

# Rapport EI Exposome: Influence des exposomes sur le développement comportemental et neuronal de l'enfant

Ecrit par: Philipp Schönfelder, Eliot Tadros, Olga Lopez Bodoque, Myriam Gueddana, Javier Toro E

2024-06-11

## Introduction

La phrase du philosophe José Ortega y Gasset : « Je suis moi et mes circonstances », n'est pas loin de ce que la science a prouvé par la suite : nous sommes le résultat de notre génome et de nos interactions avec notre environnement. C'est pourquoi le développement de l'être humain pendant l'enfance peut être fortement altéré par de nombreux facteurs, depuis l'enfance comme l'alimentation, le tabagisme et la pollution pendant la période de grossesse jusqu'à l'activité physique de l'enfant. L'importance de ces facteurs, souvent regroupés sous le terme d'exposome, a attiré l'attention des chercheurs et des professionnels de la santé en raison de leur potentiel à impacter significativement la santé et le bien-être des enfants à long terme. L'exposome englobe l'ensemble des expositions environnementales auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie, y compris les influences chimiques, physiques, biologiques, et psychosociales.

Durant les premières années de vie, le cerveau des enfants est particulièrement plastique, ce qui le rend à la fois vulnérable et réceptif aux influences extérieures[1]. Les interactions précoces avec l'environnement jouent un rôle crucial dans la formation des circuits neuronaux, affectant ainsi le développement cognitif, émotionnel et comportemental. Par conséquent, comprendre les divers exposomes environnementaux et leurs impacts sur le développement neuronal est essentiel pour identifier les risques potentiels et élaborer des stratégies de prévention et d'intervention sur des cas critiques.

Ceci est le but du projet HELIX, Human Early-life Exposome qui vise à prendre en compte le maximum des exposomes qui peuvent conditionner la croissance des enfants. En particulier, l'objet d'étude de cet article sera donc l'étude de l'influence des expositions environnementales sur le développement neurologique et comportemental des enfants jusqu'à l'âge de 11 ans.

## Description des données

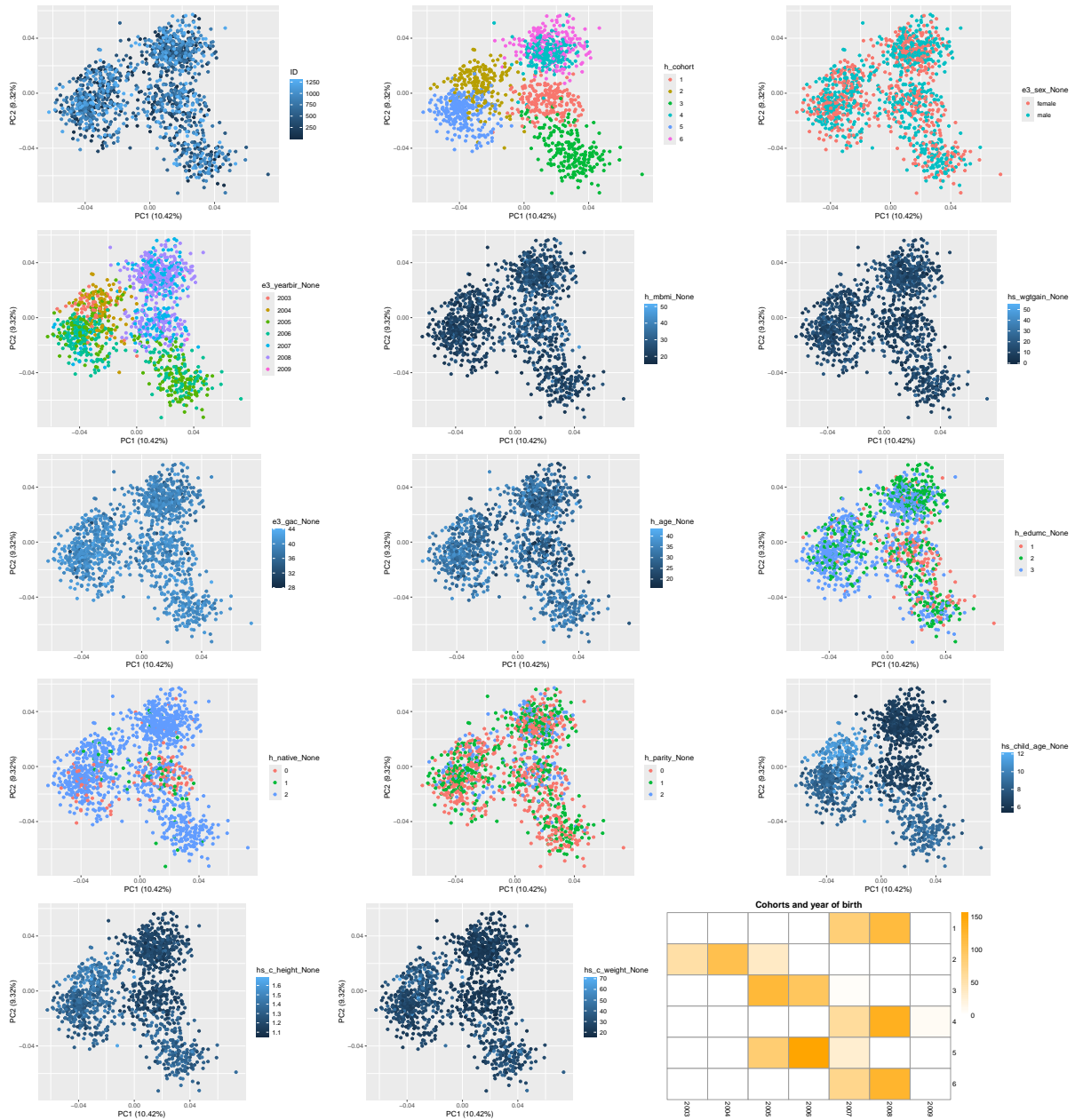
The projet Athlete nous a fourni avec les données de 1301 personnes collectés dans 6 pays différentes: France, Espagne, Grèce, Royaume-Uni, Norvège et Lituanie.

