

---

**L'impact des perturbateurs endocriniens dans l'environnement prénatal sur le développement cognitif postnatal : plus précisément, l'impact de l'exposition prénatale à des biphényles polychlorés (PCBs), des pesticides organochlorés (POs) et des composés perfluorés (PFCs) sur le développement postnatal de la mémoire**

**Auteur :** Michel, Coline

**Promoteur(s) :** Rousselle, Laurence

**Faculté :** Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'Éducation

**Diplôme :** Master en sciences psychologiques, à finalité spécialisée en psychologie clinique

**Année académique :** 2020-2021

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/13396>

---

*Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

Université de Liège

FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE, LOGOPÉDIE ET SCIENCES DE L'ÉDUCATION

## L'impact des perturbateurs endocriniens dans l'environnement prénatal sur le développement cognitif postnatal

Plus précisément, l'impact de l'exposition prénatale à des biphényles polychlorés (PCBs), des pesticides organochlorés (POs) et des composés perfluorés (PFCs) sur le développement postnatal de la mémoire

Sous la direction de la Professeure Laurence ROUSELLE,

Sous la supervision de Mesdames Fanny BRÉVERS et Odile DENIS

Lecteurs : Docteur Christophe BARREA

Docteure Murielle WANSARD

Mémoire présenté par **Coline MICHEL**

En vue de l'obtention du grade académique de Master en Sciences Psychologiques à finalité spécialisée en Psychologie Clinique orientation Neuropsychologie

Année académique 2020 – 2021



Université de Liège

FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE, LOGOPÉDIE ET SCIENCES DE L'ÉDUCATION

## L'impact des perturbateurs endocriniens dans l'environnement prénatal sur le développement cognitif postnatal

Plus précisément, l'impact de l'exposition prénatale à des biphényles polychlorés (PCBs), des pesticides organochlorés (POs) et des composés perfluorés (PFCs) sur le développement postnatal de la mémoire

Sous la direction de la Professeure Laurence ROUSELLE,

Sous la supervision de Mesdames Fanny BRÉVERS et Odile DENIS

Lecteurs : Docteur Christophe BARREA

Docteure Murielle WANSARD

Mémoire présenté par **Coline MICHEL**

En vue de l'obtention du grade académique de Master en Sciences Psychologiques à finalité spécialisée en Psychologie Clinique orientation Neuropsychologie

Année académique 2020 – 2021



## Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

- Ma promotrice, Madame la Professeure Laurence Rousselle, qui m'a proposé ce sujet de mémoire passionnant et qui m'a guidé pour l'élaboration des procédures statistiques.
- Mes superviseuses, Mesdames Fanny Brévers et Odile Denis, qui m'ont guidée, épaulée et écoutée tout au long des différentes étapes de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos encouragements au cours de cette année.
- Monsieur le Docteur Christophe Barrea qui a proposé ce projet et s'est investi dans ce travail notamment lors des testings.
- Mes lecteurs, les Docteurs, Madame Murielle Wansard et Monsieur Christophe Barrea, pour le temps accorder à la lecture de ce texte.
- Toutes les familles qui ont accepté que leur enfant participe à cette recherche et pris le temps de participer aux séances de testing.
- Manon Noël, mon binôme devenue amie, pour son soutien tout au long du mémoire ainsi que pour nos nombreux échanges qui m'ont incitée à toujours développer mes réflexions plus profondément.
- Sara Rosca et Célia Hardy pour leur investissement dans la récolte des données.

Je suis aussi profondément reconnaissante envers tous les enseignants, chercheurs et intervenants qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours universitaire dans les apprentissages théoriques et pratiques du métier de psychologue clinicienne spécialisée en neuropsychologie. L'enseignement dispensé a su nourrir mes réflexions et a représenté une profonde satisfaction intellectuelle.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien inconditionnel, leur patience et leurs encouragements tout au long de ce mémoire et de ces cinq années d'études.

# Table des matières

Remerciements .....	I
Table des matières .....	II
Table des abréviations .....	VI
Liste des tableaux et figures .....	VIII
Liste des tableaux .....	VIII
Liste des figures .....	VIII
1. Introduction théorique .....	1
1.2. Introduction générale.....	1
1.3. Les perturbateurs endocriniens.....	3
1.3.1. Système endocrinien .....	3
1.3.2. Les différentes définitions des perturbateurs endocriniens (chronologie) .....	4
1.3.3. Classifications de PEs .....	6
1.3.4. Les différents types de PEs .....	6
1.3.5. Mode d'action .....	8
1.3.6. Exposition et mesures.....	10
1.3.7. Effets des PEs sur la santé.....	10
1.3.8. Pesticides organochlorés (POs) .....	12
1.3.9. Composés perfluorés (PFCs).....	12
1.3.10. Biphényles polychlorés (PCBs).....	13
1.4. Développement cognitif .....	13
1.4.1. Définition .....	13
1.4.2. Développement cognitif et structures cérébrales.....	15
1.4.3. Domaines cognitifs.....	16
1.4.4. Les fonctions exécutives .....	16
1.4.5. Les fonctions attentionnelles .....	17
1.4.6. La cognition sociale .....	17

1.4.7.	Les fonctions langagières .....	18
1.4.8.	Le traitement numérique .....	18
1.4.9.	Les fonctions mnésiques .....	18
1.5.	Synthèse de la littérature du rapport entre les PEs et la cognition .....	22
1.5.1.	PEs et la mémoire.....	23
2.	Objectifs et hypothèses.....	30
2.2.	PCBs.....	30
2.3.	PFCs .....	31
2.4.	POs .....	31
1.	Méthodologie .....	33
3.1.	Participants.....	33
3.1.1.	Nombre, sexe, âge .....	33
3.1.2.	Modalité du recrutement .....	34
3.1.3.	Critère d'exclusion .....	36
3.2.	Procédure générale .....	36
3.2.1.	Matériel .....	39
3.2.2.	Description des épreuves.....	41
4.	Résultats .....	44
4.1.	Préparation des données .....	45
4.2.	Analyses quantitatives.....	47
4.2.1.	Corrélations entre les variables .....	48
4.2.2.	Régressions multiples.....	50
5.	Discussion .....	53
5.1.	Rappel des objectifs, hypothèses et méthodologie.....	53
5.2.	Rappel des résultats.....	55
5.3.	Comparaison des résultats et hypothèses .....	56
5.4.	Limites de la méthodologie .....	61

5.5.	Applications pratiques et perspectives .....	64
5.6.	Questionnement et réflexion .....	68
6.	Bibliographie .....	71
7.	Annexes .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.1.	Tableau des différentes classes de perturbateurs endocriniens et leurs principales sources réalisé par Patrick Fenichel, Françoise Brucker-Davis, Nicolas Chevalier (2016) <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
7.2.	Odile .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.2.1.	Table d'extraction des caractéristiques des études incluses concernant les PFCs <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
7.2.2.	Table d'extraction des caractéristiques des études incluses concernant les OCPs <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
7.3.	Diagramme de flux des participants de la cohorte 2015 .	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.4.	Carré latin .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.4.1.	Ordre 1 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.4.2.	Ordre 2 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.4.3.	Ordre 3 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.	Description des épreuves .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.1.	Fonctions psychomotrices – mABC 2 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.2.	Tâches de WPPSI-IV .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.3.	Fonctions attentionnelles et exécutives .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.4.	Fonctions sociales .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.5.	Fonctions langagières .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.5.6.	Fonctions numériques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.6.	Protocole de testing .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.	Courbe de logarithme .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.1.	4,4'-DDE .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.2.	PCBs .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

7.7.3.	PFCs .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.4.	Rec. Im. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.5.	Mem. Sp. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.6.	Mem. ch.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.7.7.	Hist .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.	Résumé .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## Table des abréviations

<b>ACT</b> Adaptative Control of Thought	<b>IVS</b> Indice Visuospatiale
<b>AVLT</b> Auditory Verbal Learning Test	<b>IVT</b> Vitesse de Traitement
<b>BPA</b> Bisphénol A	<b>M-ABC2</b> Batterie d'Evaluation du Mouvement chez l'Enfant – 2 <sup>ème</sup> Edition
<b>BMI</b> Body Mass Index	<b>MDT</b> Mémoire de Travail
<b>BPR</b> Biocidal Products Regulation	<b>MLT</b> Mémoire à Long Terme
<b>BRIEF</b> Behavior Rating Inventory of Executive Function	<b>MSCA</b> McCarthy Scales of Children's Abilities
<b>CHU</b> Centre Hospitalier Universitaire	<b>MSEL</b> Mullen Scales of Early Learning
<b>CMS</b> Children's Memory Scale	<b>NEPSY-II</b> Bilan Neuropsychologique de l'Enfant – 2 <sup>ème</sup> Edition
<b>CVLT</b> California Verbal Learning Test	<b>OCDE</b> Organisation pour la Coopération et le Développement Economique
<b>DDT</b> Dichlorodiphényltrichloroéthane	<b>PCB</b> Biphénil Polychloré
<b>ECHA</b> European Chemicals Agency	<b>PE(s)</b> Perturbateurs Endocriniens
<b>ET</b> Ecart-Type	<b>PFAS</b> Substances Perfluoroalkylées
<b>EPA</b> Environmental Protection Agency	<b>PFC</b> Composés Perfluorés
<b>EPOPEE 1</b> Effet des Polluants Organiques Persistants sur l'Evolution Psychomotrice et Intellectuelle des Enfants	<b>PFDA</b> Perfluorodecanoic Acid
<b>FTII</b> Fagnan Test of Infant Intelligence	<b>PFHpA</b> Perfluoroheptanoic Acid
<b>HCB</b> Hexachlorobenzène	<b>PFHxS</b> Perfluorohexanesulphonic Acid
<b>ICV</b> Indice de Compréhension Verbale	<b>PFNA</b> Acide Perfluorononanoïque
<b>IMT</b> Indice de Mémoire de Travail	<b>PFOA</b> Acide Perfluorooctanoïque
<b>IOMC</b> Programme Inter-Organisations pour une Gestion Rationnelle des Produits Chimiques	<b>PFOS</b> Acide Perfluorooctanesulfonique
<b>IRF</b> Raisonnement Fluide	<b>PO</b> Pesticide Organochloré

**pp-DDE**  
Dichlorodiphényldichloroéthylène

**PPPR** Plant Protection Products Regulation

**QI** Quotient Intellectuel

**QIT** Quotient Intellectuel Total

**Q-mem** Questionnaire of Memory

**SE** Système Endocrinien

**TSH** Thyroïdostimuline

**UNEP** Programme Environnemental des Nations Unies

**WHO** World Health Organisation

**WISC-III** Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants - 3<sup>ème</sup> Edition

**WISC-R** Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants Révisée

**WISC-V** Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants - 5<sup>ème</sup> Edition

**WMS** Weschler Memory Scale

**WPPSI-IV** Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants - 4<sup>ème</sup> Edition

**WPPSI-R** Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Revise

**SE** Système Endocrinien

**TSH** Thyroïdostimuline

**UNEP** programme Environnemental des Nations Unies

**WHO** World Health Organisation

**WISC-III** Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (3eme édition)

**WISC-R** Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants révisée

**WISC-V** Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (5eme édition)

**WMS** Weschler Memory Scale

**WPPSI-IV** Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants - 4ème édition

**WPPSI-R** Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Revise

## Liste des tableaux et figures

### Liste des tableaux

Tableau 1- Données de répartition des sujets.....	36
Tableau 2 - Répartition des séances en 3 parties.....	38
Tableau 3 - Carré latin.....	39
Tableau 4 - Liste des épreuves.....	40
Tableau 5 - Statistiques descriptives.....	46
Tableau 6 – Statistiques descriptives : variables indépendantes.....	47
Tableau 7 - Test de Shapiro-Wilk.....	48
Tableau 8 - Corrélations.....	49
Tableau 9 - Régressions multiples simultanées.....	51
Tableau 10 - Etudes des PEs et mémoire.....	60
Tableau 11- Indices de la WPPSI-IV.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

### Liste des figures

Figure 1- Flux des participants.....	35
--------------------------------------	----

# 1. Introduction théorique

## 1.1. Introduction générale

Les **perturbateurs endocriniens**, un sujet **de plus en plus présent** dans l'actualité mais **que sont-ils** exactement ? **Comment fonctionnent-ils** ? **Sont-ils dangereux** pour la **santé** de l'homme et la **biodiversité** ?

Ils sont **omniprésents** dans **notre quotidien** que ce soit au travers de notre **alimentation** (exhausteurs de goût, conservateurs, pesticides, ...) mais également dans notre **environnement** par le biais de nos **cosmétiques** et nos **objets électroniques**. Ils servent de retardateurs de flamme, permettent de solidifier ou d'assouplir certaines matières ainsi que de les colorer. Ils peuvent être **produits** par l'homme **intentionnellement** pour leurs propriétés perturbatrices endocriniennes (médicaments) ou leurs effets perturbateurs peuvent être **involontaires** (retardateurs de flamme, ...). Ils peuvent également être **naturellement présents** dans l'environnement.

Selon la définition de **l'Organisation Mondiale de la Santé** (OMS, 2002), un « **perturbateur endocrinien** est une **substance** ou un **mélange** de substances, qui **altère** les fonctions du **système endocrinien** et, de ce fait, induit des **effets néfastes** dans un **organisme** intact, chez sa **progéniture** ou au sein de (**sous-**) **populations** ».

L'Agence américaine de Protection de l'Environnement estime qu'il existerait **10 000 substances** qui seraient des **perturbateurs endocriniens potentiels** (Commission des Affaires Institutionnelles, 2018). Au vu de ce très grand nombre de substances, des **régulations claires et efficaces** sont nécessaires afin d'**informer** et de **protéger** la population.

Néanmoins, **peu de choses** sont réellement **connues** à propos des PEs, leurs **modes de fonctionnement** et **temporalité d'action** restent mal compris et il subsiste **beaucoup d'inconnues** sur la meilleure façon de les **identifier**. De plus, les **différentes études** menées sur le sujet n'offrent **pas de résultats clairs et consistants**. Effectivement, bien que certaines études montrent des **effets délétères** de certains PEs connus (Vreughendill, et al. 2002 ; Berghuis, et al., 2018 ; Spratlen et al., 2020) d'autres montrent des **effets protecteurs** (Vuong et al., 2019 ; Spratlen et al., 2020) et d'autres encore ne mettent **aucun effet** en évidence (Ribas-Fito et al., 2007 ; Wang et al., 2015 ; Zhang et al., 2017).

Au vu de toutes ces inconnues, il est **difficile** de mettre en place un **cadre législatif** et **sanitaire clair** qui encadrerait **l'ensemble de ces substances** ; nous restons donc **exposés** à ces substances **tous les jours** sans connaître réellement les **risques** auxquels nous nous exposons.

Une particularité des effets des PEs est qu'ils **n'agissent pas toujours de manière linéaire** et une **exposition à petite dose** peut être **plus délétère** qu'une **forte exposition**. Comme expliqué les PEs sont **nombreux et omniprésents**, il est donc très difficile d'**expliquer** les effets que peut avoir un **seul PE**. Ces effets peuvent, également **s'intensifier** ou **différer** en fonction du **mélange de substance** auquel est exposée une personne.

Ce mémoire s'inscrit dans un **cadre plus grand** : l'étude connue sous le nom de « **EPOPEE 1** » menée par le Docteur Barrea. La particularité de cette étude est d'essayer de comprendre quels effets peuvent avoir les PEs quand ils se mélangent avec d'autres, de comprendre les **effets combinés** de ces substances.

L'équipe d'EPOPEE 1 a donc recueilli les données des **perturbateurs endocriniens** présents dans le **sang de cordon** d'enfants nés entre **2014 et 2016** à l'hôpital des Bruyères. L'équipe du **Professeur Dufour** a ensuite **analysé** les différents échantillons afin de **quantifier les taux** de biphényles polychlorés (**PCBs**), de pesticides organochlorés (**POs**) et de composés perfluorés (**PFCs**) présents.

Cette année, les enfants âgés de **5 ans accompli** inscrits en **troisième maternelle** (âge préscolaire), ont été contactés afin de **continuer leur participation à l'étude** en réalisant une **évaluation neurologique, psychomotrice et cognitive complète**.

C'est dans le cadre de l'évaluation cognitive que s'inscrit ce mémoire. En effet, après avoir réalisé le **testing neuropsychologique complet des participants**, les données du **développement mnésique** et de **l'exposition prénatale aux PEs** en seront extraites afin de **répondre à la question suivante** :

***Quels sont les effets de l'exposition prénatale aux composés perfluorés, aux biphényles polychlorés et aux pesticides organochlorés sur le développement mnésique préscolaire des enfants ?***

## 1.2. Les perturbateurs endocriniens

### 1.2.1. Système endocrinien

Le système endocrinien est **essentiel à la régulation de l'organisme**. Il fonctionne par l'intermédiaire d'**hormones** qui sont directement libérées dans la circulation sanguine et lymphatique par le biais des différentes glandes endocriniennes. Une fois ces hormones diffusées dans le corps, elles **modifient la fonction** des tissus, organes ou autres glandes endocriniennes en se liant sélectivement à des **récepteurs** localisés sur la surface ou à l'intérieur de l'organe ou le tissu cible (Greenstein & Wood, 2011, WHO, 2012).

Les fonctions des organes endocriniens sont eux-mêmes contrôlés par les hormones de l'**hypophyse** à différents degrés. Ce contrôle hypophysaire peut être relativement **direct** (hormones thyroïdiennes) alors que d'autres organes ne sont que très **minimalement contrôlés** par l'hypophyse (hormones pancréatiques). L'activité de l'hypophyse est, quant à elle, contrôlée par l'**hypothalamus** par un principe de **rétrocontrôle négatif** (l'hypothalamus mesure le taux de différentes hormones dans le sang et contrôle alors les actions de l'hypophyse) afin de maintenir le principe de l'**homéostasie** (Morley, 2019).

Pour comprendre comment les perturbateurs endocriniens modifient la cognition, il est essentiel de comprendre comment le **système endocrinien** influence le **développement** et le **fonctionnement de la cognition**.

Le **système neuroendocrinien** constitue l'**interface** entre les systèmes endocrinien et nerveux (Patisaul & Belcher 2017). Ce système est hautement **sexuellement dimorphe** du fait de l'action de l'**hormone stéroïdienne** durant des périodes critiques de développement qui se déroulent **de la conception à la puberté** (Schulz et al., 2009 cités par Brisset et al., 2016). Les hormones sexuelles ne sont toutes fois pas les seules à avoir un impact sur le développement et le fonctionnement cognitif. Beaucoup d'autres hormones interagissent et modulent ces processus tel que le **cortisol**, une hormone glucocorticoïde du stress (Brisset et al., 2016).

Beaucoup d'études se sont intéressées aux liens entre les différentes hormones et le développement/fonctionnement du cerveau en regardant notamment le **cycle hormonal des femmes**. A ce jour, les scientifiques étudient toujours la **mise en réseau**

**neuronale** qui montrerait exactement comment les hormones affectent **directement** ou **indirectement** les fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives, représentation spatiale, émotions, ...) (Ali & al., 2018). Il est important de préciser que les effets hormonaux sur la cognition ne sont **pas que néfastes** mais peuvent également avoir des **effets neuroprotecteurs** (Koyama et al., 2016 cités par Ali et al., 2018).

### 1.2.2. Les différentes définitions des perturbateurs endocriniens (chronologie)

Les effets des perturbateurs endocriniens sur la biodiversité et la santé humaine ont été mis en évidence pour la première fois par **Rachel Carson en 1962** dans son livre appelé « Printemps silencieux ». (WHO, 2012).

Les **définitions** des grands concepts utilisés sont importantes car elles permettent de **légiférer clairement** sur ces concepts. Une définition **trop large ou imprécise** amène des législations qui ne sont **pas facilement applicables**. Les termes tels que « perturbateur endocrinien », « effet néfaste » ou « dommage » sont définis différemment par les organisations législatives et associatives en fonction de la manière dont elles souhaitent encadrer et légiférer.

Le terme « perturbateur endocrinien » a été défini pour la première fois par le comité travail **Wingspread I en 1991**, aux Etats-Unis, comme :

Un produit chimique **anthropogénique** ou apparaissant **naturellement** dans la nature interfère avec le système endocrinien par **cinq grandes actions** :

1. En **imitant** les effets d'**hormones** naturelles en s'associant avec leurs sites de fixation
2. En **antagonisant** les effets de ces **hormones** en bloquant les interactions avec leurs sites de fixation
3. En **réagissant** directement ou indirectement avec l'hormone en question
4. En **altérant** le pattern naturel de la **synthèse** des hormones
5. En **altérant** les niveaux des **récepteurs** hormonaux.

(Wingspread I, 1991 cités par Patisaul et Belcher, 2017, p. 5)

En **Europe**, la première définition a été faite cinq ans plus tard (**1996**), lors d'un colloque organisé à **Weybridge en Angleterre** rassemblant plus de 70 scientifiques et décideurs de l'Union Européenne, des Etats-Unis, du Japon et des

membres d'organisations telles que l'Organisation pour la Coopération et le Développement Économique (OCDE), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et d'organisations non gouvernementales (Commission Européenne, 1999). Ils se sont accordés sur la définition suivante : « une **substance étrangère** à l'organisme qui produit des **effets délétères** sur l'**organisme** ou sa **descendance**, à la suite d'une **modification** de la fonction **hormonale** » (Barbier, 2011, p. 68).

En **2002**, l'**OMS** et le Programme Inter-Organisations pour une gestion rationnelle des produits chimiques (**IOMC**) définissent un perturbateur endocrinien comme « une **substance** ou un mélange **exogène** qui **altère** les fonctions du **système endocrinien** et **induit** en conséquence des **effets nocifs** sur la santé d'un **organisme intact** (ou) de ses **descendants** ou au niveau des **(sous-)populations**. » (OMS & IOMC, 2002 cités par Patisaul & Belcher, 2017, p. 10).

En **2017**, la Commission Européenne redéfinit le terme perturbateur endocrinien, dans le cadre d'un **règlement** délégué (UE 2017/2100) relatif à la mise à **disposition** et l'**utilisation** des **produits biocides**, comme :

« Une **substance** est considérée comme ayant des propriétés **perturbant le système endocrinien** qui peuvent causer des **effets indésirables** chez l'homme si, [...] il s'agit d'une substance qui répond à l'ensemble des critères suivants, à moins qu'il soit démontré que les effets indésirables identifiés ne concernent pas l'homme :

- a) Elle présente un **effet indésirable** chez un **organisme intact** ou ses **descendants**, à savoir un **changement** dans la **morphologie**, la **physiologie**, la **croissance**, le **développement**, la **reproduction** ou la **durée de vie** d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-) population qui se traduit par l'**altération** d'une **capacité fonctionnelle** ou d'une capacité à **compenser un stress supplémentaire** ou par l'**augmentation de la sensibilité** à d'autres influences ;
- b) Elle a un **mode d'action endocrinien**, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien ;
- c) L'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien. »

Règlement délégué (EU) 2017/2100

### 1.2.3. Classifications de PEs

**Au niveau européen**, la **régulation des PEs** est assurée par l'**ECHA** (European Chemicals Agency) au travers de diverses réglementations parmi lesquelles la plus connue est la **réglementation REACH** (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (ECHA, 2018). L'ECHA renseigne plus de **120 000 substances chimiques** importées ou fabriquées en Europe. Le pendant de cette agence aux **Etats-Unis** (**EPA** : Environmental Protection Agency) recense quant à elle **140 000 substances** et estime que **10 000** d'entre elles seraient des **perturbateurs endocriniens potentiels** (Commission des Affaires Institutionnelles, 2018).

Le site <https://edlists.org/> a pour but d'informer les citoyens européens sur les perturbateurs endocriniens. Ce site, géré par l'agence de protection de l'environnement danoise, est soutenu par sept pays européens (dont la Belgique) et présente **trois listes** différentes classant les PEs en fonction de leur **reconnaissance législative** :

- **Liste 1** : Substances **identifiées** comme **perturbateurs endocriniens** au niveau de l'Union Européenne : **18 substances reconnues** entre les réglementations REACH, PPPR (Plant Protection Products Regulation), BPR (Biocidal Products Regulation).
- **Liste 2** : Substances **en cours d'évaluation** pour leurs propriétés perturbatrices endocriniennes sous une législation européenne.
- **Liste 3** : Substances pour lesquelles une **autorité nationale** participante a **évalué les propriétés perturbatrices endocriniennes**, sur base de preuves scientifiques.

### 1.2.4. Les différents types de PEs

D'un point de vue théorique, il existe différentes manières de **classer** les perturbateurs endocriniens. Ils peuvent être classés en **deux catégories** en fonction de leurs **origines** (Diamanti-Kandarakis, et al., 2009).

