

LES 1.000 PREMIERS JOURS DE VIE :

UNE PÉRIODE DE VULNÉRABILITÉ FACE AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

XHENSEVAL N (1, 2), DUFOUR P (1, 2), PIRARD C (1, 2), CHARLIER C (1, 2)

RÉSUMÉ : Les recherches sur la période des 1.000 premiers jours, de la conception au terme des deux premières années de vie, ont mis en lumière la vulnérabilité des enfants à venir et des nouveau-nés face aux polluants environnementaux. L'exposition humaine à ces substances est devenue ubiquitaire et la contamination semble inévitable. Parmi les polluants environnementaux, certains sont des perturbateurs endocriniens et leurs effets sur cette population en plein développement sont encore mal connus. Les interférences causées par les produits chimiques avec le neurodéveloppement, le métabolisme ainsi que la signalisation cellulaire ont démontré que des altérations précoces de ces processus peuvent déclencher des pathologies chroniques survenant plus tard dans la vie. Les difficultés inhérentes aux prélèvements biologiques chez le fœtus et le jeune enfant ainsi qu'à l'évaluation d'une contamination multiple rendent la réalisation d'études à grande échelle plus complexe, mais nécessaire, pour évaluer et quantifier l'impact des polluants sur cette population particulièrement fragile. La prévention de l'exposition aux polluants environnementaux, surtout dans cette période des 1.000 premiers jours de vie, est un enjeu de santé publique majeur qui constitue un levier non négligeable pour diminuer l'incidence des maladies chroniques.

MOTS-CLÉS : Développement infantile - Mille premiers jours - Nouveau-né - Polluants environnementaux - Prénatal

THE FIRST 1,000 DAYS OF LIFE : A PERIOD OF VULNERABILITY TO ENVIRONMENTAL POLLUTANTS

SUMMARY : Research on the first 1,000 days, from conception to the end of the first two years of life, has highlighted the vulnerability of unborn children and newborns to environmental pollutants. Human exposure to these substances has become ubiquitous and contamination seems inevitable. Some environmental pollutants are endocrine disruptors, and their effects on this developing population are still poorly understood. The interference caused by chemicals with neurodevelopment, metabolism, and cell signaling has shown that early alterations in these processes can trigger chronic diseases later in life. The difficulties inherent in taking biological samples from fetuses and young children, as well as in assessing multiple contamination, make large-scale studies more complex but necessary to evaluate and quantify the impact of pollutants on this particularly vulnerable population. Preventing exposure to environmental pollutants, especially during the first 1,000 days of life, is a major public health issue and a potent lever for reducing the incidence of chronic diseases.

KEYWORDS : Childhood development - Environmental pollutants - First thousand days of life - Newborn - Prenatal

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, le concept des 1.000 premiers jours est utilisé pour désigner la période qui s'étend de la conception de l'enfant (environ 270 jours de gestation) jusqu'au terme des deux premières années de vie (soit 730 jours). Ce laps de temps peut, lui-même, être subdivisé en sept phases : préconception/conception, premier trimestre de grossesse, deuxième/troisième trimestre de grossesse, accouchement, premier mois de vie, première année de vie et deuxième année de vie. Il s'agit d'une période clé du développement d'un individu, exerçant une influence déterminante sur son avenir et pendant laquelle l'organisme est le plus vulnérable à l'influence d'agents exo-

gènes. Cette théorie est issue du concept de «*Developmental Origins of Health and Disease*» (DOHaD), apparu dans les années 1980-1990 grâce aux travaux du médecin et épidémiologiste britannique David J. Barker (1).