Les données ont été collectées de trois manières différentes, par questionnaires, pour recueillir les habitudes de vie et facteurs socio-écologiques; capteurs personnels, pour recueillir composition de l'air, et modélisation des exposomes externes en utilisant Système d'information géographique (SIG) et Géolocalisation des domiciles des participants pendant la grossesse et l'enfance et des écoles des enfants.

## Détection des covariantes principales influant le modèle

Dans un premier pas, on s'est concentré sur les valeurs numériques de l'exposome.

Ceci a été fait pour pouvoir effectuer une analyse de composantes principales sur les données obtenues et identifier les "covariates" influant sur les différentes expositions afin de déterminer lesquelles sont à prendre en compte les analyses suivantes.

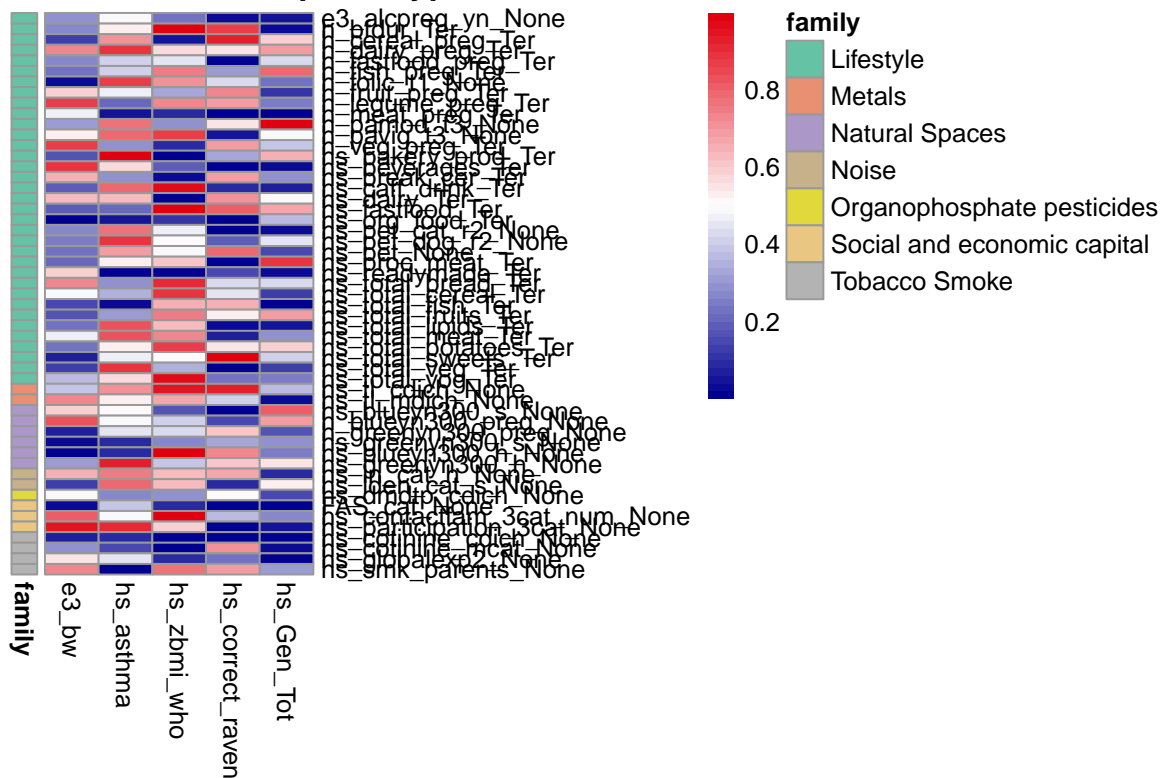


L'analyse en composantes principales nous permet d'identifier une forte corrélation avec la variable `h_cohort`, qui représente le pays dans lequel les données ont été collectées et à `e3_yearbir_None` qui représente l'année de naissance des enfants. Dans la suite du projet, nous ne prendrons en compte que la variable `h_cohort`. En effet, il semblerait que les cohortes ne soient pas créées en même temps car l'année de naissance est visiblement liée à la cohorte (chaque cohorte correspond à certaines années de naissance).