- **Les perturbateurs endocriniens dits « naturels »** se retrouvent naturellement **dans l'environnement**, chez l'homme (comme la progestérone ou la testostérone), les animaux ou encore dans les plantes (comme la phyto-œstrogène dans le soja). Ces substances sont **facilement** et **rapidement métabolisées** et **excrétées** par l'homme. Il y a donc **peu de risques associés** à

ces PEs car le corps ne les accumule pas dans l'organisme sauf dans le cas de consommation excessive de certains produits (soja) chez le nouveau-né (Barbier, 2011 ; Kabir, 2015).

- **Les perturbateurs endocriniens dits « synthétiques »** ont été créés par l'homme :
  - **Hormones de synthèse** : ces hormones sont **identiques** aux **hormones humaines**. Elles se retrouvent dans les **contraceptifs hormonaux** ou encore dans des **traitements** hormonaux de **substitution** et peuvent se retrouver dans l'**environnement** par les **dispositifs des rejets** (égouts, ...).
  - **Hormones anthropiques : solvants et lubrifiants industriels** tels que les **PCBs**, des plastiques tels que le **BPA**, des **pesticides**, des fongicides, et certains produits **pharmaceutiques** (Barbier, 2011 ; Kabir, 2015 ; Caliman & Gavrilesco, 2009).

Les perturbateurs endocriniens peuvent être **classés** également en fonction de leurs **utilisations** (Gore et al., 2014) :

- **Pesticides** : ces produits ont été créés spécialement dans le but d'agir sur les systèmes **neuronaux** et **reproducteurs** des organismes afin d'**éliminer des nuisibles** (végétaux, animaux ou champignons), de protéger, préserver et influencer la croissance des cultures humaines (Cassou, 2018). Les mécanismes d'action de ces produits sur les systèmes neuronaux et reproducteurs des nuisibles sont malheureusement très **similaires aux mécanismes de fonctionnement** de ces systèmes chez les **humains** et peuvent donc avoir des **effets délétères** sur la **santé humaine** (Kabir, 2015). Les pesticides PEs les plus couramment utilisés sont les **pesticides organochlorés** (DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane) et **organophosphorés** (tricrésyl phosphates) (Gore et al., 2014).
- **Produits chimiques** : les PEs entrent dans la **composition** de beaucoup de **produits** utilisés au **quotidien**. Ces produits se retrouvent dans les **jouets** pour enfants, les **produits électroniques**, d'**hygiène personnelle** (dentifrice, ...) ou encore dans la plupart des **textiles**. Gore et al. (2014) donnent l'exemple du **plomb** qui entre fréquemment dans la fabrication de peintures, bijoux, piles, ... mais aussi les retardateurs de flamme bromés présents dans beaucoup de

produits électroniques, textiles d'aménagement et produits de construction. Certains de ces produits ont été **interdits dans les processus de fabrication** mais, leur demi-vie étant très longue, leurs **effets** sont encore **visibles** aujourd'hui et ils restent une **source de contamination importante** (Kabir, 2015).

- **Matériaux en contact avec les aliments** : les auteurs (Gore et al., 2014) mettent en évidence le bisphénol A (BPA) souvent présent dans les **réipients alimentaires** afin de **protéger** les contenants de **pathogènes**. Ce plastique peut en se **dégradant** se mélanger à la nourriture présente dans le récipient et ainsi la **contaminer**. De ce fait, la **Commission Européenne a interdit son utilisation** dans la fabrication de **contenants alimentaires** en **2011** par la directive 2011/8/UE.

Fenichel et al. (2015) ont également développé un **tableau** classant les perturbateurs endocriniens les plus communément utilisés **en fonction** de leurs **origines** (naturelles ou synthétiques) et de leurs **voies d'exposition** (alimentaire, aérienne, percutanée, perfusion) (annexe 1).

#### 1.2.5. Mode d'action

Les perturbateurs endocriniens **agissent** sur le **système endocrinien** en **imitant** ou en **bloquant** une **hormone naturelle**. Ils ne peuvent **être identifiés** par leurs structures moléculaires mais bien par les **effets** qu'ils produisent sur le **système endocrinien**. Leurs effets sont donc **très distincts** suivant le **processus hormonal perturbé**.

Les perturbateurs endocriniens présentent les **mêmes caractéristiques** que les **hormones naturelles** ce qui leur permet d'**interférer** avec les **fonctions hormonales** et ainsi d'**altérer** le système endocrinien. Ils peuvent agir par différents mécanismes : **par imitation** d'hormones naturelles (œstrogènes, androgènes ou thyroïdiennes) ce qui peut alors provoquer une surstimulation, **par blocage des récepteurs** aux hormones endogènes du corps, les hormones naturelles ne pouvant donc pas se lier à leurs récepteurs et produire l'effet désiré, **par interférence** du métabolisme, production ou distribution des hormones, **par action synergique** entre différents PEs (Kabir et al., 2015).

La Merrill et al. (2020) proposent une série de **10 caractéristiques clés** qui expliquent les **processus d'action** des PEs :

1. **Interagissent** ou **activent** des récepteurs hormonaux
2. **Antagonisent** des récepteurs hormonaux
3. Modifient l'**expression** des récepteurs hormonaux
4. Modifient le **signal de transduction** dans les cellules hormono-sensibles
5. Induisent des **modifications épigénétiques** dans des cellules hormono-sensibles ou productrices d'hormones
6. Modifient la **synthèse** hormonale
7. Modifient le **transport** hormonal intercellulaire
8. Modifient la **distribution** ou la **circulation** d'hormones
9. Modifient le **métabolisme** ou l'**élimination** d'hormones
10. Modifient la **trajectoire** de cellules hormono-sensibles ou productrices d'hormones.

Les effets de ces PE sont d'autant plus **importants et néfastes** qu'ils se **produisent tôt** dans le processus de développement provoquant des **effets irréversibles** sur tout le développement futur du **fœtus** ou de l'**enfant** (Schug, et al., 2015).

Le **mode d'action** des différents PEs **dépend** de **différents facteurs** qui feront que l'individu sera plus ou moins impacté par ce PE. Kabir et al. (2015) en mettent **6** en évidence :

1. **L'âge au moment de l'exposition** : les effets des PEs sur l'organisme peuvent **différer** d'un **adulte** à un **fœtus** ou à un **enfant** en développement. Ce qui amène Diamanti-Kandaris et al. (2009) à parler du concept de « *base développementale de maladies adultes* ». Des maladies peuvent **se développer** chez un individu adulte à la suite de **perturbations** rencontrées dans les **étapes de développement** de l'enfant ou du fœtus. Ce concept fait référence aux **périodes sensibles de développement** (Fenichel, 2015).
2. **Les effets peuvent commencer précocement et être persistants** : les recherches sur les effets des PEs ont montré que ceux-ci ont **plus d'impacts** si l'exposition se fait tôt dans le développement mais également que ceux-ci peuvent **perdurer** sur plusieurs **générations** même **sans nouvelle exposition** à ce PE.
3. **La durée entre l'exposition aux PEs et les effets** : les effets des PEs sur l'organisme ne sont **pas toujours apparents** lors de la **fenêtre d'exposition**

mais peuvent apparaître **plus tard** à l'âge adulte ou durant la période de vieillissement (Diamanti-Kandararis, 2009).

4. **Implications d'autres polluants** : connu aussi sous le nom **d'effet cocktail**, l'effet d'un PE peut changer s'il est **combiné à d'autres**. Ils peuvent alors avoir des **effets additifs** ou **synergiques** (WHO, 2012).
5. **Effets à faible dose** : la **courbe dose à effet** d'un PE ne peut pas toujours être représentée sur une ligne qui augmente parfaitement en fonction de l'augmentation de la dose du PE. A contrario, la littérature scientifique montre que les effets de l'**exposition à faible dose** peuvent être **plus délétères** que l'exposition à des **hautes doses**, avoir une courbe d'**effet en U** ou en **U inversé** (Diamanti-Kandarakis et al., 2009 ; WHO, 2012).
6. **Concentrations des PEs** : les PEs faisant partie intégrante du quotidien, les concentrations de ces PEs varient entre les différents produits utilisés.

#### 1.2.6. Exposition et mesures

Les **chemins d'exposition** aux perturbateurs endocriniens sont **nombreux** et **omniprésents** au quotidien. L'exposition peut se faire au travers de l'**air**, de l'**eau**, de la **nourriture**, de contacts avec des **produits transformés**, .... Les PEs **pénètrent** alors le corps de l'individu par **ingestion** (eau et nourriture), **inhalation** (air), **contact cutané** (produits transformés) et pénètrent les **membranes cellulaires** s'insérant dans la **circulation sanguine** (WHO, 2002 ; WHO, 2012).

Une fois, les PEs présents dans l'organisme, ils peuvent être **mesurés** en **analysant** des **échantillons urinaires, sanguins, dentaires, capillaires**, de **lait maternel** ou encore de l'**air**. Les PEs et leurs produits peuvent avoir une **demi-vie** plus ou moins longue. Ainsi les différents **types d'échantillons** peuvent renseigner sur la **temporalité de l'exposition**. L'analyse des échantillons d'urine peut nous renseigner sur l'exposition d'un individu aux PEs durant les dernières heures voire les derniers jours. L'analyse des PEs présents dans un échantillon capillaire ou dentaire est plus représentatif de l'exposition de cet individu aux PEs durant les derniers mois voire les dernières années (WHO, 2012 ; Schug, et al., 2015).

#### 1.2.7. Effets des PEs sur la santé

Il est actuellement difficile de mettre en évidence un **lien de causalité directe** entre une **faible exposition** aux PEs et des **effets délétères** sur la santé humaine. La

difficulté principale proviendrait de la **multitude de méthodes** utilisées pour mesurer l'exposition aux PEs. En effet, les données récoltées **varient grandement**. Elles sont collectées durant différentes périodes avec des **designs expérimentaux** spécifiques et sous des **conditions variables**. Parfois des données précises ne sont même pas récoltées (par exemple dans le cas d'études qui analysent les effets de l'exposition aux PEs dans l'enfance sur des maladies développées à l'âge adulte) (WHO, 2002). De ce fait, **démontrer** des **effets clairs** et **répétés** au long de **différentes études** est complexe. Il est en outre compliqué d'établir des relations claires car la plupart des PEs sont **lipophiles** et peuvent s'**accumuler** dans les **tissus adipeux** de l'organisme avec une **longue demi-vie**. Le **temps de latence** peut donc être relativement long entre l'**exposition aux PEs** et l'**apparition des effets secondaires**. Les **relations causales** sont dès lors **difficiles** à mettre en évidence.

Néanmoins, de **nombreuses études scientifiques** analysant les **effets de l'exposition** aux PEs **in-vitro** et des **études expérimentales animales** ont poussé l'**OMS** et le Programme Environnemental des Nations Unies (**UNEP**) à **attester** que les PEs pouvaient avoir « des **effets délétères** sur la **santé** de nos enfants et de leurs enfants » (WHO/UNEP, 2012 cités par Patisaul et Belcher, 2017, chapitre 1, p. 6).

Les **effets** des PEs peuvent se voir **avant** même la **naissance** de l'individu à l'étape de la **reproduction** (WHO, 2012). En effet, les **organes reproducteurs** sont fortement **régulés** par le **système endocrinien (SE)**, les PEs, en agissant sur le SE, **interviennent** sur les hormones qui entrent dans le **développement** de ces organes. Les premières études scientifiques menées sur l'effet des PEs chez l'homme se sont essentiellement concentrées sur le **rôle des hormones œstrogènes**, et ont démontré que les PEs avaient le **potentiel d'inférer** négativement sur le **développement** (*malformations* et déclenchement de la *puberté précoce* ou *tardive*) et le **fonctionnement** des **organes reproducteurs**. Les études ont montré, au fil du temps, des **dérégulations** des **actions hormonales** et des **cycles irréguliers** ce qui amèneraient des problèmes de **fécondité** et de **fertilité**. Les PEs **augmenteraient** également les **probabilités** de développer certaines **pathologies** comme le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose ou des cancers hormonodépendants (WHO, 2012 ; Yilmaz, et al., 2020). Les PEs ont également des **effets** sur le **système reproducteur masculin** avec une diminution de la quantité et de la qualité du sperme ainsi que des probabilités augmentées de développer un cancer de la prostate ou des testicules (WHO, 2002).

Les **perturbations** des **hormones œstrogènes** par les PEs ont également des **effets** « **obésogènes** ». En effet, ils provoqueraient une **adipogénèse** (processus qui amène à la fabrication du tissu adipeux et au stockage de lipides) et des perturbations dans la **régulation** des taux d'**insuline** et de **glucose** dans le sang qui, à leur tour, amèneraient plus de risques de présenter un **diabète de type II** et d'**obésité** avec tous les **risques cardiovasculaires** qu'ils entraînent (Yilmaz et al., 2020 ; WHO, 2002).

Les PEs ont également des **effets** sur le **métabolisme** en général et le **développement** du cerveau par le biais des **perturbations** dans la **synthèse**, le **transport** et la **biodisponibilité** des **hormones thyroïdiennes** (WHO, 2012). Les effets des perturbations thyroïdiennes peuvent notamment provoquer des **hypothyroïdies** ou impacter la **neurogénèse** et, de ce fait, provoquer des **troubles du comportement** ou de la **cognition**. Ce point sera néanmoins expliqué plus amplement dans la partie concernant le lien entre les PEs et la cognition.

#### 1.2.8. Pesticides organochlorés (POs)

Les **pesticides organochlorés** constituent un sous-ensemble des composés organochlorés, connus également sous le nom de **polluants organiques persistants**. Ils ont été utilisés fructueusement en tant qu'**insecticides** (dichloro-diphényl-trichloroéthane : DDT) dans le contrôle de maladies telles que la **malaria** ou le **typhus** (Jayaraj et al., 2016). Ces composés ont néanmoins été **interdits** dans la plupart des **pays développés** à cause des **effets néfastes** qu'ils ont sur la **santé** humaine et la **biodiversité**. Ces composés organochlorés sont **lipophiles** et ont une **longue demi-vie**, s'accumulant ainsi dans l'organisme à la suite de leur ingestion par voie alimentaire. Les POs ont des **propriétés perturbatrices endocriniennes** par le biais des **œstrogènes** (Henrotin, 2016). Les effets délétères des POs sur la **fertilité**, l'**obésité**, le **métabolisme**, l'**homéostasie thyroïdienne**, les **cancers hormono-sensibles** ont été démontrés (Yilmaz, 2020).

#### 1.2.9. Composés perfluorés (PFCs)

Les **composés perfluorés** forment des groupes de molécules chimiques (plusieurs centaines de substances) constituées d'une **chaîne d'atomes de carbone** sur laquelle les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de fluor sauf le dernier groupe (Henrotin, 2016). Les composés perfluorés les plus étudiés sont le **sulfonate de perfluorooctane (PFOS)** et l'**acide perfluorooctanoïque (PFOA)**. Ils sont

extrêmement **volatiles** : à la fois **lipophobes** et **aquaphobes**. Ils ont été **créés par les hommes** et sont utilisés dans beaucoup de produits au quotidien pour leurs **priorités antiadhésives, détachantes** ou **antitaches**. Ils sont également **très résistants à la chaleur** et entrent notamment dans la composition des mousses anti-incendies (Stal et al., 2011). Ces composés s'attachent aux **tissus riches en protéines** et remontent toute la chaîne alimentaire avant d'être ingérés par l'homme.

#### 1.2.10. Biphényles polychlorés (PCBs)

Les **biphényles polychlorés** forment des groupes de molécules chimiques **créés par l'homme** en remplaçant les atomes d'hydrogène présents dans les biphényles par des atomes de chlore. Les PCBs sont des **composants très stables**, résistants à des **températures** et des **pressions** extrêmes. Ils ont été beaucoup utilisés dans les **fluides hydrauliques**, les **lubrifiants**, les **plastifiants** (Illinois Department of Public Health, 2009).

Leurs impacts négatifs sur la santé humaine ont été démontrés à de nombreuses reprises, et ils sont classifiés comme **cancérigènes**. Leurs **utilisations ont été interdites** dans beaucoup de pays (en Belgique depuis 1986 (M.B. 31.07.1986)). Leurs **demi-vies** étant **extrêmement longues**, ils sont néanmoins toujours présents dans les **sols agricoles**, l'**eau** et donc les **poissons** et bien évidemment les **produits fabriqués avant leur interdiction**. Ils peuvent donc continuer à être **ingérés par la population** (Vijaya Bhaskar Reddy et al., 2018).

### 1.3. Développement cognitif

#### 1.3.1. Définition

Il est tout d'abord **important** de comprendre ce qu'est le **développement** en général pour comprendre le développement cognitif en particulier. Berger et al. (2012) expliquent que le **développement** de l'enfant se construit entre le **changement** et la **continuité**, et est axé sur **trois domaines différents** : le domaine **biosocial**, le domaine **cognitif** et le domaine **psychosocial**.

- **Le domaine biosocial** se rapporte aux **fondements génétiques** du développement : la **croissance** et le **développement du corps**. Il inclut des concepts tels que la **santé**, la **nutrition**, ou encore le **fonctionnement sexuel**,  
...

- **Le domaine psychosocial** se rapporte aux **émotions**, au **tempérament**, au développement de la **personnalité**, aux **relations sociales** ainsi qu'à la modification du **concept de soi** et de l'**autonomie** de l'enfant.
- **Le domaine cognitif** se rapporte au développement des **fonctions cognitives** et sera le domaine pris en compte dans ce mémoire. Les fonctions cognitives se rapportent à l'**intelligence**, l'**attention**, les **fonctions exécutives**, la **mémoire**, le **langage**, ...

Ces différents domaines de développement sont influencés par les **contextes sociaux** et **environnementaux** dans lesquels grandit l'enfant et s'influencent mutuellement.

Berger et al. (2012) mettent en évidence **trois grandes caractéristiques** essentielles auxquelles répond le processus de développement :

- Le développement est tout d'abord **multidirectionnel**. C'est un processus **dynamique** qui peut prendre divers chemins. Actuellement, le terme « *trajectoire développementale* » est considéré comme le plus adéquat. Ce terme de trajectoire permet de prendre en compte la forme du **changement** tout au long du développement (Elman et al., 1996 ; Karmiloff-Smith, 1998 cités par Thomas & Baughman, 2014) ainsi que les **différences individuelles** propres aux **pertes** et aux **gains** de chaque enfant. (Thomas & Baughman, 2014).
- Le développement est ensuite **multicontextuel**, ce n'est pas seulement un **processus interne** à l'interaction entre la **maturation** des **processus biologiques** et la **génétique**, il est influencé par beaucoup de **facteurs externes** à l'enfant tels que son contexte **familial**, **historique**, **géographique**, **socio-économique** parmi d'autres facteurs.
- Le développement enfin est **multiculturel**. En effet, la culture influence le développement constamment. Cette culture réfère aux **modèles de comportement** transmis au fil des **générations** et est une référence au **quotidien** pour un groupe social (Cole, 2005 cité par Thomas & Baughman, 2014). Ces cultures sont en **changement constant** et, de nos jours, beaucoup d'enfants vivent dans un contexte de multiculturalité.

Ces différentes caractéristiques du développement montrent bien que le terme **trajectoire développementale** est adéquat pour mettre en évidence la **diversité du développement** de chaque enfant.

Les trajectoires développementales peuvent donc être influencées par le contexte et la culture mais elles peuvent également être impactées par des « **périodes sensibles de développement** ». Ce terme fait référence à des **fenêtres de temps** pendant lesquelles l'enfant est **particulièrement sensible** aux événements qu'il vit (Papalia et al., 2010).

Enfin, au vu de l'**individualité des enfants** déjà expliquée, il n'est pas compliqué d'imaginer que chaque enfant a également une **susceptibilité différente** à ces différents contextes de vie. Cette susceptibilité signifie que certains enfants vont être **plus ou moins influencés** par leur environnement de **manière positive** et **négative**. L'**environnement** de l'enfant aura donc plus ou moins d'**importance** sur la trajectoire développementale de l'enfant (Belsky, 2017).

### 1.3.2. Développement cognitif et structures cérébrales

Le **développement cognitif** est **fortement corrélé** au **développement du cerveau**. En effet, au fur et à mesure que les **structures cérébrales** se développent, l'enfant peut **exécuter** des **tâches** de plus en plus **complexes** (Berquin, 2020). Ce phénomène est connu comme la **maturation cérébrale**. La revue de la littérature de Dégeilh et al. (2015) montre que depuis le **développement des techniques d'imagerie cérébrale**, il a été mis en évidence que :

1. Le **volume** cérébral atteint **90%** de sa taille maximale à l'âge de **5 ans** [...]
2. Le volume de **substance grise augmente** chez l'enfant puis **diminue** au cours de **l'adolescence** [...]
3. Le volume de **substance blanche augmente** jusqu'à l'âge **adulte** [...]

(Dégeilh et al., 2015, p. 254)

L'étude du **développement cognitif** se réfère à l'étude de l'**évolution des fonctions cognitives**. Le développement cérébral détermine le développement cognitif (Ziegler & Goswami, 2010). Les **facteurs** influençant le **développement cérébral** influenceront de ce fait également le développement des **fonctions cognitives**. Ces

facteurs peuvent avoir une influence plus ou moins durable et forte (Ziegler & Goswami, 2010).

### 1.3.3. Domaines cognitifs

Les **fonctions cognitives supérieures** se réfèrent à « l'ensemble des **processus cognitifs** impliqués dans la **réalisation de tâches** nécessitant un **contrôle** et une **planification mentale** importante » (Paz-Alonso, 2014, p. 1). Ces fonctions cognitives sont fortement **interdépendantes** et interagissent fortement avec les **autres systèmes** (Majerus et al., 2018). Ce concept peut être relié au développement des **réseaux fonctionnels de neurones** qui permettent à l'enfant de passer d'un **traitement local** de l'information à un **traitement plus intégratif** réalisé par des régions cérébrales spécialisées et interconnectées (Dégeilh et al., 2015). Les **fonctions cognitives** peuvent être **séparées en différentes grandes catégories** : la **mémoire**, les **fonctions exécutives** et **attentionnelles**, la **cognition sociale**, les **fonctions langagières**, le **traitement numérique**, le **traitement visuo-spatial**, ... Les fonctions cognitives principales étudiées dans la passation du testing de ce mémoire seront définies ci-après. Une plus grande importance sera donnée aux fonctions mnésiques au centre de la thématique de ce mémoire.

### 1.3.4. Les fonctions exécutives

Les **fonctions exécutives** regroupent tout un ensemble de fonctions qui renvoient à des processus (d'inhibition, de planification, de flexibilité, de contrôle, ...) qui ont pour **principale fonction de faciliter l'adaptation** de l'individu à des **situations nouvelles**. Les fonctions exécutives sont sollicitées dès que l'individu effectue une **action** qui n'est **pas automatique** et qui nécessite la mise en œuvre de **processus contrôlés** (van der Linden et al., 2014).

Traditionnellement, la littérature scientifique a mis en évidence le **cortex préfrontal**, comme la structure impliquée dans les fonctions exécutives. Aujourd'hui, il a été mis en évidence que ce cortex n'est pas le seul impliqué et que les **processus** sont beaucoup **plus diffus** et impliquent divers **réseaux neuronaux** (van der Linden et al., 2014).

Les **trois processus principaux** des fonctions exécutives sont l'**inhibition** (bloquer une réponse automatique : inhibition de réponse et contrôler des inférences :

inhibition cognitive), la **flexibilité** (changement de perspectives, s'adapter rapidement et de manière efficace au changement), et la **planification** (mise en place de différentes étapes pour atteindre un but) (Diamond, 2013 ; Roy et al., 2012).

#### 1.3.5. Les fonctions attentionnelles

L'**attention** peut se définir comme la **focalisation des ressources internes** et de l'**état de conscience** d'une personne (Cohen, 2014). Ce processus nécessite la **synchronisation** des **cortex frontal, pariétal, et temporal** ainsi que l'**implication** de diverses structures du **tronc cérébral**. Le système de contrôle attentionnel est un des systèmes neuronaux les plus complexes (Baghdadi, 2021). Les fonctions attentionnelles comprennent **différents types d'attention** qui peuvent se classer selon leur **intensité (alerte, vigilance, attention soutenue)** ou leur **sélectivité** (se focaliser sur une sorte d'information et faire abstraction des autres : **attention sélective** ; ou au contraire répartir ses capacités attentionnelles entre diverses sources d'informations : **attention divisée**). Les fonctions attentionnelles sont **essentielles** aux autres **fonctions cognitives** (fonctions exécutives, mémoire, ...) et sont requises quel que soit le type d'activités engagées. (Leclercq & Zimmerman, 2014).