Dans les années 2010, le journal *The Lancet* a ensuite publié une série d'articles sur les 1.000 premiers jours de vie contribuant à diffuser ce concept dans la communauté scientifique (2). La notion de fenêtre des 1.000 premiers jours a ensuite été reprise par des organisations internationales comme le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), toutes deux dépendantes de l'Organisation des Nations Unies (ONU). Ces institutions ont porté le sujet sur la scène politique en soulignant le manque d'action des autorités pour protéger les nouveau-nés. En 2010, l'OMS a lancé le programme «*Scaling Up Nutrition*» (SUN) dans 60 pays avec le slogan «*1000 days : change a life, change the future*». Ce qui était initialement une campagne contre la malnutrition a évolué vers un programme global de protection des enfants incluant la problématique de l'exposition précoce aux polluants environnementaux (3).

(1) Service de Toxicologie Clinique, Médicolegale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Belgique.

(2) Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), Département de Pharmacie, ULiège, Belgique.

QUE SE PASSE-T-IL PENDANT LES 1.000 PREMIERS JOURS ?

D'un point de vue développemental, les 1.000 premiers jours représentent la période de plus forte croissance corporelle, avec le passage de quelques cellules à un organisme viable. Cette croissance comporte une partie *in utero* et une autre *ex utero*. Pour appréhender l'impact des polluants sur le développement, il est indispensable de s'intéresser à l'enfant dès sa conception. Celle-ci dépend de la bonne santé reproductive d'une femme et d'un homme qui vont produire les gamètes (4). La conception commence lors de la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde qui ensemble forment alors un zygote. Ce dernier va se segmenter par une succession de divisions cellulaires pour devenir la morula formée par le trophoblaste et l'embryoblaste. La formation d'une cavité interne, dans cet amas cellulaire, le transforme en un blastocyste. Il est alors capable de s'implanter dans l'endomètre environ une semaine après la fécondation. Cette étape est suivie par la gastrulation qui forme les trois feuillettes embryonnaires (ectoderme, mésoderme et endoderme). À partir de la quatrième semaine, l'organogénèse conduit à la différenciation des feuillettes embryonnaires. De manière simplifiée : l'ectoderme donne naissance au système nerveux et à la peau, le mésoderme va former les muscles, le squelette et le système circulatoire alors que l'endoderme donne le tube digestif et l'appareil respiratoire. La période fœtale, de la neuvième semaine jusqu'au terme, est une période de maturation et de croissance (5).

Après la naissance, les deux premières années de vie sont le théâtre d'une croissance corporelle extrêmement rapide. C'est également durant cette phase qu'a lieu la minipuberté, une période d'activité hormonale importante qui pose les fondations de la future fertilité du sujet et qui permet la mise en place de certains équilibres métaboliques (6). C'est également lors de ces deux premières années de vie qu'une importante maturation cérébrale associée à une grande plasticité neuronale a lieu (7).

Tous les mécanismes physiologiques prenant place durant ces étapes (conception, développement, croissance *in utero* et post-natale) sont largement régis par des mécanismes hormonaux. Les interférences sur la production ou les effets de ces hormones par des agents exogènes peuvent alors engendrer des effets à long terme chez le nouveau-né (8).

QUELS SONT LES POLLUANTS CONCERNÉS ET QUELS SONT LEURS EFFETS ?

Tous les polluants évoqués dans cet article sont des perturbateurs endocriniens (PE). Ils sont définis par l'OMS comme «une substance ou un mélange de substances exogènes qui altère les fonctions du système endocrinien et entraîne par la suite des effets néfastes pour la santé chez l'organisme intact, sa descendance ou les (sous)populations» (9). L'ensemble de la contamination forme l'exposome d'un individu. Celui-ci dépend de son mode de vie et de son environnement géographique. Il est défini comme «l'ensemble des expositions environnementales humaines depuis la conception» (10). Chez l'enfant, on retrouve essentiellement les mêmes molécules que chez l'adulte. Parmi ces molécules, on distingue les polluants organiques persistants (POPs) des non persistants (non POPs). Bien que ces deux familles soient capables d'entraîner des effets à long terme, qui plus est pendant les 1.000 premiers jours, leur temps de demi-vie dans l'organisme varie fortement (8).

