sagiv et al. 2008	542	Cord blood Median ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,19 ng/L	0 (Newborn)	NBAS	PCB ↓ motor maturity
DBC – Germany 2000-2002	Wilhelm et al. 2008	179	Maternal blood Median ΣPCB (118, 126, 156) = 5,71 pg/g fat	0 (Newborn) 1,5	Prectrl neurological examination	No association No association
COMPARE, Dutch 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal blood Median PCB 153 = 63 ng/g lipid	5	Hempel and Touwen Examination	PCB-153 ↓ choreiform dyskinesia
TSCD, Japan 2001-2004	Suzuki et al. 2010	498	Cord blood Median ΣPCB(total) = 45,5 ng/g lipid	0 (Newborn)	NBAS	No association

RENCO, Netherlands 1998-2000	Berghuis et al. 2014	97	Cord blood Median ΣPCB (105, 118, 138, 153, 170, 180, 187, 146, 183, 156 + OH-PCB 107, 138, 146, 153, 172, 187) = 290 ng/g	0,25 (3 months)	Motor Optimality Score Hempel and Touwen Examination	PCB187 ↓ levels and midline movements of arms and legs PCB ↑ Optimality, Visuomotor and Sensorimotor scores Higher exposure to PCBs was associated with more optimal scores in girls
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1988	802	Cord blood Median ΣPCB = 4,27 ppb	0,5	BSID (ΔMotor)	↓ PDI scores
North Carolina, USA 1978-1982	Rogan et al. 1991	670	Cord blood Median ΣPCB = 4,27 ppb	1,5	BSID (ΔMotor)	↓ PDI scores
Taiwan Cohort, Taiwan 1978-1985	Rogan et al. 1988 and Bradely-Johnson et al. 2001	85	Accidental poisoning Children serum: median (0,99 ppb)	2	BSID (ΔMotor)	↓ PDI scores
				0,5 - 7	Developmental milestones	Persisting developmental delays
				0,5	BSID (ΔMotor)	No association
				1	BSID (ΔMotor)	No association
				1,5	BSID (ΔMotor)	No association
				2	BSID (ΔMotor)	↓ PDI scores
DMCS, Dutch 1990-1992	Koopman-Esseboom et al. 1996	207	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,5 ng/g	0,25 (3 months)	BSID (ΔMotor)	↓ PDI score at 3 months of age, but not at 7 and 18 months of age
				0,58 (7 months)	BSID (ΔMotor)	
				1,5	BSID (ΔMotor)	
European Background PCB Study, Germany 1993-1995	Winneke et al. 1998	171	Cord blood Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 0,55ng/ml	0,58 (7 months)	BSID (ΔMotor)	No association
European Background PCB Study, Germany 1993-1995	Walkowiak et al. 2001	104	Cord blood Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 0,55ng/ml	1,5	BSID (ΔMotor)	No association
				2,5	BSID (ΔMotor)	No association
CPP, USA 1959-1965	Daniels et al. 2003	1207	Maternal blood Median ΣPCB (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203 = 2,7 μg/L	0,67 (8 months)	BSID (ΔMotor)	No association
Spain 1997-1999	Ribas-Fito et al. 2003	102	Cord blood Median ΣPCB (28, 52, 101, 118, 138, 153, 180) = 1,9 ng/ml	1,08 (13 months)	BSID (ΔMotor)	No association
				1,08 (13 months)	Griffiths (Motor)	No association
Sapporo/Hokkaido Study, Japan 2002-2005	Nakajima et al. 2006 Kishi et al. 2013	190 121	Mean ΣPCB (77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 170, 180, 189) = 18,8 pg/g lipid	0,5	BSID (ΔMotor)	No association
				1,5	BSID (ΔMotor)	In sex analysis: ↓PDI mainly in boys
DBC - Germany 2000-2002	Wilhelm et al. 2008	179	Maternal blood Median ΣPCB (118, 126, 156) = 5,71 pg/g fat	1	BSID (ΔMotor)	No association
				2	BSID (ΔMotor)	No association
Slovakia 2002-2004	Park et al. 2010	1018	Cord blood Median ΣPCB (138, 153, 170, 180) = 0,590 ng/mg lipids	1,33 (16 months)	BSID (ΔMotor)	Mono-ortho-substituted PCBs ↓ PDI
NYSACS II, USA 1996-1999	Lynch et al. 2012	44	Maternal blood Median Σ74PCB = 991,7 ng/g lipid	2	BSID (ΔMotor)	No association
INMA Project, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012	1801	Maternal serum Median ΣPCB (25, 52, 101, 118, 138, 153, 180) = 102, 72 ng/g lipids	1,17 (14 months)	BSID (ΔMotor)	↓ PDI scores
Japan 2012	Doi et al. 2013	29	Cord blood Mean ΣPCB (74, 99, 118, 126, 138, 146, 153, 156, 163, 170, 177, 178, 180, 183, 187, 194, 199) = 67,1 pg/g-wet	0,33 (4 months)	KIDS Questionnaire (Physical Motor development)	No association

CEMIP, Canada 1993-1996	Boucher et al. 2014	87	Cord blood Median PCB 153 = 78,1 µg/kg lipids	0,92 (11 months)	BSID (Motor)	No association
INUENDO Groenland/Ukraine/Poland 2002-2004	Hoyer et al. 2015	1110	Maternal blood Median PCB153 = 63 ng/g lipid	9	Developmental milestones	No association
CHECK, Korea 2011-2012	Kim et al. 2018	140	Maternal serum Median ΣPCB (74, 99, 105, 114, 118, 138, 153, 156, 157, 167, 170, 180, 189, 194) = 27,3 ng/g lipid	1,5	BSID (Motor)	No association
DACE, Netherlands 1998-2002	Ruel et al. 2019	181	Maternal serum Median ΣPCB (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 296,8 ng/g lipid	1,5 2,5	BSID (Motor) BSID (Motor)	No association No association
FLEHS, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	206	Cord blood Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 87,9 ng/g total lipid	3	Developmental milestones	Less active children In sex analysis effects seems more pronounced in boys than in girls DDE + PCB ↓ crawling and first steps (stepwise Multiple Linear Regression) DDE + PCB ↓ first step in boys (stepwise Multiple Linear Regression) No association
Michigan Study, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1990	219	Cord blood Mean ΣPCB(total) = 2,5 ng/ml	4	BSID (Motor)	No association
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1991	645	Cord blood Median ΣPCB = 4,27 ppb	3, 4 and 5	MSCA (Motor)	No association
Faroe Islands, Denmark 1986-1987	Grandjean et al. 2001	385	Cord blood Median ΣPCB (total) = 1,88 ng/g wet	7	Bender Visual Motor Finger Tapping Hand-Eye Coordination	No association No association No association
DMCS, Dutch 1990-1992	Vreugdenhil et al. 2002	376	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,38 µg/L	6	MSCA (Motor)	↓ motor abilities when parental and home characteristics were less optimal
Oswego Study 1991-1994	Stewart et al. 2003	194	Cord blood Median ΣPCB(total) = 0,52 ng/g wet	3,17 (38 months) and 4,5	MSCA (Motor)	No association
DMCS, Dutch 1990-1992	Vreugdenhil et al. 2004	83	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0,38 µg/L	9	Rey Complex Figure Test - copy	No association
CEMIP, Canada 1993-1996	Després et al. 2005	109	Cord blood Mean ΣPCB (28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 394,9 µg/kg	4	Quantitative motor tests	No association
COMPARE, Dutch 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal blood Median PCB 153 = 63 ng/g lipid	5	DCD-Q MABC Design copying MSCA (Motor)	No association No association No association
INMA Project, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012 (bis)	422	Maternal serum Median ΣPCB (25, 52, 101, 118, 138, 153, 180) = 102, 72 ng/g lipids	4		PCB-153 ↓ fine motor No association with other PCBs
INUENDO Groenland/Ukraine/Poland 2002-2004	Hoyer et al. 2015	1110	Maternal blood Median PCB153 = 63 ng/g lipid	9	DCD-Q	No association

CBMP, Canada 1993-1996	Boucher et al. 2016	215	Cord blood Median PCB 153 = 78,1 µg/kg lipids	0,92 (11 months)	Finger Tapping Test Santa Ana Form Board Copying subtest MSCA (Motor)	No association
RMCC, Greece 2007-2008	Kyrklaki et al. 2016	689	Maternal serum Median ΣPCB (118, 138, 153, 156, 170, 180) = 320,8 pg/ml	4		No association
DACE, Netherlands 1998-2002	Berghuis et al. 2018	101	Maternal serum Median ΣPCB (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 319 ng/g lipid	14,4 (13 to 15 years old)	MABC	PCB 183 ↓ ball skills No difference between sexes

Appendix IIB: Summary of literature regarding the impact of PFASs on motor function using neurological examination, neurodevelopmental evaluation and specific motor tests – Abbreviations: Health Outcomes and Measure of Environment Study (HOME), Danish National Birth Cohort (DNBC), Taiwan Maternal and Infant Cohort Study (TBPS), Shanghai-Minhang Birth Cohort Study (S-MBCS), Columbia University World Trade Center birth cohort (WTC), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Markers of Autism Risk in Babies – Learning Early Signs (MARBLES), Shanghai Birth Cohort Study (SBCS), Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC), Shanghai Maternal-Child Pairs (MCPC), Biopersistent organochlorines in diet and human fertility (INUENDO) – Neonatal Network Neurobehavioral Scale (NNNS), Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers (CDIIT), Bayley Scales of Infant Development (BSID), Ages and Stages Questionnaires (ASQ), Mullen Scales of Early Learning (MSEL), Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCD-Q), Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRVMA), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA).

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PFASs exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
HOME Study, USA 2003-2006	Donauer et al. 2015	349	Maternal serum The geometric means of PFOS and PFOA were 13.25 and 5.49 ng/ml respectively	0 (5 weeks)	NNNS	PFOS and PFOA were not associated with the 11 NNNS outcome; however, a 10-fold increase in prenatal PFOA increased the odds of being hypotonic in latent profile analysis
DNBC, Denmark 1996-2002	Fei et al. 2008	1400	Maternal plasma The mean of PFOS and PFOA were 35.3 and 5.6 ng/ml respectively	0.5 and 1.5	Developmental milestones	No association
TBPS, Taiwan 2004-2005	Chen et al. 2013	239	Cord blood The means of PFOS and PFOA were 7.0 and 2.5 ng/ml respectively	2	CDIIT	PFOS ↓ gross and fine motor scores Sex-stratified analyses: the impact was greater among boys
Sapporo/Hokkaido Study, Japan 2002-2005	Goudarzi et al. 2016	173	Maternal plasma The medians of PFOS and PFOA were 5.7 and 1.2 ng/ml respectively	0.5 and 1.5	BSID II (motor)	No association
S-MBCS, China 2012	Niu et al. 2019	553	Maternal serum The mean of PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFUoA, PFDoA, PFTrDA and PFHxS were 10.8, 19.9, 1.8, 2.1, 1.6, 0.1, 0.1 and 2.8 ng/ml respectively	4	ASQ III (fine and gross motor)	No association in global population PFOA ↑ gross motor skills in boys PFUoA ↓ fine motor skills in boys from the middle tertile
WTC USA 2001-2002	Spratlen et al. 2020	302	Cord blood The means of PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, PFDS were 6.27, 2.37, 0.45, 0.69, 0.13 ng/ml respectively	1, 2 and 3	BSID II (motor)	PCA (PFNA) ↓ PDI in overall and female population at 3 years
INMA Project, Spain 2004-2008	Carrizosa et al. 2021	1240	Maternal serum The medians of PFOS, PFOA, PFHxS and PFNA were 6.1, 2.4, 0.6 and 0.7 ng/ml respectively	1,2 (14 months)	BSID (motor)	PFHxS ↓ motor development No difference between sexes
MARBLES, USA 2009-2014	Oh et al. 2021	302	Maternal serum The medians concentrations of PFOS, PFOA, PFNA and PFHxS were 2.8, 0.9, 0.5 and 0.4 ng/ml respectively	0.5, 1, 2 and 3	MSEL (fine motor)	PFOA ↓ fine motor scores at 2 and 3 years of age
SBCS, Shanghai 2013-2016	Luo et al. 2022	2257	Maternal serum The medians of PFOS, PFOA, PFNA, PFDeA, PFUnDA, PFHxS, PFDoA, PFBS, PFHpA, PFOSA were 9.56, 11.9, 1.74, 1.73, 1.42, 0.54, 0.17, 0.04, 0.06, 0.08 respectively	2	BSID III (motor)	PFNA, PFHpA and PFUnDA ↓ motor score Mixture (quantile-base g-computation) ↓ motor score WQS (PFHpA, PFDeA, PFNA) ↓ motor score No difference between sexes
LWBC, China 2010-2013	Yao et al. 2022	274	Cord serum	1 year	Gesell Developmental Schedules	PFBS and PFHxS ↓ gross motor