#### 1.3.6. La cognition sociale

La **cognition sociale** peut être **définie** comme l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les **interactions sociales**. Il s'agit précisément de la capacité à construire des représentations sur les **relations** entre **soi-même** et les **autres** et à utiliser ces représentations de manière flexible pour **ajuster** et **guider** son propre **comportement social**. Ce terme est donc un **terme générique** qui comprend plusieurs dimensions telles que le traitement des **informations émotionnelles**, la **connaissance** et la **perception sociales**, la **théorie de l'esprit**, les **biais attributionnels** ou encore l'**empathie** (Merceron et al., 2013). Samson (2014) distingue **trois grands domaines** dans la cognition sociale : l'attention sociale, l'attribution sociale et la cognition morale. L'**attention sociale** regroupe les processus automatiques qui dirigent l'attention vers les stimuli pertinents de l'environnement social. L'**attribution sociale** permet d'inférer l'état mental transitoire d'une personne mais également de lui inférer des caractéristiques plus stables, ce qui nous permet de comprendre et prédire le comportement d'autrui. Enfin, la **cognition morale** permet quant à elle de réguler son

comportement en fonction de son propre bien-être mais également de celui des autres grâce à la connaissance des règles appliquées dans la société dans laquelle il se trouve.

Sur le plan des structures cérébrales, les **régions frontales** seraient les régions les plus impliquées. Le **réseau des neurones miroirs**, situé dans le **cortex prémoteur**, les parties supérieures du **lobe pariétal** ainsi que le **sillon temporal supérieur** (Jacob, 2007) jouent également un rôle important. Van Overwalle (2009) met également en évidence que le **cervelet** serait également impliqué dans les processus de cognition sociale.

#### 1.3.7. Les fonctions langagières

Selon la fiche terminologique de l'office québécois de la langue française (2018), la **compétence langagière** représente un « ensemble d'**habilités** et de **connaissances** liées au **langage**, permettant de **comprendre** et de **produire** différents **discours** ». Le **langage** permet **différentes fonctions**, Jakobson (1973 cités par Charaudeau, 2000) en met **6 en évidence** : la **fonction référentielle** (permettre le transfert de l'information), la **fonction expressive** (centrée sur l'émetteur, comment il transmet l'information), la **fonction conative** (centrée sur le destinataire, comment il reçoit l'information), la **fonction phatique** (attention partagée entre les communicants), la **fonction métalinguistique** (approche réflexive basée sur la langue), la **fonction poétique** (analyse du message en lui-même). Ces différentes fonctions sont **interconnectées et indissociables**.

#### 1.3.8. Le traitement numérique

Le terme de **traitement numérique** reprend divers processus reposant sur des **bases cérébrales distinctes** (Pesneti et al., 2014). Ces divers processus comprennent entre autres le **comptage**, la **cardinalité**, la **comparaison de quantités**, ... Ces compétences se **construisent** les unes sur les autres et sont par la suite **essentiels** au développement du savoir numérique (**arithmétique**) (McClelland et al., 2019 ; National Mathematics Advisory Panel, 2008).

#### 1.3.9. Les fonctions mnésiques

Le **dictionnaire** Robert en ligne (nd) définit la **mémoire** comme : « Faculté de **conserver** et de **rappeler** des **choses passées** et ce qui s'y trouve associé ». Il est possible de retracer le **début** de l'**étude scientifique récente** du développement de la

**mémoire** à la fin des années **1800 en Allemagne** par les écrits de Ebbinghaus ou de Wundt (Schneider, 2015a). Le développement de la mémoire est un sujet de recherche important en neuropsychologie qui intéresse de nombreux chercheurs notamment par ses **liens inconditionnels** avec les **apprentissages** (Bower, 2000).

La **mémoire** n'est **pas** une fonction cognitive **unitaire** mais un **ensemble de systèmes indépendants** ou **interdépendants**. La **première distinction** dans la mémoire a été faite entre la mémoire à **court** et à **long terme**. La **mémoire à long terme** a également été **divisée** en un **système d'actions** (la mémoire procédurale) et un **système de représentations mentales** (les mémoires sémantique, perceptive, et épisodique) (Dégeilh et al., 2015). Le modèle **multisystémique** de la mémoire de **Tulving** (Tulving et al., 2000) est intéressant pour comprendre le **développement de la mémoire**. Le développement de la mémoire ne peut être compris qu'en **parallèle** avec le **développement** des **structures cérébrales** (maturation cérébrale) et la **mise en place** et le **perfectionnement** des autres **fonctions cognitives** telles que l'attention, les fonctions exécutives, les fonctions langagières, ... (Casey et al., 2005 cités par Dégeilh et al., 2015).

Aujourd'hui, on distingue la **mémoire à court terme** de la **mémoire à long terme** et la littérature s'accorde pour mettre en évidence **quatre systèmes principaux** de mémoire à long terme : la mémoire procédurale, le système de représentation perceptive, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique (van der Linden et al., 2014).

#### *1.3.9.1. Types de mémoire et développement*

Dès les premiers mois de la vie de l'enfant, des comportements indiquent des **capacités mnésiques précoces** (ex : détournement du regard pour un objet déjà présenté plus rapide que pour un objet nouveau) (Rovee-Collier & Gerhardstein, 1997).

#### *1.3.9.2. Mémoire de travail (MDT)*

Avant connue sous le terme de mémoire à court terme, la **rétenion d'informations** sur une **courte période de temps** a été incorporée au terme de la **mémoire de travail** afin de mettre en avant le rôle de mémoire à court terme dans le **système de rétenion et de manipulation** de l'information pendant des **tâches cognitives complexes** (Baddeley & Hitch, 1974 cités par Baddeley, 2000).

Baddeley (2000) propose un modèle de la mémoire de travail basé sur le modèle de Norman et Shallice (1986) subdivisé en **quatre sous-systèmes** :

- **La boucle phonologique** : un système satellite de la mémoire de travail composé du **stock phonologique passif** ainsi que d'un **système de récapitulation actif** (répétition subvocale) qui permet de transformer l'objet de l'information verbale en modalité visuelle ou auditive en **code phonologique**. Ce principe est notamment soutenu par l'effet de longueur des mots (rappel plus facile de mots composés de moins de syllabes) (Baddeley et al., 2000 ; Dégeilh et al., 2015).
- **Le calepin visuo-spatial** : également un système satellite de la mémoire de travail et peut être considéré comme le **pendant visuel de la boucle phonologique**, il permet le maintien à court terme de l'**information visuelle**, la manipulation de l'information visuelle et la **planification de l'action** (permet l'exécution de mouvements, la poursuite perceptivo-motrice, la génération et la transformation d'images visuo-spatiales) (Baddeley et al., 2000 ; Dégeilh et al., 2015).
- **Le buffer épisodique** : l'**interface temporaire** entre les systèmes satellites de la mémoire de travail et de la mémoire à long terme. Il crée des **traces multimodales** des informations qui seront **ensuite encodées** dans les différents systèmes de mémoire à long terme. Il serait contrôlé par l'administrateur central, responsable de **rassembler l'information** de plusieurs sources en un **épisode cohérent multimodal** (Baddeley et al., 2000 ; Baddeley, 2000 ; Dégeilh et al., 2015).
- **L'administrateur central** intervient quand l'**information** doit être **manipulée** en plus d'être stockée (Majerus, 2014). L'administrateur central est un système responsable du **stockage** et de la **récupération** de l'information au travers des différents systèmes satellites de la mémoire de travail. Il **dirige le flux d'information** permettant ainsi le traitement des informations présentes en mémoire de travail (Baddeley, 2000 ; Gathercole, 1999).

Cette organisation décrite par Baddeley se retrouve chez l'enfant à partir de **5 ans** et **se développe**, implémentant des stratégies de plus en plus efficaces autant en rapidité qu'en quantité d'informations traitées, **jusque l'âge adulte** (Cowan, 1997 ; Baddeley et al., 2000 ; Dégeilh et al., 2015).

### 1.3.9.3. Mémoire à long terme (MLT)

Comme expliqué précédemment, la mémoire à long terme est subdivisée en différents types de mémoire : la mémoire **procédurale**, le système de **représentation perceptive**, la mémoire **sémantique** et la mémoire **épisodique** (van der Linden, 2014).

#### 1.3.9.3.1. Mémoire procédurale

La **mémoire procédurale** est l'un des **premiers systèmes** de mémoire à se développer. Ce système de mémoire est **efficace** dès les **premiers mois** de vie de l'enfant et son développement rapide s'effectue principalement entre zéro et trois ans (Dégeilh et al., 2015 ; Lejeune et al., 2014).

La mémoire procédurale sous-tend l'**acquisition**, la **consolidation** et le traitement implicite d'habilités (**savoir-faire**) et de **routines** (Hedenius et al., 2021). Anderson, dans son modèle **ACT** (Adaptative Control of Thought) (Anderson, 1993 cité par Meulemans, 2014), décrit la mémoire procédurale comme le résultat de la **compilation des connaissances déclaratives** explicites en **procédures inconscientes**. Les connaissances en mémoire procédurale sont donc des connaissances déclaratives (**verbalisables**) qui sont converties progressivement par des **règles de production** (si...alors...) et de **compilation** jusqu'à une **automatisation complète** de la procédure d'action comportementale ou cognitive (Meulemans, 2014).

#### 1.3.9.3.2. Système de représentation perceptive

Le **système de représentation perceptive** est une forme de **mémoire non-déclarative**. Il concerne l'**acquisition** et le **maintien** de **connaissances** relatives à la **forme** et à la **structure** des stimuli et ses **propriétés sémantiques**. Il se manifeste par une amélioration dans le processus d'un stimulus répété et est beaucoup étudié dans le cadre de l'amorçage perceptif (Casale, 2008, van der Linden, 2014 ; Springer Link, 2012).

#### 1.3.9.3.3. Mémoire sémantique

La **mémoire sémantique** permet des **connaissances** sur le **monde** (Wheeler, 2000). La mémoire sémantique est un **système fonctionnel** et **neural** de représentation et de traitement des connaissances sémantiques, c'est-à-dire des concepts qui permettent de comprendre le **langage** et l'**environnement** (objets, actions, visages, sons, etc.). Ce sont des **compétences acquises** sur la géographie, l'anatomie, la

manière de se comporter en public, ou encore des personnalités connues (Pillon et al., 2014).

Tulving (1983) explique que la **plus grande différence** entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique est la **connaissance conscience** qui apparaît lors de la récupération. Dans le cas de la mémoire sémantique, seule la **conscience noétique** (connaissance : je sais) est présente (Wheeler, 2000). Le sujet rappelle l'information mais pas le contexte d'apprentissage de celle-ci.

Ce système sémantique est fortement **lié au système langagier** permettant la **compréhension** du **sens** des unités lexicales (Pillon et al., 2014).

#### 1.3.9.3.4. Mémoire épisodique

La **mémoire épisodique** peut être définie par le **rappel conscient** de la connaissance du **contexte d'apprentissage** de l'information (Wheeler, 2000), la **conscience auto-noétique** (je me souviens) (Tulving, 1984 cité par Dégeilh et al., 2015). Cette mémoire permet d'**encoder**, de **stocker** et de **rappeler** des événements qui ont été personnellement vécus dans un **contexte spatial et temporel** particulier, il permet ainsi au sujet de « voyager mentalement dans le temps » (Tulving, 1984 cité par Mayor et al., 2020).

Cette mémoire se développe plus tardivement (**vers l'âge de 5 ans**) et est facilement **vulnérable** au vieillissement et/ou à la pathologie (Dégeilh et al., 2015 ; Mayor, et al., 2014).

### 1.4. Synthèse de la littérature du rapport entre les PEs et la cognition

Comme expliqué auparavant, les **PEs** peuvent agir sur la **cognition**. Dans cette partie de revue de la littérature, plusieurs **études** et **cohortes de naissances** seront abordées. Une partie des recherches documentaires de cette revue a été réalisée grâce au travail de recherche méthodique d'**Odile Denis et Auriane Leclercq** lors de leurs mémoires respectifs : « *L'impact de l'exposition pré- et/ou postnatale à des taux variables de perturbateurs endocriniens présumés sur le développement cognitif et/ou comportemental dans l'enfance : synthèse méthodique de la littérature* » et « *Impact de l'exposition pré- et/ou postnatale à des taux variables de perturbateurs endocriniens présumés sur le développement cognitif et/ou comportemental dans l'enfance : une synthèse méthodique de la littérature* » publiés sur Mathéo au mois

d'août 2020. Beaucoup des résultats de cette revue proviennent donc des **tableaux d'extraction des caractéristiques** des études incluses dans leurs revues méthodiques de la littérature. Ce tableau peut être consulté en annexe<sup>1</sup>. A ces références a été ajouté une recherche manuelle pour les PEs (PCBs) non étudiés par ces mémorantes ainsi que des études plus anciennes mais présentant un intérêt certain ou plus récentes non reprises dans cette revue méthodique. Néanmoins, au vu de la date récente de la création de cette revue (un an avant la publication de ce mémoire), peu de nouvelles études ont pu être mises en évidence.

Peu d'études analysant l'exposition prénatale aux PES prennent en compte des mesures spécifiques de mémoire. Cette recherche a donc également inclus des recherches sur des études mesurant le quotient intellectuel ou le développement cognitif en général.

#### 1.4.1. PEs et la mémoire

##### 1.4.1.1. Composés perfluorés : PFCs

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de **l'exposition prénatale** à différents **PFCs** sur le **développement cognitif postnatal**. Ces différentes études ne montrent **pas d'effets clairs** concernant les effets des PFCs.

**A l'âge préscolaire**, plusieurs études ont analysé l'effet de l'exposition prénatale aux PFAS sur le quotient intellectuel des enfants en âge préscolaire mais **n'ont pu mettre en évidence d'effets significatifs** (Stockgheim et al., 2020 ; Wang et al., 2015 ; Liew et al., 2018 cités par Denis, 2020 et Leclercq, 2020 ; Forns, et al., 2015). Deux études plus récentes présentent néanmoins des **résultats plus nuancés**. En effet, Spratlen et al. (2020) montrent des **effets neuroprotecteurs** de l'exposition prénatale aux PFAS sur le **quotient intellectuel** tel que mesuré par la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Revised (WPPSI-R). Ceux-ci sont néanmoins **inconsistants** en fonction de l'indice de quotient intellectuel pris en compte (QIT ou le QI verbal) ou le genre choisi. Oh et al. (2021) mettent quant à eux en avant des **effets neurodélétères des PFCs** sur le développement de la cognition des enfants tels que mesurés par la Mullen Scales of Early Learning (MSEL). Ces résultats sont néanmoins

---

<sup>1</sup> Annexe 2

à prendre avec précaution. La population évaluée par les auteurs est une population d'enfants à risque de présenter des signes du spectre autistique.

Seule une étude a mesuré les effets de l'**exposition prénatale aux PFAS sur la mémoire**, celle de Stockgheim et al. (2020). Ils ont mesuré la **mémoire de travail verbale** et **non-verbale** grâce à des épreuves de l'échelle de l'intelligence de Stanford et Binet 5<sup>ème</sup> édition. Les **résultats** sont **contrastés**. En effet, certains groupes de PFASs (**PFOAs** et **PFOSSs**) montrent des **effets neuroprotecteurs** de la mémoire de travail alors que d'autres (**PFNAs** et **PFDOs**) montrent des **effets neurodélétères**.

Les études qui ont analysé l'impact de l'exposition des PFCs sur le développement cognitif **en âge scolaire** montrent également des **résultats inconstants**. Stein et al. (2013) ont étudié différents aspects de la cognition et des compétences académiques d'enfants. Ils ont montré des **effets positifs** de l'exposition prénatale aux **PFOAs** sur les résultats de tests de quotient intellectuel ainsi qu'aux mesures attentionnelles des enfants. Deux autres études (Vuong et al., 2019 ; Spratlen, 2020) montrent, elles aussi, des **effets protecteurs** de l'exposition prénatale aux **PFASs** sur le **quotient intellectuel** des enfants en âge scolaire. **L'effet des PFASs** sur le QI de l'étude de Vuong et al. (2019) se montre uniquement chez les **filles**. **Cependant** une étude plus ancienne de Wang et al. (2015) montrent un **effet néfaste** de certains PFASs (PFNASs) sur le **quotient intellectuel** tel que mesuré par la WISC-III.

Au niveau de la **mémoire de travail**, les résultats sont tout aussi **inconsistants**. Alors que Vuong et al. (2019) mettent en avant un **effet neuroprotecteur** de certains PFASs (**PFNAs** et **PFOAs**) sur la mémoire de travail, Spratlen et al. (2020) rapportent des **effets néfastes** de **PFASs** sur la **mémoire de travail visuelle**.

Les résultats des effets de l'exposition prénatale des PFCs sur le développement cognitif de l'enfant sont donc **inconsistants**. Au niveau du **quotient intellectuel**, la plupart des études **n'ont pu mettre en évidence des effets des PFCs**. Au niveau de la **mémoire** néanmoins, les effets sont très **changeants**. En effet, alors que certains auteurs mettent en évidence des **effets neuroprotecteurs** sur la mémoire de travail d'autres montrent des **effets délétères**.

#### 1.4.1.2. *Pesticides organochlorés (POs)*

Une **revue systématique** de la littérature de Pinson et al. (2016) s'est intéressée aux effets des **POs sur la cognition et la mémoire**. Les auteurs **n'ont pas pu démontrer d'effets clairs** de l'exposition prénatale aux pesticides organochlorés sur la mémoire. Les résultats montrent globalement une **baisse de la performance cognitive** mais celle-ci était **très hétérogène** selon les études. Les auteurs ont conclu que ces différences provenaient des **diversités** dans l'**âge** du testing mais également des **disparités** dans le **choix des épreuves**.

En effet, deux études sur les effets de **l'exposition prénatale au chlordécone** montrent des **résultats contrastés**. Eskenazi et al. (2006) rapportent des effets délétères de l'exposition aux DDEs et DDTs sur le développement cognitif des bambins d'un et deux ans. Dallaire et al. (2012) avaient également montré des **effets délétères** de cette exposition sur la **préférence à la nouveauté** (mémoire de travail visuelle) et la vitesse de traitement sur des bébés de 7 mois grâce au Fagan Test of Infant Intelligence (FTII). Néanmoins, Bahena-Medina (2011) et Boucher et al. (2013), **n'ont pu mettre en évidence** des tels effets sur la cognition de respectivement nouveau-nés d'un mois et de bambins de 18 mois.

Différentes études se sont intéressées à la **relation entre l'exposition prénatale aux POs** et le développement cognitif d'enfants en **âge préscolaire** et ont également montré des **résultats opposés**.

Ribas-Fito et al. (2006) ont tout d'abord mesuré les **effets des DDEs** (dichlorodiphényldichloroéthylène) **et DDTs** sur le développement cognitif grâce au McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) et ont pu mettre en exergue une **association négative** entre l'exposition prénatale à ces POs et les compétences cognitives des enfants. Ils ont pu mesurer des **déficits de mémoire**, particulièrement dans **l'empan mnésique** et la **mémoire verbale**, qui étaient d'autant plus marqués que la concentration de dichlorodiphényltrichloroéthane était élevée. Ribas-Fito et al. (2007) ont également réalisé une étude afin d'explorer les liens entre l'exposition prénatale à l'hexachlorobenzène (**HCB**) et le développement cognitif de l'enfant préscolaire mais **n'ont pu mettre en évidence de résultats significatifs**. Une étude plus récente de Guo et al. (2020) sur l'exposition au triclosan rapporte des **résultats semblables**, ils

n'ont pu mettre en évidence d'effets de cette exposition sur le développement cognitif de bambins de 3 ans.

En 2009, Puertas et al. ont regardé le développement cognitif des enfants à l'âge de **4 ans** et les taux d'exposition au **mirex** prénatal. Ils ont pu mettre en évidence une **association négative** entre les taux des POs mesurés et les résultats pour les subtests de **mémoire de travail** et de **traitement numérique**.

Jusko et al. (2012) ont étudié les effets de l'exposition prénatale aux **DDTs** sur le développement cognitif d'enfants en **âge scolaire** mais **n'ont pu prouver de lien** entre ces composantes. Zhang et al. (2017) ont quant à eux mis en évidence **des effets délétères** de l'exposition prénatale aux PBDEs sur le **quotient intellectuel** tels que mesurés par la WISC-IV à l'âge de 8 ans. Kalloo et al. (2021) se sont intéressés aux effets de l'exposition prénatale à des mélanges des POs sur le développement de la cognition et ont mis en évidence les effets délétères que peuvent avoir certains de ces mélanges (phénols, phtalates, pesticides, et substances perfluorés) sur le quotient intellectuel à 5 et 8 ans.

Une seule étude s'est intéressée aux effets de l'exposition prénatale aux POs (**pp-DDEs**) sur la **cognition d'adolescents** entre 13 et 15 ans : Berghuis et al. (2018). Les auteurs **n'ont pu mettre en évidence** de relations entre les résultats aux tests cognitifs et cette exposition.

Fitzgerald et al. ont regardé l'impact de l'exposition aux **POs** sur la mémoire dans une **population adulte**. Ils ont pu mettre en évidence ces impacts sur la **mémoire** par des performances plus faibles que la population générale aux tests du CVLT, des clusters sémantiques et au test de mémoire de Weschler (Fitzgerald et al., 2012).

Enfin, une **revue des études épidémiologiques** de Jurewicz et Hanke (2008) a analysé les différents résultats des études s'intéressant aux conséquences sur le développement neurocomportemental de l'exposition prénatale et infantile aux pesticides. Les études choisies se concentraient sur le **plomb**, le **mercure** et les **biphényles polychlorés**. Les auteurs ont pu analyser les résultats des études et ont montré que ces substances ont eu des **impacts négatifs sur la cognition**, comme une vitesse de traitement et de temps de réaction ralentis. Ils ont également démontré que ces substances ont eu des **impacts** sur la **mémoire à court terme**.

Les **effets de l'exposition prénatale aux POs** sont donc **contrastés** et **incertains**. Bien que certains auteurs mettent en évidence des **effets délétères** d'une telle exposition d'autres ne mettent **rien en avant**. Il faut également garder à l'esprit que **beaucoup de ces études** prennent une **mesure générale du quotient intellectuel** et **peu d'études** se centrent directement sur le **développement mnésique**. Les études prenant en compte une **mesure mnésique** se rapportent généralement à la **mémoire de travail** et **peu de données** sont connues sur les effets que l'exposition aux POs peut avoir sur la **mémoire à long terme**.

#### 1.4.1.3. *Biphényles polychlorés (PCBs)*

Plusieurs études se sont concentrées sur les effets des **PCBs** sur la **mémoire**.

Une étude de Ruel et al. (2019) met en avant des **résultats contrastés** de l'exposition prénatale aux PCBs sur le développement de la cognition en général des enfants d'âge préscolaire. Alors que certains PCBs auraient des **effets neurodélétères** (3'-OH-PCB-138, 4-OH-PCB-146, 4-OH-PCB-187) d'autres montrent à l'inverse des **effets neuroprotecteurs** (3-OH-PCB-153, 4'-OH-PCB-172). Une étude belge plus récente (Vermeir et al., 2021) met quant à elle en avant des effets délétères d'une telle exposition sur le développement cognitif à 3 ans mais cet effet est uniquement présent chez les garçons.

Vreugdenhil et al. (2004, cités par Boucher et al., 2009), ont montré que l'exposition aux **PCBs n'avait pas d'impact significatif** sur la **reproduction visuelle**. Les auteurs de l'article **nuancent leurs résultats** : les enfants de l'étude vivant dans des **environnements familiaux inadéquats** présentaient un **effet négatif** au niveau de la reproduction visuelle. Cependant, quand **l'environnement familial** était **adéquat**, cet effet négatif **n'était pas présent**.

Boucher et al. (2009) ont pu mettre en évidence **une baisse significative de la performance en reconnaissance visuelle** dans **3 études de cohortes de naissances** (Darvill et al., 2000 ; Jacobson et al., 1985 ; Jacobson et al., 1992). Ces différences ont pu être mesurées à l'âge de **6 et 7 mois** ainsi qu'à l'âge de **4 ans**.

Boucher et al. (2009) expliquent l'inconsistance des résultats par **plusieurs facteurs** : tout d'abord l'**âge** du sujet au moment du testing mais également par le **type**

**de testing** utilisé. Ainsi, certains possèdent des **composantes verbales** ou non mais également une **pression temporelle** ou non.

Deux études se sont intéressées à la **mémoire épisodique** dans le cadre de l'exposition prénatale aux PCBs : Grandjean et al. (2001), et Vreugdenhil et al. (2004). Ces deux études ont testé les enfants en **âge scolaire** (respectivement 7 et 9 ans) et n'ont **pas obtenu de résultats significatifs** quant à l'impact du PCB sur la **mémoire épisodique**.

Une étude de cohorte de naissances de Jacobson et Jacobson (1996) a de son côté pu montrer un **impact du PCB** sur la **mémoire sémantique à 11 ans**.