Les POPs sont des molécules qui ont été employées pour de nombreuses applications industrielles, agricoles, etc. À ce jour, ils sont majoritairement interdits, ou fortement régulés, dans la plupart des pays en raison de leur longue rémanence et des risques de toxicité qui leur sont associés. Bien qu'ils soient réglementés depuis parfois de nombreuses années, ils ne sont pas totalement éradiqués de l'environnement et des études continuent à les détecter chez l'Homme (11, 12). Dans cette famille, on retrouve, parmi tant d'autres, les substances poly- ou perfluoroalkylées (PFAS), les polychlorobiphényles (PCB) ou encore les polybromodiphényléthers (PBDE). Ces molécules sont associées, entre autres effets, à des altérations du métabolisme et de la neurotransmission qui peuvent, notamment, se traduire chez l'enfant par des retards cognitifs, moteurs et comportementaux. La contamination par ces polluants est d'autant plus inquiétante qu'ils sont bioaccumulables. Leur élimination par les organismes est très lente et ils vont donc s'accumuler au fil des années (8).

Les non POPs, quant à eux, sont dégradés beaucoup plus rapidement dans l'environnement et par les organismes. Malheureusement, leurs volumes de production annuelle ainsi que leur omniprésence dans les produits du quotidien sont tels que notre exposition à ces composés est continue. La persistance chimique n'est

donc pas le seul critère de danger lors de l'étude d'une fenêtre de susceptibilité comme la période prénatale. Une contamination, même brève, lors d'une étape critique du développement semble suffire à causer des troubles sur le long terme. Les non POPs comprennent, par exemple, les bisphénols, les phtalates, les parabènes et les organophosphates. Pour illustrer leurs effets, certains d'entre eux sont associés à des effets œstrogénomimétiques, anti-androgéniques ou neurotoxiques qui peuvent se traduire par des troubles du neurodéveloppement, du comportement et de la croissance (8).

En plus des polluants organiques, certains métaux comme l'arsenic, le plomb ou le mercure sont également connus pour être des perturbateurs endocriniens. À l'instar des POPs, leur temps de demi-vie est généralement assez long, ce qui entraîne une accumulation dans l'organisme au cours du temps (8).

QUELS SONT LES MÉCANISMES D'ACTION DES POLLUANTS ?

L'effet des PE ne peut être pleinement interprété qu'en connaissant les mécanismes biologiques par lesquels ces substances exercent leur toxicité. En effet, les polluants environnementaux agissent sur l'organisme par une multitude de mécanismes. L'effet PE peut s'exercer sur plusieurs axes : corticotrope, thyroïdienne, gonadotrope, somatotrope, lactotrope, mélanotrope, insulinaire, pancréatique, etc. Les principaux mécanismes comprennent l'agonisme, l'antagonisme, la perturbation du transport hormonal, la modification de la cinétique d'élimination, l'altération de la synthèse et de la dégradation (8).

Tous ces mécanismes vont entraîner une perturbation de l'équilibre hormonal chez l'enfant. Par exemple, la transthyrétine (TTR) est une des trois protéines de transport de l'hormone thyroïdienne T4. Elle est cependant majoritaire dans le transport de cette hormone de la mère vers l'embryon/fœtus durant la grossesse. L'hormone T4 peut subir un effet de compétition pour se lier à la TTR en présence de certains polluants. Cette compétition a pour effet de diminuer l'apport en hormones thyroïdiennes au bébé, ce qui peut être associé à l'apparition d'une hypothyroïdie avec la perte de quelques points de quotient intellectuel (QI) (13).

Un autre exemple est illustré par l'impact précoce, au stade développemental, des PE sur la santé reproductive féminine comme discuté dans un autre article de ce numéro (14).