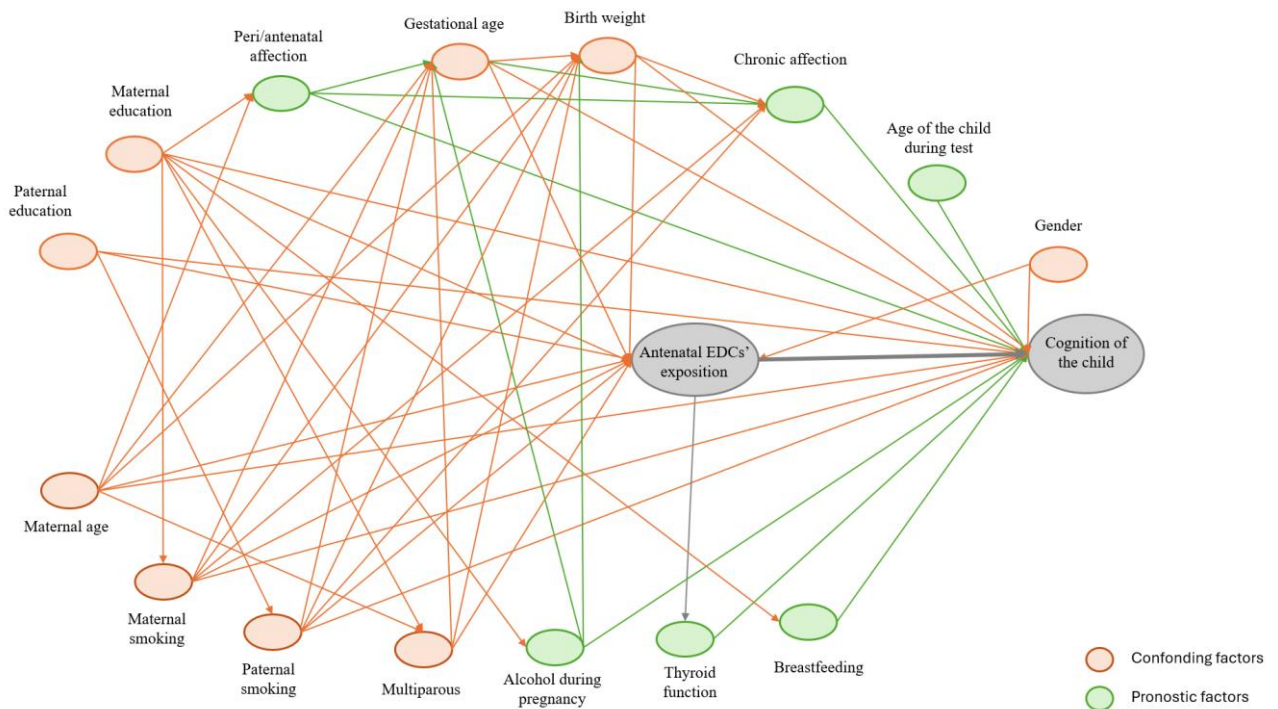
MCPC, Shanghai 2016-2017	Zhou et al. 2023	1285	Cord serum The medians of PFOS, PFOA, PFDA, PFNA, PFTrA, PFDoA, PFHxS, PFBA, 8 and 6:2Cl-PESA were 2.70, 4.61, 0.24, 0.34, 0.08, 0.25, 1.13, 0.09, 0.04, 2.12 µg/L respectively	2, 6, 12 and 24 months	ASQ-III	PFOA, PFOS, PFDA, PFNA, PFHxS ↓ gross-motor score at 6 months PFOA, PFOS, PFNA ↓ fine-motor score at 6 months in boys only Mixture (quantile-based g-computation) ↓ gross-motor score in boys only
DNBC, Denmark 1996-2002	Fei et al. 2011	526	Maternal serum The mean of PFOS and PFOA were 36.1 and 5.7 ng/ml respectively	7	DCD-Q	No association
INUENDO, Groenland/Ukraine/Poland 2002-2004	Hoyer et al. 2015	1106	Maternal serum The mean of PFOS and PFOA were 10 and 1.4 ng/ml respectively	7	DCD-Q	No association
Project Viva, USA 1999-2002	Harris et al. 2018	1294	Maternal serum The mean of PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, EtFOSAA and MeFOSAA were 24.9, 5.6, 0.6, 2.4, 1.2 and 1.9 ng/ml respectively	3, 2 and 7, 7	WRAVMA	PFOA ↑ visuo-motor abilities at 3, 2 years of age No difference between sexes
INMA Project, Spain 2004-2008	Carrizosa et al. 2021	1240	Maternal serum The medians of PFOS, PFOA, PFHxS and PFNA were 6.1, 2.4, 0.6 and 0.7 ng/ml respectively	4-5	MSCA (Motor)	No association No difference between sexes

Appendix IIC: Detailed evaluation grid for the Willems examination including the list of items and the weighting of scores.

Tasks		Real score	Weighted score
Motor Tasks			/150
Oro-facial praxia	1. Clicking tongue 2. Puffing out cheek 3. Closing eye 4. Lingual motility 5. Lingual groove 6. Whistling	/12	/12
Tongue tremor at rest	7. Tongue tremor at rest	/2	/2
Lingual protrusion	8. Lingual protrusion	/2	/2
Digital praxia	9. Right hand 10. Left hand	/4	/8
Diadochokinesia	11. Right hand 12. Left hand	/4	/4
Extending arm maneuver	13. First position 14. Second position 15. Third position 16. Fourth position	/8	/24
Middle line crossing test	17. Right hand on right ear 18. Right hand on left ear 19. Left hand on right ear 20. Left hand on left ear	/8	/8
Imitation of gestures	21. First gesture 22. Second gesture 23. Third gesture 24. Fourth gesture	/8	/8
Demonstration of object use	25. Demonstration of object use	/2	/20
Pencil grip assessment	26. Pencil grip assessment	/2	/2
Constructive praxia and visuo-motor integration during figure copying	27. Draw figure 1 28. Draw figure 2 29. Draw figure 3 30. Draw figure 4 31. Draw figure 5 32. Draw figure 6	/12	/24
Jumping and standing on one foot	33. Hop on one leg (right foot) 34. Hop on one leg (left foot) 35. Standing on one foot (right foot) 36. Standing on one foot (left foot)	/4 /4	/16
Ocular motility	37. Ocular motility	/2	/20
Sensory Evaluation			/250
Graphesthesia	38. O (right hand) 39. X (right hand) 40. Σ (right hand) 41. > (right hand) 42. O (left hand) 43. X (left hand) 44. Σ (left hand) 45. > (left hand)	/16	/16
Simultagnosia	46. Right cheek and right thigh 47. Left cheek and left thigh 48. Right cheek and left thigh 49. Left cheek and right thigh	/8	/40
Digital discrimination	50. Index and middle finger (right hand) 51. Middle and ring fingers (right hand) 52. Index and ring finger (right hand) 53. Major and little finger (right hand) 54. Thumb and ring finger (right hand) 55. Major 2 times (right hand) 56. Index and middle finger (left hand) 57. Middle and ring fingers (left hand) 58. Index and ring finger (left hand) 59. Major and little finger (left hand)	/24	/120

	60. Thumb and ring finger (left hand)		
	61. Major 2 times (left hand)		
Hearing discrimination and integration	62. “pa”	/10	/10
	63. “mi”		
	64. “sou”		
	65. “cha”		
	66. “do”		
Language intelligibility and sequential memory	67. “mon oncle”	/12	/24
	68. “est allé”		
	69. “acheté”		
	70. “un journal”		
	71. “illustré”		
	72. “au kiosque”		
Digital gnosis	73. Index = 2 (right hand)	/20	/40
	74. Little finger = 5 (right hand)		
	75. Thumb = 1 (right hand)		
	76. Ring finger = 4 (right hand)		
	77. Major = 3 (right hand)		
	78. Index = 2 (left hand)		
	79. Little finger = 5 (left hand)		
	80. Thumb = 1 (left hand)		
	81. Ring finger = 4 (left hand)		
	82. Major = 3 (left hand)		
Medical Elements			/100
Presence of abnormal movement	83. Presence of abnormal movement	/2	/10
Level of physical activity	84. Level of physical activity	/2	/10
Behaviour during testing	85. Behaviour during testing	/2	/10
History of convulsion	86. History of convulsion	/2	/20
Presence of chronic suggestive complaints	87. Presence of chronic suggestive complaints	/2	/10
Cranial perimeter	88. Cranial perimeter	/2	/20
Presence of dysmorphia	89. Presence of dysmorphia	/2	/20
TOTAL SCORE			/500

Appendix IID: Directed Acyclic Graph for analyses of cord serum EDCs and childhood neurodevelopment



Appendix IIE : Association between covariates and cognitive testing scores

Cognitive testing	Covariates	Continuous factor		Binary factor		p-value
		Coeff	SE	Mean 0	Mean 1	
Clinical examination	Total score	Sex, male		348.03	335.26	0.26
		Multiparous		347.26	334.69	0.28
		Alcohol during pregnancy		342.49	318.00	0.41
		Smoking mother		348.66	311.31	0.035
		Smoking father		344.19	326.07	0.16
		Higher school for mother		321.92	350.57	0.024
		Higher school for father		328.18	350.95	0.054
		Age during tests (years)	42.54	16.44		0.0116
		Age mother (years)	2.43	1.24		0.053
		Gestational age (days)	0.03	0.66		0.96
		Birth weight (kg)	0.01	0.01		0.42
		TSH (mUI/L)	-0.22	1.89		0.91
		Breast feeding (months, log)	3.29	5.50		0.55
	Motor Task	Sex, male		95.97	91.83	0.32
		Multiparous		93.61	93.94	0.94
		Alcohol during pregnancy		94.31	97.20	0.51
		Smoking mother		95.54	85.93	0.10
		Smoking father		96.06	84.46	0.08
		Higher school for mother		90.23	95.54	0.26
		Higher school for father		88.43	97.71	0.034
		Age during tests (years)	10.50	6.17		0.09
		Age mother (years)	0.48	0.44		0.28
		Gestational age (days)	0.22	0.24		0.37
		Birth weight (kg)	0.00	0.00		0.53
		TSH (mUI/L)	-0.43	0.66		0.52
		Breast feeding (months, log)	0.16	2.00		0.94
MABC-II	Global score	Sex, male		7.97	8.26	0.73
		Multiparous		8.84	7.44	0.09
		Alcohol during pregnancy		8.18	7.40	0.57
		Smoking mother		8.82	5.50	0.0004
		Smoking father		8.43	6.78	0.037
		Higher school for mother		6.15	9.14	0.0002
		Higher school for father		7.09	8.95	0.023
		Age during tests (years)	2.40	1.19		0.047
		Age mother (years)	0.16	0.09		0.08
		Gestational age (days)	-0.00	0.05		0.94
		Birth weight (kg)	0.00	0.00		0.51
		TSH (mUI/L)	0.02	0.13		0.90
		Breast feeding (months, log)	0.30	0.39		0.45
	Fine Motor	Sex, male		9.29	8.20	0.17
		Multiparous		9.00	8.42	0.48
		Alcohol during pregnancy		8.80	7.60	0.42
		Smoking mother		9.36	6.08	0.010
		Smoking father		8.80	8.33	0.65
		Higher school for mother		7.14	9.50	0.010
		Higher school for father		7.39	9.68	0.005
		Age during tests (years)	2.52	1.17		0.035
		Age mother (years)	0.17	0.08		0.047
		Gestational age (days)	-0.06	0.05		0.23
		Birth weight (kg)	-0.00	0.00		0.87
		TSH (mUI/L)	-0.05	0.13		0.69
		Breast feeding (months, log)	0.60	0.38		0.12
	Global Motor	Sex, male		17.13	17.66	0.65
		Multiparous		18.15	16.67	0.20
		Alcohol during pregnancy		17.41	17.40	1.00
		Smoking mother		17.98	15.08	0.017
		Smoking father		17.78	15.75	0.07
		Higher school for mother		15.36	18.43	0.008
		Higher school for father		15.89	18.53	0.018
		Age during tests (years)	0.79	1.72		0.65
		Age mother (years)	0.23	0.12		0.06
		Gestational age (days)	-0.01	0.07		0.86
		Birth weight (kg)	0.00	0.00		0.39
		TSH (mUI/L)	0.07	0.18		0.68
		Breast feeding (months, log)	0.25	0.55		0.65

Appendix IIF : Mean and coefficient inference (95% confidence intervals) of the WQS index β coefficient (A) and the chemical weights in relevant situation (B) of the repeated analysis (rh = 100); compared to standard WQS, the mean of repeated WQS results were quite similar and stable.