## Analyse des Exposomes de type Facteur

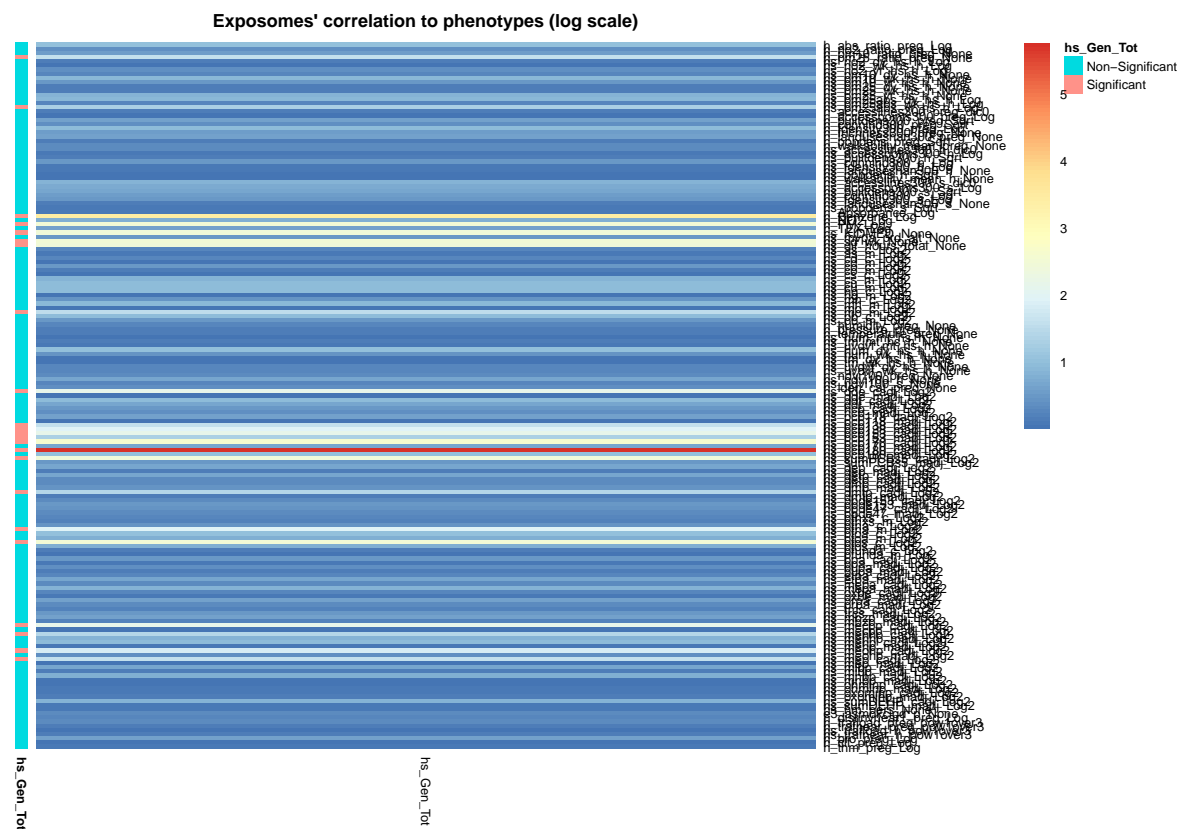
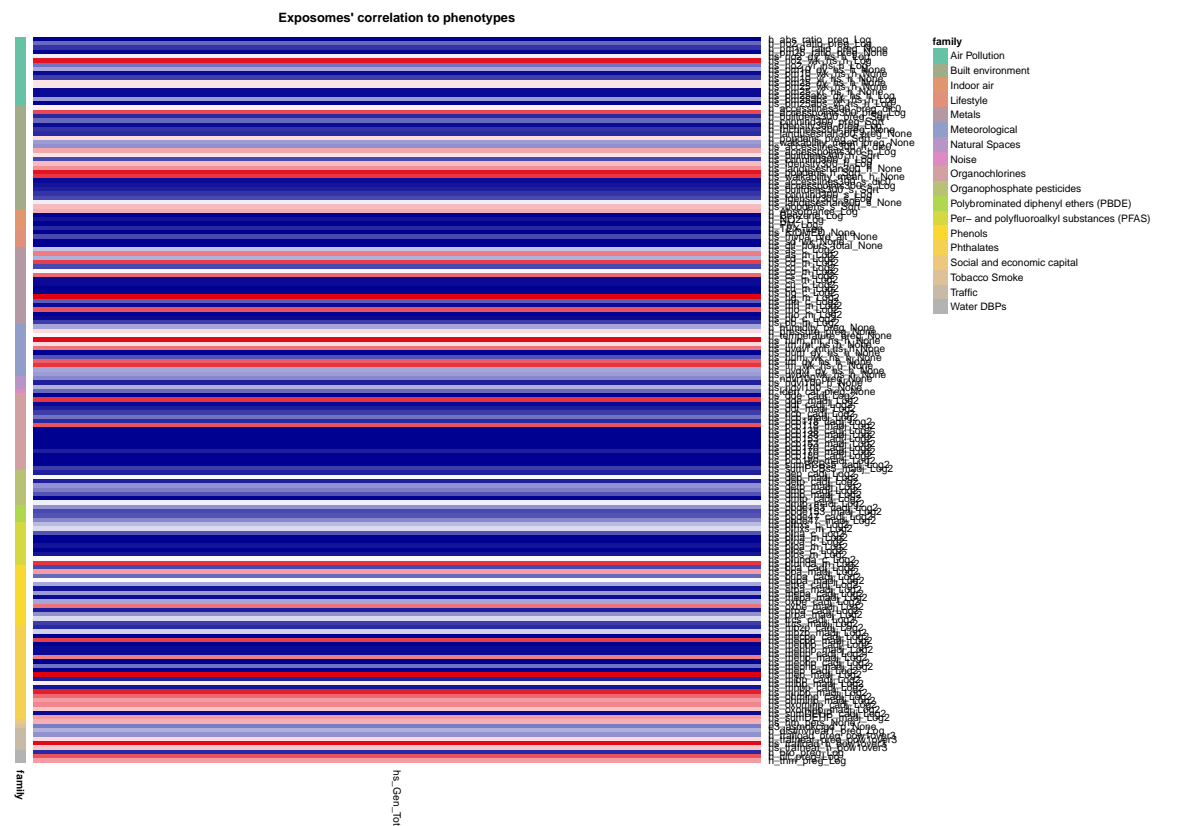
On prend maintenant les exposomes qualitatifs pour analyser leur impact sur le phénotype choisi, `hs_Gen-Tot`. Pour ce faire, nous transformons les facteurs en données numériques pour les traiter en obtenant leur p-value dans le modèle linéaire généralisé. On ajuste les p-values calculés et on les représente sur une heatmap. Puis, pour pouvoir identifier si elles sont pertinentes ou non pour notre phénotype, on utilise le logarithme des valeurs. On constate qu'il n'y a pas de facteurs significatifs dans le comportement neuronal. C'est pour cette raison que le reste de l'analyse ne portera que sur les données numériques.