Parmi les effets provoqués par les PE, il est également possible de rencontrer des modifications épigénétiques. L'épigénétique regroupe l'ensemble des modifications apportées à l'expression des gènes. Ces changements phénotypiques, réversibles et transmissibles aux cellules filles, sont opérés en modifiant les histones ou par la méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le mécanisme par lequel les PE sont capables de produire ces changements repose sur leur capacité à altérer l'activité des récepteurs nucléaires responsables de l'expression des gènes. La période embryonnaire est particulièrement concernée par l'apparition de ces modifications épigénétiques qui pourraient être transmissibles aux générations futures. Ces changements peuvent être provoqués par une multitude de polluants (15).

QUELLES SONT LES VOIES D'EXPOSITION ?

Étant donné que les 1.000 premiers jours recouvrent une période prénatale et une autre postnatale, les voies de contamination diffèrent fortement d'un moment à l'autre. Des voies d'exposition spécifiques sont donc associées à chacune de ces deux phases. Dans la population générale, la contamination peut se faire par voie cutanée, respiratoire, digestive et parentérale. Durant la grossesse, la situation est différente et l'exposition de l'embryon/fœtus est dépendante de la contamination de la mère. En effet, la plupart des polluants sont capables de passer plus ou moins facilement la barrière placentaire et il est donc possible de retrouver la trace de substances nocives chez le bébé dès la naissance (4).

L'exposition postnatale est également particulière. D'abord, pour de nombreux nourrissons, le lait maternel constitue un apport alimentaire important (voire exclusif durant les premiers mois de vie) et donc une source d'exposition significative. En effet, de nombreuses études ont démontré que diverses substances chimiques présentes chez la mère peuvent se retrouver en quantité variable dans le lait maternel. Ainsi, les mères primipares semblent avoir un lait plus contaminé que celles qui ont déjà eu au moins un enfant puisque celles-ci ont déjà éliminé une partie de cette contamination en allaitant (16). Malgré tout, bien que le lait maternel puisse être contaminé, il présente de nombreux effets bénéfiques sur l'immunité, le risque de maladie chronique, le développement cognitif et l'attachement maternel (17). De plus, les laits artificiels sont également touchés par la

contamination générale. Dès lors, il n'est pas du tout recommandé d'écarter le lait maternel au profit des laits artificiels pour éviter l'exposition aux polluants et leurs effets néfastes (6).

Il existe deux autres particularités à l'exposition postnatale. Par rapport aux adultes, l'exposition des jeunes enfants est bien plus importante alors que les mécanismes de détoxification sont encore immatures. Proportionnellement au poids corporel, les apports nutritionnels du nourrisson sont bien supérieurs à ceux de l'adulte. C'est également vrai pour le volume d'air inspiré quotidiennement. Enfin, en considérant leurs activités près du sol et un comportement main-bouche important, les enfants sont plus susceptibles que les adultes d'ingérer de la poussière contaminée.

Tous ces éléments impliquent que l'exposition aux PE durant les 1.000 premiers jours ne s'appréhende pas de la même façon que pour le reste de la vie.

COMMENT ÉTUDIER L'EXPOSITION DANS CETTE POPULATION ?

Quelle que soit la population étudiée, la surveillance biologique des individus est un pilier fondamental de la toxicologie et plus globalement des études dans le domaine de la santé publique. Elle permet l'évaluation de la contamination humaine par des éléments exogènes au travers de prélèvements biologiques. Au-delà de l'aspect qualitatif, des données quantitatives sont indispensables pour étudier l'influence des PE chez l'Homme. Lorsque les données épidémiologiques concernant un polluant ou une famille de polluants sont concordantes, l'instauration de seuils réglementaires peut être envisagée (8).