A	Clin Exam Coeff (CI)	Motor Task Coeff (CI)	Total score Coeff (CI)	Fine Motor Coeff (CI)	Global Motor Coeff (CI)
WQS	-7.91 (-8.45 ; -7.25)	2.25 (1.95 ; 2.52)	-0.42 (-0.52 ; -0.40)	0.24 (0.21 ; 0.27)	-1.10 (-1.18 ; -1.05)
WQS Girls	9.30 (8.85 ; 9.95)	6.20 (6.13 ; 6.27)	0.40 (0.38 ; 0.43)	0.53 (0.47 ; 0.59)	1.73 (1.68 ; 1.79)
WQS Boys	-12.05 (-13.86 ; -10.58)	-0.97 (-0.99 ; -0.95)	-1.15 (-1.21 ; -1.09)	-0.28 (-0.30 ; -0.25)	-2.39 (-2.43 ; -2.33)

B	Increased risk of developing a lower Global Motor score in Boys	
	Chemical	Weight (95% CI)
	PFOA	0.37 (0.34; 0.39)
	PFNA	0.25 (0.24; 0.26)
	PCB 180	0.20 (0.17; 0.23)
	PFHxS	0.08 (0.03; 0.15)
	PFOS	0.07 (0.04; 0.10)
	PCB 153	0.03 (0.01; 0.05)

Appendix IIG : Student's test performed to compare boys and girls populations; no significant differences between girls and boys were found regarding exposure to EDCs and neuromotor scores

	Student test (p-value)
PCB-153	-0.19 (0.85)
PCB-180	-0.19 (0.85)
PFHxS	-1.01 (0.32)
PFOA	0.09 (0.93)
PFNA	-0.55 (0.59)
PFOS	-1.55 (0.13)
Clinical evaluation	
Total score	1.14 (0.26)
Motor specific clinical score	0.99 (0.32)
MABC-II	
Total score	0.31 (0.76)
Fine Motor score	1.38 (0.17)
Gross Motor score	-0.46 (0.65)

Appendix IIIA: Summary of literature regarding the impact of PCBs on attentional and executive functions using specific neuropsychological tests, or clinical and behavioral evaluations – Dutch Mother-Child Study (DMCS), Cord Blood Monitoring Program (CBMP), Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogen (COMPARE), New Bedford Cohort Study (NBC), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Duisburg Birth Cohort (DBC), Rhea Mother-Child Cohort (RMCC), Development at Adolescence and Chemical Exposure (DACE), Flemish Environment and Health Study (FLEHS), Tohoku Study of Child Development (TSCD), Danish Cohort Study (DCS), Biopersistent organochlorines in diet and human fertility (INUENDO), Health Outcome and Measures of the Environment (HOME), Children's Health and Environmental Chemicals in Korea (CHECK), Human Early Life Exposure (HELIX), Adapting to Climate Change Environmental Pollution and Dietary Transition (ACCEPT); Kagan Matching Familiar Figures (KMFF), Continuous Performance Test (CPT), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Wisconsin Card Sort test (WCST), Stroop word-color test (SWCT), Differential Reinforcement of Low rates task (DRL), Simple Reaction Time Test (SRTT), Test of Everyday Attention for Children (TEAC), Behavioral coding of video recording (BCVR), Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS), Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML), Neurobehavioral Evaluation System (NES), Werry-Weiss-Peters Activity Scale (WWPAS), Achenbach Child Behavior Checklist (ACBC), Rutter's Child Behavior Scale (RCBS), Child Behavior Checklist (CBCL), Conners' Rating Scale for Teachers (CRST), Behavior Rating Scale (BRS), Behavioral coding of video recording (BCVR), Infant Behaviour Rating Scale (IBRS), Disruptive Behavior Disorder Rating Scale (DBDRS), German questionnaire for parental rating of attention deficits (FBB-ADHS), Behavioral Assessment System for Children (BASC), Infant Behaviour Questionnaire (IBQ).

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PCB exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Effect	Measurement
Neuropsychological test							
Michigan Study, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1990	226	Cord blood Mean Σ Total PCBs = 2,7 ng/ml	4	KMFF	↓	RT (processing speed)
	Jacobson et al. 1992	144			CPT	—	RT (processing speed)
	Jacobson et al. 2003				CPT	—	Omission errors (sustained attention)
Faroe, Denmark 1986-1987	Grandjean et al. 2001 Grandjean et al. 2012	420	Cord blood Median Σ PCBs (118,138,153,170,180) = 1.88 $\mu\text{g/L}$ wet	11	CPT	—	Commission errors (inhibition)
					MSCA	—	Verbal and Numerical memory score (working memory)
					Sternberg Memory	↓	Number correct (working memory)
					Sternberg Memory	↓	Commission errors (inhibition)
					CPT	—	RT (processing speed)
					CPT	—	Omission errors (sustained attention)
					CPT	—	Commission errors (inhibition)
					Digit Cancellation	↓	Omission errors (selective attention)
					Mental Rotation	↓	RT (processing speed)
					Sternberg Memory	↓	Number correct (working memory)
					WISC-R	—	Digit Span score (working memory)
					WISC-R	—	Arithmetic score (working memory)
					Corsi	—	Spatial Span score (working memory)
					Seashore	—	Number correct (working memory)
					WCST	—	Perseverative errors (flexibility)
Oswego Study, USA 1991-1994	Stewart et al. 2003 Stewart et al. 2005 Stewart et al. 2006	189 182 167	Cord blood Median Σ Total PCBs = 0,52 $\mu\text{g/g}$ wet	4,5	SWCT	↓	Word completion time (inhibition)
					CPT	↓	RT only in the presence of high mercury exposure (processing speed)
					CPT	↓	PCB-118 increase missed responses (sustained attention)
					WISC-R	—	Digit Span score (working memory)
					CPT	—	Omission errors (sustained attention)
					CPT	↓	Commission errors (inhibition)

	Stewart et al. 2008	156		8	CPT CPT	— ↓	Omission errors (sustained attention), no gender-effect Commission errors (inhibition), no gender-effect
				9,5	CPT CPT CPT DRL WISC-III	— ↓ — ↓ ↓	Omission errors (sustained attention), no gender-effect Commission errors (inhibition), no gender-effect Accuracy (sustained attention), no gender-effect Inter-response times (inhibition) Freedom from Distractibility score (working memory)
DMCS, Dutch 1990-1992	Vreugdenhil et al. 2002 Vreugdenhil et al. 2004	93 62	Cord blood Mean Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0,38 $\mu\text{g/L}$	6,5 9	MSCA Tower of London Rey Complex Figure SRTT	↓ ↓ — ↓	Memory scale scores (working memory) Number trials to solve (planning) Test copy strategy score (planning) RT and RT variations (processing speed and sustained attention)
CBMP, Canada 1993-1996 COMPARE, Dutch 2001-2002	Despres et al. 2005 Roze et al. 2009	93 62	Cord blood Median PCB-153 = 93,3 $\mu\text{g/kg}$ lipid Maternal serum Median PCB-153 = 63 ng/g lipid	4 5	Neuromotor evaluation TEAC TEAC NEPSY II	— — — —	RT (alertness) Score1 (sustained attention) Sky Search score (selective attention) Inhibitory Control score (inhibition)
CBMP, Canada 1993-1996 NBC, USA 1993-1998	Plusquellec et al. 2010 Sagiv et al. 2012	110 584	Cord blood Median PCB-153 = 120,6 $\mu\text{g/kg}$ lipid Cord blood Median Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0,19 ng/g	5,4 8	BCVR CPT CPT CPT WISC-III WISC-III	— ↑ ↓ — ↓ —	No effect on Global activity and Off task rate/latency (visual attention) RT (processing speed) only in girls Omission errors (sustained attention) in boys compared to girls Commission errors (inhibition), no difference in gender-stratified analysis Processing Speed score (processing speed) only in boys Freedom from Distractibility score (working memory), no difference in gender-stratified analysis
CBMP, Canada 1993-1996	Boucher et al. 2012	191	Cord blood Median PCB-153 = 93,3 $\mu\text{g/kg}$ lipid	9-12	Go/No-Go Go/No-Go Go/No-Go MSCA	— — — ↓	RT (processing speed) Percent correct go trial (alertness) Percent correct no-go trial (inhibition) PCB-153 ↓ executive function and working memory No association with other PCBs
INMA Project, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012 (bis)	422	Cord blood Median Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0,71 ng/ml	4			
CBMP, Canada 1993-1996	Ethier et al. 2015	27	Cord blood Median PCB-153 = 107,2 $\mu\text{g/kg}$ lipid	11	Posner paradigm Posner paradigm Posner paradigm Posner paradigm	— ↓ — —	RT (processing speed) Omission error (sustained attention) False alarm (impulsivity) Accuracy (sustained attention)

DBC, Germany 2000-2002	Neugebauer et al. 2015	117	Maternal serum Median Σ PCBs (138, 153, 180) = 0.16 $\mu\text{g/g}$ lipid	8-9	KITAP – Divided Attention KITAP – Distractibility KITAP – Alertness KITAP – Flexibility Go/No-Go Go/No-Go Go/No-Go KITAP – Performance speed KITAP – Performance quality	↓ – – – – – – – – – –	Σ PCBs ↑ Omission errors (divided attention) RT (processing speed) Commission errors (inhibition) Omission errors (sustained attention) RT (processing speed) Commission errors (inhibition) Omission errors (alertness) RT (processing speed) Omission errors (flexibility) RT (processing speed) Omission errors (processing speed) RT (processing speed) Commission errors (inhibition) Composite score Composite score
RMCC, Greece 2007-2008	Kyriaki et al. 2016	689	Maternal serum Median Σ PCBs (105, 118, 138, 153, 156, 170, 180) = 320,8 $\mu\text{g/ml}$	4	MSCA MSCA ADHD Test SDQ	↓ – – –	PCBs decrease working memory score No effect on executive function score No effect No effect
DACE, Netherlands 1998-2002	Berghuis et al. 2018	101	Maternal serum Median Σ PCBs (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 319 ng/g lipid	13 to 15	TEAC TEAC	– –	Score! (sustained attention), no gender-effect PCB-187 and PCB-153 (but not others PCBs) ↑ Sky Search score (selective attention), no gender-effect
NBC, USA 1993-1998	Oppenheimer et al. 2021 Oppenheimer et al. 2021(bis) Oppenheimer et al. 2022	373	Cord blood Median Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0.3 ng/g	13.9 to 17.9	D-KEFS (Flexibility) D-KEFS (Inhibition)	↓ – ↓ –	Mixture (DDE, HCB, PCB, Pb, Mn) decrease 2/4 flexibility subtests (BKMR model) No effect of PCBs alone No gender-effect Mixture (DDE, HCB, PCB, Pb, Mn) decrease inhibition subtests (BKMR model) No effect of PCBs alone No gender-effect Mixture (DDE, HCB, PCB, Pb, Mn) decrease Verbal working memory (BKMR model) Σ PCBs increase Verbal working memory No gender-effect
FLEHS, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	206	Cord blood Mean Σ PCBs (138, 153, 180) = 87,9 ng/g total lipid	3	NES 3	–	Computerized vigilance task score (sustained attention), the test was not fully validated