Plusieurs études ont mesuré l'impact des PCB sur la **mémoire à court terme**. Elles ont testé les enfants en **âge scolaire** (Vreugdenhil et al., 2002, Vreugdenhil et al., 2004 ; Jacobson et al., 1990 ; Jacobson & Jacobson, 2003 ; Grandjean et al., 2001). L'étude de cohorte de naissances des Pays-Bas par Vreugdenhil et al. a effectué différents testings au fur et à mesure des années. A l'âge de **6 ans et demi** (Vreugdenhil et al., 2002), ils ont mesuré un effet positif de **l'exposition aux PCBs** sur la **mémoire à court terme**. Cependant, le testing des mêmes enfants à l'âge de **11 ans** (Vreugdenhil et al., 2004) n'a **pas** présenté des **effets significatifs** de la **mémoire à court terme**. Selon les auteurs, cette différence est expliquée par la **perte de sujets** d'une étude à l'autre : les enfants testés à 6 ans et demi et 9 ans ont des parents avec un QI verbal plus élevé que ceux testés uniquement à l'âge de 6 ans et demi.

La seule autre étude montrant des résultats significatifs quant aux **effets des PCBs** sur la **mémoire à court terme** est celle de la cohorte de naissances du Michigan mené par Jacobson. Cependant, les résultats qu'ils ont obtenus sont **constants**. Ils ont mesuré la **mémoire à court terme** des sujets à l'âge de **4 ans** (Jacobson et al., 1990) et ont montré des **effets délétères de l'exposition aux PCB**. Ils ont ensuite mesuré les enfants à **9 ans** (Jacobson et Jacobson, 2003) et ont à nouveau obtenu des **résultats significatifs** pour les tests **mémoire à court terme**.

Néanmoins, à l'âge adulte, ces effets ne sont plus présents. En effet, deux études (Fitzgerald et al., 2012 ; Fimm et al., 2017) n'ont pas su montrer des effets de cette exposition sur la mémoire à court et long terme.

L'impact de l'exposition prénatale aux PCBs sur la mémoire dépend donc des **différents processus mnésiques et de l'âge des sujets**. Certains processus semblent **plus affectés que d'autres**. La mémoire épisodique ainsi que la **mémoire sémantique** ne semblent pas particulièrement impactées par cette exposition contrairement à la **reconnaissance visuelle** et à la **mémoire à court terme**. Il serait intéressant d'avoir plus de résultats d'études qui **mesurent** les enfants **plusieurs fois au fur et à mesure des années** afin de voir si les **effets présentés perdurent au fil du développement** des enfants.

## 2. Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de ce mémoire est de mettre en évidence l'**impact** de l'**exposition prénatale** aux **composés perfluorés**, aux **biphényles polychlorés** et aux **pesticides organochlorés**, tel que mesuré par la présence de ces différentes composantes dans le **sang de cordon** au moment de la naissance, sur le **développement cognitif postnatal** et particulièrement le **développement de la mémoire**, tel que mesuré par un **testing neuropsychologique complet** des enfants. Afin d'évaluer **les fonctions mnésiques**, deux **tâches de mémoire de travail visuelle** (l'une avec composante visuospatiale, l'autre sans), une **tâche de mémoire de travail verbale** ainsi qu'une **tâche de mémoire à long terme épisodique** ont été administrées.

La **littérature scientifique** disponible n'étant **pas univoque**, il est complexe de poser des **hypothèses claires** sur le sujet. Les études utilisées sont uniquement celles qui se sont intéressées **spécifiquement à la mémoire**. Néanmoins toutes ces études ne mettant pas en avant les mêmes conclusions, ces hypothèses sont à **considérer avec précaution**.

Notre hypothèse principale est qu'il existe des **effets significativement délétères** de l'**exposition aux PEs** sur le **développement mnésique** des enfants.

### 2.2. PCBs

**Au niveau de l'impact des PCBs**, nous nous attendons à voir un **effet délétère** de cette exposition prénatale sur la **mémoire de travail visuelle**. Un tel effet a été précédemment mis en évidence grâce au Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) par Darvill et al. (2000) et lors des études de Jacobson et al. (1985 ; 1992) grâce à la même batterie que Darvill et al. et la MSCA Memory Scale. Ces deux processus prenant en compte uniquement une **mesure visuelle de la mémoire de travail**. Une autre étude de Jacobson et al. (2003) avait également conclu à des effets délétères des PCBs sur la mémoire de travail visuelle grâce au Corsi Block Tapping Test.

Concernant la mémoire de travail verbale, nous ne nous attendons **pas à mettre des résultats significatifs** de cette exposition en évidence. En effet, Grandjean et al. (2001) n'avaient pas découvert d'effet lors de leur étude utilisant des mesures de

l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants révisée (WISC-R) ainsi que le rappel immédiat du California Verbal Learning Test (CVLT).

La **même hypothèse** a été posée concernant les effets de l'exposition prénatale aux PCBs sur la **mémoire à long terme**. En effet, Grandjean et al. (2001) et Vreugdenhil et al. (2004) n'en avaient pas mis en évidence lors de leurs études sur les PCBs. Ils avaient respectivement utilisé les tests du California Verbal Learning Test ; Auditory Verbal Learning Test (AVLT) et le rappel à long terme de la Figure de Rey.

### 2.3. PFCs

**Au niveau de l'impact des PFCs**, il a été très **complexe** de poser des hypothèses claires car **peu d'études** analysent les effets des PFC sur la mémoire spécifiquement (3). De plus, celles-ci montrent des résultats opposés. Toutes ces études utilisent des mesures provenant de **batteries générales d'évaluation de l'intelligence**. L'hypothèse exprimée doit donc être considérée en conséquence. Nous nous attendons à mettre en évidence des **effets délétères** de l'exposition prénatale sur le développement de la **mémoire de travail** tel que démontrés par Stockgheim (2020) et Spratlen (2020). Ces études ont utilisé respectivement l'échelle d'intelligence de Stanford Binet (5<sup>ème</sup> édition) et l'échelle d'évaluation de l'intelligence pour enfants (4<sup>ème</sup> édition) WPPSI-IV.

### 2.4. POs

**Au niveau des pesticides organochlorés**, à nouveau des hypothèses claires ont été **complexes** à poser. En effet, au vu de la **diversité des POs**, des effets sur les PEs précis étudiés lors de ce mémoire sont difficiles à mettre en évidence. Néanmoins, beaucoup de ces études rapportent **généralement des effets délétères** d'une telle exposition. L'hypothèse explorée est la suivante : nous nous attendons à mettre en évidence des **effets délétères** de cette exposition prénatale sur la **mémoire à court terme**. De tels effets avaient été découverts par la revue systématique de la littérature de Jureswicz & Hanke (2008). Dallaire et al. (2012). Ils avaient également conclu à des effets négatifs de l'exposition prénatale aux POs grâce au Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) sur les composantes de la mémoire de travail visuelle. Les études de Ribas-fito et al. (2007) et Puertas et al. (2010) avaient également mis en évidence un impact négatif d'une telle exposition sur la mémoire de travail grâce au MSCA Memory Scale. Deux autres études sur des populations plus âgées (Berghuis et al.,

2018 ; Fitzgerald et al., 2012) avaient mis en avant des résultats similaires grâce au rappels immédiats de l'AVLT et du CVLT ainsi que de la Weschler Memory Scale (WMS).

### 3. Méthodologie

Cette étude se déroule avec l'accord du comité d'éthique médicale hospitalier du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège et celui de la faculté de psychologie, logopédie et sciences de l'éducation l'Université de Liège. La **participation des sujets** à ce mémoire est **libre et non-rémunérée**.

Ce mémoire a été réalisé en collaboration avec le **neuropédiatre Docteur Christophe Barrea** qui réalise une thèse de doctorat sur le sujet suivant : « Effets de l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens sur le développement psychomoteur et intellectuel d'enfants d'âge préscolaire », connue sous le nom de : **EPOPEE 1**. La **méthodologie** de ce mémoire a dès lors été déterminée selon les **besoins du médecin**. Le doctorat du Docteur Barrea contient une cohorte d'enfants **nés entre 2013 et 2016** au CHU de Liège (implantation Notre Dame des Bruyères) qui ont bénéficié d'un **prélèvement de sang de cordon**.

Ces prélèvements ont été analysés par l'**équipe du Professeur Charlier** au CHU de Liège au Sart-Tilman afin de **quantifier le dosage** de différents toxiques comprenant des biphényles polychlorés (**PCBs**), des pesticides organochlorés (**POs**) et des composés perfluorés (**PFCs**).

#### 3.1. Participants

##### 3.1.1. Nombre, sexe, âge

L'échantillon de sujets utilisé provient de celui du doctorat du neuropédiatre Christophe Barrea dans lequel s'inscrit ce mémoire. La partie de l'**échantillon** utilisé après récolte des données et **avant la passation des appels** contenait **200** enfants (93 filles et 107 garçons) nés entre le 2 janvier 2015 et le 30 décembre 2015 à l'hôpital Notre Dame des Bruyères (CHU de Liège) et **scolarisés en troisième maternelle** au moment du testing. Les données socio-économiques des sujets n'ont pas été récoltées. Les **sujets** de ce testing ont été informés qu'ils pouvaient décider d'**arrêter leur participation** à cette étude à tout moment, et ce, **sans conséquence**. Néanmoins, les sujets ayant complétés les **4 séances** ont reçu un « **pass famille** », c'est-à-dire des entrées pour 2 adultes et jusqu'à 3 entrées enfants à l'aquarium de Liège.

### 3.1.2. Modalité du recrutement

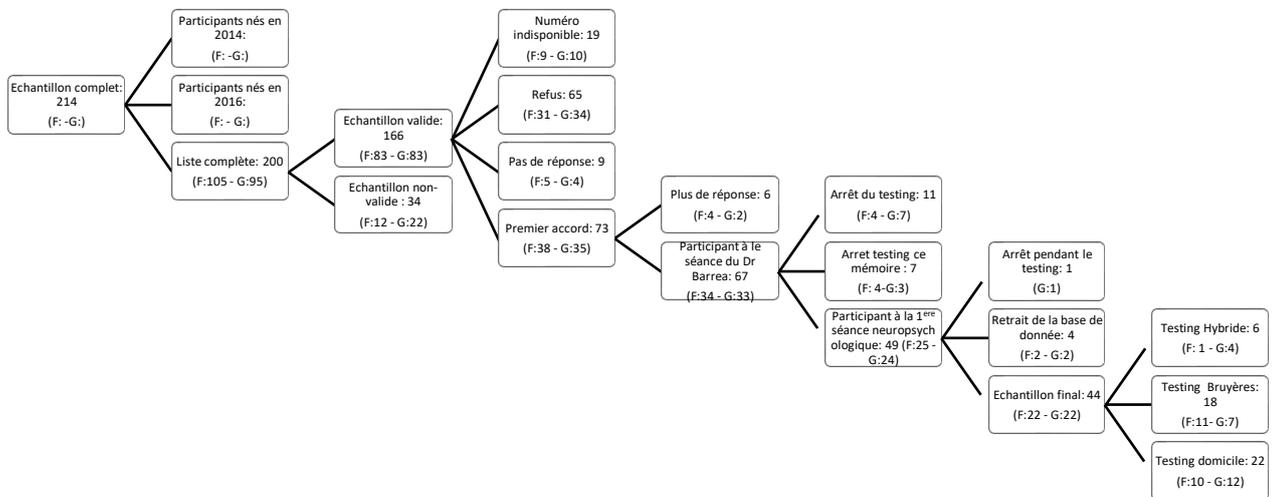
Les données ainsi que les consentements ont été récoltés à la naissance de l'enfant au moment du prélèvement du sang de cordon (2015) par l'équipe du docteur Barrea à l'hôpital Notre Dame des Bruyères.

**Au cours des mois de septembre 2020 à janvier 2021**, les parents ont été contactés grâce aux **coordonnées** qu'ils avaient indiquées au moment du **don de sang de cordon**. **19** (9 filles et 10 garçons) de ces numéros n'étaient **plus disponibles** et un **courrier postal explicatif** a donc été envoyé à l'adresse postale qu'ils avaient laissée. **9** (5 filles et 4 garçons) personnes n'ont également **jamais répondu** et la décision a été prise qu'après **5 essais**, le sujet était considéré comme **indisponible** et un courrier explicatif a été envoyé à l'adresse postale qu'ils avaient laissée. **65** personnes ont **refusé** de participer à l'étude (31 filles et 34 garçons). Les personnes refusant de participer à l'étude mettaient souvent en évidence la **lourde charge temporelle** de l'étude (**4** séances d'une heure à une heure trente), la peur de rencontrer des gens en pleine **pandémie** de la COVID-19 et le **manque d'intérêt** pour l'étude.

Après un premier contact, **73** parents d'enfants (38 filles et 35 garçons) ont **accepté** un **premier rendez-vous** aux Bruyères pour l'explication de l'étude ainsi que le testing psychomoteur et neurologique. **6** participants (4 filles et 2 garçons) n'ont alors **plus répondu** ou ne se sont **pas présentés** au premier rendez-vous. Après la première séance de testing, **11** sujets (4 filles et **7** garçons) ont arrêté de participer., **5** (2 filles et 3 garçons) ont **arrêté** pour des **raisons externes** à l'étude (familiales, COVID-19, etc.), **1** participante était finalement scolarisée en 1<sup>ère</sup> primaire, **1** participant a finalement trouvé la **charge de temporelle trop lourde**, **3** participants (2 garçons et 1 fille) **n'ont plus donné réponse** aux appels pour la suite des prises de rendez-vous, **1** participant (garçon) a décidé de **retirer sa participation** à l'étude. Finalement, **49** enfants (25 filles et 24 garçons) ont **commencé le testing** neuropsychologique à domicile ou aux Bruyères. A la suite de cette première séance de testing neuropsychologique, **1** participant (garçon) a décidé de **retirer sa participation** par manque de disponibilité. Finalement, **48** enfants ont complété toutes les séances de testing, **à domicile** (**22**, 11 filles et 11 garçons) ou **aux Bruyères** (**19**, 11 filles et 9 garçons) et **6** participants (2 filles et 4 garçons) ont choisi un **modèle hybride** entre le domicile et les Bruyères pour diverses raisons (temps, disponibilité des parents et/ou

du local). Après ces séances de testing, **1** participante a dû être **écartée** car des résultats complets de l'évaluation au quotient intellectuel réalisé de manière externe à l'étude n'ont pu être obtenus et **3** autres participants (2 filles et 1 garçon) ont été retirés de la base de données car les **échantillons de sang de cordon** étaient finalement **non-valides**. La base de données finale contenait donc **44** enfants (22 filles et 22 garçons). Au moment de l'étude, tous les enfants testés se trouvaient en **troisième maternelle** et avaient entre **5 ans 3 mois** et **6 ans 4 mois**. Les données de répartition de genre des sujets ainsi que les données des sujets perdus se trouvent dans la figure 1 et le tableau 1<sup>2</sup>.

Figure 1- Flux des participants



<sup>2</sup> Une version agrandie de cette figure peut se retrouver en annexe (annexe 2).

Tableau 1- Données de répartition des sujets

	<b>Total</b>	<b>Féminin</b>	<b>Masculin</b>
<b>Liste complète</b>	200	93	107
<b>Echantillon non-valide</b>	34	11	21
<b>Refus</b>	65	31	34
<b>Numéro indisponible</b>	19	9	10
<b>Pas de réponse</b>	9	5	4
<b>Plus de réponse après un premier accord</b>	6	4	4
<b>Arrêt en cours de participation</b>	11	4	7
<b>Participants vus après le 16/06</b>	7	4	3
<b>Participants exclus de l'étude après le testing</b>	4	2	2
<b>Participants à l'étude</b>	44	22	22

### 3.1.3. Critère d'exclusion

Lors de l'analyse des échantillons des données du sang de cordon, certains échantillons ont dû être rejeté car ils contenaient un volume insuffisant aux analyses (moins de 0.5ml), les enfants dont ils n'ont pu récolter les données TSH (thyroestimuline) après la naissance ainsi que ceux qui présentaient une hypothyroïdie congénitale ont également été écartés (Dufour, 2018). Un seul **critère d'exclusion** a été ajouté par la suite : le fait que l'enfant ne soit **pas scolarisé en troisième maternelle**.

### 3.2. Procédure générale

Une fois l'accord des parents obtenu, un **premier rendez-vous** a été fixé afin d'effectuer une première **évaluation clinique psychomotrice** des enfants selon l'**examen neuropédiatrique** des fonctions d'apprentissage du Pr Evrard (1983) ainsi que la batterie de tests **M-ABC2** (Henderson, 2007). Ce rendez-vous a été conduit par le **docteur Barrea**. Ensuite, **trois autres rendez-vous** ont été programmés afin d'effectuer le **testing neuropsychologique** grâce à une fiche complétée par les parents avec leurs disponibilités et desideratas. Ces rendez-vous de testing neuropsychologique pouvaient également se dérouler selon **deux modalités différentes** en fonction des **disponibilités des sujets** : soit en venant à **l'hôpital Notre Dame des Bruyères** dans un local mis à disposition pour l'étude (23 sujets) soit au **domicile du sujet** (18 sujets) soit en **modalité hybride** (5 sujets : 3 sujets avec une

séance à domicile et 2 sujets avec deux séances à domicile). Le testing devait se dérouler dans une **pièce calme** de préférence avec l'**enfant seul** mais si le **parent** insistait pour être **présent**, il lui était alors demandé de **rester silencieux** et ne **pas intervenir** pendant le testing ou lors des réponses de l'enfant. Le **rythme** des séances suivait celui **de l'enfant** et il était possible de prendre une **pause** si l'enfant semblait fatigué ou fortement distrait.

Le testing neuropsychologique se déroulait en **trois séances qui duraient d'une heure à une heure et demie**. Ces séances avaient pour but de mesurer **différents aspects** de la **cognition** :

- Intelligence
- Attention
- Fonctions exécutives
- Fonctions mnésiques
- Cognition sociale
- Prérequis aux apprentissages : fonctions langagières et numériques

Un **premier carré latin** a été créé afin de **contrebalancer** d'éventuels **effets de fatigue** ou autres. La **première séance** se composait alors **uniquement** de l'échelle d'évaluation de l'intelligence de Wechsler pour enfants d'âge préscolaire : **WPPSI-IV** et les **deux** autres **séances** évaluaient **toutes les autres fonctions** neuropsychologiques. Les fonctions évaluées ont également été **réparties entre les deux séances** afin d'éviter cet éventuel **effet de fatigue**. Cet ordre de passation s'est, toutes fois, révélé **inadéquat**. En effet, la **deuxième séance** était **trop longue** et ne pouvait être administrée en un rendez-vous d'une heure trente et sans fatigue ou distraction de la part des enfants. Après la passation dans cet ordre à **4 sujets** (3 garçons et 1 fille), il a donc été décidé d'**adapter** les séances afin que celles-ci soient plus **balancées**.

La **première séance** a donc été adaptée et se composait de l'échelle d'évaluation de l'intelligence de Wechsler pour enfants d'âge préscolaire : **WPPSI-IV** ainsi que des épreuves de comptage, dénombrement et opérations du **TEDI-math**. La première séance **commençait** toujours les épreuves du **TEDI-math** car cela permettait généralement de **faciliter le contact**. En effet, les enfants étaient souvent contents de montrer qu'ils **savaient compter** et les éventuelles erreurs qu'ils pouvaient commettre

ne semblaient pas les perturber ou les décourager. Les épreuves de la **WPPSI-IV** étaient également toujours administrées dans le même ordre : l'**ordre établi** par les **auteurs** de la WPPSI-IV. Au cours des deux autres séances, les **autres fonctions** ont été évaluées et ont été **balancées** afin de ne pas avoir un **effet de fatigue** ou d'autres effets qui pourraient être présents par le fait d'évaluer une fonction complète le même jour.

Les deux autres séances ont été **décomposées** en **3 parties** de **2 à 4 épreuves** chacune comme expliqué ci-après.

Tableau 2 - Répartition des séances en 3 parties

Séance 2		Séance 3	
<b>Partie A</b>	Conscience phonologique	<b>Partie A</b>	Histoires
	Planification		Go-No-go
	Répétition d'énoncés		Stroop fruits
	Attention divisée		
	Rappel différé : histoires		
<b>Partie B</b>	Attention sélective auditive	<b>Partie B</b>	Reconnaissance des émotions
	Jugement de situations sociales		Désignation à partir d'un mot
	Attention sélective visuelle		Compréhension du système numérique
	Mémoire des chiffres		
<b>Partie C</b>	Expression du vocabulaire	<b>Partie C</b>	Fluences arithmétiques en images
	Compréhension		Phonologie et mémoire
	Théorie de l'esprit		

Ces parties ont alors été agencées dans un carré latin<sup>3</sup> en **trois ordres de passation** :

Tableau 3 - Carré latin

Ordre 1		Ordre 2		Ordre 3	
<b>Séance 2</b>	Séance 3	Séance 2	Séance 3	Séance 2	Séance 3
<b>Bloc A</b>	Bloc A	Bloc C	Bloc C	Bloc B	Bloc B
<b>Bloc B</b>	Bloc B	Bloc A	Bloc A	Bloc C	Bloc C
<b>Bloc C</b>	Bloc C	Bloc B	Bloc B	Bloc A	Bloc A

Les sujets ont été contrebalancés dans les trois ordres différents en fonction de leur sexe et des lieux de passation du testing neuropsychologique.

Les sujets ont été évalués par quatre examinatrices différentes : Célia HARDY (**10** sujets : 6 filles et 4 garçons), Coline MICHEL (**15** sujets : 10 filles et 5 garçons), Manon NOEL (**15** sujets : 6 filles et 9 garçons), et Sarah ROSCA (**9** sujets : 4 filles et 5 garçons). Le contrebalancement des ordres a été également respecté pour s'assurer qu'une examinatrice ne fasse pas passer qu'un seul ordre de séances mais que les sujets soient répartis également entre les ordres et les examinatrices.

### 3.2.1. Matériel

Comme expliqué précédemment, ce mémoire s'inscrit dans un **projet** de plus **grande envergure (EPOPEE 1)**. De ce fait, un **ensemble de fonctions cognitives** ont été évaluées. Ce mémoire se concentre essentiellement sur les effets de l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens sur le développement postnatal des **fonctions mnésiques**. **Chaque examinatrice** a donc fait passer au sujet **l'ensemble des épreuves** présentes dans le tableau ci-dessous (tableau 4). Néanmoins, les **épreuves décrites** ci-après, sont celles qui évaluent les **fonctions mnésiques**. La description des autres épreuves<sup>4</sup> ainsi que le protocole des épreuves se trouvent en annexe.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> Carré latin complet disponible à l'annexe 4

<sup>4</sup> Annexe 5

<sup>5</sup> Annexe 6

Tableau 4 - Liste des épreuves

	<b>Epreuves</b>
<b>Evaluation de l'intelligence (échelle de Wechsler WPPSI-IV)</b>	<p>Cubes</p> <p>Information</p> <p>Matrices</p> <p>Symboles</p> <p>Reconnaissance d'images</p> <p>Similitudes</p> <p>Identification de concepts</p> <p>Barrage</p> <p>Mémoire spatiale</p> <p>Assemblage d'objets</p>
<b>Fonctions langagières</b>	<p>Phonologie et mémoire (N-EEL)</p> <p>Conscience phonologique (N-EEL)</p> <p>Expression-vocabulaire (N-EEL)</p> <p>Désignation à partir d'un mot (EVALO enfant)</p> <p>Compréhension (ELO)</p> <p>Répétition d'énoncés (ELO)</p>
<b>Fonctions numériques</b>	<p>Comptage (TEDI-Math)</p> <p>Dénombrement (TEDI-Math)</p> <p>Opérations avec support imagé (TEDI-Math)</p> <p>Compréhension du système numérique (TEDI-Math)</p> <p>Fluences arithmétiques orales en images (Noël, 2009)</p>
<b>Fonctions attentionnelles et exécutives</b>	<p>Attention sélective auditive (Uliège en cours de normalisation)</p> <p>Attention sélective visuelle (Uliège en cours de normalisation)</p> <p>Attention divisée (Uliège en cours de normalisation)</p> <p>Stroop fruits (Catale, 2009)</p> <p>Go – no go (Uliège en cours de normalisation)</p> <p>Planification spatiale (K-ABC-II)</p>
<b>Fonctions mnésiques</b>	<p>Mémoire des chiffres (CMS)</p> <p>Histoires (CMS)</p>
<b>Fonctions sociales</b>	<p>Reconnaissance des affects (NEPSY-II)</p> <p>Théorie de l'esprit (NESPSY-II)</p> <p>Jugement de situations sociales (Uliège en cours de normalisation)</p>
<b>Questionnaires</b>	<p>Batterie d'évaluation du mouvement chez l'enfant (mABC-2)</p> <p>Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives (BRIEF)</p> <p>Questionnaire de mémoire pour enfant (Q-MEM)</p>

### 3.2.2. Description des épreuves

#### 3.2.2.1. WPPSI-IV : Indice de Mémoire de Travail (IMT)

La batterie de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants d'âge préscolaire 4<sup>ème</sup> édition (**WPPSI-IV**) est une batterie d'évaluation de l'intelligence publiée en 2014 dans sa version française (Wechsler, 2014). Cette batterie comporte 15 tâches différentes. Pour cette étude, seules les **10 premières ont été administrées**. Ces 10 tâches (cubes, information, matrices, symboles, reconnaissance d'images, similitudes, identification de concepts, barrage, mémoire spatiale et assemblage d'objets) ont été choisies car elles sont **prises en compte dans le calcul des 5 indices** : compréhension verbale (ICV), visuospatiale (IVS), raisonnement fluide (IRF), mémoire de travail (IMT), vitesse de traitement (IVT). Les **items de départ** des épreuves sont déterminés par **l'âge de l'enfant** et varient entre les **enfants de 5 ans jusqu'à 11 mois et 6 ans et plus**. L'indice de mémoire de de travail (**IMT**) mesure la **mémoire de travail visuelle et visuospatiale**, et la capacité à résister aux **interférences proactives**. Cet indice se compose de **2 épreuves** : mémoire spatiale et reconnaissance d'images.