Pendant la période prénatale, l'évaluation de la contamination de l'embryon/foetus se réalise au travers de prélèvements issus de la mère. Chez la femme enceinte, le suivi toxicologique s'effectue principalement à l'aide d'échantillons biologiques facilement accessibles tels que le sang et l'urine. Ces matrices permettent d'appréhender la concentration interne en polluants environnementaux. Elles sont largement utilisées dans les études épidémiologiques qui favorisent l'emploi de prélèvements fiables. Pour un certain nombre de polluants, en particulier pour les POPs, la corrélation entre la concentration dans le sang maternel et le placenta est établie (18). À l'inverse, l'évaluation de la contamination pour les non POPs repose sur le dosage de leurs métabolites urinaires. La

faible persistance de ces composés entraîne de grandes variations intra-individuelles pour ces dosages urinaires si bien qu'il est très difficile d'évaluer l'exposition à moyen ou long terme à un non POP avec un seul échantillon urinaire. Ceci diminue fortement la reproductibilité des résultats rendus en fonction du moment de prélèvement (19). Le recours à des matrices alternatives telles que le cheveu a déjà été envisagé. Cependant, le manque de standardisation des méthodes ainsi que la difficulté à distinguer la contamination interne et externe limitent actuellement l'usage de ces alternatives (20).

Chez le nouveau-né, le suivi toxicologique se complexifie nettement. La collecte d'échantillons d'urine, bien que non-invasive, se heurte à des difficultés pratiques chez le nourrisson et les problèmes de variabilité intra-individuelle mentionnés ci-dessus demeurent vrais. Le prélèvement de sang, quant à lui, génère un stress aussi bien chez la mère que chez l'enfant et ne permet le recueil que d'un faible volume. L'utilisation de prélèvements alternatifs, plus accessibles, est donc souhaitable, mais reste peu fréquente et peu standardisée. Parmi ces matrices innovantes, on retrouve les bracelets en silicone, les «*dry blood spot*» (DBS) et le lait maternel. Les bracelets en silicone offrent la possibilité d'évaluer la contamination externe sur des périodes plus ou moins longues. La corrélation entre les résultats obtenus et la contamination interne reste cependant difficile à établir puisque tous les polluants ne sont pas résorbés de la même façon. La grande accessibilité de ce type de prélèvement et l'absence de risque biologique les rendent tout de même intéressants pour de futures études sur l'exposition environnementale des enfants (21). Les DBS, quant à eux, sont de simples gouttes de sang déposées sur un papier buvard standardisé. Cette technique est déjà bien connue en pédiatrie puisque le dépistage néonatal des maladies génétiques est réalisé à l'aide de cette méthode depuis des dizaines d'années. Le faible volume de sang prélevé est un atout de ce prélèvement, mais représente également une difficulté au niveau analytique puisque les méthodes de dosage doivent être suffisamment sensibles pour détecter et quantifier les polluants sur de très faibles volumes d'échantillons (22). Pour finir, le lait maternel renseigne sur les polluants que le nourrisson est susceptible de rencontrer dans son alimentation. Le colostrum semble refléter la contamination pendant la deuxième moitié de la grossesse, alors que le lait d'allaitement renseigne plutôt sur la contamination récente (23). Le choix du type de prélèvement doit toujours se faire en évaluant les avantages et les

inconvénients de chaque matrice selon le contexte de l'étude envisagée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La période des 1.000 premiers jours de vie est un moment de grande vulnérabilité chez l'être humain. Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'impact des polluants chimiques pendant la grossesse et la petite enfance. Il ressort de ces études que les polluants environnementaux exercent un effet non négligeable sur le développement du fœtus et de l'enfant. Le risque principal est l'apparition, à plus ou moins long terme, de pathologies neurodéveloppementales, métaboliques ou des fonctions reproductrices. Ainsi, une exposition survenant dès la petite enfance peut entraîner une pathologie plusieurs années après, sans que le lien de causalité ne soit évident à établir. Malheureusement, les investigations dans cette population restent rares. Pourtant, la protection des enfants dépasse largement le cadre individuel quand on sait que les maladies chroniques susceptibles d'être engendrées par ces polluants représentent un coût considérable pour la société.

Pour cette raison, le développement et l'utilisation d'approches peu invasives comme les bracelets en silicone, les DBS ou le lait maternel apparaissent comme une étape indispensable afin d'accroître l'engagement des enfants en bas âge dans les études de cohorte. L'objectif est de définir l'exposome chez l'enfant ainsi que d'établir des liens entre des effets et les polluants rencontrés. Les différentes contraintes liées à chaque matrice devront être surmontées afin de proposer ces dosages au public.