Clinical and behavioral evaluation							
Taiwan Cohort, Taiwan 1978-1985	Chen et al. 1994 (bis)	118	Contamination during pregnancy (Yu-Cheng children)	1 to 6	Rutter Score WWPAS	↓	More persistent behaviour disorders
Taiwan Cohort, Taiwan 1978-1985	Lai et al. 2002	112	Contamination during pregnancy (Yu-Cheng children)	10.1, 11.3, 12.5 and 13.4	ACBC	↓	More activity level
COMPARE, Dutch 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal serum Median PCB-153 = 63 ng/g lipid	5	RCBS ADHD Questionnaire CBCL	↓	More total, internalizing and externalizing problems in boys
NBC, USA 1993-1998	Sagiv et al. 2010 = Verner et al. 2015	584	Cord blood Median Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0.19 ng/g	8	Teacher's Report Form CRST	↓	More total problems
Artic Quebec, Canada 1995-2002	Verner et al. 2010	168	Cord blood Median PCB-153 = 134 ng/g lipid	0.9 (11 months)	BRS BCVR	↓	No sign of ADHD
CBMP, Canada 1993-1996	Plusquellec et al. 2010	110	Cord blood Median PCB-153 = 120.6 µg/kg lipid	5.4	IBRS	—	No internalizing/externalizing problem
TSCD, Japan 2001-2004	Tatsuta et al. 2012	306	Cord blood Median Σ total PCBs = 48.3 ng/g lipid	2.5	CBCL	—	No internalizing/externalizing problem
CBMP, Canada 1993-1996	Boucher et al. 2012 (bis)	279	Cord blood Median PCB-153 = 93.6 µg/kg lipid	8-14	DBDRS CBCL	—	More internalizing problems, but no effect on externalizing or total score
FLEHS, Belgium 2002-2003	Sioen et al. 2013	270	Cord blood Median Σ PCBs (138, 153, 180) = 74.5 ng/g lipid	7-8	SDQ	—	No effect
DCS, Denmark 1988-1989	Strom et al. 2014	872	Maternal serum Median Σ PCBs (118, 138, 153, 156, 170, 180) = 3.4 pmol/ml	Up to 22	ADHD Diagnosis	—	No effect
DBC, Germany 2000-2002	Neugebauer et al. 2015	117	Maternal serum Median Σ PCBs (138, 153, 180) = 0.16 µg/g lipids	8-9	FBB-AHDS	↑	PCB ↓ hyperactivity but not overall ADHD score
CBMP, Canada 1993-1996	Verner et al. 2015 (bis)	110	Cord blood Median PCB-153 = 93.3 µg/kg lipids	5	BCVR	—	No effect (attention and activity)
INUENDO, Greenland and Ukraine 2002-2004	Rosenquist et al. 2017	1018	Maternal serum Median PCB-153 = 45 ng/g lipids	5-9	SDQ	↓	More conduct problems and hyperactivity
HOME Study, USA 2003-2006	Zhang et al. 2017	239	Maternal serum Median Σ PCBs (118, 138, 153, 158, 180) = 31.30 ng/g lipid	5-8	BASC-2	—	No effect
CHECK, Korea 2011-2012	Kim et al. 2018	124	Maternal serum Median Σ PCBs (74, 99, 105, 114, 118, 138, 153, 156, 157, 167, 170, 180, 189, 194) = 27.3 ng/g lipid	1.5	CBCL	↓	PCB-153 and Σ PCBs ↑ total and externalizing problems
Faroe 1997-2000	Oulhote et al. 2019	449	Maternal serum Median PCBs (138, 153, 180) = 1.27ng/g lipid	5	SDQ	↑	Σ PCBs ↓ total score
HELIX, Europe 1999-2010	Jedynak et al. 2021	1301	Maternal serum Median PCB 153 = 17.6 ng/g lipid	5.6	SDQ	↑	Less externalizing score with PCB 138 (not with other PCBs)

ACCEPT, Greenland 2010-2015	Kornvig et al. 2021	478	Maternal serum Median Σ PCBs (28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 167 $\mu\text{g/kg lipid}$	3 to 5	SDQ	—	No problematic behavior (total and hyperactivity score), no gender effect
FLEHS, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	206	Cord blood Mean Σ PCBs (138, 153, 180) = 87.9 ng/g total lipid	1	IBQ	—	No effect on activity and duration of orienting, no difference in gender-stratified analysis
Michalovce Cohort, Slovakia 2002-2004	Simeone et al. 2022	472	Maternal serum Median Σ PCBs (138, 153, 170, 180) = 0.38 ng/g lipid	3.75 (45 months)	CBCL	—	No effect, particularly on attention or externalizing problems

Appendix IIIB: Summary of literature regarding the impact of PFASs on attentional and executive functions using specific neuropsychological tests, or clinical and behavioral evaluations – Health Outcome and Measures of the Environment (HOME), Mother, Father and Child Study (MoBa), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC), Danish Cohort Study (DCS), Danish National Birth Cohort (DNBC), Biopersistent organochlorines in diet and human fertility (INUENDO), TBPS (Taiwan Birth Panel Study) and TEC (Taiwan Early-Life Cohort), Linking Maternal Nutrition to Child Health (LUNC), New York Infant Development Screening Program (KIDS), Human Early Life Exposure (HELIX), Adapting to Climate Change Environmental Pollution and Dietary Transition (ACCEPT); Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), Conners' Continuous Performance Test (CCPT), Stanford Binet Intelligence scale (SBI), Conner's Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT), McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), Attention Network Test (ANT), Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS), Diagnostic Interview Schedule for Children–Young Child (DISC-YC), Behavioral Assessment System for Children (BASC), Child Behavior Checklist (CBCL), Swanson Nolan and Pelham IV scale (SNAP-IV), Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA).

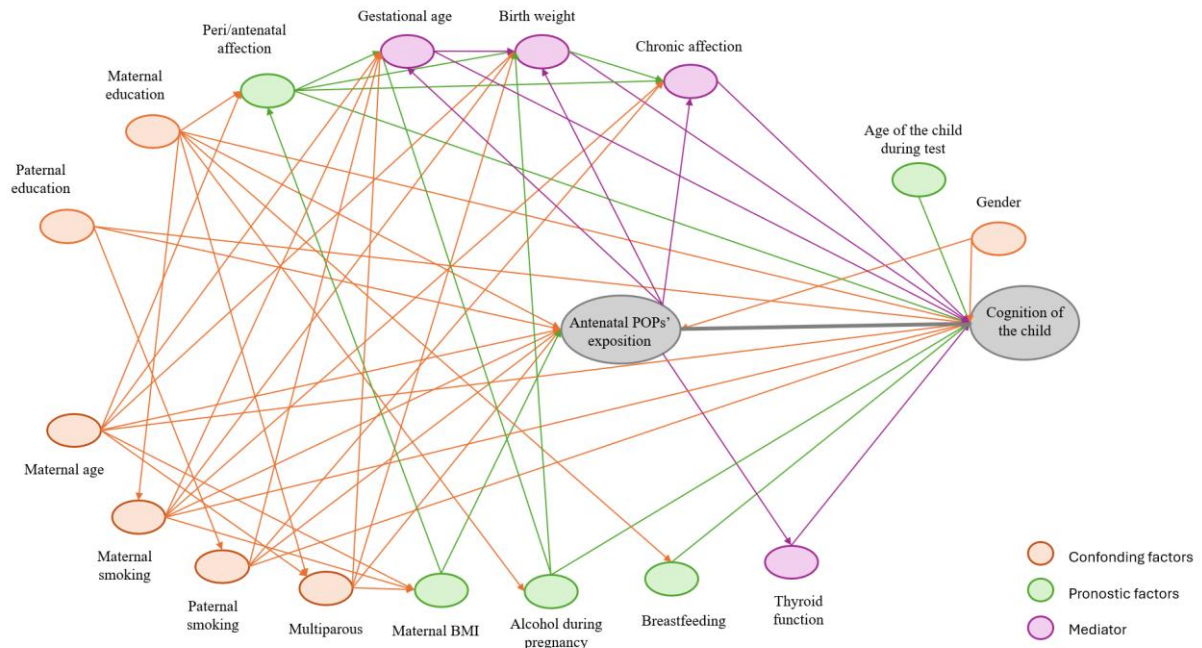
Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PFAS exposure	Age of assessment (years)	Outcome measures	Effect	Measurement
Neuropsychological test							
HOME Study, USA 2003-2006	Vuong et al. 2016 Vuong et al. 2018 Vuong et al. 2021	242	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS, PFDeA = 5.4, 13.2, 0.9, 1.5 and 0.2 ng/ml respectively	5 and 8 8	BRIEF CCPT CCPT CCPT	↓ ↑ ↑ ↓	PFOS ↓ global executive functioning, stronger association in boys PFOA ↓ commission errors (inhibition) PFHxS ↑ % of traveling distance in the correct quadrant (performance), no gender-effect PFOS and PFHxS ↑ omission errors (sustained attention) in boys only
MoBa, Norway 1999-2008	Skogheim et al. 2020	944	Maternal serum Mean PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHpS = 2.61, 12.32, 0.45, 0.19, 0.25, 0.79 and 0.16 ng/ml respectively	3.5	SBI SBI	↑ ↓	Component 2 (PFNA, PFDA, PFUnDA) ↑ verbal working memory (Memory for sentences), stronger association in boys Component 1 (PFOA, PFHxS, PFHpS, PFOS) ↓ non verbal working memory (Block span and Delayed response), no gender effect
INMA Project, Spain 2004-2008	Carrizosa et al. 2021	1240	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA = 2.4, 6.1, 0.7 and 0.6 ng/ml respectively	4	K-CPT MSCA ANT	– – ↑ and ↓ –	Omission errors (sustained attention), no gender effect Commission errors (inhibition), no gender effect Hit RT standard error (sustained att), no gender effect PFOA and PFHxS ↑ Quantitative subscale (verbal WM) in girls and, in boys
Project Viva, USA 1999-2002	Harris et al. 2021	1080	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS, EtFOSAA, MeFOSAA, POSA = 5.6, 24.7, 0.6, < LOD, 2.3, 1.1, 1.9 and < LOD respectively	6 to 10	N-back Task BRIEF	– ↑	Omission errors (sustained attention), no gender effect Commission errors (inhibition), no gender effect Hit RT standard error (sustained att), no gender effect No association (verbal working memory), no gender effect Second quartile EtFOSAA ↓ Executive Composite score and Metacognition Index, PFHxS ↑ global score in boys
MIREC, Canada 2008-2011	Goodman et al. 2023	2001	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFHxS = 1.70, 4.40 and 1.00 respectively	3	BRIEF	–	No effect of PFASs and mixture (WQS) on Working Memory (WM) and PLAN (planning) subscales, no gender effect