##### 3.2.2.1.1. Mémoire spatiale (Mem Sp)

**Déroulement de l'épreuve** : Pendant un temps limité (items 1 à 6 : 3 secondes ; items 7 à 20 : 5 secondes), l'enfant regarde des **cartes** représentant des **animaux** que l'expérimentateur place sur un **plateau de jeu** illustrant un **zoo avec des enclos**. L'enfant doit alors **retenir l'emplacement** de chacun des animaux et **replacer les cartes** où il les avait vues précédemment. La **charge** en mémoire devient **de plus en plus importante** au fur et à mesure que l'enfant réussit les items ; il y a de plus en plus d'animaux (2 cases : 1 animal ; 3 cases : 2 items avec 1 animal, 2 items avec 2 animaux ; 4 cases : 1 item avec 1 animal, 2 items avec 2, 1 item avec 3 ; 6 cases : 2 items avec 3 animaux, 1 item avec 4 ; 8 cases : 1 item avec 4 animaux, 1 item avec 5 ; 9 cases : 1 item avec 4 animaux, 1 item avec 5, 2 items avec 6, 1 item avec 7). Cette tâche **implique le maintien de l'information visuelle en mémoire de travail** ainsi que la **résistance à l'interférence proactive**.

**Cotation** : Chaque item est coté **0** ou **1**.

**Temps limite et critères d'arrêt** : Le sujet n'a **pas de temps limite** pour répondre. Le subtest s'arrête quand le sujet obtient **2 notes de zéro consécutives**.

#### 3.2.2.1.2. Reconnaissance d'images (Rec Im)

**Déroulement** : L'enfant **regarde des images** pendant un **temps limité** (3 secondes pour l'item exemple A à l'item 6 (1 item) et 5 secondes pour l'item exemple B à l'item 35 (2 à 7 items)). Puis, sur une autre page, il doit **déterminer** quelles **images** ont été **présentées précédemment** (allant 1 à 7). Cette tâche implique le **maintien de l'information visuelle en mémoire de travail** ainsi que la **résistance à l'interférence proactive**.

**Cotation** : Chaque item est coté **0** ou **1**.

**Temps limite et critères d'arrêt** : Le sujet n'a pas de temps limite pour répondre. Le subtest s'arrête quand le sujet obtient **3 notes de zéro consécutives**.

#### 3.2.2.2. *Children's Memory Scale (CMS)*

La Children's Memory Scale (**CMS**) est une batterie de tests pour **l'évaluation de la mémoire et de l'apprentissage chez l'enfant de 5 à 16 ans** (Cohen, 1997). Deux épreuves de cette batterie ont été choisies pour cette étude : mémoire des chiffres et histoires.

##### 3.2.2.2.1. Mémoire de chiffres (Mem Ch)

**Déroulement** : L'enfant doit **répéter une série croissante de chiffres** après l'expérimentateur, d'abord en **ordre direct** puis en **ordre inverse**.

**Cotation** : Chaque item est coté **0** ou **1**. Différents **scores** peuvent être ensuite être **calculés** : le **score total** de l'épreuve, c'est-à-dire le nombre de bonnes réponses, et les **empan de chiffres directs et inverses**. Un **empan** correspond au nombre d'informations que peut retenir l'enfant en mémoire de travail. Pour cette épreuve, il s'agit donc du **nombre de chiffres que contient le dernier item réussi de l'enfant** en ordre direct (empan direct) et en ordre inverse (empan inverse). Ce test permet de mesurer la **boucle phonologique** et l'**administrateur central** (pour l'épreuve en ordre inverse), deux composants de la mémoire de travail de l'enfant.

**Temps limite et critères d'arrêt** : L'épreuve s'arrête après **2 essais échoués** au même item.

#### 3.2.2.2.2. Histoires (Hist)

**Déroulement** : Deux histoires courtes sont lues une fois à l'enfant. Ensuite, l'expérimentateur demande un **rappel libre** : l'enfant rappelle tout ce dont il se souvient de l'histoire sans indice. Après un délai de **25 à 35 minutes**, durant lequel l'enfant effectue **différentes épreuves non-verbales** : ici, deux tâches d'inhibition et une tâche attentionnelle, un **nouveau rappel libre** (différé) est demandé. Ensuite, l'examinateur propose une **tâche de reconnaissance** à l'enfant : **30 questions dichotomiques** précises sont posées à l'enfant et celui-ci doit répondre par oui ou non.

**Cotation** : Pour les rappels libres, **deux notes différentes** sont à chaque fois calculées : une première pour les **unités d'histoire** (un point par unité : mots, parties de phrase de l'histoire) et une deuxième pour les **thèmes de l'histoire** (un point par thème : évènement de l'histoire). L'histoire A se compose de 29 unités d'histoire et 7 unités thématiques. L'histoire B se compose de 28 unités d'histoire et 6 unités thématiques. Pour la partie **reconnaissance**, un **point** est accordé par **bonne réponse**.

**Temps limite et critères d'arrêt** : Le sujet n'a **pas de temps limite pour répondre**. L'épreuve s'arrête à la fin de celle-ci, tous les items sont systématiquement administrés.

## 4. Résultats

Tout d'abord il est important de rappeler les hypothèses que nous avons établies.

La question principale de ce mémoire est de comprendre la relation entre **l'exposition prénatale** aux composés perfluorés (**PFCs**), aux biphényles polychlorés (**PCBs**) et aux pesticides organochlorés (**POs**), tel que mesuré par la présence de ces différentes composantes dans le **sang de cordon** au moment de la naissance, et le **développement des fonctions mnésiques**, tel que mesuré par deux tâches de **mémoire de travail visuelle** (une avec l'autre sans composante visuospatiale), une tâche de **mémoire de travail auditivo-verbale** ainsi qu'une tâche de **mémoire à long terme épisodique verbale**.

Notre hypothèse principale est qu'il existe des **effets significativement délétères** de **l'exposition aux PEs** sur le **développement mnésique** des enfants. Plus précisément voici les hypothèses que nous avons PE par PE :

- Effet délétère de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la **mémoire de travail visuelle**.
- Pas d'effet de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la **mémoire de travail auditivo-verbale**.
- Pas d'effet de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la **mémoire à long terme**.
- Effet délétère de l'exposition prénatale aux **PFCs** sur le développement de la **mémoire de travail**.
- Effet délétère de l'exposition prénatale aux **POs** sur la **mémoire de travail**.

Pour répondre à nos hypothèses, nous avons réalisé **différentes procédures statistiques**.

Tout d'abord, les différentes **données** ont été **vérifiées** afin de s'assurer qu'aucune n'était **manquante** avant de **simplifier les scores bruts** récoltés en créant un **score unique par épreuve**. Une fois ces scores calculés, une **matrice de corrélations** entre nos différentes variables a été réalisée afin de comprendre les **relations** qui pouvaient exister entre elles. A partir des différentes corrélations mises en évidence, une **analyse factorielle exploratoire** pourra alors être réalisée afin de **regrouper les variables** qui pourraient l'être **en facteurs**. Si **aucune corrélation** n'est mise en évidence, l'analyse se poursuivra **épreuve par épreuve** et **PE par PE** afin d'évaluer les **valeurs**

**prédictives** que chacun **des PEs** pourrait avoir sur les **différentes mesures** de développement **mnésiques** prises lors de la phase du testing.

Afin de **répondre aux questions principales** de ce mémoire, des **régressions multiples simultanées** seront réalisées afin de comprendre le **pouvoir prédictif** des variables dépendantes (mesures du **développement mnésique**) sur les variables indépendantes (mesures de l'**exposition prénatale aux PEs**). Les régressions multiples simultanées permettent de **comprendre l'effet** d'une de ces variables dépendantes tout **en maintenant les autres constantes**. Si le **modèle entier** se révèle **significatif**, l'**analyse de chaque facteur** prédicteur un à un sera effectuée afin de comprendre lequel de ceux-ci a le **meilleur pouvoir prédictif** sur le développement mnésique étudié. Enfin, un contrôle des variables confondantes sera effectué en ajoutant ces variables au modèle le plus significatif afin de s'assurer que cette relation n'est pas mieux expliquée par d'autres variables.

#### 4.1. Préparation des données

**La première étape** des procédures statistiques de ce mémoire est de regarder l'échantillon et de s'assurer qu'**aucune donnée n'est manquante**. **Deux sujets** (une fille et un garçon) ont dû être **éliminés** de la population de ce mémoire car tous les résultats des **tests de mémoire** n'ont **pas pu être récoltés**. **Trois autres sujets** ont également été **retirés** de la cohorte car toutes les données de **concentration des PEs** n'étaient **pas disponibles**.

Après ce retrait de ces 5 sujets, la **population** se compose de **44 enfants** (22 filles et 22 garçons ; âge moyen : 5 ans 7 mois). Chaque enfant de la population a passé les **2 tâches de mémoire de travail visuelle** (mémoire spatiale (moyenne : 12.159; ET : 2.632) et reconnaissance d'images (moyenne : 16.659; ET :4.610)), la **tâche de mémoire auditivo-verbale** (mémoire des chiffres (moyenne : 6.841; ET : 2.362)) et la **tâche de mémoire épisodique** (histoires (moyenne : 86.159; ET : 35.753)). Les **données de concentration des PEs** dans le sang de cordon sont connues (une donnée des concentrations des PFCs était manquante pour une participante (moins de 5% de l'échantillon) et a donc été remplacée par la médiane au vu de la non-normalité des données).

En ce qui concerne les données des **tests de mémoire**, par souci de simplification du traitement des données un **score unique par test a été calculé**. Pour ce faire, les

**totaux des scores bruts** des épreuves de **planification spatiale** et de **reconnaissance d'images** ont été pris en compte. Pour l'épreuve de **mémoire des chiffres**, les **scores totaux en ordre direct et inverse** ont été **additionnés** afin de créer un seul score. Enfin, en ce qui concerne l'épreuve des **histoires**, les **scores thématiques** dans les rappels immédiats et différés ont été **doublés** afin de pondérer leur importance. Ces scores thématiques doublés ont été **additionnés** aux **scores unités**. Ces scores ont alors été **additionnés** aux **scores totaux de la reconnaissance** afin d'obtenir un seul score à l'épreuve des histoires<sup>6</sup>.

Les données récoltées au moment de la naissance à propos de la **concentration des PEs** dans le sang de cordon ont été regroupées en **trois catégories** : les **PFCs**, les **PCBs**, et les **POs**. Pour réaliser ces catégories, les **sommes** respectives des différents **PCBs** (PCB118, PCB153, PCB138, PCB180) et des **PFCs** (**PFHpA** (acide perfluoroheptanoïc), **PFHxS** (acide perfluorohexanesulphonique), **PFOA** (acide perfluorooctanoïque), **PFNA** (acide perfluorononanoïque), **PFOS** (acide perfluorooctanesulfonique), **PFDA** (acide perfluorodécanoïque)) ont été calculées. En ce qui concerne les **POs**, **uniquement les 4,4'-DDEs** ont été pris en compte sous les conseils du Docteur Barrea et d'après des **analyses préliminaires** réalisées par les équipes du **Docteur Dufour** (Dufour, 2018). En effet, ce PO était le seul à avoir un **taux de détection significatif**.

Les **données descriptives de l'échantillon** de ce mémoire sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 - Statistiques descriptives

	<b>Moyenne (ET)</b>
<b>Reconnaissance d'images</b>	16.659 (4.610)
<b>Mémoire spatiale</b>	12.159 (2.632)
<b>Mémoire des chiffres</b>	6.841 (2.362)
<b>Histoires</b>	86.159 (35.753)
<b>PCB</b>	0.216 (0.150)
<b>PFC</b>	2.456 (1.996)
<b>DDE</b>	0.275 (0.257)

<sup>6</sup> Formule de calcul du score unique pour le test des histoires : score total des unités en rappels libre et différé + (score total thématique en rappels libre et différé) x2 + score total en reconnaissance.

Les **analyses du Docteur Dufour** nous ont également permis d’avoir accès à certaines données qui peuvent être considérées comme des **variables confondantes** classiquement utilisées pour contrôler les effets des PEs dans la littérature. Les variables choisies sont les suivantes : **âge gestationnel** (en jours), **âge de la mère**, **BMI de la mère**, poids de naissance, **parité** ainsi qu’un **facteur de raisonnement** (correspondant au facteur de raisonnement fluide de la WPPSI-IV). Les données de ces variables se trouvent dans le tableau 6

Tableau 6 – Statistiques descriptives : variables indépendantes

<b>Age</b>	<b>Moyenne : 69.295 mois (5 ans et 7,75 mois) Ecart-Type : 3.957 mois</b>
<b>Sexe</b>	Garçon : 22 (50%) Fille : 22 (50%)
<b>Age de la mère</b>	30.341 (4.903)
<b>Age gestationnel à la naissance (j)</b>	277.386 (8.412)
<b>Poids à la naissance (g)</b>	3382.614 (503.570)
<b>BMI de la mère</b>	23.148 (4.637)
<b>Parité</b>	0.909 (1.030)
<b>Facteur de raisonnement</b>	0.000 (0.722)

#### 4.2. Analyses quantitatives

Toutes les analyses quantitatives ont été réalisé sur le **programme de statistiques JASP version 0.14.1**.

Avant toute chose, une transformation logarithmique a été appliqué aux données relatives aux taux de concentrations des PEs. Cette transformation linéaire permet d’approcher le plus possible de la distribution normale, condition nécessaire à l’application de tests statistiques. Cette transformation logarithmique s’avère pertinente en raison de l’asymétrie droite des courbes et est largement utilisée dans la

littérature (Dufour et al., 2018). Les courbes des données avant et après la transformation logarithmique des données se trouvent en annexe (7).

Bien que ces opérations aient permis de normaliser la courbe des données des taux de concentration des PFCs, le test statistique de Shapiro-Wilk indique toujours des distributions anormales pour les 4,4'-DDE et PCB (tableau 6).

Les scores aux tests de mémoire ont également été transformés en scores Z créant ainsi une courbe normale comme attesté par le test statistique de Shapiro-Wilk (tableau 6).

Tableau 7 - Test de Shapiro-Wilk

	Test de mémoire				Concentration des PEs		
	Rec Im	Mem Sp	Hist	Mem Ch	4,4'-DDE	PFC	PCB
<b>Shapiro-Wilk</b>	.976	.960	.964	.977	.679	.954	.913
<b>(P value)</b>	(.470)	(.126)	(.176)	(.508)	(<.001)	(.079)	(.003)

#### 4.2.1. Corrélations entre les variables

Ensuite, des **corrélations** entre les **tests de mémoire** et les **PEs** ont été calculées afin de s'assurer qu'aucun **facteur commun** regroupant différents tests de mémoire ou différents PEs **ne pouvait être créer**. Des **corrélations de Spearman** ont été utilisées car toutes les variables ne sont pas normales. Les résultats de ces corrélations se retrouvent dans le tableau 7.

Tableau 8 - Corrélations

Variables		Rec Im	Mem Sp	Hist	Mem Ch	4,4'-DDE	PFC	PCB
<b>Rec Im</b>	Rho de Spearman (valeur P)	/	/	/	/	/	/	/
<b>Mem Sp</b>	Rho de Spearman (valeur P)	.425 (.004)	/	/	/	/	/	/
<b>Hist</b>	Rho de Spearman (valeur P)	.221 (.15)	.281 (.065)	/	/	/	/	/
<b>Mem Ch</b>	Rho de Spearman (valeur P)	.244 (.11)	.037 (.809)	.295 (.052)	/	/	/	/
<b>PO</b>	Rho de Spearman (valeur P)	.022 (.885)	-.075 (.63)	-.067 (.666)	-.262 (.086)	/	/	/
<b>PCB</b>	Rho de Spearman (valeur P)	-.106 (.495)	.017 (.912)	-.055 (.721)	-.36 (.016)	.007 (.964)	/	/
<b>PFC</b>	Rho de Spearman (valeur P)	.146 (.343)	.338 (.025)	.054 (.726)	-.128 (.409)	.193 (.21)	.0022 (.885)	/

Comme le montre le tableau 8, certaines **corrélations** sont **statistiquement significatives** à la valeur P.05. Le test de **reconnaissance d'images** et le **test de mémoire spatiale** sont **corrélés** entre eux avec un **effet moyen** (Rho de Spearman : 0.425 ; p : 0.004). Le test de **mémoire des chiffres** et l'épreuve des **histoires** sont **très faiblement corrélés** et se trouvent à la **limite de la significativité** statistique (Rho de Spearman : .295 ; p : .052). Nous pouvons également mettre en évidence une **relation** entre la concentration de **PCBs** présente dans le sang de cordon à la naissance et les résultats du test de **mémoire des chiffres** (Rho de Spearman : .36 ; p : .016) ainsi qu'une **relation** entre la concentration de **PFCs** présente dans le sang de cordon à la naissance et les résultats au test de **mémoire spatiale** (Rho de Spearman : .338 ; p : .025). Ces deux **effets** sont de **petites tailles** et **ne signifient pas** qu'il existe une **relation causale** entre les différentes variables.

Néanmoins, comme des **comparaisons multiples** sur une **même matrice** de variables ont été réalisées, le risque de commettre une **erreur de première espèce** augmente à chaque comparaison, c'est pourquoi le **seuil de significativité a dû être ajusté**. Pour ce faire, un **alpha de Bonferroni**<sup>7</sup> a été calculé. Cette méthode de contrôle permettant de ne pas mettre en évidence de faux négatifs a porté notre **seuil de significativité à p : .007**. **Une seule corrélation s'est alors révélée statistiquement significative** : celle qui montre une relation entre le test de mémoire spatiale et le test de reconnaissance d'images. Cette **procédure** statistique n'a donc **pas été poursuivie** plus loin par la **création de facteurs** que ce soit de mémoire ou des PEs. Les **régressions** effectuées par la suite ont donc été **calculées** à partir des résultats de **chaque test** et des **concentrations de chaque PE**.

#### 4.2.2. Régressions multiples

**Quatre régressions multiples simultanées** ont alors été réalisées en fonction des 4 tests de mémoire réalisés auprès des sujets. La même manière de procéder a été utilisée à chaque **mesure de mémoire** (variable indépendante), tous les **perturbateurs endocriniens** (covariance) ont été entrés en même temps selon la méthode de **régression multiple simultanée**. Les différents modèles de régression ont ensuite été analysés afin de voir si le **modèle en entier** était statistiquement significatif (en fonction de la valeur p). Un alpha de Bonferroni n'a pas été calculé pour ces régressions car la statistique du **R<sup>2</sup> ajusté** prend déjà en compte le **nombre de variables** qui sont présentes dans la régression.

---

<sup>7</sup> Alpha de Bonferroni:  $0.05/7 = 0.0007$

Les résultats du modèle de ces régressions se retrouvent dans le tableau 9.

Tableau 9 - Régressions multiples simultanées

		R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajusté	DL	DL	Statistique F	Valeur P
<b>Mémoire spatiale (A)</b>	H <sub>0</sub>	0.000	0.000	0	43	/	/
	H <sub>A</sub>	0.303	0.024	3	40	1.348	0.272
<b>Reconnaissance d'images (B)</b>	H <sub>0</sub>	0.000	0.000	0	43	/	/
	H <sub>A</sub>	0.015	-0.058	3	40	0.208	.890
<b>Mémoire des chiffres (C)</b>	H <sub>0</sub>	0.000	0.000	0	43	/	/
	H <sub>A</sub>	0.124	0.058	3	40	1.890	0.147
<b>Histoires (D)</b>	H <sub>0</sub>	0.000	0.000	0	43	/	/
	H <sub>A</sub>	0.08	-0.042	3	40	0.132	0.876

**Pour la première régression multiple (A) :**

- Notre **hypothèse alternative** est la suivante : il existe un **effet** des **4,4'-DDE, PCB et PFC** sur le test de **mémoire spatiale**.
- Notre **hypothèse nulle** est qu'il n'existe **pas d'effet** des 4,4'-DDE, PCB et PFC sur le test de mémoire spatiale.

Les résultats du modèle de régression multiple **ne permettent pas de rejeter l'hypothèse nulle. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'il existe un effet significatif** des différentes concentrations de PEs à la naissance sur le développement de la mémoire de travail visuelle tel que mesurée par le test de mémoire spatiale de la WPPSI-IV ( $F(3,40) = 1.348, p = .272, R^2 = -0.092$ ).

**Pour la deuxième régression multiple (B) :**

- Notre **hypothèse alternative** est la suivante : il existe un **effet** des **4,4'-DDE, PCB et PFC** sur le test de **reconnaissance d'images**.
- Notre **hypothèse nulle** est qu'il n'existe **pas d'effet** des 4,4'-DDE, PCB et PFC sur le test de reconnaissance d'images.

Les résultats du modèle de régression multiple **ne permettent pas de rejeter l'hypothèse nulle. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'il existe un effet significatif** des différentes concentrations de PEs à la naissance sur le développement de la mémoire de travail visuelle tel que mesurée par le test de reconnaissance

d'images de la WPPSI-IV ( $F(3, 40) = 0.208, p = .89, R^2 = 0.015$ ). L'hypothèse nulle n'a donc pu être écartée.

**Pour la troisième régression multiple (C) :**

- Notre **hypothèse alternative** est la suivante : il existe un effet des 4,4'-DDE, PCB et PFC sur le test de mémoire des chiffres.
- Notre **hypothèse nulle** est qu'il n'existe pas d'effet des 4,4'-DDE, PCB et PFC sur le test de mémoire des chiffres.

Les résultats du modèle de régression multiple **ne permettent pas de rejeter l'hypothèse nulle. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'il existe un effet significatif** des différentes concentrations de PEs à la naissance sur le développement de la mémoire de travail auditivo-verbal tel que mesuré par le test de mémoire des chiffres de la WPPSI-IV ( $F(3,40) = 1.890, p = .147, R^2 = 0.124$ ). L'hypothèse nulle n'a donc pu être écartée.

**Pour la quatrième et dernière régression multiple (D) :**

- Notre **hypothèse alternative** est la suivante : il existe un effet des 4,4'-DDE, PCB et PFC sur le test des histoires.
- Notre **hypothèse nulle** est qu'il n'existe pas d'effet des 4,4'-DDE, PCB et PFC sur le test des histoires.

Les résultats du modèle de régression multiple **ne permettent pas de rejeter l'hypothèse nulle. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'il existe un effet significatif** des différentes concentrations de PEs à la naissance sur le développement de la mémoire à long terme auditivo-verbal tel que mesuré par le test de mémoire spatiale de la WPPSI-IV ( $F(3,40) = 0.132, p = .876, R^2 = 0.006$ ). L'hypothèse nulle n'a donc pu être écartée.

**Aucun modèle des régressions ne s'est donc révélé significatif et aucune hypothèse nulle n'a pu être rejetée.** L'analyse des composantes du modèle n'a donc pas été poursuivie. Le contrôle des facteurs confondants n'a également pas été réalisé, s'inscrivant dans la continuité de l'analyse des composantes du modèle.

## 5. Discussion

Le **développement** de la cognition d'un enfant est **influencé positivement** ou **négativement** par une multiplicité de **variables**. Il est très **complexe** de montrer avec certitude l'influence que peut avoir un **facteur particulier** sur le **développement à long terme** d'un enfant (Peyre et al., 2016).

Sur le plan sociétal, des décisions ont été prises par des organisations gouvernementales et inter-gouvernementales afin d'assurer aux enfants des **droits fondamentaux** sensés leur assurer un **bon développement** afin qu'ils puissent atteindre leur **meilleur potentiel** au cours de leur vie. Certains de ces **facteurs** sont relativement **faciles à comprendre** et reconnus aussi bien par la communauté scientifique que la population générale (tels que recevoir une alimentation adéquate, une éducation adaptée et des soins médicaux appropriés) (Berger, et al., 2012).

D'autres facteurs sont néanmoins **plus difficile** à mettre en évidence et à comprendre. Ils peuvent également être **complexes à contrôler** et **hors de portée** de la plupart des citoyens. Leurs **influences** ne sont **pas** toujours **linéaires** et leurs effets ne sont pas toujours très prononcés. Les PEs relèvent de ces facteurs complexes et, bien qu'ils soient étudiés depuis des décennies par la communauté scientifique, leurs **effets précis** ne sont **pas** encore **complètement compris** (El Majidi et al., 2013). Il est donc important de continuer à étudier les PEs afin d'appréhender leurs **fonctionnements** et leurs **effets** à long et court terme sur le **développement humain** et sur la **biodiversité** (Demeneix, et al., 2020).