Le Service de Toxicologie du CHU de Liège souhaite contribuer par ses travaux de recherche à l'évaluation, la prévention et la connaissance des effets néfastes des polluants environnementaux sur la santé des jeunes enfants.

BIBLIOGRAPHIE

- Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009;**27**:358-68.
- Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, et al. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008;**371**:510-26.
- Pentecost M, Ross F. The first thousand days: motherhood, scientific knowledge, and local histories. *Med Anthropol* 2019;**38**:747-61.
- Indrio F, Pietrobelli A, Dargenio VN, et al. The key 1000 life-changing days. *Glob Pediatr* 2023;**4**:100049.
- Larsen W, Schoenwolf G, Brauer P, et al. *Embryologie humaine de Larsen*. 4^{ème} éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2017.
- Chachlaki K, Le Duc K, Storme L, et al. La minipuberté: une période critique pour le développement fonctionnel cérébral. *Med Sci (Paris)* 2023;**10**:697-700.
- Lagercrantz H. *Infant brain development: formation of the mind and the emergence of consciousness*. Cham: Springer; 2016.
- Bergman A, Heindel J, Jobling S, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 [En ligne]. Genève: World Health Organisation Press; 2012 [cité le 12 novembre 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/state-of-the-science-of-endocrine-disrupting-chemicals>.
- Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection [En ligne]. Bruxelles: European Parliament; 2019 [cité le 17 décembre 2025]. Disponible: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU\(2019\)608866_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf).
- Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol* 2012;**41**:24-32.
- Iglesias-González A, Hardy EM, Appenzeller BM. Cumulative exposure to organic pollutants of French children assessed by hair analysis. *Environ Int* 2020;**134**:105332.
- Dufour P, Charlier C. Les «PFAS», des polluants au coeur de l'actualité. *Rev Med Liège* 2025;**80**:3162-168.
- Cao J, Lin Y, Gao L-H, et al. Structure-based investigation on the binding interaction of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers with thyroxine transport proteins. *Toxicology* 2010;**277**:20-28.
- Moralia M-A, Fudvoye J, Parent A-S. Susceptibilité développementale aux perturbateurs endocriniens : implications pour la santé reproductive féminine. *Rev Med Liège* 2026;**81**:304-9.
- Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;**94**:1027-76.
- Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int* 2018;**121**:751-63.
- Satcher DS. DHHS blueprint for action on breastfeeding. *Public Health Rep* 2001;**116**:72-3.
- Chemek M, Nevoral J. The dark side of the breastfeeding: in the light of endocrine disruptors. *Med J Cell Biol* 2019;**1**:7:32-8.
- Fays F, Palazzi P, Hardy EM, et al. Is there an optimal sampling time and number of samples for assessing exposure to fast elimination endocrine disruptors with urinary biomarkers? *Sci Total Environ* 2020;**747**:14118.
- Claessens J, Dufour P, Dardenne N, et al. Contamination levels and distribution of persistent and non-persistent pollutants in paired hair, urine and serum samples from Belgian non-occupational exposed population. *J Toxicol Environ Health A* 2025;**88**:447-62.
- Hamzai L, Lopez Galvez N, Hoh E, et al. A systematic review of the use of silicone wristbands for environmental exposure assessment, with a focus on polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2022;**32**:244-58.
- Jacobson TA, Kler JS, Bae Y, et al. A state-of-the-science review and guide for measuring environmental exposure biomarkers in dried blood spots. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2023;**33**:505-23.
- Migeot V, Dupuis A, Cariot A, et al. Bisphenol A and its chlorinated derivatives in human colostrum. *Environ Sci Technol* 2013;**47**:13791-797.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Xhenseval N, service de Toxicologie Clinique, Médiocolégale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Belgique.
Email : nxhenseval@uliege.be