Clinical and behavioral evaluation

Study	Year	Author	n	Maternal serum Mean PFOA and PFOS = 5.6 and 35.2 ng/ml respectively	1.5	Milestones	—	No effect on Attention score
DNBC, Denmark 1996-2002	1400	Fei et al. 2008						
DNBC, Denmark 1996-2002	846	Fei et al. 2011 Luo et al. 2020		Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS, PFHpS = 4.28, 28.1, 0.46, 0.17, 1.07 and 0.37 ng/ml respectively	7 11 11	SDQ SDQ SDQ (Child)	↓ ↓ ↓	PFNA ↑ total and externalizing scores PFHpS ↑ total score PFNA ↑ total and externalizing scores PFNA ↑ total and externalizing scores
Sweden 1978-2000	206 vs 206 control	Ode et al. 2014	872	Blood cord Median PFOA, PFOS and PFNA = 1.80, 6.92 and 0.31 ng/ml respectively	5 to 17	ADHD Diagnosis	—	No effect
DCS, Denmark 1988-1989		Strom et al. 2014		Maternal serum Median PFOA and PFOS : 3.7 and 21.4 ng/ml respectively	Up to 22	ADHD Diagnosis	—	No effect
DNBC, Denmark 1996-2002	215 vs 545 controls	Liew et al. 2015		Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS and PFHpS, = 4.06, 26.80, 0.42, 0.15, 0.84 and 0.30 ng/ml respectively	0 to 22	ADHD diagnosis	↓ and ↑	PFOA and PFNA ↑ risk of ADHD PFOS and PFDA ↓ risk of ADHD
HOME Study, USA 2003-2006	349	Donauer et al. 2015		Maternal serum Mean PFOA, PFOS = 5.49 and 13.25 ng/ml respectively	0.09 (5 weeks)	NNNS	—	No effect on attention and excitability outcomes
INUENDO, Greenland and Ukraine 2002-2004	1106	Hoyer et al. 2015 Hoyer et al. 2018		Maternal serum Median PFOA, PFOS, Median PFNA = 1.4, 10, 0.64, 0.24, 1.49 and 0.04 ng/ml respectively	7	SDQ	↓	Higher total score with PFOA, PFNA and PFHxS Higher hyperactivity score with PFOA, PFNA and PFDA
HOME Study, USA 2003-2006	242	Vuong et al. 2016 Vuong et al. 2018		Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS, PFDA = 5.4, 13.2, 0.9, 1.5 and 0.2 ng/ml respectively	5 and 8	DISC-YC BASC-2	↓ ↓	PFOS and PFNA ↑ ADHD symptoms, no gender-effect PFOS, PFHxS and PFNA ↑ externalizing behaviors, including hyperactivity, no gender-effect
TBPS and TEC, Taiwan 2004-2005	282	Lien et al. 2016		Blood cord Mean PFOA, PFOS, PFNA and PFUA = 1.55, 4.79, 4.49, 7.96 ng/ml	7	SNAP-IV	↑	PFNA ↓ inattention score, in gender-stratified analysis PFNA ↓ inattention score in boys only
						CBCL	—	No effect, particularly total and externalizing problems, in gender-stratified analysis PFNA ↓ externalizing problems in girls only (no effect on Attention problems)
						SDQ	↑	PFNA ↓ hyperactivity/inattention score, no significant association in gender-stratified analysis
LINC, Dutch 2011-2013	59	Quaak et al. 2016		Blood cord Mean PFOA and PFOS = 0.91 and 1.58 ng/ml respectively	1.5	CBCL	— ↑ ↑	No effect on the "ADHD problem" score, no gender-effect PFOA ↓ externalizing behavior in total and boys population ΣPFASs ↓ externalizing behavior in girls population
Faroe 1997-2000	567	Oulhote et al. 2016 Oulhote et al. 2019		Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFDA and PFHxS = 3.34, 27.35, 0.61, 0.29 and 4.54 ng/ml respectively	7	SDQ SDQ (bis)	— ↓	No problematic behavior (total, externalizing and hyperactivity/inattention scores), no gender-effect PFOS and PFOA ↑ total score
KIDS Study, New-York 2008-2010	918	Ghassabian et al. 2018		New born serum Median PFOA, PFOS = 1.12 and 1.74 ng/ml respectively	7	SDQ	—	PFOS ↑ behavioral difficulties (conduct and emotional symptoms), no impact on hyperactivity
MoBa, Norway	944	Skogheim et al. 2020		Maternal serum	3.5	PAPA	—	No effect of mixture (PCA), no gender effect

1999-2008							
HELIX, Europe 1999-2010	Jedynak et al. 2021	1301	Maternal serum Mean PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHpS = 2.61, 12.32, 0.45, 0.19, 0.25, 0.79 and 0.16 ng/ml respectively	5.6	SDQ	↑	Less externalizing score with PFUnDA (not with other PFASs)
ACCEPT, Greenland 2010-2015	Kornvig et al. 2021	478	Maternal serum Median PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA = 0.99, 1.07, 0.71 and 1.47 ng/ml respectively	3 to 5	SDQ	↑	Σ PFASs (PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFTrA PFTeA) ↓ hyperactivity score, no effect on total score, no gender effect
Project Viva, USA 1999-2002	Harris et al. 2021	1080	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS, EFOSAA, MeFOSAA, POSA = 5.6, 24.7, 0.6, < LOD, 2.3, 1.1, 1.9 and <LOD respectively	6 to 10	SDQ SDQ (teacher)	↑ ↓	Third quartile MeFOSAA ↓ total and internalizing scores, no gender effect Second quartile PFOS ↑ total, internalizing and externalizing scores PFHxS ↑ Executive Composite score in boys

Appendix IIIC: Directed Acyclic Graph for analyses of cord serum EDCs and childhood neurodevelopment



Appendix IIID: Association between covariates and cognitive testing scores: the p-value of Student tests (for binary variables) and univariate regressions (for continuous variables) are presented; significant scores ($p < 0.20$) are in red.

Factors	Covariates	VSA (p-value)			ASA (p-value)			DA (p-value)		
		RT	Err	Om	RT	Err	Om	RT	Err	Om
Binary factors	Sex, male	0.58	0.78	0.30	0.66	0.74	0.49	0.73	0.24	0.11
	Multiparous	0.43	0.34	0.02	0.39	0.47	0.03	0.06	0.05	0.10
	Alcohol during pregnancy	0.52	0.31	0.82	0.40	0.66	0.52	0.27	0.44	0.76
	Smoking mother	0.49	0.22	0.14	0.18	0.76	0.58	0.72	0.53	0.03
	Smoking father	0.39	0.21	0.82	0.62	0.84	0.08	0.75	0.56	0.10
	Higher school for mother	0.38	0.19	0.49	0.11	0.97	0.40	0.03	0.24	0.28
	Higher school for father	0.13	0.67	0.27	0.59	0.67	0.39	0.64	0.99	0.79
Continuous factors	Age during tests (years)	0.26	0.10	0.07	0.06	0.21	0.91	0.32	0.89	0.06
	Age mother (years)	0.50	0.12	0.38	0.27	0.26	0.22	0.31	0.42	0.54
	Gestational age (days)	0.46	0.95	0.68	0.85	0.14	0.42	0.41	0.90	0.60
	Birth weight (kg)	0.93	0.88	0.82	0.19	0.77	0.68	0.82	0.30	0.14
	TSH (mUI/L)	0.45	0.99	0.41	0.02	0.55	0.69	0.26	0.80	0.78
	Breast feeding (months, log)	0.30	0.34	0.54	0.78	0.96	0.73	0.93	0.37	0.41

Factors	Covariates	p-value						
		Stroop Inhibition (Err)	Stroop Flexibility (Err)	GoNoGo (Err)	Spatial Planning	BRIEF (Global)	Behaviour. Regul.	Meta cognition
Binary factors	Sex, male	0.51	0.84	0.30	0.23	0.40	0.75	0.29
	Multiparous	0.12	0.44	0.21	0.06	0.19	0.12	0.33
	Alcohol during pregnancy	0.61	0.54	0.60	0.72	0.82	0.44	0.93
	Smoking mother	0.09	0.63	0.16	0.76	0.33	0.22	0.49
	Smoking father	0.56	0.27	0.19	0.49	0.17	0.25	0.23
	Higher school for mother	0.62	0.24	0.26	0.88	0.62	0.64	0.29
	Higher school for father	0.33	0.88	0.20	0.79	0.88	0.91	0.76
Continuous factors	Age during tests (years)	0.49	0.84	0.48	0.63	0.48	0.33	0.65
	Age mother (years)	0.71	0.87	0.88	0.09	0.20	0.53	0.13
	Gestational age (days)	0.86	0.21	0.29	0.29	0.63	0.83	0.56
	Birth weight (kg)	0.74	0.87	0.74	0.74	0.37	0.37	0.43
	TSH (mUI/L)	0.50	0.93	0.24	0.24	0.20	0.07	0.43
	Breast feeding (months, log)	0.54	0.61	0.33	0.33	0.03	0.05	0.05
	Stroop RT	0.003	0.24	/	/	/	/	/

Appendix III E : WQS index β coefficient (A) and chemical weights in relevant situation (B) of the repeated analysis (rh = 100); compared to standard WQS, the mean of repeated WQS results were quite similar and stable.

A

	VSA			ASA			DA		
	RT β (SE)	Err β (SE)	Om β (SE)	RT β (SE)	Err β (SE)	Om β (SE)	RT β (SE)	Err β (SE)	Om β (SE)
WQS	121.12 (62.23)	3.51 (2.23)	1.49 (0.87)	-16.58 (47.10)	1.74 (0.93)	0.19 (0.30)	-126.33 (74.02)	2.45 (1.26)	1.20 (0.39)
Girls	195.56 (101.54)	2.78 (1.53)	1.37 (0.84)	-121.57 (79.52)	2.89 (1.53)	0.12 (0.48)	-123.32 (134.85)	4.02 (2.17)	1.22 (0.76)
Boys	-54.52 (82.35)	4.71 (2.44)	1.55 (0.87)	104.26 (61.38)	0.62 (1.02)	0.33 (0.24)	-131.78 (102.36)	2.22 (1.51)	1.15 (0.40)

	Stroop Inhibition	Stroop Flexibility	GoNoGo	Planification	BRIEF		
	Err β (SE)	Err β (SE)	Err β (SE)	Score β (SE)	Global Score β (SE)	Behaviour Regul β (SE)	Metacognition β (SE)
WQS	-0.10 (0.54)	-0.11 (0.20)	0.60 (0.39)	1.79 (1.11)	8.41 (4.26)	2.82 (1.52)	4.61 (2.31)
Girls	0.05 (0.81)	-0.41 (0.31)	0.56 (0.81)	2.58 (1.98)	7.43 (4.13)	4.42 (1.82)	1.97 (3.20)
Boys	-0.21 (0.68)	0.15 (0.24)	0.68 (0.55)	0.10 (1.43)	7.97 (5.62)	1.99 (1.11)	10.87 (3.41)

B

Divided Attention		BRIEF indices	
More Omissions Total population	More Omissions Boys	Behavioural Regul Girls	Metacognition Boys
Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight
PCB-153 0.473	PCB-153 0.503	PCB-180 0.383	PCB-180 0.557
PCB-180 0.232	PCB-180 0.197	PFOS 0.224	PFOA 0.381
PFHxS 0.140	PFHxS 0.144	PFOA 0.197	PCB-153 0.043
PFOA 0.078	PFOA 0.090	PFHxS 0.074	PFHxS 0.015
PFOS 0.041	PFNA 0.042	PFNA 0.069	PFOS 0.003
PFNA 0.036	PFOS 0.024	PCB-153 0.053	PFNA 0.001

Appendix IV.A : Summary of literature regarding the impact of ante- or perinatal PCBs on language, learnings and memory functions – Abbreviations: Dutch Mother-Child Study (DMSC), Norwegian Mother and Child Cohort Study (MOBA), Flemish Environment and Health Study (FLEHS), Collaborative Perinatal Project (CPP), Danish Cohort Study (DCS), New Bedford Cohort Study (NBCS), Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME), Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogenes (COMPARE), Development at Adolescence and Chemical Exposure (DACE), Rhea Mother-Child Cohort (RMCC), Infancia y Medio Ambiente (INMA), New Bedford Cohort Study (NBC) – Peabody Picture Vocabulary Test- Revised (PPVT-R), McCarthy Scales of Children's Abilities (MCSA), Reynell Language Developmental Scales (RLDS), Wechsler Intelligence Scales for Children Revised (WISC-R), Boston Naming Test (BNT), Ages and Stages Questionnaires (ASQ), Reynell Language Developmental Scale (RLDS), Wide Range Achievement Test (WRAT), Woodcock Reading Mastery Test Revised (WRMT-R), Woodcock Johnson Tests of Achievement (WJTA), Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML), Rey's Auditory Verbal Learning, Test (AVLT); Child Development Inventory (CDI), McCarthy Scales of Children's Abilities (MCSA), CVLT-I (California Verbal Learning Test)