## mes' correlation to phenotypes



Nous nous intéressons ensuite aux exposomes numériques afin de déterminer lesquels sont corrélés avec l'exposome que nous avons choisi, et ont ainsi une influence non négligeable. Nous utilisons à nouveau un modèle de régression linéaire généralisé pour cela et nous étudions les p-values, que nous aurons ajustées au préalable à l'aide de la méthode "False Discovery Rate" (FDR).

Matrice de “corrélations” (p\_values) entre les expositions numériques et les différents phénotypes



##

pvalue Adjusted pvalue

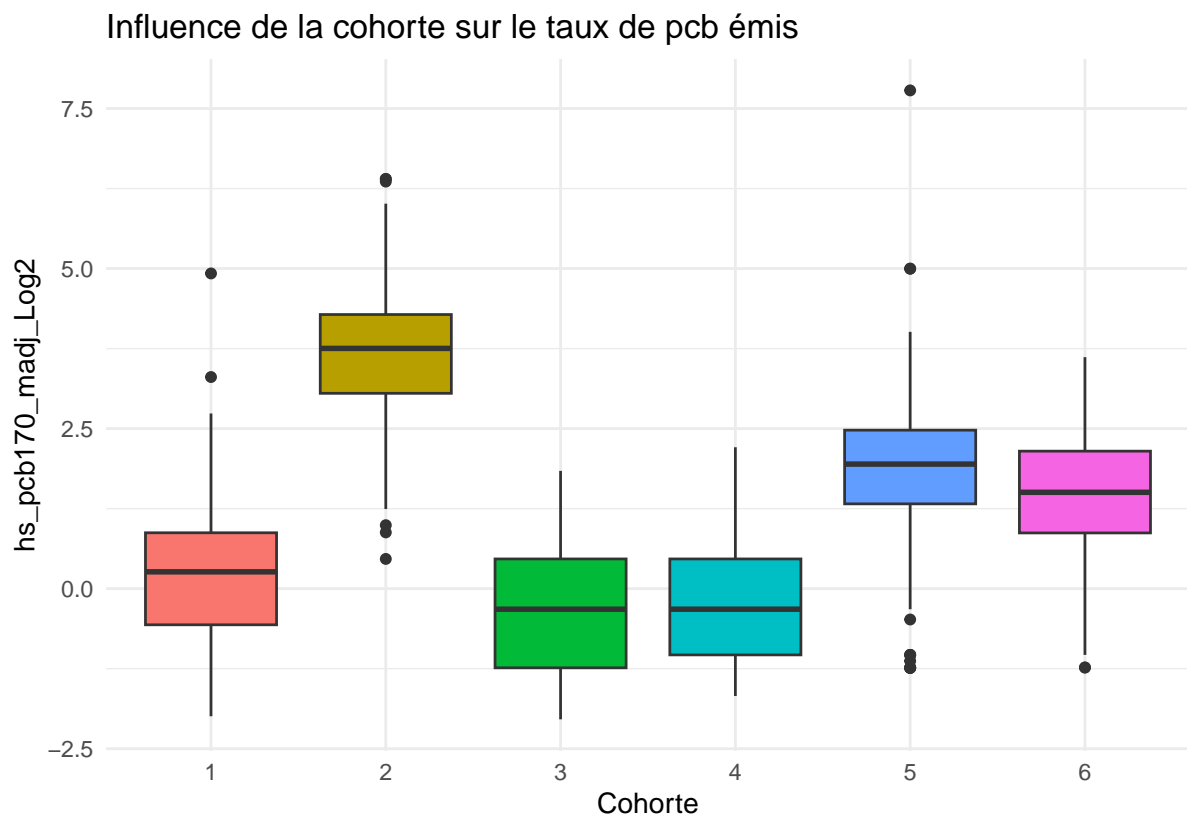
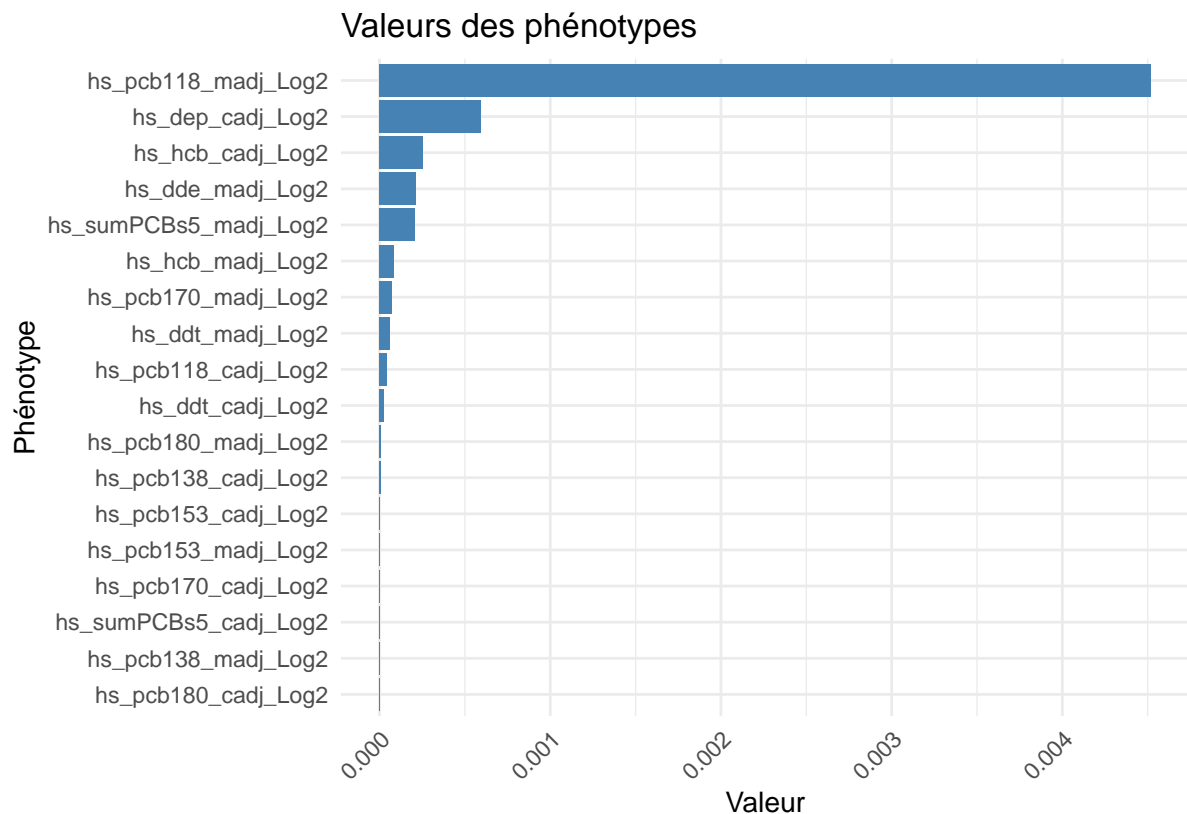
## h_pm25_ratio_preg_None	2.603395e-03	2.588081e-02	
## hs_pm25abs_yr_hs_h_Log	6.311886e-03	4.848676e-02	
## h_Benzene_Log	4.202194e-06	3.550854e-04	
## h_PM_Log	1.052631e-04	2.964912e-03	
## hs_KIDMED_None	1.750946e-04	3.287887e-03	
## hs_sd_wk_None	9.977089e-05	2.964912e-03	
## hs_dif_hours_total_None	1.595049e-04	3.287887e-03	
## hs_mo_m_Log2	3.143187e-03	2.795782e-02	
## hs_dde_cadj_Log2	4.924506e-04	6.991549e-03	
## hs_pcb138_cadj_Log2	2.451419e-03	2.588081e-02	
## hs_pcb138_madj_Log2	1.006068e-03	1.214468e-02	
## hs_pcb153_cadj_Log2	4.964413e-04	6.991549e-03	
## hs_pcb153_madj_Log2	6.673700e-03	4.903718e-02	
## hs_pcb170_cadj_Log2	4.224408e-05	2.379750e-03	
## hs_pcb180_cadj_Log2	1.009890e-08	