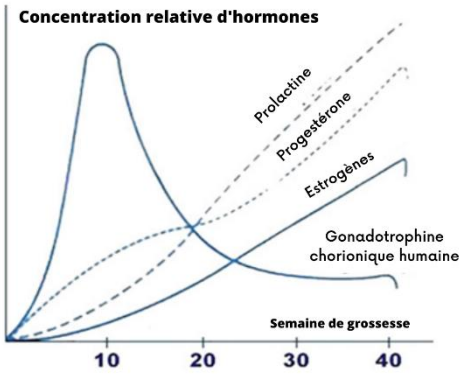
Association pour la santé environnementale du Québec
Environmental Health Association of Québec

ECO-JOURNAL
Mars 2023

Bhavini Patel

L'exposition prénatale aux toxines et les délais de développement du cerveau



Le développement prénatal est marqué par de multiples étapes distinctes et organisées du développement du cerveau et du corps qui exercent une influence sur la santé de l'enfant au-delà de l'utérus. La classification scientifique actuelle divise le développement prénatal en trois phases: germinale, embryonnaire et fœtale. La phase germinale est la plus courte puisqu'elle dure environ 14 jours et désigne la période pendant laquelle l'ovule fécondé s'implante dans la paroi utérine. Une implantation fructueuse suggère généralement le début d'une grossesse et s'accompagne de la libération de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG), c'est-à-dire l'hormone qui est détectée par les tests de grossesse (Gianfaldoni et al., 2020).

La phase embryonnaire de la grossesse dure huit semaines et est relativement la partie la plus sensible et la plus critique du développement, car c'est à ce moment que les structures corporelles importantes commencent à se former. La croissance embryonnaire commence par la prolifération de cellules souches qui sont génétiquement programmées pour se transformer en parties spécifiques du corps. Entre la quatrième et la huitième semaine, de multiples systèmes corporels sont sculptés, notamment le cœur, le foie, le pancréas, la vésicule biliaire, la rate, les yeux, les membres (bras et jambes), le système vasculaire, les poumons et les oreilles.

La dernière phase de la croissance prénatale est le stade fœtal, qui représente la partie ultime de la grossesse et dure jusqu'à la naissance. Au cours de cette phase, le fœtus commence à prendre du poids tandis que ses organes poursuivent leur

développement pour devenir plus raffinés et plus fonctionnels pour l'environnement extérieur qui suivra la naissance.

Exposition à des produits chimiques toxiques pendant la grossesse

Comme on peut l'observer sur le graphique ci-dessus, des hormones spécifiques sont libérées tout au long de la grossesse à des niveaux variables au fur et à mesure que la période de gestation progresse. L'une des premières hormones libérées est la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Des études récentes ont montré que les perturbateurs endocriniens (PE) - à savoir le bisphénol A et le para-nonylphénol (p-NP) - ont des effets délétères sur la production d'hCG et pourraient ainsi influencer le maintien ou non de la grossesse et, le cas échéant, le développement du fœtus (Paulesu et al., 2018). Une autre étude portant sur des lignées cellulaires humaines a également démontré qu'un autre PE, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), utilisé comme insecticide en agriculture, inhibait l'activité de l'hCG et la sécrétion de progestérone (Munier et al., 2021).

Le taux de progestérone augmente progressivement tout au long de la grossesse, de manière quasi ininterrompue. Le rôle principal de cette hormone est de favoriser la grossesse et la croissance du fœtus, de développer le tissu mammaire maternel pour une lactation ultérieure et de renforcer les muscles pelviens pour l'accouchement (*Progesterone | You and Your Hormones from the Society for Endocrinology*, n.d.). La perturbation de la production de progestérone pendant la grossesse est souvent liée à des fausses couches (Ku et al., 2018), mais dans les cas où la grossesse se poursuit, elle peut entraîner une altération du développement du fœtus, ou ce que l'on appelle des « grossesses défectueuses » (Radwanska et al., 1978).

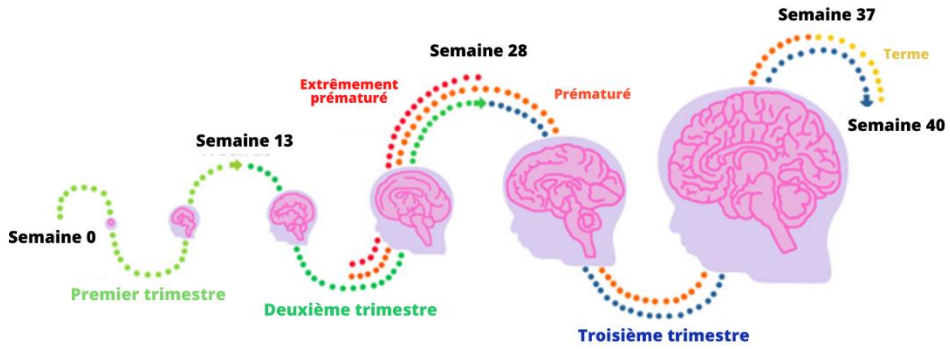
Les œstrogènes sont une autre hormone intéressante dont les niveaux augmentent également de façon linéaire pendant la grossesse. Un groupe de PE est appelé « composés semblables aux œstrogènes » car ils sont connus pour ressembler et imiter les effets des œstrogènes produits naturellement. Comme ces composés sont étrangers au corps humain, ils sont appelés « xénoestrogènes », et on les trouve couramment dans les plastiques, les produits personnels et de nettoyage, les aliments (via les pesticides) et l'eau du robinet (Wise et al., 2011). Bien qu'ils soient similaires aux œstrogènes naturels, les xénoestrogènes produisent des effets négatifs sur le