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PCB exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
Memory						
Michigan Study, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1985 Jacobson et al. 1990 Jacobson et al. 1992 Jacobson et al. 1996 Jacobson et al. 2003	123 236	Cord blood Mean total PCB = 2.5ng/ml	0,58 (7 months) 4	Fagan's Test MSCA (Memory scale)	↓ visual recognition (recognition LTM) ↓ verbal memory (verbal STM) ↓ numerical memory (CE WM)
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1991	645	Cord blood Median ΣPCBs (total) = 4.27ppb	11	Sternberg Memory adapted Sternberg Memory WISC-R (Digit Span) WISC-R (Arithmetic) Corsi (Spatial Span score) Seashore (Number correct) MSCA (Memory scale)	↓ visual recognition (Visuo-spatial STM) ↓ verbal memory (verbal STM) ↓ in no breast feed children (no specific WM) ↓ in no breast feed children (CE WM) No association (Visuo-spatial STM) No association (auditory STM) No association (no specific WM)
Oswego Study, USA 1991-1994	Darvill et al. 2000	230	Cord blood Median total PCB = 0.32 ng/g	0,5 1	Fagan's Test Fagan's Test Fagan's Test	↓ visual recognition (recognition LTM) ↓ visual recognition (recognition LTM) No association on visual recognition (recognition LTM)
European Background PCB Study, Germany 1993-1995	Winneke et al. 1998	171	Cord blood Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 0.55ng/ml	0,58 (7 months)		
Faroe, Denmark 1986-1987	Grandjean et al. 2001 Grandjean et al. 2012	420	Cord blood Median Σ PCBs (118,138,153,170,180) = 1.88 µg/L wet	7	WISC-R (Digit Span) CVLT	No association (no specific WM) No association (immediate, delayed and recognition LTM)
DMCS, Dutch 1990-1992	Vreugdenhil et al. 2002 Vreugdenhil et al. 2004	376	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0.38 µg/L	6 9 9	MCSA (Memory scale) Rey Complex Figure Test Recall Rey's AVLT	No association (no specific WM) No association (delayed LTM) No association (immediate, delayed and recognition LTM)
Oswego Study, USA 1991-1994	Stewart et al. 2008	156	Placental PCB Mean ΣPCBs (total) = 1.50 ng/g wet	9	WISC-III (Freedom from Distractibility) Rey's AVLT	↓ score (no specific WM)
COMPARE, Dutch 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal blood Median PCB153 = 63ng/g lipids	5		No association (immediate, delayed and recognition LTM)
INMA, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012	422	Cord blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 0.71 ng/ml wet	4	MCSA (Memory scale)	PCB-153 ↓ score (no specific WM) PCB-153 ↓ working memory (CE WM) No effect on verbal memory (verbal STM) No association (no specific WM, no sex difference)
NBC, USA 1993-1998	Sagiv et al. 2012	584	Cord blood Median Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0.19 ng/g	8	WISC-III (Freedom from Distractibility)	
NBCS, USA 1993-1998	Orenstein et al. 2014	393	Cord blood Mean ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = j 0,3 ng/g	8	WRAML (Verbal and Visual Memory)	No association (verbal STM) No association (visuo-spatial STM)
RMCC, Greece 2007-2008	Kyriakiaki et al. 2016	689	Maternal blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 156, 170, 180) = 320,8 pg/ml	4	MCSA (Memory scale)	No effect on memory score (no specific WM) ΣPCBs ↓ working memory (CE WM) No effect on memory span (verbal STM)

DACE, Dutch 1998-2002	Berghuis et al. 2018	101	Maternal blood Median ΣPCBs (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 319 ng/g lipids Cord blood Median Σ PCBs (118, 138, 153, 180) = 0.3 ng/g	14.4	Rey's AVLT	PCB-138 ↓ immediate and delayed LTM PCB-153 ↓ recognition LTM
NBC, USA 1993-1998	Oppenheimer et al. 2022	373		13.9 to 17.9	WRAML2	Σ PCBs ↑ verbal WM but not symbolic WM (CE WM) Mixture (DDE, HCB, PCB, Pb, Mn) ↓ verbal WM but not symbolic WM (CE WM) (BKMR model)
EPOPEE, Belgium 2014-2016	Barrea et al. 2024 Barrea et al. 2025	62	Cord blood Median PCB 153 = 0.07 ng/ml	6	WPPSI-IV (WMI) BRIEF (WMI subtest)	No gender-effect Mixture of PFASs, PCBs and DDE (ACP) ↑ in girls only (mixed) (visuo-spatial STM) Mixture of PFASs and PCBs ↓ in boys only (WQS and ACP) (no specific WM)
Language						
Michigan Study, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1990 Jacobson et al. 1996 Jacobson et al. 2002	236	Cord blood Mean total PCB = 2.5ng/ml	4	PPVT-R MSCA (Verbal scale)	No correlation (receptive) ↓ scores (mixed) No significant result when boys and girls were studied separately ↓ scores (mixed) No significant result when boys and girls were studied separately ↓ scores (receptive)
North Carolina, USA 1978-1982	Gladen et al. 1991	645	cord blood Median total PCB = 4.27ppb	3, 4 and 5	WRMT-R (Word Comprehension) MSCA (Verbal scale)	No association (mixed)
Taiwan Cohort 1978-1985	Lai et al. 1994	117	PCB contamination during the "oil disease"	6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12	WTSC-R (Verbal IQ)	Persistent deficits of VIQ up to 11 years (mixed)
DMCS, Dutch 1990-1992	Patandin et al. 1999	193	Cord blood Mean ΣPCB (118, 138, 153, 180) = 0.38 µg/L	3.5	RDLDS (Verbal Comprehension scale)	↓ scores (receptive) (↓ in non-breast-fed children)
Faroe cohort, Denmark 1986-1987	Grandjean et al. 2001	392	Cord blood	7	WTSC-R (Similarities) BNT	No correlation (mixed)
Oswego Study, USA 1991-1994	Grandjean et al. 2012 Stewart et al. 2003	194	Median total PCB = 1.88ng/g wet Cord blood Median ΣPCBs (total) = 0.52 ng/g wet	3.17 (38 months) 4.5	MSCA (Word Knowledge subtest) MSCA (Word Knowledge subtest)	↓ score (expressive language) ↓ score (mixed) No effect (mixed)
CPP, USA 1959-1965	Stewart et al. 2008 Gray et al. 2005	156 894	Placental PCB Mean ΣPCBs (total) = 1.50 ng/g wet Maternal blood Median ΣPCBs (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203) = 2.85 µg/l wet	9 7	WTSC-III (Verbal IQ) WTSC (Verbal IQ)	↓ Verbal IQ (mixed) No correlation (mixed)
COMPARE, Dutch 2001-2002	Roze et al. 2009	62	Maternal serum Median PCB 153 = 63 ng/g lipid	5	WPPSI-R (Verbal IQ)	No correlation (mixed)
INMA, Spain 2003-2008	Forns et al. 2012	422	Cord blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 0.71 ng/ml wet	4	MSCA (Verbal scale)	PCB153 ↓ score (mixed)
Japan 2012	Doi et al. 2013	29	Cord blood Mean ΣPCB (74, 99, 118, 126, 138, 146, 153, 156, 163, 170, 177, 178, 180, 183, 187, 194, 199) = 67.1 pg/g wet Subsample of maternal serum Median PCB-153 = 38 ng/g lipid	0.33 (4 months)	KIDS Questionnaire	PCB-156 and -199 ↓ score (expressive)
MOBA, Norway 1999-2008	Caspersen et al. 2016 Caspersen et al. 2016 bis	44092		3	ASQ adapted score Grammar rating	↓ receptive and expressive language in girls only ↓ expressive, no difference between sexes

RMCC, Greece 2007-2008	Kyrklaki et al. 2016	689	Maternal blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 156, 170, 180) = 320.8 ng/ml	4	CDI MSCA (Verbal scale)	No effect (expressive) No effect (mixed)
DACE, Netherlands 1998-2002	Berghuis et al. 2018	101	Maternal serum Median ΣPCBs (105, 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187) = 319 ng/g lipid	14.4	WISC-III (Verbal IQ)	PCB-105 ↓ Verbal IQ (mixed) PCB-180 ↑ Verbal IQ (mixed) No significant result when boys and girls were studied separately
Faroe, Denmark 1997-2000	Oulhote et al. 2019	640	Maternal blood Mean ΣPCB = 1.26 ng/g total lipid	7	BNT	No association (expressive) Mixture (Hg, PCBs, PFCs) ↓ score (SuperLearner)
FLEHS, Belgium 2002-2006	Vermeir et al. 2021	206	Cord blood Mean ΣPCB (138, 153, 180) = 8.9 ng/g total lipid	3	RTOS (Verbal comprehension scale)	PCB-118, -170, and ΣPCB ↓ score (receptive)
Slovakia,	Simeone et al. 2022	472	Maternal serum Median ΣPCBs (138, 153, 170, 180) = 414 ng/g lipid	3,75 (45 months)	WPPSI-III (Picture Naming and Receptive Vocabulary)	No effect (mixed)
EPOPEE, Belgium 2014-2016	Barrea et al. 2024	62	Cord blood Median PCB153 = 0.07ng/ml	6	WPPSI-IV (Verbal Comprehension Index)	No effect of mixture (WQS and ACP) (mixed) No significant result when boys and girls were studied separately
Learnings						
North Carolina, USA 1978-1982	Gladden et al. 1991	24	Cord blood Median total PCB = 4.27ppb	8-10	Grades for English and Mathematics	No association
Michigan Study, USA 1980-1981	Jacobson et al. 1996 Jacobson et al. 2002	209	Cord blood Mean total PCB = 2.5ng/ml	11	WRAT - Spelling WRAT - Arithmetic	No correlation No correlation
Faroe cohort, Denmark 1986-1987	Grandjean et al. 2001 Grandjean et al. 2012	392	Cord blood Median total PCB = 1.88ng/g wet	7	California Verbal Learning Test WRMT-R	↓ passage and reading comprehension No correlation (verbal memory)
CPP, USA 1959-1965	Gray et al. 2005	894	Maternal blood Median ΣPCBs (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203) = 2.85 µg/L	7	WRAT - Spelling WRAT - Arithmetic	No correlation No correlation
DCS, Denmark	Strom et al. 2014	818	Maternal blood Median ΣPCBs (118, 138, 153, 156, 170, 180) = 3.4 pmol/mL	15	WRAT - Reading Scholastic achievement	No correlation No difference between sexes
NBCS, USA 1993-1998	Orenstein et al. 2014	393	Cord blood Mean ΣPCBs (118, 138, 153, 180) = 0.3 ng/g	8	WRAML (Learning index)	No correlation
HOME study, USA 2003-2006	Zhang et al. 2017 Vuong et al. 2020	239	Maternal serum Median ΣPCBs (118, 138/158, 153, 180) = 31.30 ng/g lipid	5 8	WJTA WRAT	No correlation (Brief Reading score) No correlation (Reading composite score) Mixture PCBs and PFCs ↑ reading scores