1.706714e-06	
## hs_sumPCBs5_cadj_Log2	1.428027e-04	3.287887e-03	
## hs_dmtpp_cadj_Log2	4.183211e-03	3.534814e-02	
## hs_pfna_m_Log2	9.059914e-04	1.177789e-02	
## hs_pfos_c_Log2	9.641230e-05	2.964912e-03	
## hs_mecpp_cadj_Log2	4.678396e-04	6.991549e-03	
## hs_mehhp_cadj_Log2	4.938423e-03	3.974254e-02	
## hs_meohp_cadj_Log2	1.319179e-03	1.486275e-02	
## hs_mep_cadj_Log2	2.785889e-03	2.615640e-02	
##			Family
## h_pm25_ratio_preg_None			Air Pollution
## hs_pm25abs_yr_hs_h_Log			Air Pollution
## h_Benzene_Log			Indoor air
## h_PM_Log			Indoor air
## hs_KIDMED_None			Lifestyle
## hs_sd_wk_None			Lifestyle
## hs_dif_hours_total_None			Lifestyle
## hs_mo_m_Log2			Metals
## hs_dde_cadj_Log2			Organochlorines
## hs_pcb138_cadj_Log2			Organochlorines
## hs_pcb138_madj_Log2			Organochlorines
## hs_pcb153_cadj_Log2			Organochlorines
## hs_pcb153_madj_Log2			Organochlorines
## hs_pcb170_cadj_Log2			Organochlorines
## hs_pcb180_cadj_Log2			Organochlorines
## hs_sumPCBs5_cadj_Log2			Organochlorines
## hs_dmtpp_cadj_Log2			Organophosphate pesticides
## hs_pfna_m_Log2	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)		
## hs_pfos_c_Log2	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)		
## hs_mecpp_cadj_Log2			Phthalates
## hs_mehhp_cadj_Log2			Phthalates
## hs_meohp_cadj_Log2			Phthalates
## hs_mep_cadj_Log2			Phthalates