Dans cette discussion, un **rappel** du **cadre** de ce mémoire, de ses **objectifs**, de la **méthodologie** employée ainsi que des **résultats** obtenus sera réalisé. Différents **facteurs influençant les résultats** seront alors mis en évidence. Les **limites** de cette étude seront également discutées ainsi que des **perspectives** et **applications pratiques** de ce mémoire. Enfin, une **conclusion** terminera cette partie ainsi que ce mémoire et ouvrira à d'autres **pistes de réflexion**.

### 5.1. Rappel des objectifs, hypothèses et méthodologie

L'objectif de ce mémoire est de comprendre l'**impact** de l'exposition prénatale aux **PEs** sur le **développement** postnatal de la cognition et en particulier de la **mémoire**. Au vu de la littérature disponible, revue dans l'introduction théorique de ce mémoire,

l'**hypothèse principale** était que l'exposition prénatale aux **PEs** avait un **impact négatif** sur le développement de la **mémoire**. Les hypothèses précises suivantes avaient été émises :

- **Effet délétère** de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la **mémoire de travail** visuelle et
- **Aucun effet** de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la mémoire de travail en général, ni sur la mémoire à long terme.
- **Effet délétère** de l'exposition prénatale aux **PFCs** sur le développement de la **mémoire de travail**.
- **Effet délétère** de cette exposition prénatale aux **POs** sur la **mémoire à court terme**.

Pour ce faire, des **échantillons du sang de cordon** des enfants nés en **2014 et 2016** à l'hôpital Notre Dame des Bruyères ont été analysés par l'équipe du professeur Charlier au CHU de Liège. Les participants nés en 2015 et ayant un échantillon de sang de cordon considéré valide (**166**) ont ensuite été **recontactés** entre septembre et décembre 2020 afin de leur demander s'ils acceptaient de **continuer l'étude**. Une fois cet accord obtenu, un **rendez-vous** de testing **neurologique** et **psychomoteur** ainsi que trois rendez-vous d'évaluation **neuropsychologique** ont été programmés. Finalement, dans le cadre de ce mémoire, **44** enfants nés en 2015 ont participé à **toutes les séances de testing** et les **données d'exposition** aux PEs ont pu être récoltées.

Les enfants participants à cette étude ont passé les **épreuves suivantes** pour évaluer leur **développement mnésique** : les deux épreuves de l'indice de mémoire de travail (IMT) de la WPPSI-IV : **mémoire spatiale** et **reconnaissance d'images** pour la mémoire de travail visuelle, ainsi que deux épreuves de la CMS : **mémoire des chiffres** pour la mémoire de travail auditivo-verbale, et **histoires** pour la mémoire épisodique verbale.

Les deux épreuves de mémoire de travail visuelle ont été réalisées lors de la première séance (reconnaissance d'images en 8<sup>ème</sup> place et mémoire spatiale en 12<sup>ème</sup> et avant-dernière place). L'épreuve de mémoire de travail auditivo-verbale (mémoire des chiffres) se plaçait, quant à elle, à la deuxième séance en 4<sup>ème</sup> place de la partie B. Elle a donc été réalisée soit en 4<sup>ème</sup>, en 7<sup>ème</sup> ou en 10<sup>ème</sup> position selon le carré latin expliqué dans la méthodologie. L'épreuve de mémoire épisodique (histoires) a été

réalisée durant la troisième et dernière séance. Elle se situait en 1<sup>ère</sup> place de la partie A et pouvait donc se placer en 1<sup>ère</sup>, en 4<sup>ème</sup> ou en 6<sup>ème</sup> position.

Les **résultats de ce testing complet** des enfants ont été extraits afin d'être soumis à diverses procédures statistiques dont des **régressions linéaires**. Aucune d'entre elles ne s'est révélée significative. **Aucun effet général de l'exposition prénatale des PEs sur le développement de mnésique postnatal n'a pas pu être mis en évidence**. Aucun effet spécifique d'un type de PEs (PFC, PCB, PO) sur un aspect du développement mnésique (mémoire de travail auditivo-verbale, mémoire de travail visuelle, mémoire épisodique verbale) n'a également pu être mis en évidence. Ces résultats, bien que décevants, ne sont pas très surprenants. En effet, la **littérature** sur le sujet n'est **pas univoque**. Bien que certains auteurs mettent en évidence des résultats significatifs, d'autres n'indiquent pas d'effets probants des PEs sur la mémoire.

Les statistiques de ce mémoire ont demandé beaucoup de **réflexion** pour finalement **peu de résultats** intéressants. En effet, bien que **différentes procédures** aient été prévues : analyse factorielle exploratoire, régression step-wise, ... beaucoup d'entre-elles n'ont pu être utilisées car elles se sont **révélées inutiles** après la réalisation des premières analyses. Néanmoins des résultats non significatifs ne sont pas synonymes d'échec ou de mauvaises pratiques et ceux-ci seront discutés plus longuement dans le point ci-après.

Ce mémoire s'inscrivant dans un **projet doctoral** plus large, beaucoup de choix méthodologiques n'ont pas été faits en fonction des **besoins spécifiques** de ce travail et avaient été décidés avant le **début de la réalisation** de celui-ci. De même, au vu des particularités de la conception de ce mémoire, la population était arrêtée aux patients ayant commencé l'étude **EPOPEE 1** au moment de leur naissance et n'a pu être élargie. Il est également utile de rappeler le contexte particulier dans lequel nous vivons pour le moment : la **pandémie** de la **Covid-19**. La **taille** de notre **échantillon**, bien que conséquente au départ, n'a finalement pas été très large à la fin des différentes procédures, les hypothèses et éventuels **biais** d'un tel nombre de **refus** seront également discutés dans la partie de **recul méthodologique** ci-dessous.

## 5.2. Rappel des résultats

La **première hypothèse** émise était qu'il existait un **effet délétère** de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la mémoire de travail visuelle et sur la **mémoire de travail en**

**général**. L'évaluation de la mémoire de travail telle que réalisée ainsi que les **analyses effectuées** n'ont **pas permis** de mettre en évidence une telle hypothèse.

Ce résultat ne concorde pas avec les études de Jacobson et al. (1985 ; 1990 ; 1992 ; 2003) ; Darvill et al. (2000), Grandjean et al. (2001) ainsi que Vreugdenhil et al. (2002 ; 2004).

Une **deuxième hypothèse** avait également été émise sur l'impact de l'exposition prénatale aux **PCBs**. L'hypothèse était qu'**aucun effet** de ceux-ci ne serait mis en évidence sur le développement de la **mémoire à long terme**. L'évaluation de la **mémoire épisodique** et les **analyses effectuées** n'ont effectivement pu montrer d'effet. Ce résultat concorde donc avec la littérature et **confirme** l'hypothèse de départ (Vreugdenhil et al., 2004 ; Grandjean et al., 2001).

Concernant les **PFCs**, l'hypothèse émise était la suivante : **effet délétère** de l'exposition prénatale aux **PFCs** sur le développement de la **mémoire de travail en général**. L'**évaluation mnésique** et les **analyses statistiques** n'ont pu montrer de tels effets sur la **mémoire de travail** et cette hypothèse n'a donc pu être confirmée. Ce résultat ne concorde pas avec la littérature (Stockgheim et al., 2020 ; Spratlen et al., 2020).

Enfin, concernant les effets de l'exposition prénatale aux **POs**, l'hypothèse suivante avait été émise : effet délétère de l'exposition prénatale aux **POs** sur la **mémoire de travail en général**. L'**évaluation mnésique** et les **analyses statistiques** n'ont pu montrer tel effet de cette exposition sur la **mémoire de travail** et cette hypothèse n'a donc pu être confirmée. Ce résultat ne concorde donc pas avec la littérature (Jureswicz & Hanke, 2008 ; Ribas-fito et al., 2007 ; Puertas et al., 2010).

### 5.3. Comparaison des résultats et hypothèses

Plusieurs explications peuvent être mises en évidence pour **expliquer** les résultats décrits dans ce mémoire.

Tout d'abord, il est important de rappeler que la **littérature** n'est **pas univoque** au sujet des PEs. En effet, bien que **certains auteurs** aient pu mettre en évidence des **effets** de l'exposition aux PEs sur la mémoire, d'autres n'ont **pas** relevé de tels **effets** sur le fonctionnement mnésique. Depuis 1985, seuls **16** travaux étudiant les effets de l'exposition des différents PEs sur le développement de la cognition ont utilisé des

**mesures mnésiques spécifiques.** De plus, 3 de ces études proviennent de la cohorte des grands lacs du Michigan aux Etats-Unis menée par Jacobson et al. et 2 de ces études proviennent de la cohorte des Pays-Bas menée par Vreugdenhil et al. Les études qui se sont intéressées aux effets de ces PEs sur le développement mnésique ont été réalisées à **différents âges** et avec des **méthodologies** de mesures **très diverses**. Ils ont par conséquent conclu à des **effets très différents**. Pour plus de facilité, toutes les études présentes dans cette partie se retrouvent dans le tableau 10 ci-dessous.

Vreugdenhil et al. (2004) et Grandjean et al. (2001) qui avaient étudié les effets de l'exposition aux **PCBs** sur le développement mnésique n'avaient **pas** mis en avant **d'effet** significatif sur la mémoire. Alors que Jacobson et al. (1985 ; 1992 ; 2003) ; Darvill et al. (2000), Vreugdenhil et al. (2002) mettent en évidence des **effets** généralement **négatifs** une étude met en évidence des **effets neuroprotecteurs**.

Seules trois études ont travaillé sur la relation entre l'exposition aux **PFCs** et le **développement mnésique** spécifiquement : Stockgheim et al. (2020) ; Spratlen et al. (2020) ; et Vuong et al. (2019). Leurs conclusions sont **mitigées**. En effet, Vuong et al. (2019) mettent en évidence des effets **neuroprotecteurs** alors Spratlen et al. (2020) mettent en évidence des effets **neurodélétères**. Stockgheim et al. (2020) quant à eux mettent en avant des **effets contraires**, les PFNAs et PFDOs auraient des effets neurodélétères alors que les PFOAs et PFOSs auraient des effets neuroprotecteurs.

Les POs rassemblent un très grand nombre de **composants différents**. Néanmoins, la littérature choisie lors de ce mémoire met en évidence des effets neurodélétères d'une telle exposition quel que soit l'âge des sujets étudiés (Dallaire et al., 2012 ; Ribás-Fito et al., 2006 ; Puertas et al., 2009 ; Berghuis et al., 2018 ; Fitzgerald et al., 2012).

En s'intéressant, plus amplement aux études appuyant les hypothèses de ce mémoire, on s'aperçoit que les **méthodologies** utilisées sont **très différentes** de celles de ce mémoire.

Par exemple, dans les études sur les PCBs : Jacobson et al. (1985) et Darvill et al. (2000) ont utilisé la Fagan Test of Infant Intelligence (FTII), un test qui mesure la mémoire de travail uniquement sur le pan visuel de la mémoire de travail et leurs participants sont très jeunes (moins d'un an). Jacobson et al. (1990) ont quant à eux tout d'abord utilisé la McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) pour mesurer

la mémoire de travail. Cette échelle se compose de 4 subtests qui incluent la mémoire de travail auditivo-verbale et la mémoire de travail visuelle. Dans la continuité de leur cohorte, pour l'évaluation des enfants à 11 ans (Jacobson et al. 2003), ils ont alors utilisé la WISC-R avec le test d'empan de chiffres et le test de mémoire de Sternberg pour la mémoire de travail verbale ainsi que le Corsi Block Tapping Test pour la mémoire de travail visuelle. Les mesures sont donc fortement différentes.

Plusieurs études ont utilisé des versions de l'échelle d'évaluation de l'intelligence de Weschler : WPPSI-IV, WISC-R, WISC-V (Grandjean et al., 2001 ; Jacobson et al., 2003 ; Spratlen et al., 2020 ; Vuong et al., 2019). Certaines études ont également utilisé les rappels immédiats du CVLT ou de l'AVLT comme des mesures de mémoire de travail verbale.

Les **mesures de mémoire**, et particulièrement de mémoire de travail, sont donc très **diverses** et mesurent parfois uniquement **certaines composantes** de celle-ci. Dans le cadre de ce mémoire, les mesures de mémoire de travail prises ont inclus les **composantes auditivo-verbales** et **visuelles** via les épreuves de la WPPSI-IV et de la CMS. Certaines épreuves avaient déjà utilisé donc dans d'autres études (WPPSI-IV) et d'autres étaient nouvelles (CMS).

La comparaison entre les études est **très complexe** peu ont étudié les enfants de la même tranche d'âge que celle de ce mémoire (Ribás-Fito et al., 2006 ; Puertas et al., 2009 ; Stockgheim et al., 2020 ; Spratlen et al., 2020 ; Jacobson et al., 1992 ; Darvill et al., 2000). De plus, ces études n'ont **pas travaillé** exactement sur les **mêmes PEs**, ni utilisé les mêmes **méthodes** de mesures d'exposition que ce projet (Goodman et al., 2020). Certaines études longitudinales montrent également des effets à un **moment T** qui **s'estompent** après quelques années (Vreugdenhil et al., 2004). Les auteurs expliquent que le manque d'effet significatif pourrait être dû à la perte d'effectif entre les différentes mesures.

La plupart des études ont également des **effectifs** bien **plus importants** que celui de ce mémoire. Cela peut également expliquer pourquoi aucun résultat significatif n'a pu être mis en évidence dans notre étude.

Une autre raison qui a pu influencer le fait qu'aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence est que nous avons utilisé des **régressions linéaires multiples** pour déterminer les effets de l'exposition aux PEs. Les effets des PEs ne sont néanmoins

**pas linéaires** et des effets à faibles ou grandes doses peuvent être plus dommageables que des effets à doses moyennes (WHO, 2012).

Une autre explication qui a pu influencer la **non-significativité** des résultats est la **petite taille de concentrations** de PEs présents dans le sang de cordon. Dufour et al. (2018), dans leurs analyses du même échantillon ont mis en avant que la population de notre étude présente de **faibles de doses de POs** dans le sang de cordon. En effet, les 4'4'DDE ont été les seuls POs à présenter un taux d'exposition prénatale statistiquement significatif. Dufour et al. (2018) expliquent que les pesticides organochlorés sont de moins en moins présents dans l'environnement belge depuis la mise en place de législations sur le sujet.

Tableau 10 - Etudes des PEs et mémoire

	<b>PEs étudiés</b>	<b>Âge</b>	<b>Tests utilisés</b>	<b>Types de mémoire</b>	<b>Résultats obtenus</b>
<b>Darvill et al. (2000)</b>	PCB	6 et 12 mois	Fagan Test of Infant Intelligence (FTII)	MDT visuelle	Effet délétère
<b>Jacobson et al. 1985</b>	PCB	7 mois	Fagan Test of Infant Intelligence (FTII)	MDT visuelle	Effet délétère
<b>Jacobson et al. (1992)</b>	PCB	4 ans	Sternberg Memory	MDT visuelle	Effet délétère
<b>Vreugdenhil et al. 2002</b>	PCB	6 ans	MSCA Memory Scale	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet neuroprotecteur
<b>Grandjean et al. 2001</b>	PCB	7 ans	WISC-R Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants révisée CVLT	MDT auditivo-verbale et MLT auditivo-verbale	Pas d'effet
<b>Vreugdenhil et al. (2004)</b>	PCB	9 ans	Auditory Verbal Learning Test (AVLT) Figure de Rey rappel à long terme	MLT auditivo-verbale et visuelle	Pas d'effet
<b>Jacobson et al. 2003</b>	PCB	11 ans	WISC-R- mémoire des chiffres Corsi Block tapping test Sternberg Memory	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet délétère
<b>Stockgheim et al. (2020)</b>	PFAS	3 ans	L'échelle d'intelligence de Stanford Binet (5eme édition)	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet délétère (PFNA & PFDO) Effet neuroprotecteur (PFOA & PFOS)
<b>Spratlen et al. (2020)</b>	PFAS	4 et 6 ans	WPPSI-IV	MDT visuelle	Effet délétère
<b>Vuong et al. (2019)</b>	PFAS	8 ans	WISC-V Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (5eme édition)	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet neuroprotecteur
<b>Dallaire et al. (2012)</b>	Chloredecone	7 mois	Fagan Tests of Infant Intelligence (FTII)	MDT visuelle	Effet délétère
<b>Ribás-Fito et al. (2006)</b>	DDT & DDE	4 ans	MSCA Memory Scale	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet délétère
<b>Puertas et al. (2009)</b>	Mirex	4 ans	MSCA Memory Scale	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet délétère
<b>Berghuis et al. (2018)</b>	DDE	13 à 15 ans	AVLT	MLT auditivo-verbale	Effet délétère
<b>Fitzgerald et al. (2012)</b>	PBDE	55-74 ans	CVLT – Rappel immédiat Weschler Memory Scale (WMS) – rappel immédiat	MDT visuelle et auditivo-verbale	Effet délétère

#### 5.4. Limites de la méthodologie

Une première limite qui peut être mise en évidence est la **petite taille de l'échantillon**. Seuls **44 enfants** ont pu être inclus dans la population finale de ce mémoire. Les effets de PEs n'étant pas des effets très prononcés, il aurait été plus adéquat d'avoir une population plus large pour les mettre en évidence.

En effet, plusieurs auteurs (Dallaire et al., 2012 ; Stockgheim et al., 2020 ; Spratlen et al., 2020 ; Jacobson et al., 1992 ; Darvill et al., 2000) qui ont pu mettre en évidence des effets avaient une plus grande population (respectivement : 302, 944, 302, 313 et, 309 sujets). Une étude (Vreugdenhil et al., 2004) a, quant à elle, mis en évidence que la taille de leur échantillon, trop petite, avait pu expliquer le manque de résultat significatif.

Le petit échantillon augmente également le risque de **biais d'échantillon**. Le risque est que l'échantillon utilisé ne représente pas l'ensemble de la population dont il provient.

Un petit échantillon final soulève également des questions. La liste des participants de cette année (ceux nés en 2015) contient en tout 200 sujets. Il faut s'intéresser aux raisons de ce si grand écart. Premièrement, comme expliqué dans la partie de la méthodologie, 48 sujets n'avaient pas d'échantillon valide. Néanmoins, dans les personnes contactées, un **grand nombre de refus** a été relevé (65 refus, c'est-à-dire 51.45% de la population de la population valide et contactée). Un grand nombre de personnes ont refusé de participer par **peur de la pandémie** de la covid-19. Beaucoup de non-participants mettaient également en avant la **grande demande temporelle** de ce mémoire, le **manque d'intérêt** qu'ils portaient à l'étude ou le fait que leurs **circonstances** avaient changé depuis le moment où ils avaient accepté de participer (déménagements, grande fratrie, ...).

Une perte de sujets d'une étape à l'autre dans une étude longitudinale est inévitable mais elle peut entraîner certains biais (Pizzi et al., 2012). Wolke et al. (2009) mettaient en évidence que les participants (enfants) qui retirent leur participation dans les études longitudinales diffèrent significativement des participants qui continuent. Les participants qui se retirent de l'étude proviennent plus souvent de **familles monoparentales**, les parents ont un **niveau d'éducation plus bas**, ils ont rencontrés des **difficultés financières**, ces enfants proviennent de **familles nombreuses**, ont un

**parent fumeur**, ont des parents avec des **relations conjugales plus conflictuelles** avec leurs partenaires, vivent dans des **logements insalubres**, ont été impliqués dans la **criminalité** ou ont souffert de **pathologies** durant la grossesse, que les participants qui continuent l'étude. Néanmoins Nohr et al. (2017) estiment que ces biais sont de **tailles modestes** et que leurs effets sont limités.

Un autre problème que rencontrent la plupart des études longitudinales est le **biais de sélectivité** au départ des études. En effet, Munafo et al. (2018) ont mis en évidence ce qu'ils nomment « **l'effet syphon** ». Cet effet explique que les biais de sélection dans les études peuvent parfois cacher un éventuel **troisième facteur** qui expliquerait mieux la relation entre les deux variables étudiées. La population de base de ce projet ne contient **pas de grossesses gémellaires ni d'enfants fortement prématurés**. Ces relations n'ont donc pas pu être examinées.

Dans le cadre de ce mémoire, les **données socio-économiques** des participants et de leurs familles n'ont pas été récoltées. Il n'est donc pas possible de comparer les populations et s'assurer qu'il n'existe **pas de biais** créé par l'arrêt de plus de la moitié des sujets valides de cette étude. Il ne serait toutefois pas déraisonnable d'imaginer qu'il existe des **biais même modérés**.

Une autre limite que présente la population de ce mémoire sont les **différentes conditions** de testings des participants. En effet, les participants avaient le **choix du lieu de testing** (local disponible à l'hôpital Notre-Dame des Bruyères ou à domicile). L'hôpital disposait d'un **endroit calme et isolé** où pouvait se dérouler la séance mais à domicile cet endroit n'existait pas toujours. Bien que tout ait chaque fois été mis en œuvre pour obtenir les **meilleures conditions de passation**, celles-ci pouvaient différer entre enfants en fonction de leur milieu de vie.

Concernant les différentes mesures prises au cours du **projet doctoral** et lors de ce mémoire, plusieurs limites semblent également être intéressantes à mettre en exergue.

Tout d'abord, la prise de mesure de l'exposition prénatale aux PEs à la naissance. Celle-ci s'est réalisée grâce au don de **sang de cordon** de l'enfant participant. Bien que la mesure des concentrations des PEs dans le sang de cordon soit une **mesure classique** pour étudier l'exposition prénatale aux PEs (Vermeir et al., 2021 ; Berghuis et al., 2018 ; Ruel et al., 2019 ; Wang et al., 2017), elle n'est pas la plus précise. Tout d'abord c'est une **mesure unique** qui donne un résultat de la concentration à l'instant

T auquel elle a été prise mais elle ne permet pas de comprendre une exposition graduelle sur une longue période. Des **mesures répétées** lors de la grossesse seraient donc intéressantes car différents PEs peuvent avoir des **demi-vies très différentes**. Pour les PEs étudiés lors de ce mémoire, leurs demi-vies étant très longues, la mesure unique ne devrait pas porter grandement préjudice à l'exactitude des mesures de concentration de l'exposition prénatale aux PEs étudiés. Une étude de Jiang et al. (2019) a mesuré les concentrations de PEs dans des échantillons urinaires des femmes enceintes participantes, à chaque trimestre (trois fois en tout). Mesurer l'exposition aux PEs est complexe, les **PEs se dégradent** au fil du temps et les concentrations mesurées par l'analyse du sang de cordon ne reflète pas toujours l'ensemble des PEs ou la **quantité exacte** à laquelle le sujet a été exposé in utero (Dabre, 2015). En effet, Burns et al. (2013) mettent en évidence que certains PEs ont une **demi-vie courte**, le prélèvement du sang de cordon pouvant se passer plusieurs heures après l'arrivée de la mère à l'hôpital, les **concentrations de PEs** présentes dans le sang de cordon ne refléteraient pas exactement les substances auxquelles ont été exposé le **fœtus** durant la grossesse. De plus, il n'est pas toujours possible de mesurer tous les PEs de la même manière (durée de la demi-vie). Plusieurs études ont mis en place une **manière multiméthode** de mesurer les PEs. Iszatt et al. (2015) et Rosenquist et al. (2017) ont pu mesurer cette exposition **pré- et postnatale** grâce à des échantillons du **sang de cordon** mais également grâce au **sérum maternel**, au **lait maternel** ainsi qu'au **sérum de l'enfant**.

Une autre limitation de ce mémoire est la **non-prise en compte de l'âge** des enfants. Effectivement, il a été décidé de tester les enfants nés en 2015 et scolarisés en 3<sup>ème</sup> maternelle afin de mesurer le **développement cognitif préscolaire** de l'enfant. Les enfants testés avaient entre 5 ans 2 mois et 6 ans 4 mois. A cet âge-là, la différence d'âge, bien que relativement faible, peut se marquer fortement (Berger, et al., 2012). Les normes de la WPPSI-IV ont été créées avec des tranches de 3 mois (6 tranches de normes dans cette population). Lors de discussions entre les différentes expérimentatrices, une différence dans la **facilité d'exécution** a été remarquée entre les sujets les plus jeunes et ceux plus âgés notamment dans l'épreuve de mémoire des chiffres en ordre inverse ou lors de l'épreuve de planification spatiale de la K-abc II. Par souci d'**homogénéité**, il a été décidé que seuls les scores bruts seraient pris en compte et qu'aucune comparaison aux normes n'aurait lieu. Certaines épreuves

utilisées notamment dans l'évaluation attentionnelle et exécutive sont en effet toujours en cours de validation.