développement embryonnaire et fœtal car ils interfèrent avec l'activité œstrogénique naturelle (Watson et al., 2011). Une étude menée auprès de femmes danoises enceintes a révélé que l'exposition aux acides alkyles perfluorés (AAPF) - un xénoestrogène - était liée à un poids et une taille de naissance inférieurs, un événement qui infère fréquemment la présence de retards de développement (Bjerregaard et al., s.d.). Des études animales ont également confirmé l'influence négative des xénoestrogènes sur la grossesse, avec des preuves qui ont une signification pour les grossesses humaines et la croissance du fœtus (LaPlante et al., 2017 ; Witorsch, 2002).

Qu'arrive-t-il au développement du cerveau de l'enfant?

Jusqu'à présent, nous avons examiné comment les hormones de grossesse sont affectées par les toxines et comment ces changements affectent le maintien de la grossesse et le développement du fœtus. Dans cette section, nous allons approfondir les effets des expositions toxiques sur un système spécifique: le système nerveux, qui comprend les nerfs du corps, la moelle épinière et le cerveau.

Le système nerveux se développe d'abord vers la cinquième semaine de grossesse, mais son véritable développement commence vers la sixième ou la septième semaine, lorsque le cerveau se divise en trois parties rudimentaires: le cerveau antérieur, le cerveau moyen et le cerveau postérieur (Konkel, s.d.). Pendant le stade fœtal de la grossesse, le volume du cerveau triple à mesure que l'organe devient plus sophistiqué, mais c'est aussi à ce moment-là que le cerveau est le plus vulnérable aux facteurs nocifs tels que les PE.



(*Babies Born Early Can Have Brain Injury*, n.d.)

Le rôle de la progestérone. Il a été démontré que la progestérone a un effet neuroprotecteur sur le cerveau du fœtus; ainsi, une baisse des taux de progestérone (comme nous l'avons vu dans la section précédente) peut rendre le cerveau vulnérable aux dommages (Schumacher et al., 2020). On a également constaté que la progestérone est impliquée dans la formation des circuits neuronaux qui contrôlent l'humeur, la mémoire et l'apprentissage chez l'enfant (González-Orozco & Camacho-Arroyo, 2019).

Activité xénoestrogénique. L'effet des xénoestrogènes sur le développement cérébral du fœtus a été largement étudié sur divers modèles organoïdes[1] animaux et humains compte tenu des récentes découvertes sur leur toxicité. On a constaté que les xénoestrogènes perturbent principalement la spécialisation des circuits neuronaux (Fujiwara et al., 2018 ; Panzica et al., 2007), générant une multitude de problèmes pour les fonctions cérébrales associées. En outre, bon nombre de ces conséquences sont à long terme, ce qui signifie qu'elles affectent l'organisme au-delà de l'âge fœtal, et souvent jusqu'à l'âge adulte.

Preuve concrète des retards observés

À ce stade, il est clair que les toxines modulent négativement les circuits cérébraux, mais comment cela se précipite-t-il chez l'enfant? Les points suivants énumèrent quelques observations issues d'études humaines réalisées au cours des deux dernières décennies.

- L'exposition aux phtalates - un PE courant - pendant le développement prénatal est fortement corrélée à une altération du comportement social chez les enfants d'une population multiethnique (Miodovnik et al., 2011).
- Chez des enfants suédois (âge moyen = 7 ans) exposés à des perturbateurs endocriniens pendant la période prénatale, les chercheurs ont constaté des scores de QI inférieurs, en particulier chez les garçons (Tanner et al., 2020).
- Des études épidémiologiques ont révélé que l'exposition prénatale aux PE qui perturbent la fonction thyroïdienne chez la mère se traduit souvent par des

[1] Les organoïdes sont des versions simplifiées d'organes humains (par exemple, le cœur, le cerveau, etc.) produites in vitro à l'aide de cellules souches humaines. Ils sont utilisés dans de nombreux types d'expériences scientifiques, car ils constituent de bons modèles pour étudier les effets de divers variables/facteurs/produits chimiques sur les humains sans avoir à faire appel à des participants humains.

retards de développement du langage et psychomoteur lorsque l'enfant atteint l'âge scolaire (Ghassabian & Trasande, 2018).

Des résultats similaires ont été reproduits dans de nombreuses études avec les mêmes conclusions répétées: les expositions toxiques au cours du développement prénatal entraînent des retards dans le développement du cerveau et la croissance comportementale des enfants.