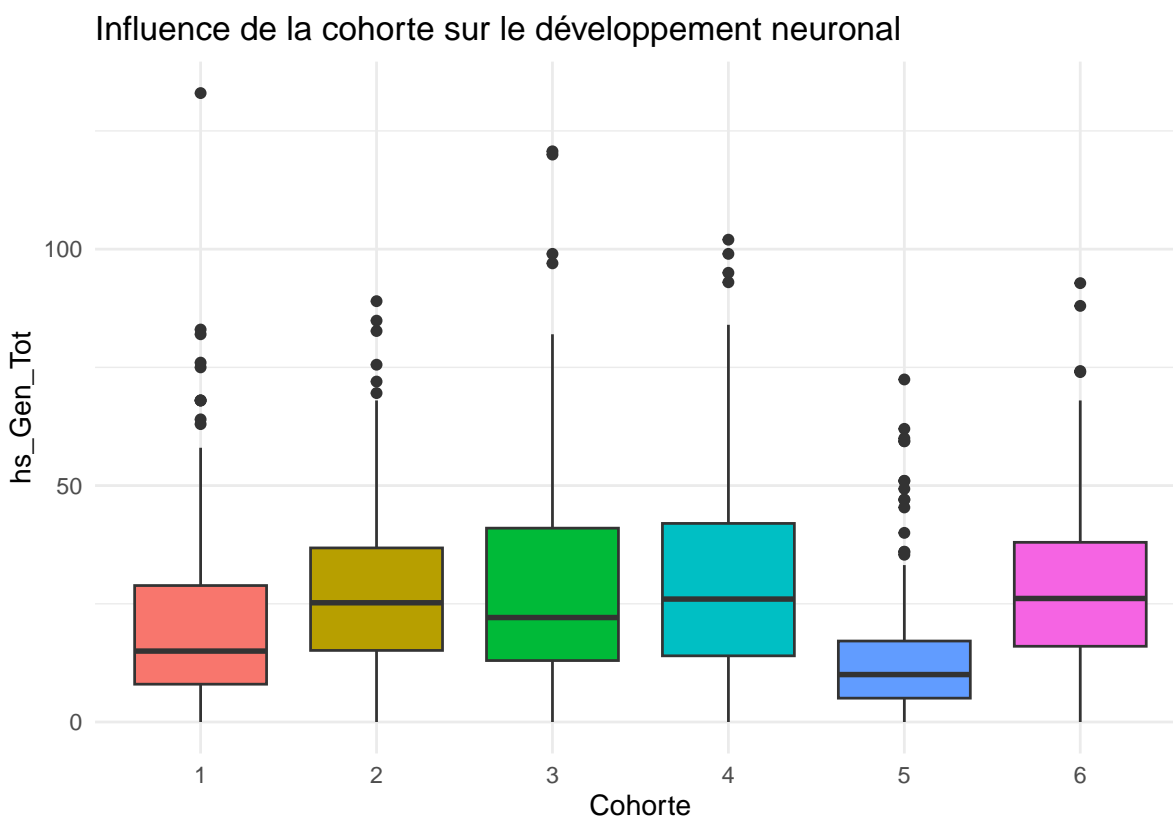
Nous modifions les p\_values pour les avoir en échelle logarithmique afin de pouvoir identifier visuellement quels exposomes sont significatifs, avant d'extraire la matrice des exposomes significatifs ainsi que leur p-value.