Appendix IVB: Summary of literature regarding the impact of ante- or perinatal PFCs on language, learnings and memory functions – Abbreviations: Taiwan Birth Panel Study (TBPS), Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), Mother Father and Child Cohort Study (MoBa), Danish Cohort Study (DCS), Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME), World Trade Center (WTC), Infancia y Medio Ambiente (INMA), Health Outcome and Measure of the Environment (HOME), Shanghai Birth Cohort Study (SBCS), Father and Child Study (MoBa) – MacArthur Bates Communicative Development Inventories for Infants and Toddlers (MCDD), Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT), Child Development Inventory (CDI), Woodcock Johnson Tests of Achievement (WJTA), Wide Range Achievement Test (WRAT), Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML), Mullen Scales of Early Learning (MSEL), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Wechsler Individual Achievement Test-II (WIAT-II), Boston Naming Test (BNT), Stanford Binet Intelligence scale (SBI)

Cohort, location and year of enrollment	References	Sample size	PFC exposition	Age of assessment (years)	Outcome measures	Primary findings
Memory						
C8 Health Project USA 2005-2006	Stein et al. 2013	320	Estimated in utero PFOA The median of PFOA were 43.7 ng/ml	6-12 years	NEPSY-II (Narrative Memory) BRIEF	No association (immediate, delayed and recognition LTM) PFOS ↓ global executive functioning, stronger association in boys (no specific WM)
HOME Study, USA 2003-2006	Vuong et al. 2021	242	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS, PFDeA = 5.4, 13.2, 0.9, 1.5 and 0.2 ng/ml respectively	5 and 8		
Project Viva, USA 1999-2002	Harris et al. 2018	1294	Maternal blood Median of PFOA, PFOS, PFNA, EtFOSAA, MeFOSAA and PFHxS = 3.8, 8.5, 0.3, 1.2, 1.9 and 2.4 ng/mL respectively	3.2	WRAML (Memory Index)	PFNA ↑ Picture Memory Score (visuo-spatial STM) PFOA, PFOS, PFNA and PFHxS ↑ Design Memory Score (visuo-spatial STM) No difference between sexes PFNA, PFDA and PFUnDA ↑ Memory for sentences (verbal STM) PFOA, PFHxS and PFOS ↓ nonverbal WM (visuo-spatial STM)
MoBa, Norway 1999-2008	Skogheim et al. 2020	944	Maternal serum Mean PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFHpS = 2.61, 12.32, 0.45, 0.19, 0.25, 0.79 and 0.16 ng/ml respectively	3.5	SBI	Component 2 (PFNA, PFDA, PFUnDA) ↑ Memory for sentences (verbal STM), stronger association in boys Component 1 (PFOA, PFHxS, PFHpS, PFOS) ↓ Block span and Delayed response (visuo-spatial STM), no gender effect PFNA ↓ score (CE WM) PFOA and PFHxS ↑ score (CE WM) in girls and ↓ in boys PFHxS ↓ score (CE WM) No gender effect No effect of PFASs and mixture (WQS), no gender effect (no specific WM)
INMA Project, Spain 2004-2008	Carriozosa et al. 2021	1240	Maternal serum The medians of PFOA, PFOS, PFHxS and PFNA were 2.4, 6.1, 0.6 and 0.7 ng/ml respectively	4-5	MSCA (Quantitative subscale)	Mixture of PFASs, PCBs and DDE (ACP) ↑ in girls only (visuo-spatial STM) Mixture of PFASs and PCBs ↓ in boys only (WQS and ACP) (no specific WM)
MIREC, Canada 2008-2011	Goodman et al. 2023	2001	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFHxS = 1.70, 4.40 and 1.00 respectively	7	N-back Task	
EPOPEE, Belgium 2014-2016	Barrea et al. 2024 Barrea et al. 2025	62	Cord blood The median of PFOA, PFOS, PFNA and PFHxS were 0.75, 0.17, 0.85 and 0.18 ng/ml respectively	3	BRIEF (WM subtest)	
Language						
TBPS, Taiwan 2004-2005	Chen et al. 2013	239	Cord blood Mean of PFOA and PFOS = 2.5 and 7.0 ng/ml respectively	2	CDIIT (Language domain)	No correlation (mixed)
C8 Health Project USA 2005-2006	Stein et al. 2013	320	Estimated in utero PFOA The median of PFOA were 43.7 ng/ml	6-12 years	WISC-IV (Verbal IQ) NEPSY-II (Language domain)	No effect (mixed) No effect (mixed)

MIREC, Canada 2008-2011	Goodman et al. 2023	2001	Maternal serum The means of PFOA, PFOS and PFHxS were 1.70, 4.40, 1.09 µg/L respectively	3-4	WPPSI-III (Verbal IQ)	No correlation (mixed) No difference between sexes No effect of mixture (WQS)
EPOPEE, Belgium 2014-2016	Barrea et al. 2024	62	Cord blood The median of PFOA, PFOS, PFNA and PFHxS were 0.75, 0.17, 0.85 and 0.18 ng/ml respectively	6	WPPSI-IV (Verbal Comprehension Index)	Mixture of PFASs (WQS) ↓ in girls only (mixed)
Learnings						
C8 Health Project USA 2005-2006	Stein et al. 2013	320	Estimated in utero PFOA The median of PFOA were 43.7 ng/ml	6-12 years	WTAT-II	No association with reading and arithmetic skills No difference between sexes
DCS, Denmark	Strom et al. 2014	818	Maternal blood Median of PFOS and PFOA = 21.4 and 3.7 ng/mL respectively	15	Scholastic achievement	No correlation No difference between sexes
HOME study, USA 2003-2006	Zhang et al. 2018 Vuong et al. 2020	167	Maternal serum Median PFOA, PFOS, PFNA and PFHxS = 5.4, 13.0, 0.9, 1.5 ng/mL respectively	5 8	WJTA WRAT	PFOA ↑ reading scores (Passage Comprehension) PFNA ↑ reading scores (Reading Composite) PFOA ↑ reading scores (Sentence Comprehension) PFOS ↑ reading scores (Reading Composite, Word Reading and Sentence Comprehension) Mixture PCBs and PFCs ↑ reading scores

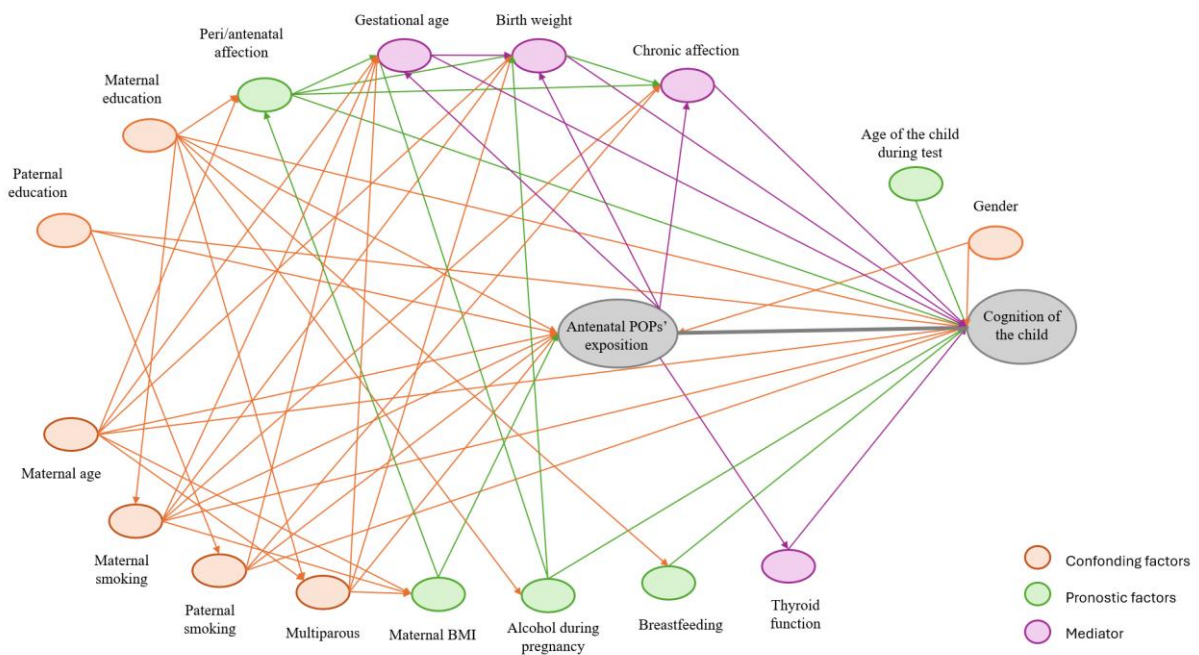
Appendix IVC: Detailed assessment grid for the evaluation of memory, language and mathematics, including the list of tests used and the weighting of scores.

Memory			
Memory domains		Tests	Scores
Working memory	Verbal short-term memory	Number (CMS) Direct order	/10
	Visuo-spatial short-term memory	Working Memory Index (WPPSI-IV)	/16
	Central Executive (Verbal WM)	Number (CMS) - Indirect order	/10
Long-term memory		Stories (CMS) - Immediate recall - Delayed recall - Recognition	/70/70/30

Language			
Language domains	Tests	Scores	Weighted scores
Phonology	Phonology and Memory (N-EEL) <u>Repetition of infrequent words</u>	/9	/50
	- Total span - Total phonology	/9	
	Phonological Awareness (N-EEL) <u>Phonological Sensitivity</u>	/20	/50
	- Rhyme Test	/12	
	- Initial Phoneme Identification - Syllabic Inversion	/10	
	Phonology score		/100
Semantics	Expression-Vocabulary (N-EEL) <u>Vocabulary</u>	/72	/50
	- 1 without stub - 1 with stub	/72	
	Designation (EVALO)	/57	/50
	Semantics score		/100
Morphosyntax	Comprehension (ELO) <u>Comprehension</u>		/50
	- Immediate Comprehension - General Comprehension	/20/20	
	Repetition of Statements (ELO)	/15	/50
	Morphosyntax score		/100
Expressive Language	Phonology and Memory (N-EEL)	/50	/100
	Expression-Vocabulary (N-EEL)	/50	
	Repetition of Statements (ELO)	/50	
Receptive Language	Phonological Awareness (N-EEL)	/50	/100
	Designation (EVALO)	/50	
	Comprehension (ELO)	/50	
Global Language	Receptive Language	/100	/100
	Expressive Language	/100	

Mathematics			
Mathematical domain	Tests	Scores	Weighted scores
Counting Sequence Recitation	Counting (TEDI-MATH) - Count as far as possible - Count with an upper bound - Count with a lower bound - Count with a lower and upper bound	/2/2/2/2	/20
Enumeration	Enumeration (TEDI-MATH) <u>Counting Linear Patterns (6 items)</u> - Set of Rabbits - Set of Lions <u>Counting Random Patterns (4 items)</u> - Set of Turtles - Set of Sharks <u>Abstraction of the quality of counted objects</u> <u>Cardinality Tests</u> - Construction of Two Equivalent Collections - Using the Counting Function	/3/3/2/2/1/1/1	/20
Arabic Number processing	Understanding the numerical system (TEDI-MATH) <u>Arabic number processing</u> - Written Numerical Decision - Arabic Numeral Comparison	8/12	/20
Arithmetic	Operation (TEDI-MATH) Operations with image support	/6	/20
Arithmetic fluency	Oral arithmetic fluencies in pictures (Noël, 2009) Total (time, bonus and score)	/10	/20
Global mathematics			/100

Appendix IVD: Directed Acyclic Graph for analyses of cord serum EDCs and childhood neurodevelopment



Appendix IVE: Association between potential confounding factors and cognitive testing scores: the p-value of Student tests (for binary variables) and univariate regressions (for continuous variables) are presented; significant scores ($p < 0.20$) are in red.