Lisez plus

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont omniprésents dans l'environnement quotidien, mais il existe des moyens de les éviter. Lisez notre article sur ce sujet ici.

Bibliographie

Babies Born Early Can Have Brain Injury. (n.d.). Frontiers for Young Minds. Retrieved April 14, 2022, from https://kids.frontiersin.org/articles/10.3389/frym.2018.00020

Bjerregaard, -Olesen Christian, Bach, C. C., Long, M., Wiels, øe M., Bech, B. H., Henriksen, T. B., Olsen, J., & Bonefeld, -Jørgensen Eva Cecilie. (n.d.). Associations of Fetal Growth Outcomes with Measures of the Combined Xenoestrogenic Activity of Maternal Serum Perfluorinated Alkyl Acids in Danish Pregnant Women. *Environmental Health Perspectives*, *127*(1), 017006. https://doi.org/10.1289/EHP1884

Fujiwara, Y., Miyazaki, W., Koibuchi, N., & Katoh, T. (2018). The Effects of Low-Dose Bisphenol A and Bisphenol F on Neural Differentiation of a Fetal Brain-Derived Neural Progenitor Cell Line. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00024

Ghassabian, A., & Trasande, L. (2018). Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00204

Gianfaldoni, S., Tchernev, G., Tirant, M., Wollina, U., Castillo, D., & França, K. (2020). *Skin and Skin Disease Throughout Life* (pp. 1–24). https://doi.org/10.1007/978-3-319-45134-3_15-1

González-Orozco, J. C., & Camacho-Arroyo, I. (2019). Progesterone Actions During Central Nervous System Development. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00503

Konkel, L. (n.d.). The Brain before Birth: Using fMRI to Explore the Secrets of Fetal Neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*, *126*(11), 112001. https://doi.org/10.1289/EHP2268

Ku, C. W., Allen Jr, J. C., Lek, S. M., Chia, M. L., Tan, N. S., & Tan, T. C. (2018). Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage

from 5 to 13 weeks gestation: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *18*(1), 360. https://doi.org/10.1186/s12884-018-2002-z

LaPlante, C. D., Catanese, M. C., Bansal, R., & Vandenberg, L. N. (2017). Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinology*, *158*(10), 3448–3461. https://doi.org/10.1210/en.2017-00437

Miodovnik, A., Engel, S. M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L. V., Silva, M. J., Calafat, A. M., & Wolff, M. S. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *NeuroToxicology*, *32*(2), 261–267. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.009

Munier, M., Ayoub, M., Suteau, V., Gourdin, L., Henrion, D., Reiter, E., & Rodien, P. (2021). In vitro effects of the endocrine disruptor p,p'DDT on human choriogonadotropin/luteinizing hormone receptor signalling. *Archives of Toxicology*, *95*(5), 1671–1681. https://doi.org/10.1007/s00204-021-03007-1

Panzica, G. C., Viglietti-Panzica, C., Mura, E., Quinn, M. J., Lavoie, E., Palanza, P., & Ottinger, M. A. (2007). Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally-relevant neural circuits. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *28*(4), 179–200. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.07.001

Paulesu, L., Rao, C. V., Ietta, F., Pietropolli, A., & Ticconi, C. (2018). HCG and Its Disruption by Environmental Contaminants during Human Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3), 914. https://doi.org/10.3390/ijms19030914

Progesterone | You and Your Hormones from the Society for Endocrinology. (n.d.). Retrieved April 14, 2022, from https://www.yourhormones.info/hormones/progesterone/

Radwanska, E., Frankenberg, J., & Allen, E. I. (1978). Plasma Progesterone Levels in Normal and Abnormal Early Human Pregnancy**Presented at the Thirty-Fourth Annual Meeting of The American Fertility Society, March 29 to April 1, 1978, New Orleans, La. *Fertility and Sterility*, *30*(4), 398–402. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)43571-5

Schumacher, M., Liere, P., & Ghoumari, A. (2020). Progesterone and fetal-neonatal neuroprotection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *69*, 50–61. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.09.001

Tanner, E. M., Hallerbäck, M. U., Wikström, S., Lindh, C., Kiviranta, H., Gennings, C., & Bornehag, C.-G. (2020). Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environment International*, *134*, 105185. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105185

Watson, C. S., Jeng, Y.-J., & Guptarak, J. (2011). Endocrine disruption via estrogen receptors that participate in nongenomic signaling pathways. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *127*(1), 44–50. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.01.015

Wise, A., O'Brien, K., & Woodruff, T. (2011). Are Oral Contraceptives a Significant Contributor to the Estrogenicity of Drinking Water? *Environmental Science & Technology*, *45*(1), 51–60. https://doi.org/10.1021/es1014482

Witorsch, R. J. (2002). Low-dose in utero effects of xenoestrogens in mice and their relevance to humans: An analytical review of the literature. *Food and Chemical Toxicology*, *40*(7), 905–912. https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00069-8