Les familles d'exposition qui vont être considérés sont donc à la fin : Organochlorines, Air pollution, Phthalates, Lifestyle and PFAS.

## Analyse univarié: Effet des expositions sur le phénotype d'intérêt

Nous nous concentrons maintenant sur l'effet de la famille "Organochlorines" sur le phénotype choisi.





Pour mieux étudier les influences des uniques expositions dans la famille organochlorines sur le phénotype de développement neuronal, on a identifié les exposomes les plus significatifs selon leur p-value dans cette famille à partir d'une régression linéaire généralisée.

L'influence significative du taux de polychlorinated biphenyl PCB (138 et 170 ) a été remarqué. Les Biphényles Polychlorés (PCB) sont des composés chimiques synthétiques qui ont été largement utilisés pour leurs propriétés industrielles avantageuses, mais qui présentent des risques significatifs pour la santé humaine et l'environnement en raison de leur persistance et de leur toxicité. En raison de leurs effets néfastes, la production et l'utilisation des PCB ont été largement interdites dans de nombreux pays à partir des années 1970 et 1980. L'intérêt d'étudier l'influence de la cohorte sur le taux du pcb consommé par la maman et l'enfant est survenu, vu qu'il y a des pays plus industrielles que d'autres.

Effectivement le taux de gen\_tot le plus bas (développement neuronal retardé) a été mesuré essentiellement dans les pays avec le taux de PCB le plus élevé. Ceci a été mesuré dans le cas où c'était la mère qui a consommé ces produits, mais leur consommation par l'enfant lui même ne semble pas avoir d'influence significative. La piste de minimiser l'émission ou l'utilisation de ces produits chimiques dans les industries ne permet pas donc seulement de sauver l'environnement mais ça permet aussi d'assurer un meilleur indice de rendement comportemental pour l'enfant dans le cadre de notre recherche. Ce résultat est visible dans les deux graphes boxplots représentés.

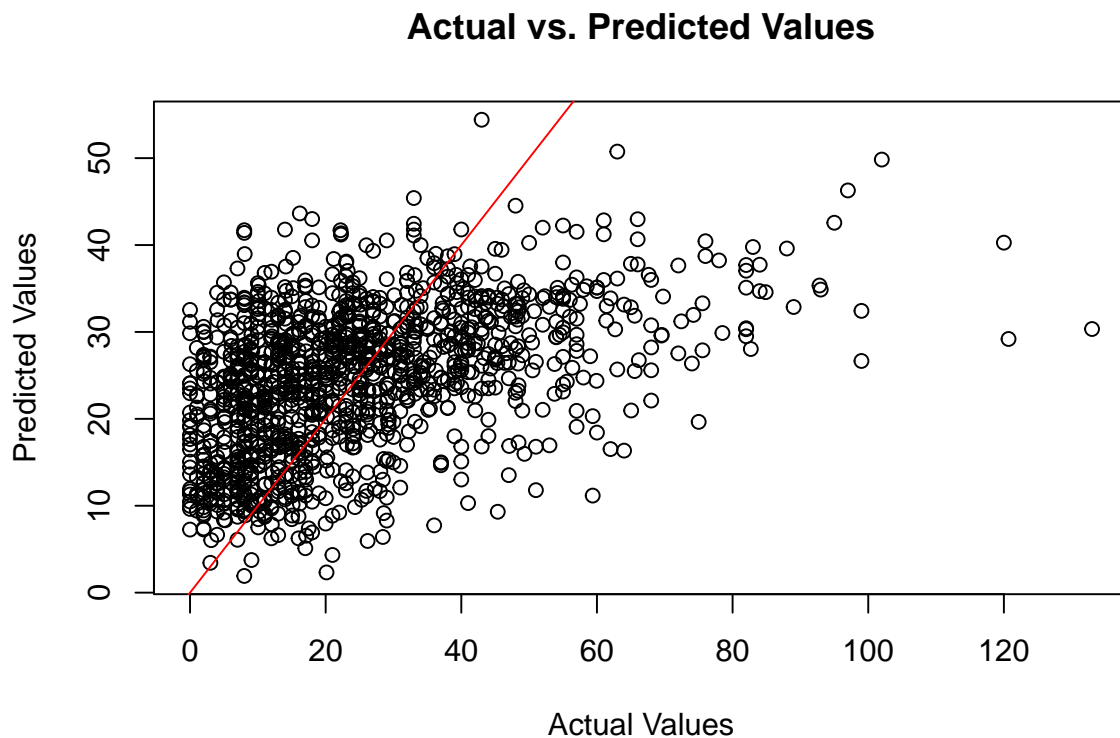
Ceci correspond effectivement à une recherche faite lors de notre étude sur l'influence de cette famille sur le comportement de l'enfant. Cette étude a été menée par Te-Jen Lai, Yue Liang Leon Guo, Nai Wen Geo et Xianchen Liu sur la relation entre les problèmes comportementaux et l'intelligence chez les enfants avec une exposition prénatale élevée aux biphényles polychlorés [2]. La méthodologie suivie a consisté en un suivi d'une cohorte de mères et d'enfants avec des mesures de niveaux de PCB chez les mères pendant la grossesse. Les enfants ont été évalués pour des problèmes de comportement et leur intelligence a été mesurée à différents âges à l'aide de tests standardisés. Les résultats montrent comme prévu que les enfants exposés à des niveaux élevés de PCB prénatales avaient tendance à présenter davantage de problèmes de comportement. Les effets étaient particulièrement marqués pour certains types de comportements, comme l'hyperactivité et les troubles de l'attention. Ces résultats soulignent l'importance de minimiser l'exposition aux PCB et à d'autres polluants environnementaux pendant la grossesse pour protéger le développement neurologique des enfants.