Confounding factors		Memory (p-value)				
		Number	WMI	Immediate	Delayed	Recognition
Binary factors	Sex, male	-0.82 (0.42)	-0.50 (0.62)	1.26 (0.21)	0.99 (0.33)	-0.45 (0.66)
	Multiparous	0.20 (0.84)	0.18 (0.86)	0.80 (0.43)	0.00 (1.00)	2.10 (0.042)
	Alcohol during pregnancy	-0.12 (0.91)	1.13 (0.31)	0.87 (0.44)	1.44 (0.23)	2.53 (0.07)
	Smoking mother	-0.72 (0.49)	0.20 (0.84)	2.25 (0.044)	1.89 (0.08)	1.94 (0.07)
	Smoking father	0.31 (0.76)	0.29 (0.78)	-0.06 (0.96)	-0.64 (0.53)	-0.48 (0.64)
	Higher school for mother	-1.01 (0.32)	-1.53 (0.14)	-1.57 (0.13)	-2.61 (0.016)	-2.67 (0.014)
	Higher school for father	-0.02 (0.98)	0.38 (0.71)	-0.74 (0.46)	-2.09 (0.044)	-1.32 (0.19)
Continuous factors	Age during tests (years)	2.36 (0.025)	-1.31 (0.87)	14.94 (0.014)	11.47 (0.10)	4.16 (0.005)
	Age mother (years)	0.15 (0.031)	0.26 (0.62)	-0.09 (0.82)	0.41 (0.37)	-0.02 (0.84)
	Gestational age (days)	0.01 (0.71)	0.17 (0.55)	-0.25 (0.26)	-0.41 (0.10)	-0.03 (0.63)
	Birth weight (kg)	0.00 (0.35)	0.00 (0.55)	0.00 (0.67)	0.00 (0.58)	0.00 (0.36)
	TSH (mUI/L)	-0.01 (0.95)	1.29 (0.08)	-0.71 (0.21)	-0.57 (0.37)	0.08 (0.57)
	Breast feeding (months, log)	0.30 (0.32)	-1.25 (0.59)	0.77 (0.66)	-0.48 (0.81)	0.34 (0.42)

Confounding factors		Language (p-value)					
		Phono	Voc	Morpho	Global Lang	Express	Recept
Binary factors	Sex, male	-0.77 (0.45)	0.47 (0.64)	-0.87 (0.39)	-0.72 (0.47)	-0.88 (0.38)	-0.37 (0.71)
	Multiparous	1.06 (0.29)	2.66 (0.011)	0.62 (0.54)	1.53 (0.13)	1.09 (0.28)	1.64 (0.11)
	Alcohol during pregnancy	0.52 (0.64)	1.22 (0.31)	0.27 (0.81)	0.69 (0.54)	0.40 (0.71)	0.86 (0.45)
	Smoking mother	-0.41 (0.69)	1.64 (0.13)	0.67 (0.52)	0.37 (0.72)	0.01 (0.99)	0.58 (0.58)
	Smoking father	-0.76 (0.46)	0.85 (0.41)	-0.39 (0.70)	-0.38 (0.71)	-0.66 (0.52)	0.06 (0.96)
	Higher school for mother	-3.01 (0.007)	-2.44 (0.023)	-0.85 (0.41)	-2.87 (0.010)	-1.82 (0.08)	-3.31 (0.004)
	Higher school for father	-0.10 (0.92)	-2.03 (0.05)	0.98 (0.33)	-0.20 (0.84)	0.09 (0.93)	-0.44 (0.66)
Continuous factors	Age during tests (years)	13.90 (0.08)	6.00 (0.24)	4.89 (0.22)	8.26 (0.034)	10.36 (0.022)	6.16 (0.15)
	Age mother (years)	0.52 (0.32)	0.22 (0.20)	-0.02 (0.93)	0.24 (0.35)	0.35 (0.24)	0.13 (0.64)
	Gestational age (days)	0.48 (0.10)	0.07 (0.50)	0.04 (0.77)	0.19 (0.17)	0.26 (0.11)	0.13 (0.40)
	Birth weight (kg)	0.00 (0.38)	0.00 (0.50)	0.00 (0.74)	0.00 (0.39)	0.00 (0.55)	0.00 (0.34)
	TSH (mUI/L)	0.16 (0.83)	-0.04 (0.87)	-0.08 (0.83)	0.01 (0.98)	-0.08 (0.85)	0.10 (0.80)
	Breast feeding (months, log)	1.42 (0.54)	1.07 (0.16)	1.25 (0.27)	1.24 (0.27)	0.84 (0.52)	1.64 (0.17)

Confounding factors		Mathematics (p-value)					
		Counting	Enumeration	Arabic number processing	Arithmetic	Arithmetic Fluency	Global Math
Binary factors	Sex, male	0.45 (0.66)	0.28 (0.78)	0.58 (0.56)	-1.05 (0.30)	-0.31 (0.76)	0.19 (0.85)
	Multiparous	0.01 (0.99)	0.97 (0.34)	2.69 (0.010)	1.97 (0.06)	1.18 (0.25)	1.50 (0.14)
	Alcohol during pregnancy	0.23 (0.83)	1.22 (0.31)	0.34 (0.75)	0.53 (0.63)	0.77 (0.49)	0.61 (0.58)
	Smoking mother	1.17 (0.27)	0.52 (0.61)	1.43 (0.18)	1.27 (0.23)	1.82 (0.09)	1.46 (0.17)
	Smoking father	-0.24 (0.82)	-0.23 (0.82)	0.29 (0.78)	-0.38 (0.71)	0.54 (0.60)	0.05 (0.96)
	Higher school for mother	-1.36 (0.19)	-1.27 (0.22)	-3.08 (0.007)	-2.08 (0.05)	-1.87 (0.07)	-2.37 (0.028)
	Higher school for father	-1.03 (0.31)	-0.70 (0.49)	-0.52 (0.61)	-1.59 (0.12)	-0.66 (0.52)	-0.99 (0.33)
Continuous factors	Age during tests (years)	1.64 (0.17)	3.23 (0.005)	1.05 (0.11)	1.56 (0.21)	0.76 (0.46)	14.47 (0.06)
	Age mother (years)	0.13 (0.64)	0.13 (0.10)	0.04 (0.32)	0.06 (0.45)	0.07 (0.28)	0.75 (0.13)
	Gestational age (days)	0.13 (0.40)	-0.07 (0.09)	0.01 (0.59)	-0.02 (0.72)	-0.01 (0.79)	-0.18 (0.51)
	Birth weight (kg)	0.00 (0.34)	0.00 (0.74)	0.00 (0.98)	0.00 (0.36)	0.00 (0.26)	0.00 (0.40)
	TSH (mUI/L)	0.10 (0.80)	0.03 (0.75)	0.03 (0.66)	-0.04 (0.70)	-0.01 (0.95)	-0.06 (0.93)
	Breast feeding (months, log)	1.64 (0.17)	0.62 (0.06)	0.27 (0.14)	0.33 (0.35)	0.31 (0.28)	3.45 (0.11)

Appendix IVF : WQS index β coefficient (A) and chemical weights in relevant situation (B) of the repeated analysis ($r_h = 100$); compared to standard WQS, the mean of repeated WQS results were quite similar and stable.

A

Memory	Short-term memory			Long-term memory		
	Verbal STM (forward span) β (SE)	Visuo-spatial STM β (SE)	CE component (backward span) β (SE)	Immediate recall β (SE)	Delayed recall β (SE)	Recognition β (SE)
WQS	-0.47 (0.25)	1.60 (4.25)	-0.68 (0.30)	-2.68 (2.13)	-7.04 (2.40)	-0.70 (0.57)
Girls	0.15 (0.39)	2.00 (7.95)	0.15 (0.48)	-9.80 (5.37)	-18.54 (4.61)	-2.25 (0.76)
Boys	-0.82 (0.34)	-13.01 (4.75)	-1.25 (0.08)	-1.79 (3.31)	-5.79 (2.95)	-1.51 (0.95)
Language	Phonology β (SE)	Semantics β (SE)	Morphosyntax β (SE)	Expressive β (SE)	Receptive β (SE)	Global Language β (SE)
WQS	-10.15 (2.44)	-2.17 (1.03)	-1.98 (1.84)	-4.57 (1.33)	-3.81 (2.07)	-3.75 (1.36)
Girls	-9.84 (6.35)	-2.85 (1.32)	-4.47 (3.46)	-4.00 (3.01)	-7.01 (3.30)	-5.77 (2.21)
Boys	-14.21 (1.80)	-4.09 (2.06)	-4.31 (2.28)	-6.09 (1.39)	-3.72 (2.45)	-5.00 (1.62)
Mathematics	Counting sequence Recitation β (SE)	Enumeration (counting objects) β (SE)	Arabic number processing β (SE)	Arithmetic β (SE)	Arithmetic fluency β (SE)	Global mathematics β (SE)
WQS	0.05 (0.49)	-1.05 (0.55)	-0.17 (0.25)	-0.81 (0.49)	-0.35 (0.49)	-3.33 (3.12)
Girls	-0.56 (0.87)	-0.50 (0.61)	-0.52 (0.41)	-0.25 (1.10)	0.61 (0.92)	-3.59 (4.99)
Boys	-1.95 (0.43)	-1.23 (0.91)	-0.40 (0.44)	-1.41 (0.82)	-0.87 (0.57)	-8.01 (5.04)

B

Working memory				Long-term memory		
Verbal STM (forward span) Boys	Visuo-spatial STM Boys	CE component (backward span) Boys	CE component (backward span) Total population	Delayed recall Total population	Delayed recall Girls	Recognition Girls
Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight
PFOA 0.275	PFHxS 0.278	PFHxS 0.287	PFNA 0.380	PCB-153 0.383	PCB-153 0.392	PCB-153 0.365
PFOS 0.242	PFOA 0.235	PFOA 0.225	PFOA 0.241	PFOS 0.224	PFOS 0.229	PFOS 0.220
PFHxS 0.190	PFOS 0.197	PFOS 0.209	PCB-180 0.207	PCB-180 0.197	PCB-180 0.194	PCB-180 0.190
PCB-180 0.181	PCB-180 0.187	PCB-180 0.174	PFHxS 0.073	PFHxS 0.074	PFOA 0.072	PFOA 0.086
PCB-153 0.062	PCB-153 0.059	PCB-153 0.057	PFOS 0.066	PFOA 0.069	PFHxS 0.064	PFHxS 0.082
PFNA 0.040	PFNA 0.034	PFNA 0.038	PCB-153 0.049	PFNA 0.053	PFNA 0.049	PFNA 0.057
Language						
Phonology Total population	Phonology Boys	Semantics Total population	Semantics Girls	Expressive Total population	Expressive Boys	
Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	
PCB-180 0.302	PCB-180 0.335	PCB-153 0.312	PFOA 0.300	PCB-180 0.307	PCB-180 0.351	
PCB-153 0.292	PCB-153 0.260	PFOS 0.205	PFOS 0.231	PCB-153 0.288	PCB-153 0.242	
PFOS 0.130	PFOA 0.142	PCB-180 0.181	PCB-153 0.190	PFOS 0.129	PFOA 0.156	
PFOA 0.115	PFOS 0.102	PFOA 0.173	PCB-180 0.178	PFOA 0.121	PFOS 0.090	
PFHxS 0.098	PFNA 0.087	PCB-153 0.070	PFHxS 0.057	PFHxS 0.095	PFHxS 0.096	
PFNA 0.063	PFHxS 0.074	PFNA 0.049	PFNA 0.034	PFNA 0.060	PFNA 0.065	
Language				Mathematics		
Receptive Girls	Global Language Total population	Global Language Girls	Global Language Boys	Counting sequence Recitation Boys		
Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight	Chemical Weight		
PFOA 0.285	PCB-153 0.341	PFOA 0.318	PCB-180 0.305	PFOA 0.320		
PCB-153 0.238	PFOS 0.219	PCB-153 0.229	PCB-153 0.290	PCB-180 0.235		
PFOS 0.195	PCB-180 0.190	PFOS 0.182	PFOA 0.127	PFHxS 0.206		
PCB-180 0.180	PFOA 0.175	PCB-180 0.170	PFOS 0.123	PFOS 0.090		
PFNA 0.055	PCB-153 0.038	PFHxS 0.059	PFNA 0.084	PCB-153 0.087		
PFHxS 0.037	PFNA 0.024	PFNA 0.032	PFHxS 0.071	PFNA 0.062		