Une autre limite qui a pu exister lors de l'évaluation neuropsychologique est **l'ordre de passage** d'une des épreuves de mémoire visuelle. En effet l'ordre de passation de la WPPSI-IV établi par ses auteurs a été respecté lors de l'évaluation. L'épreuve de mémoire spatiale arrivait donc systématiquement en avant dernière place de la première séance de testing, généralement après 50 minutes à 1 heure et 10 minutes de testing Cette position a fait que l'enfant participant pouvait éprouver une certaine **fatigue cognitive** ou un **engagement moindre** dans la tâche espérant terminer plus vite. Cet effet est normalement balancé par un carré latin, carré qui n'a pas été effectué pour cette séance.

Le développement étant un **processus multi-déterminé**, il est complexe de mettre en évidence comment un facteur unique peut influencer le développement d'un aspect spécifique de l'enfant. N'ayant pas récolté d'informations sur les **données socio-économiques** des participants et de leurs familles, il n'a été possible de prendre en compte ces variables. En effet, une étude de Vreugdenhil et al. (2004) avait mis en évidence un effet de l'exposition prénatale aux **PCBs** sur la mémoire de travail mais cet effet n'était présent que chez les participants qui n'avaient pas un **environnement familial adéquat** selon le questionnaire HOME. Ce questionnaire est un outil très utilisé en recherches afin de récolter des informations sur le milieu de vie de l'enfant (Nair et al., 2009).

Un éventuel **impact délétère** de l'exposition aux PEs aurait donc pu être **contrebalancé** par des techniques parentales adéquates et un environnement familial favorable. Cette influence de l'environnement social et matériel de l'enfant n'agit pas de la même manière sur tous les enfants (Belsky, 2017).

### 5.5. Applications pratiques et perspectives

Sans résultat significatif, il est difficile d'établir des **applications pratiques utiles** de ce mémoire. La littérature n'étant pas équivoque sur les effets des PEs, il serait malhonnête au vu des **différentes limites** mises en évidence dans ce mémoire de conclure que l'exposition prénatale aux PEs n'a pas d'impact sur le développement mnésique postnatal des enfants.

En effet, une **relation claire** n'a pu être établie entre la mémoire et l'exposition aux PEs étudiés, dans ce mémoire mais d'autres études montrent des **effets statistiquement négatifs** de l'exposition aux PEs sur la cognition et le développement.

Un rapport sénatorial français de Barbier et al. (2011) appelé « *Les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution* » explique qu'il est préférable de se placer du **côté de la sécurité** quant à l'exposition aux PEs tant que plus d'informations ne sont pas connues sur les effets qu'ils auraient sur la santé humaine et la biodiversité.

Plus d'études sont nécessaires afin de comprendre les effets de l'exposition prénatale aux PEs sur le développement de l'enfant et, par conséquent, le développement cognitif et de la mémoire. Ces études ne doivent néanmoins **pas** être faites de manière **individuelle** mais bien à **grande échelle** avec des méthodologies permettant de les mettre en relation.

Les études publiées jusqu'à présent présentent des **méthodologies très diverses** ; une harmonisation des mesures et des procédures d'évaluation doit être considérée comme une priorité absolue. Il est important que des **procédures standardisées** et **répandues** soient mises en place afin de faciliter la **comparaison** entre études. Cette comparaison permettrait de mettre en évidence l'existence ou non d'effets de l'exposition prénatale aux PEs sur le développement de la cognition.

Burns et al. (2013) relèvent l'importance d'identifier les outils d'évaluation du développement cognitif **les plus fiables** dans le cadre de l'étude des effets de l'exposition aux PEs. Ce **processus d'uniformisation** permettant la comparaison et le regroupement d'informations est, bien qu'essentiel, extrêmement complexe à mettre en place. En effet, tous les tests cognitifs n'existent pas dans toutes les langues et les différences culturelles ne permettent pas d'appliquer une **batterie de tests unique** qui évaluerait de manière fiable tous les sujets (Greenfield et al., 1997). Il est toutefois essentiel d'utiliser des mesures neuropsychologiques venant de tests publiés et validés par la communauté scientifique. Il est également important que ces outils soient spécifiques si tel est le but de l'étude. En effet, certaines études se basent sur des échelles de développement global afin de mettre en évidence des effets spécifiques. Stockgheim et al. (2020) mettent en évidence des effets spécifiques de l'exposition prénatale aux PFCs sur la mémoire de travail en utilisant des mesures de l'échelle

d'intelligence de Stanford Binet, une échelle créée pour calculer une mesure globale de l'intelligence.

Bien qu'une **procédure unique** et **applicable** à toutes les études ne puisse être mise en place, les chercheurs doivent tendre à utiliser les principes de **possibilité de réplication** (Lindsay, 2015) et de comparaison de leurs données.

Il est également important que les données récoltées sur l'exposition aux PEs soient standardisées. A nouveau, Burns et al. (2013) expliquent que l'idéal serait s'accorder une **procédure considérée** comme la meilleure pour mesurer l'exposition aux PEs. Cette vision est **utopique** et n'est pas **réalisable**. En effet, les PEs sont une famille de substances **extrêmement diverses** et la meilleure manière de mesurer un PE n'est peut-être pas aussi efficace pour la mesure d'un autre (Christensen et al., 2021). Burns recommande néanmoins de ne pas utiliser une mesure unique pour quantifier le taux de PEs présent dans un organisme. Pour étudier l'exposition prénatale, il faudrait donc mesurer à plusieurs reprises les quantités de PEs présents dans l'environnement du bébé, c'est-à-dire par le biais de la maman (urine, sang, sérum, ...). Une étude récente (Doherty et al., 2020) a mis au point un processus de bracelet en silicone que portait la mère entre la première et la douzième semaine de grossesse. Ce bracelet leur a permis de mesurer l'ensemble de l'exposition à laquelle a été soumise la mère, prenant en compte les variations d'exposition au travers du temps. Ce processus novateur permettrait également de prendre des mesures de l'exposition aux PEs de manière **minimalement invasive**. Ce processus de **collecte multiple** et **continue** refléterait mieux l'ensemble des PEs auquel le fœtus est exposé in utero.

Un rapport du projet **ENDpoiNTs** (Lupu et al., 2020) met en évidence une marche à suivre pour mesurer l'exposition prénatale aux PEs dans le cadre d'études sur la neurotoxicité. Ce **projet ambitieux** espère étudier les effets de l'exposition aux PEs sur les **connexions nerveuses** dans le cerveau. Ce processus ne se base donc pas sur des tests neuropsychologiques pour expliquer les effets de l'exposition aux PEs mais étudie **directement le cerveau** pour comprendre les effets que les PEs pourraient avoir durant le développement neuronal. Ce processus est extrêmement intéressant car, même si aucun effet ne peut être mis en évidence au niveau des tests neuropsychologiques, cela ne suggère pas qu'il n'existe pas de processus neurologiques et cognitifs impactés.

Les équipes ENDpoiNts se concentrent sur des **techniques de recherche de pointe** : des outils **en silice** et **in vitro**, des **conceptions et technologies expérimentales innovantes**, des techniques **biostatistiques avancées** sur les données épidémiologiques et de **biosurveillance humaine**. Ces conceptions permettront de mettre en évidence des corrélations et des relations causales entre des **critères de neurodéveloppement** et des **voies neuroendocrinologiques** établies (estrogènes, androgènes, hormones thyroïdiennes, ...) ou moins connues (système d'acide rétinolique) impactées par l'exposition aux PEs.

En effet, Dabre et al. (2015) suggéraient déjà l'importance d'étudier les **voies des effets indésirables**<sup>8</sup> et les **critères de développement** dans le cadre de l'exposition aux PEs sur le développement. Ils expliquent que, non seulement différents PEs mis ensemble peuvent avoir des effets différents sur le processus de développement (**effet cocktail**), mais également que le moment d'exposition à ces PEs peut conduire à une voie de développement ou à une autre (**fenêtre d'exposition**). Il est important de s'intéresser aux effets moléculaires et cellulaires au niveau des organes pour alors comprendre les effets sur un sujet et sur une population.

Une étude de Naffa et al. (2021) met quant à elle en évidence l'exposition aux PEs sur le **processus de myélinisation** : l'exposition aux BPAs, au mercure et au chlorpyrifos (un insecticide organophosphoré) induit la **surproduction d'anticorps contre les protéines myélinisantes** avec des effets différents sur le système nerveux central et périphérique. Ces recherches sont encore très récentes et les effets mis en évidence concernent une population adulte. Leurs résultats apportent néanmoins des pistes de solutions pour une meilleure étude des effets de l'exposition prénatale aux PEs sur le développement cognitif de l'enfant.

Les effets de l'exposition prénatale aux PEs seraient peut-être plus à comprendre sous le regard d'un processus qui empêcherait un **développement cérébral optimal** que d'un réel déficit cognitif (Braun et al., 2017).

Des études animales se sont également intéressées aux effets de l'exposition aux PEs sur le phénomène de **stress oxydatif** et d'**homéostasie calcique** (Denis, 2020).

---

<sup>8</sup>En anglais dans l'article : Adverse Outcome Pathways.

La manière de procéder du projet ENDpoiNTs est prometteuse car, en étudiant directement les connexions neuronales, des effets plus fins seront plus facilement mis en évidence.

Le futur de la recherche dans le monde de l'exposition prénatale aux PEs se trouve peut-être dans cette voie d'étude in vivo, en silice, en étudiant le développement neuronal et en l'associant aux études sur les effets visibles de cette neurotoxicité présumée sur les fonctions cognitives mesurées au travers d'évaluations cognitives et comportementales.

#### 5.6. Questionnement et réflexion

« *Les données sont le pétrole, certains diront l'or du 21<sup>ème</sup> siècle [...].* »

Joe Kaeser

Lupu et al. (2020), dans le cadre du projet ENDpoiNTs reprennent cette citation de Kaeser dans leur rapport. Il ne suffit pas de récolter des données mais bien de **savoir comment les utiliser**, c'est-à-dire, savoir **recouper les informations**, les comparer pour en sortir des grandes tendances.

L'ensemble des données récoltées de manière automatique ou régulière par les services de santé est communément connu sous le nom de **Big Data de la Santé**. C'est un processus très intéressant pour la recherche (Commission Européenne, 2016). Fitzgerald et al. (2020) expliquent que ces données sont une **exigence fondamentale** pour des **études à long terme** et de **haute qualité** sur des populations.

Ces données doivent être partagées et utilisées mais ce partage doit être réglementé et encadré. Wilkinson et al. (2016) mettent en avant une série de principes à respecter dans le cadre du **partage de données** : les **FAIR Principles**. Les données doivent être **trouvables** (findable), **accessibles**, **interexploitables** et **réutilisables**. Ces principes permettent un **partage éthique** de données récoltées. Le **cadre législatif** de protection des données entrave fortement ce partage. Un cadre législatif clair, bien qu'essentiel, est complexe à mettre en place. Dans un monde idéal, les données devraient pouvoir être partagées au **niveau international**. Le projet ENDpoiNTs compte des partenaires en Europe, aux Etats-Unis et en Australie (plus de 10 pays). Le cadre législatif qui doit être mis en place doit prendre en compte l'aspect international des recherches scientifiques. Ces partages permettraient de grandes avancées scientifiques et

pourraient aider à combler les lacunes entre les données moléculaires, cellulaires, animales et humaines dans le cadre des effets de l'exposition aux PE sur la santé humaine (Fitzgerald et al., 2020).

Plusieurs pays ont actuellement développé de **grandes cohortes de naissance** qui pourraient être très intéressantes si elles intégraient à leurs protocoles des mesures d'exposition aux PE. Une de ces cohortes s'intitule **Growing Up in Ireland** et a été réalisée à 2 reprises : en 1998 (8.500 participants : Child Cohort/Cohort '98) et en 2008 (10.000 participants : Infant Cohort/Cohort '08). Les données récoltées ont pu être utilisées dans de nombreuses études sur le développement de l'enfant et ont notamment permis de mettre en évidence la dynamique entre des facteurs de **vulnérabilité économique** et le **développement socio-émotionnel**.

De telles cohortes pourraient être extrêmement utiles à **l'avancée de la science** sur les PE et leurs effets sur le développement. De plus, si des comparaisons et regroupement de données peuvent provenir **d'assemblage de données de cohortes** de cette magnitude, alors ces données seraient effectivement plus **précieuses** que de l'or aux yeux des scientifiques.

Aujourd'hui, il n'est cependant pas possible de tirer des **conclusions claires** de l'exposition prénatale à des biphényles polychlorés (**PCBs**), des pesticides organochlorés (**POs**) et des composés perfluorés (**PFCs**) sur le développement postnatal de la **mémoire**. Dans cette optique, il est probablement utile de suivre l'adage « *mieux vaut prévenir que guérir* ».

Certaines actions simples pourraient permettre aux femmes enceintes de limiter leur exposition à certains PE. Une étude française de Rouillon et al. (2017) sur la connaissance qu'ont les **femmes enceintes** des risques d'exposition aux PE montre que **54.5%** ont déjà entendu parler des PE et mettent déjà en place certaines actions pour éviter une **trop grande exposition** telle que lire les **étiquettes des produits**, manger une **alimentation biologique** ou encore faire une **utilisation moindre** de contenants en **plastique** pour l'alimentation. Il est intéressant de noter que les auteurs montrent une **augmentation de l'anxiété** chez les femmes enceintes après la passation des questionnaires sur les PE chez les femmes qui n'étaient pas anxieuses avant leur passation, les femmes enceintes montrant déjà une anxiété élevée présentant un effet plafond de leur anxiété.

Rouillon et al. (2020) expliquent dans un **article plus récent** comment éduquer les femmes enceintes aux risques que présentent les PEs. Ils expliquent le processus en trois points :

- **Qui ?** De préférence un professionnel de la santé compétant dans les **relations interpersonnelles** et ayant de **bonnes connaissances** en pédagogie afin de permettre un espace d'échange sans jugement et ouvert à la discussion.
- **Quand ?** Avant la grossesse ou au début de celle-ci, le **plus tôt possible**.
- **Comment ?** De préférence en rendez-vous individuel ou dans des groupes de travail, dans un **contexte permettant l'échange et la discussion**.

L'article explique qu'il est important de **partir des savoirs de la personne** et de construire son discours autour de ce qu'elle connaît déjà. Il est également important de prendre en compte l'anxiété que peut ressentir la personne et de présenter les informations de **manière positive** et des **solutions concrètes**. Plusieurs associations (Femmes Enceintes, Environnement et Santé, FEES, ONE, ...) proposent **des listes de conseils** pour éviter certains PEs ainsi que des fiches explicatives des différents labels et symboles qui se trouvent sur les emballages de produits.

Le champ des PEs étant extrêmement vaste autant sur la santé humaine que la **biodiversité**, il est essentiel de mettre en place des **campagnes d'information** et de **prévention** sur leurs utilisations. Ces études internationales et à grande échelle sont **indispensables** afin de comprendre leurs **modes de fonctionnement**. Le projet ENDpoiNTs semble très **prometteur** et ouvrira peut-être la voie à une **meilleure compréhension** des PEs sur la santé humaine et mènera à des législations claires.

## 6. Bibliographie

Ali, S. A., Begum, T., & Reza, F. (2018). Hormonal influences on cognitive function. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, 25(4), 31–41. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.4.3>

Baddeley, A. (2000a). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)

Baddeley, A. (2000b). Short-term and working memory. In Tulving, E., & Craik, F. (Eds.), *The oxford handbook of memory*. (pp 597-608). Oxford University Press

Baghdadi, G., Towhidkhan, F., & Rajabi, M. (2021). *Neurocognitive Mechanisms of Attention: Computational Models, Physiology, and Disease States*. Elsevier Science & Technology. <https://doi.org/10.1016/C2020-0-02386-8>

Bahena-Medina, L. A., Torres-Sánchez, L., Schnaas, L., Cebrián, M. E., Chávez, C. H., Osorio-Valencia, E., Hernández, R. M. G., & López-Carrillo, L. (2011). Neonatal neurodevelopment and prenatal exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): A cohort study in Mexico. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 21(6), 609–614. <https://doi.org/10.1038/jes.2011.25>

Barbier, G. (2011). *Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution* (Référence Assemblée Nationale française : 3662). Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.pdf>

Belsky, J., & van Ijzendoorn, M. (2017). Genetic differential susceptibility to the effects of parenting. *Current Opinion in Psychology*, 15, 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.02.021>

Berger, K. S., Bureau, S., Godin, F., Paquet, F., Tousignant, S., Boulard-Deleersnijder, A., & Born, M. (2012). *Psychologie du développement*. De Boeck.

Berghuis, S. A., Bos, A. F., Sauer, P.-J., Jr., & Roze, E. (2015). Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Archives of Toxicology*, 89(5), 687-709. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1463-3>

Berghuis, S. A., Van Braeckel, J., Sauer, P. J., Jr. & Bos, A. F. (2018). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and cognition and motor performance in adolescence. *Environment International*, 121(1), 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.030>

Berquin, P. (2020). Le développement cérébral : approche par neuroimagerie fonctionnelle et structurelle. In Majerus, S., Jambaqué, I., Mottron, L., van der Linden, M., & Poncet, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie de l'enfant* (2<sup>e</sup> ed., pp 203-218). De Boeck Supérieur.

Boucher, O., Muckle, G. & Célyne, H. (2009). Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: A Neuropsychologic Analysis. *Environmental Health Perspectives*, 117(1), 7–16. <https://doi.org/10.1289/ehp.11294>

Boucher, O., Simard, M.-N., Muckle, G., Rouget, F., Kadhel, P., Bataille, H., Chajes, V., Dallaire, R., Monfort, C., Thomé, J.-P., Multigner, L., & Cordier, S. (2013). Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology*, 35(1), 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.01.007>

Bouillaud, S. (2011). *Habiletés métaphonologiques et difficultés d'apprentissage de la lecture : Etude d'un cas* [Unpublished master's thesis]. Université Lille 2 Droit et Santé.

Bower, G. H. (2000). A brief history of memory research. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 3–32). Oxford University Press.

Braun, J. M. (2017). Early Life Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Childhood Obesity and Neurodevelopment. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(3), 161–173. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.186>

Brisset, S., Courtot, A.-M., Schoëvaert, D., Tachdjian, G., & Tosca, L. (2016). *Embryologie et histologie humaines*. Elsevier Masson.

Buchanan, E. M. (2020, March 14). Advanced Statistics. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/DNUYV>

Burns, C. J., McIntosh, L. J., Mink, P. J., Jurek, A. M., & Li, A. A. (2013). Pesticide Exposure and Neurodevelopmental Outcomes: Review of the Epidemiologic and

Animal Studies. *Critical Reviews*, 16(3-4), 127–283.  
<https://doi.org/10.1080/10937404.2013.783383>

Caliman, F. A., & Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment - A Review. *Clean : Soil, Air, Water*, 37(4-5), 277–303. <https://doi.org/10.1002/clen.200900038>

Casale, M., & Ashby, F. (2008). A role for the perceptual representation memory system in category learning. *Perception & psychophysics*, 70(6), 983–999.  
<https://doi.org/10.3758/pp.70.6.983>

Cassou, E. (2018). *Pesticides : Agricultural Pollution*. World Bank.  
<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/29507>

Catale, C., Lejeune, C., Schmitz, X., & Meulemans, T. (2014). Validation d'un test d'inhibition auprès d'enfants présentant un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. *Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, 46(1), 66-72.  
<http://dx.doi.org/10.1037/a0031006>

Charaudeau, P., (2000). *De la compétence sociale de communication aux compétences de discours* [Actes du colloque de Louvain-la-Neuve sur Compétence et didactique des langues]. Patrick Charaudeau - Livres, articles, publications. (retrieved April 29, 2021 from) <http://www.patrick-charaudeau.com/De-la-competence-sociale-de.html>

Chevrié-Muller C., & Plaza M. (2001). *Nouvelles épreuves pour l'examen du langage*. Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Christensen, K., Carlson, L. M., & Lehmann, G. M. (2021). The role of epidemiology studies in human health risk assessment of polychlorinated biphenyls. *Environmental Research*, 194, 110662–. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110662>

Cohen, M. J. (1997). *Children's memory scale. Administration manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Commission des Affaires Institutionnelles (2018). *Review of Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products with regard to substances with endocrine-disrupting properties* (COM Reference No. COM(2018)739/F1 – EN). [https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=COM\(2018\)739&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=COM(2018)739&lang=en)

Commissions des Communautés Européennes (1999). *Communication de la Commission au Conseil et au Parlement Européen : Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens : une série de substances suspectées d'influer sur le système hormonal des hommes et des animaux*. Bruxelles.

Coquet F., Ferrand P., & Roustit J. (2009). *Batterie EVALO 2-6*. Isbergues: Ortho-Edition.

Cowan, N. (1997). The development of working memory. In Cowan, N. (Eds.) *The development of memory in childhood*. (pp 163-199). Psychology Press.

Dallaire, R., Muckle, G., Rouget, F., Kadhel, P., Bataille, H., Guldner, L., Seurin, S., Chajès, V., Monfort, C., Boucher, O., Pierre Thomé, J., Jacobson, S. W., Multigner, L., & Cordier, S. (2012). Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environmental Research*, 118, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.07.006>

Danish Environmental Protection Agency. (2021, January). *The ED lists*. Endocrine Disruptor Lists. (retrieved May 16, 2021 from) <https://edlists.org/the-ed-lists>

Darbre, P. D. (2015). An Introduction to the Challenges for Risk Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals. In *Endocrine Disruption and Human Health* (pp. 289–300). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00016-8>

Darbre, P. D. (2020). Chemical components of plastics as endocrine disruptors: Overview and commentary. *Birth Defects Research*, 112(17), 1300–1307. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1778>

Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Stewart, P., & Pagano, J. (2000). Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *NeuroToxicology*, 21(6), 1029–1038.

Dégeilh, F., Eustache, F., & Guillery-Girard, B. (2015). Le développement cognitif et cérébral de la mémoire : de l'enfance à l'âge adulte. *Biologie aujourd'hui*, 209(3), 249–260. <https://doi.org/10.1051/jbio/2015026>

Demeneix, B., Vandenberg, L. N., Ivell, R., & Thomas Zoeller, R. (2020). Thresholds and endocrine disruptors: An endocrine society policy perspective. *Journal of the Endocrine Society*, 4(10), 85. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa085>

Denis, O. (2020). L'impact de l'exposition pré- et/ou postnatale à des taux variables de perturbateurs endocriniens présumés sur le développement cognitif et/ou comportemental dans l'enfance : synthèse méthodique de la littérature [Master's thesis, Uliège]. Mathéo. <https://matheo.uliege.be/handle/2268.2/10828>

Département Santé de la Province de Liège, Service de Toxicologie du CHU de Liège. (2016). *Les perturbateurs endocriniens : Ces produits chimiques capables de bouleverser notre équilibre hormonal*. Province de Liège. <https://www.provincedeliege.be/sites/default/files/media/623/Brochure%20Perturbateurs%20Endocriniens.pdf>

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Dufour, P., Pirard, C., Seghaye, M-C., & Charlier, C. (2018). Association between organohalogenated pollutants in cord blood and thyroid function in newborns and mothers from Belgian population. *Environmental Pollution*, (238), 389-396. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.03.058>

El Majidi, N., Bouchard, M., & Carrier, G. (2013). Systematic analysis of the relationship between standardized prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and mental and motor development during follow-up of nine children cohorts. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 66(1), 130–146. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.03.002>

European Chemical Agency (n.d.). *Comprendre REACH*. (retrieved Mai 16, 2021, from) <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>

Fenichel, P., Brucker-Davis, F., & Chevalier, N. (2016). Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. *La Presse médicale* (1983), 45(1), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.017>

Fimm, B., Sturm, W., Esser, A., Schettgen, T., Willmes, K., Lang, J., Gaum, P., & Kraus, T. (2017). Neuropsychological effects of occupational exposure to

polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, 63, 106–119.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.011>

Fitzgerald, E.F., Belanger, E.E., Gomez, M.I., Cayo, M., McCaffrey, R.J., Seegal, R.F., Jansing, R.L., Hwang, S., Hicks, E.H. (2008). Polychlorinated Biphenyl Exposure and Neuropsychological Status among Older Residents of Upper Hudson River Communities. *Environmental Health Perspectives*, 116(2), 209–215.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.10432>

Fitzgerald, R. E. (2020). Perspective on Health Effects of Endocrine Disruptors with a Focus on Data Gaps. *Chemical Research in Toxicology*, 33(6), 1284–1291.  
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00529>

Forns, J., Iszatt, N., White, R., Mandal, S., Sabaredzovic, A., Lamoree, M., Thomsen, C., Haug, L., Stigum, H., & Eggesbø, M. (2015). Perfluoroalkyl substances measured in breast milk and child neuropsychological development in a Norwegian birth cohort study. *Environment International*, 83, 176–182.  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.013>

Gathercole, S. (1999). Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(11), 410–419.  
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01388-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01388-1)

Gesundheit Österreich (2016). Study on Big Data in Public Health, Telemedicine and Healthcare Final Report. (European Commission reference No. EW-06-16-218-EN-N). [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ehealth/docs/bigdata\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ehealth/docs/bigdata_report_en.pdf)

Geurten, M., Majerus, S., Lejeune, C., & Catale, C. (2018). Questionnaire of Memory (Q-MEM): A new measure of everyday memory functioning in school-age children. *Applied Neuropsychology: Child*, 7, 44–51.  
<https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1239201>

Goodman, M., Li, J., Flanders, W. D., Mahood, D., Anthony, L. G., Zhang, Q., & LaKind, J. S. (2020). Epidemiology of PCBs and neurodevelopment: Systematic assessment of multiplicity and completeness of reporting. *Global Epidemiology*, 2, 100040. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2020.100040>

Gore, A., Crews, D., Doan, L., La Merrill, M., Patisaul, H., & Zota, A. (2014) Introduction to endocrine disrupting chemicals (edcs) a guide for public interest

organizations and policy-makers. *Endocrine Society*.  
[https://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-intro-edc-v1\\_9a-en-web.pdf](https://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-intro-edc-v1_9a-en-web.pdf)

Goswami, U. (Ed.). (2011). *The Wiley-Blackwell handbook of childhood cognitive development* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.

Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V.W., Needham, L.L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., Debes, F., Murata, K., Simonsen, H., Ellefsen, P., Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. & White, R.F. (2001). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol*, 23, 305–317.

Greenfield, P. M. (1997). You Can't Take It With You: Why Ability Assessments Don't Cross Cultures. *The American Psychologist*, 52(10), 1115–1124.  
<https://doi.org/10.1037/0003-066X.52.10.1115>

Greenstein, B., & Wood, D. (2011). *The endocrine system at a glance* (3rd ed.) Wiley-Blackwell.

Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Xiao, H., Lu, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Chang, X., Zhang, Y., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., & Zhou, Z. (2020). Early life triclosan exposure and neurodevelopment of children at 3 years in a prospective birth cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 224, 113427–113427.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113427>

Hedenius, M., Lum, J., & Bölte, S. (2021). Alterations of procedural memory consolidation in children with developmental dyslexia. *Neuropsychology*, 35(2), 185–196. <https://doi.org/10.1037/neu0000708>

Henderson, S. E., Sugden, D. A., & Barnett, A. (2007) *Movement Assessment Battery for Children – Second Edition (Movement ABC-2)*. Pearson.

Henrotin, J. B. (2013). *Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s) endocrinien(s) en entreprises*. Institut National de Recherche et de Sécurité (HAL Reference: hal-01420588). <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01420588>

Illinois Department of Public Health (2009, September). *Fact sheet: Polychlorinated Biphenyls* (PCBs).

<http://www.idph.state.il.us/envhealth/factsheets/polychlorinatedbiphenyls.htm>

International Programme on Chemical Safety (2002). Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. *World Health Organization*.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>

Iszatt, N., Stigum, H., Verner, M.-A., White, R. A., Govarts, E., Murinova, L. P., Schoeters, G., Trnovec, T., Legler, J., Pelé, F., Botton, J., Chevrier, C., Wittsiepe, J., Ranft, U., Vandentorren, S., Kasper-Sonnenberg, M., Klümper, C., Weisglas-Kuperus, N., Polder, A., & Eggesbø, M. (2015). Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth: A pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 730–736.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.1308005>

Jacob, P. (2007). Mirror neurons, resonance and social cognition. *Psychologie Française*, 52(3), 299- 314. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2007.05.003>

Jacobson, J. & Jacobson, S. (1996). Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *The New England Journal of Medicine*, 335(11), 783–789. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351104>

Jacobson, J., & Jacobson, S. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *The Journal of Pediatrics*, 143(6), 780–788.  
[https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00577-8](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00577-8)

Jacobson, J., Jacobson, S., & Humphrey, H. (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *The Journal of Pediatrics*, 116(1), 38–45. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81642-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81642-7)

Jacobson, J., Jacobson, S., Padgett, R., Brumitt, G., & Billings, R. (1992). Effects of Prenatal PCB Exposure on Cognitive Processing Efficiency and Sustained Attention. *Developmental Psychology*, 28(2), 297–306. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.28.2.297>

- Jacobson, S.W., Fein, G.G., Jacobson, J.L., Schwartz, P.M. & Dowler, J.K. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Development*, 56(4), 853–860. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1985.tb00158.x>
- Jayaraj, R., Megha, P., & Sreedev, P. (2016). Review Article. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdisciplinary Toxicology*, 9(3), 90–100. <https://doi.org/10.1515/intox-2016-0012>
- Jiang, Y., Zhao, H., Xia, W., Li, Y., Liu, H., Hao, K., Chen, J., Sun, X., Liu, W., Li, J., Peng, Y., Hu, C., Li, C., Zhang, B., Lu, S., Cai, Z., & Xu, S. (2019). Prenatal exposure to benzophenones, parabens and triclosan and neurocognitive development at 2 years. *Environment International*, 126, 413–421. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.023>
- Jurewicz, J., & Hanke, W. (2008). Prenatal and Childhood Exposure to Pesticides and Neurobehavioral Development: Review of Epidemiological Studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 21(2), 121–132. <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0014-z>
- Jusko, T. A., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., & Longnecker, M. P. (2012). In-utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Cognitive Development Among Infants and School-aged Children. *Epidemiology*, 23(5), 689–698. <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e31825fb61d>
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- Kaloo, G., Wellenius, G. A., McCandless, L., Calafat, A. M., Sjodin, A., Sullivan, A. J., Romano, M. E., Karagas, M. R., Chen, A., Yolton, K., Lanphear, B. P., & Braun, J. M. (2021). Chemical mixture exposures during pregnancy and cognitive abilities in school-aged children. *Environmental Research*, 197, 111027. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111027>
- Kaufman, A.S., & Kaufman, N.L. (2004). *Kaufman Assessment Battery for Children* (2<sup>nd</sup> ed.) American Guidance Service.
- Khomsi, A. (2001). *ELO : Evaluation Du Langage Oral*. Editions du Centre de Psychologie Appliquée (ECPA).

La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., & Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature reviews. Endocrinology*, *16*(1), 45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>

Le Robert (n.d.). Mémoire. In *Le Robert dico en ligne*. Retrieved April 29, 2021, from <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/memoire>

Leclercq, A. (2020). L'impact de l'exposition pré- et/ou postnatale à des taux variables de perturbateurs endocriniens présumés sur le développement cognitif et/ou comportemental dans l'enfance : synthèse méthodique de la littérature [Master's thesis, Uliège]. Mathéo. <https://matheo.uliege.be/handle/2268.2/10222>

Leclercq, M., & Zimmerman, P. (2014). L'évaluation des fonctions attentionnelles. In Seron, X., & Van der Linden, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte* (2<sup>e</sup> ed.). (pp.143-162). De Boeck Solal.

Liew, Z., Ritz, B., Bach, C. C., Asarnow, R. F., Bech, B. H., Nohr, E. A., Bossi, R., Henriksen, T. B., Bonfeld-Jørgensen, E. C., & Olsen, J. (2018). Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and IQ Scores at Age 5; a Study in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, *126*(6), 067004. <https://doi.org/10.1289/ehp2754>

Liew, Z., Ritz, B., von Ehrenstein, O., Bech, B., Nohr, E., Fei, C., Bossi, R., Henriksen, T.B., Bonfeld-Jørgensen, E.C. & Olsen, J. (2015). 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. *Environmental Health Perspectives*, *123*(4), 367–373. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408412>

Lindsay, D. S. (2015). Replication in Psychological Science. *Psychological Science*, *26*(12), 1827–1832. <https://doi.org/10.1177/0956797615616374>

Lupu, D., Andersson, P., Bornehag, C.-G., Demeneix, B., Fritsche, E., Gennings, C., Lichtensteiger, W., Leist, M., Leonards, P. E. G., Ponsonby, A.-L., Scholze, M., Testa, G., Tresguerres, J. A. F., Westerink, R. H. S., Zalc, B., & Rüegg, J. (2020). The endpoints project: Novel testing strategies for endocrine disruptors linked to

developmental neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3978–. <https://doi.org/10.3390/ijms21113978>

Majerus, S. (2020). Les troubles de la mémoire à court terme/mémoire de travail. In Majerus, S., Jambaqué, I., Mottron, L., van der Linden, M., & Poncelet, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie de l'enfant* (2<sup>e</sup> ed.) (pp157-182). De Boeck Supérieur.

Majerus, S., Péters, F., Bouffier, M., Cowan, N., & Phillips, C. (2018). The Dorsal Attention Network Reflects Both Encoding Load and Top-down Control during Working Memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 30(2), 144–159. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01195](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01195)

Mayor, C., & van der Linden, M. (2020). Les troubles de la mémoire épisodique et autobiographique. In Majerus, S., Jambaqué, I., Mottron, L., van der Linden, M., & Poncelet, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie de l'enfant* (2<sup>e</sup> ed.) (pp 203-218). De Boeck Supérieur.

McClelland, M.M., Tominey, S.L., Schmitt, S.A., Hatfield, B.E., Purpura, D.J., Gonzales, C.R., & Tracy, A.N. (2019). Red light, purple light! Results of an Intervention to Promote School Readiness for Children from Low-Income Backgrounds. *Frontiers in Psychology*, 10, 1-15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02365>

Merceron, K., & Prouteau, A. (2013). Évaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte : Outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique. *Evolution psychiatrique*, 78(1), 53–70. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2013.01.002>

Meulemans, M., & Lejeune, C. (2020). Les troubles de la mémoire procédurale. In Majerus, S., Jambaqué, I., Mottron, L., van der Linden, M., & Poncelet, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie de l'enfant* (2<sup>e</sup> ed.) (pp 183-202). De Boeck Supérieur.

Meulemans, T. (2014). L'évaluation de la mémoire procédurale. In Seron, X., & Van der Linden, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte* (2<sup>e</sup> ed.). (pp.193-198). De Boeck Solal.

Morley, J. (2019, March). *Revue Générale du système endocrinien*. Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et->

[m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien#](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.12.009)

Munafò, M., Tilling, K., Taylor, A., Evans, D., & Smith, G. D. (2018). Collider scope: When selection bias can substantially influence observed associations. *International Journal of Epidemiology*, 47(1), 226–235. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx206>

Naffaa, V., Laprévotte, O., & Schang, A.-L. (2021). Effects of endocrine disrupting chemicals on myelin development and diseases. *Neurotoxicology*, 83, 51–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.12.009>

Nair, M., Prasanna, G., Jeyaseelan, L., George, B., Resmi, V., & Sunitha, R. (2009). Validation of Home Screening Questionnaire (HSQ) against Home Observation for the Measurement of Environment (HOME). *Indian Pediatrics*, 46, 55–58.

National Mathematics Advisory Panel, (2008). *Foundations for Success: The Final Report of the National Mathematics Advisory Panel*. Washington, DC: National Mathematics Advisory Panel. U.S. Department of Education. <https://www2.ed.gov/about/bdscomm/list/mathpanel/report/final-report.pdf>

Noël, M.-P. (2009). Counting on Working Memory When Learning to Count and to Add: A Preschool Study. *Developmental Psychology*, 45(6), 1630–1643. <https://doi.org/10.1037/a0016224>

Nohr, E., & Liew, Z. (2018). How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 97(4), 407–416. <https://doi.org/10.1111/aogs.13319>

Office québécois de la langue française. (2018). Fiche terminologique : compétence langagière. *Office québécois de la langue française*. (Retrieved 29 April, 2021 from) [http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id\\_Fiche=26544248#:~:text=La%20comp%C3%A9tence%20langagi%C3%A8re%20permet%20de,orale%2C%20et%20la%20production%20%C3%A9crite.](http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=26544248#:~:text=La%20comp%C3%A9tence%20langagi%C3%A8re%20permet%20de,orale%2C%20et%20la%20production%20%C3%A9crite.)

Oh, J., Schmidt, R. J., Tancredi, D., Calafat, A. M., Roa, D. L., Hertz-Picciotto, I., & Shin, H.-M. (2021). Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and cognitive development in infancy and toddlerhood. *Environmental Research*, 196, 110939–. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110939>

- Papalia, D., & Bève, A. (2010). *Psychologie du développement humain* (7e ed.). De Boeck.
- Parkin, A. (1999). The development of procedural and declarative memory. In Cowan, N. (Eds.) *The development of memory in childhood*. (pp 113-138). Psychology Press.
- Patisaul, H.B. & Belcher, S.M. (2017). *Endocrine Disruptors, Brain and Behavior*. Oxford Scholarship Online. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199935734.001.0001.
- Paz-Alonso, P., Bunge, S., & Ghetti, S. (2011). *Emergence of higher cognitive functions: Reorganization of large-scale brain networks during childhood and adolescence*. 10.1093/oxfordhb/9780199935291.013.003.
- Pesenti, M., Seron, X., & Noël, M.-P. (2014). L'évaluation des troubles du calcul et du traitement des nombres. In X. Seron & M. Van Der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte : évaluation* (2nd ed., pp. 599-618). De Boeck Supérieur.
- Peyre, H., Bernard, J. Y., Hoertel, N., Forhan, A., Charles, M.-A., De Agostini, M., Heude, B., & Ramus, F. (2016). Differential effects of factors influencing cognitive development at the age of 5-to-6 years. *Cognitive Development*, 40, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2016.10.001>
- Pillon, A., & Samson, D. (2014) L'évaluation des troubles sémantiques. In Seron, X., & Van der Linden, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte* (2<sup>e</sup> ed.). (pp.193-198). De Boeck Solal.
- Pinson, A., Bourguignon, J., & Parent, A. (2016). Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology*, 4(4), 706–722. <https://doi.org/10.1111/andr.12211>
- Pizzi, C., De Stavola, B. L., Pearce, N., Lazzarato, F., Ghiotti, P., Merletti, F., & Richiardi, L. (2012). Selection bias and patterns of confounding in cohort studies: the case of the NINFEA web-based birth cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66(11), 976–977. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200065>
- Puertas, R., Lopez-Espinosa, M.-J., Cruz, F., Ramos, R., Freire, C., Pérez-García, M., Abril, A., Julvez, J., Salvatierra, M., & Campoy, C. (2010). Prenatal exposure to mirex

impairs neurodevelopment at age of 4 years. *NeuroToxicology*, 31(1), 154-160.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.09.009>

Règlement Délégué (UE) 2017/2100 de la Commission définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) n 528/2012 du Parlement européen et du Conseil (4 septembre 2017). *Journal officiel de l'Union européenne*, 17 novembre, 2017.  
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R2100&from=FR#ntr4-L\\_2017301FR.01000101-E0004](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R2100&from=FR#ntr4-L_2017301FR.01000101-E0004)

Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Carrizo, D., Muñoz-Ortiz, L., Júlvez, J., Grimalt, J., & Sunyer, J. (2006). In Utero Exposure to Background Concentrations of DDT and Cognitive Functioning Among Preschoolers. *Epidemiology*, 17(Suppl), S103–.  
<https://doi.org/10.1097/00001648-200611001-00250>

Rosenquist, A. H., Høyer, B. B., Julvez, J., Sunyer, J., Pedersen, H. S., Lenters, V., Jönsson, B. A. G., Bonde, J. P. E., & Toft, G. (2017). 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. *Environmental Health Perspectives*, 125(10), 107002–107002. <https://doi.org/10.1289/EHP553>

Rouillon, S., Deshayes-Morgand, C., Enjalbert, L., Rabouan, S., Hardouin, J.-B., Disprose, G., Migeot, V., & Albouy-Llaty, M. (2017). Endocrine disruptors and pregnancy: Knowledge, attitudes and prevention behaviors of French women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(9), 1021–.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph14091021>

Rouillon, S., El Ouazzani, H., Hardouin, J.-B., Enjalbert, L., Rabouan, S., Migeot, V., & Albouy-Llaty, M. (2020). How to Educate Pregnant Women about Endocrine Disruptors? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 2156–. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062156>

Rovee-Collier, C., & Gerhadrstein, P. (1997). The development of infant memory. In Cowan, N. (Eds.) *The development of memory in childhood*. (pp 163-199). Psychology Press.

Roy, A., Le Gall, D., Roulin, J.-L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant: approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de neuropsychologie neurosciences cognitives et cliniques*, 4(4), 287–297.

Ruel, M. V. M., Bos, A. F., Soechitram, S. D., Meijer, L., Sauer, P. J. J., & Berghuis, S. A. (2019). Prenatal exposure to organohalogen compounds and children's mental and motor development at 18 and 30 months of age. *Neurotoxicology*, 72, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.01.003>

Samson, D. (2014). L'évaluation des troubles de la cognition sociale. In X. Seron & M. Van Der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte : évaluation* (2e ed., pp. 513-526). De Boeck Supérieur.

Schneider, W. (2015a). *Memory Development from Early Childhood Through Emerging Adulthood* (1st ed.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-09611-7>

Schneider, W., & Ornstein, P. A. (2015b). The Development of Children's Memory. *Child Development Perspectives*, 9(3), 190–195. <https://doi.org/10.1111/cdep.12129>

Schneider, W., & Ornstein, P. A. (2019). Determinants of memory development in childhood and adolescence. *International Journal of Psychology*, 54(3), 307–315. <https://doi.org/10.1002/ijop.12503>

Scholz, N. (2016). *Commission proposals on identifying endocrine disruptors* [Briefing Document]. European Parliamentary Research Service (EPRS). <https://euagenda.eu/upload/publications/untitled-104447-ea.pdf>

Schug, T. T., Blawas, A. M., Gray, K., Heindel, J. J., & Lawler, C. P. (2015). Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. *Endocrinology*, 156(6), 1941–1951. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1734>

Spratlen, M., Perera, F., Lederman, S., Rauh, V., Robinson, M., Kannan, M., Trasande, L., Herbstma, J. (2020). The association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and childhood neurodevelopment. *Environnemental Pollution*, 263. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114444>

Springer Link (2012) Perceptual Representation System. In Seel N. (Eds) *Encyclopedia of the Sciences of Learning*. Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6\\_2323](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6_2323)

Stein, C. R., Savitz, D. A., & Bellinger, D. C. (2013a). Perfluorooctanoate and Neuropsychological Outcomes in Children. *Epidemiology*, 24(4), 590-599. <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3182944432>

Stein, C. R., Savitz, D. A., & Bellinger, D. C. (2013b). Perfluorooctanoate Exposure in a Highly Exposed Community and Parent and Teacher Reports of Behaviour in 6-12-Year-Old Children. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 28(2), 146-156. <https://doi.org/10.1111/ppe.12097>

Stewart, P. W., Reihman, J., Lonky, E., & Pagano, J. (2011). Issues in the interpretation of associations of PCBs and IQ. *Neurotoxicology and Teratology*, 34(1), 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.11.003>

Stockheim, T. S., Villanger, G. D., Weyde, K. V. F., Engel, S. M., Surén, P., Øie, M. G., Skogan, A. H., Biele, G., Zeiner, P., Øvergaard, K. R., Haug, L. S., Sabaredzovic, A., & Aase, H. (2020). 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*, 223(1), 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.10.003>

Thomas, M. S. C., & Baughman, F. D. (2014). Neuroconstructivisme : comprendre les trajectoires développementales typiques et atypiques: Passé, présent, futur : quel modèle de développement ? *Enfance*, 3, 205–236.

Tulving, E. (2000). Concepts of memory. In Tulving, E., & Craik, F. (Eds.), *The oxford handbook of memory*. (pp 33-43). Oxford University Press.

van der Linden, M., Seron, X., Meulemans, T. (2014). L'évaluation des fonctions exécutives. In Seron, X., & Van der Linden, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte (2<sup>e</sup> ed.)*. (pp.461-498). De Boeck Solal.

van der Linden, M.. (2014). L'évaluation de la mémoire épisodique, autobiographique et prospective. In Seron, X., & Van der Linden, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte (2<sup>e</sup> ed.)*. (pp.461-498). De Boeck Solal.

van der Linden, M.. (2014). L'évaluation neuropsychologique de la mémoire : introduction générale. In Seron, X., & Van der Linden, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte (2<sup>e</sup> ed.)*. (pp.461-498). De Boeck Solal.

Van Nieuwenhoven, C., Noël, M-P. & Grégoire, J. (2001). *TEDI-MATH. Test diagnostique des apprentissages de base en mathématiques*. Paris : ECPA.

Van Overwalle F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Human brain mapping*, 30(3), 829–858. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>

Vermeir, G., Covaci, A., Van Larebeke, N., Schoeters, G., Nelen, V., Koppen, G., & Viaene, M. (2021). Neurobehavioural and cognitive effects of prenatal exposure to organochlorine compounds in three year old children. *BMC Pediatrics*, 21(1), 99–15. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02533-2>

Vijaya Bhaskar Reddy, A., Moniruzzaman, M., & Aminabhavi, T. M. (2019). Polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment: Recent updates on sampling, pretreatment, cleanup technologies and their analysis. *Chemical Engineering Journal*, 358, 1186–1207. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.09.205>

Vreugdenhil, H., Lanting, C., Mulder, P., Boersma, E., & Weisglas-Kuperus, N. (2002). Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *The Journal of Pediatrics*, 140(1), 48–56. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.119625>

Vreugdenhil, H., Mulder, P., Emmen, H., & Weisglas-Kuperus, N. (2004). Effects of Perinatal Exposure to PCBs on Neuropsychological Functions in the Rotterdam Cohort at 9 Years of Age. *Neuropsychology*, 18(1), 185–193. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.185>

Vuong, A. M., Yolton, K., Braun, J. M., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2020). Chemical mixtures and neurobehavior: a review of epidemiologic findings and future directions. *Reviews on Environmental Health*, 35(3), 245–256. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0010>

Vuong, A. M., Yolton, K., Xie, C., Dietrich, K. N., Braun, J. M., Webster, G. M., Calafat, A. M., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2019). Prenatal and childhood exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children

at age 8 years. *Environmental Research*, 172, 242-248.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.025>

Vuong, A.M., Yolton, K., Dietrich, K.N., Braun, J.M., Lanphear, B.P., & Chen, A. (2018a). Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and child behavior: Current findings and future directions. *Hormones and Behavior*, 101, 94-104.

Vuong, A.M., Yolton, K., Poston, K.L., Xie, C., Webster, G.M., Sjodin, A., Braun, J.M., E. Dietrich, K.N., Lanphear, B.P., & Chen, A. (2018b). Childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and executive function in children in the HOME Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(1), 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.006>

Wang, S., Hu, C., Lu, A., Wang, Y., Cao, L., Wu, W., Li, H., Wu, M., & Yan, C. (2021). Association between prenatal exposure to persistent organic pollutants and neurodevelopment in early life: A mother-child cohort (Shanghai, China). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, 111479–. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111479>

Wang, Y., Rogan, W. J., Chen, H., Chen, P., Su, P., Chen, H.-Y., & Wang, S.-L. (2015). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and children's IQ: The Taiwan maternal and infant cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(7), 639-644. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.07.002>

Watson, D., Maître, B., Whelan, C.T. & Williams, J. (2014). *Growing Up in Ireland: Dynamics of child economic vulnerability and socio-emotional development: An analysis of the first two waves of the Growing Up in Ireland study*. (Infant & Child Cohorts Research Report No. 1). Dublin: The Stationery Office.

Wheeler, M. (2000). Episodic memory and auto-noetic awareness. In Tulving, E., & Craik, F. (Eds.), *The oxford handbook of memory*. (pp 597-608). Oxford University Press.

Willems, G., Noël, A., & Evrard, P. (1983). *Les troubles de l'apprentissage scolaire : examen neuropédiatrique des fonctions d'apprentissage de l'enfant en âge préscolaire* (2<sup>nd</sup> ed.) O. Doin.

Wolke, D., Waylen, A., Samara, M., Steer, C., Goodman, R., Ford, T., & Lamberts, K. (2009). Selective drop-out in longitudinal studies and non-biased prediction of

behaviour disorders. *British Journal of Psychiatry*, 195(3), 249–256.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.053751>

Wong, K. H., & Durrani, T. S. (2017). Exposures to Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Products—A Guide for Pediatricians. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 47(5), 107–118.  
<https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.04.002>

Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 21(1), 127–147. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>

Zhang, H., Yolton, K., Webster, G. M., Sjödin, A., Calafat, A. M., Dietrich, K. N., Xu, Y., Xie, C., Braun, J. M., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2017). Prenatal PBDE and PCB exposures and reading, cognition, and externalizing behavior in children. *Environmental Health Perspectives*, 125(4), 746–752.  
<https://doi.org/10.1289/EHP478>

Ziegler, J. C., & Goswami, U. (2005). Reading Acquisition, Developmental Dyslexia, and Skilled Reading Across Languages: A Psycholinguistic Grain Size Theory. *Psychological Bulletin*, 131(1), 3–29. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.1.3>