## Prédiction: Methode LASSO

L'objectif à présent est de proposer un modèle multi-expositions afin de tenter de mettre en évidence un lien entre les exposomes et le développement neuronal de l'enfant, tout en prenant en compte les "covariates" dont on a identifié l'effet précédemment.

```
## Optimal lambda: 0.1077707
```

```
## Corrélation : 0.4632649
```



Le modèle proposé ici n'est pas très satisfaisant, ne proposant qu'une corrélation d'environ 46%. Le graphe suivant illustre l'aspect insatisfaisant du modèle, car les valeurs prédites peuvent être très différentes des valeurs réelles.

Ceci s'explique par le fait que le développement neuronal et comportemental de l'enfant est un phénotype de santé qui est affecté par plusieurs facteurs autres que les expositions environnementaux identifiés significatifs dans notre étude. On cite parmi ceux-ci essentiellement les gènes hérités des parents qui déterminent les bases du développement neuronal. Les variations génétiques peuvent influencer la structure et la fonction des circuits neuronaux. En effet, il a aussi été confirmé dans une recherche [3] que le cerveau de l'enfant était tellement fragile, malléable et immature que chaque expérience affective ou relationnelle modifie en profondeur ses neurones et leur myélinisation, ses synapses, ses molécules cérébrales, ses structures et circuits cérébraux. Les expositions environnementaux ont certes leur influence sur le développement neuronal de l'enfant mais ne sont pas suffisants pour prédire l'indice `hs_Gen_Tot` et par ceci le comportement de l'enfant.

## Conclusion

À travers ce rapport, nous avons exploré comment divers éléments tels que les substances chimiques, les influences psychosociales et les conditions physiques peuvent impacter le cerveau en développement.



Comme identifié à partir de notre analyse univarié, le niveau de pollution, le style de vie et de consommation de produits chimiques nocifs dans notre quotidien affecte directement le bébé. La mère étant la première responsable pendant la grossesse à protéger son bébé, il est donc conseillé de mener une régime alimentaire sain et de s'éloigner des expositions aux produits nocifs ou au moins minimiser leur utilisation pour s'assurer d'éviter un mauvais développement comportemental de l'enfant.

Notre analyse multivarié souligne d'une autre part que la thématique considérée est une thématique beaucoup plus vaste que l'influence des expositions sur le phénotype en question. En effet, vu la complexité de ce dernier il est un peu dur de pouvoir prédire avec un modèle statistique l'indice de développement comportemental seulement en se basant sur l'environnement de la mère ou de l'enfant, vu qu'il y a d'autres facteurs tels que la génétique qui peuvent affecter cet indice.

Par conséquent, il est donc raisonnable de considérer un modèle statistique plus vaste et prenant en compte plusieurs facteurs en plus des exposomes considérés et qui peuvent influencer le développement neuronal et comportemental de l'enfant tel que la génétique, le sommeil et les émotions. Ceci constituera un sujet de recherche très intéressant qui permettra aux prochaines mères de mieux prévoir leur comportement pendant leur grossesse et aux parents d'avoir une idée sur leur intervention pour une éducation saine de leur enfant.

## References

- [1] Le cerveau de l'enfant: Source: <https://www.cairn.info/revue-l-ecole-des-parents-2017-1-page-40.htm>
- [2] Une étude de cohorte sur les problèmes comportementaux et l'intelligence chez les enfants avec une exposition prénatale élevée aux biphényles polychlorés écrit par Te-Jen Lai, Yue Liang Leon Guo, Nai Wen Geo et Xianchen Liu , Source: [https://www.researchgate.net/publication/11046951\\_A\\_Cohort\\_Study\\_of\\_Behavioral\\_Problems\\_and\\_Intelligence\\_in\\_Children\\_With\\_High\\_Prenatal\\_Polychlorinated\\_Biphenyl\\_Exposure](https://www.researchgate.net/publication/11046951_A_Cohort_Study_of_Behavioral_Problems_and_Intelligence_in_Children_With_High_Prenatal_Polychlorinated_Biphenyl_Exposure)
- [3] Chapitre 4. La neuropsychologie de l'enfant (coll. B. Guillery et A. Roy), Source: <https://www.cairn.info/manuel-de-neuropsychologie--9782100821358-page-279.htm>