



HAL
open science

Neurotoxicité développementale : un défi pour la recherche et un besoin d'intervention en santé publique

Sylvaine Cordier, Jeanne Etiemble

► To cite this version:

Sylvaine Cordier, Jeanne Etiemble. Neurotoxicité développementale : un défi pour la recherche et un besoin d'intervention en santé publique. *Environnement, Risques & Santé*, 2022, 21 (1), pp.5-7. 10.1684/ers.2021.1609 . hal-03597668

HAL Id: hal-03597668

<https://univ-rennes.hal.science/hal-03597668>

Submitted on 4 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Neurotoxicité développementale : un défi pour la recherche et un besoin d'intervention en santé publique

Sylvaine Cordier et Jeanne Etiemble

Sylvaine Cordier, Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France, sylvaine.cordier@inserm.fr

Jeanne Etiemble, Institut thématique santé publique Inserm, Paris, jeanne.etiemble@inserm.fr

La prévalence des troubles du neurodéveloppement (TND) de l'enfant est de l'ordre de 10 à 15 %, en augmentation ces dernières années, en particulier pour les troubles du spectre autistique (TSA) et le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Un enfant sur 6 (3-17 ans) aux Etats-Unis présente une forme d'anomalie d'origine neurodéveloppementale majoritairement de cause inconnue (1). En France, la prévalence des TSA continue d'augmenter d'après les dernières données des registres des handicaps de l'enfant (2).

Même si une part génétique non négligeable en particulier pour certains, est attribuable à ces troubles on ne peut ignorer aujourd'hui la part de l'environnement. Le développement du système nerveux débute très tôt chez le fœtus et se poursuit durant l'enfance et l'adolescence puis à un moindre niveau toute la vie. Ce schéma neurodéveloppemental définit des fenêtres critiques d'exposition aux effets de l'environnement : effets délétères de certains environnements (alcool, tabac, cannabis, polluants chimiques...) mais également effets bénéfiques d'autres facteurs exogènes (stimuli, facteurs nutritionnels, médicaments, actions éducatives...). Des substances chimiques qui affectent les processus du neurodéveloppement embryonnaire, fœtal et de la petite enfance sont connues depuis longtemps (mercure, plomb...), mais beaucoup de neurotoxiques restent à identifier (3).

Ces causes environnementales sont évitables, alors même que leurs conséquences en population (pertes de QI, troubles du comportement...) font peser un lourd coût humain et économique (4). Les polluants chimiques associés à ces perturbations neurodéveloppementales (polychlorobiphényles, dioxines, retardateurs de flamme, bisphénols, phtalates, pesticides...) sont présents à des niveaux quantifiables chez les femmes enceintes en France et en Europe parfois chez 100 % d'entre elles pour certains pesticides (5). Il est important que la présence dans l'environnement de neurotoxiques avérés soit contrôlée et que l'identification de nouveaux toxiques se poursuive.

La plupart des études et évaluations ont recherché la neurotoxicité des substances chimiques de manière isolée. La multi-exposition, selon le concept d'exposome (6) est maintenant une thématique majeure de recherche dans plusieurs disciplines (expologie, épidémiologie, toxicologie, évaluation de risque...). L'importance à considérer la toxicité des substances sous forme de mélange est confirmée par les études expérimentales mettant en évidence des interactions additives, synergiques ou antagonistes entre certaines substances chimiques. Caractériser les modes et mécanismes d'action des substances isolées ou en mélange apporte une plausibilité biologique aux altérations neurodéveloppementales observées chez l'enfant en épidémiologie. Des approches pluridisciplinaires et des outils adaptés demeurent indispensables pour définir le chemin de l'effet néfaste (selon le concept AOP, *adverse outcome pathway*) d'une substance ou d'un mélange aboutissant à la perturbation d'une étape du processus neurodéveloppemental et *in fine* à un trouble observé en population.

La notion que les effets de l'environnement pendant la période du développement contribuent au capital santé d'une personne selon le paradigme des « Origines Développementales de la Santé et de la Maladie » (DOHaD) est le fondement d'une politique de santé environnementale. Mettre en place une prévention implique de mieux connaître les niveaux et les sources d'expositions des femmes enceintes et des jeunes enfants. Introduit en 2016 dans la loi de modernisation du système de santé (code de la santé publique), le concept d'exposome est maintenant développé dans le 4^e plan national santé environnement (PNSE) de 2021 et une nouvelle infrastructure de recherche (France exposome) est mise en place. Au plan européen des projets d'envergure dans lesquels s'insèrent des projets nationaux ciblent précisément les périodes de vulnérabilité développementale comme le projet Helix (*Human Early Life Exposome*) et plus récemment le projet Athlete (*Advancing Tool for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation*). D'autres projets développent spécifiquement de nouvelles approches et outils d'analyse (modèles statistiques innovants) et l'intégration des technologies omiques (transcriptomique, protéomique, métabolomique, adductomique, épigénomique). La recherche de marqueurs phénotypiques avec des signatures omiques apparaît nécessaire pour appréhender l'effet environnemental combiné aux caractéristiques individuelles.

Les connaissances acquises concernant l'impact des polluants chimiques sur le neurodéveloppement de l'enfant doivent guider une stratégie de prévention déclinée en mesures coordonnées : une prévention universelle par une réglementation plus rapide fondée sur la présomption du risque privilégiant de nouveaux tests *in vitro* (7) et non sur la preuve sans doute jamais atteinte ; une prévention orientée vers la population de femmes enceintes et de jeunes enfants (information, conseil, formation des professionnels de santé et de l'éducation...) ; une prévention ciblant les milieux de vie et les territoires (aménagement, urbanisme, réduction du trafic routier près des écoles...). Il s'agit également de promouvoir une démarche d'accompagnement et d'intervention (nutritionnelle par exemple) pendant cette période de grande vulnérabilité. Une meilleure connaissance des fondements biologiques de la neuroprotection devrait conduire à des études interventionnelles chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. Relever les défis que représente l'évaluation du risque neurodéveloppemental d'une l'exposition aux polluants chimiques combinée à de multiples autres facteurs environnementaux et individuels implique le travail en commun de plusieurs disciplines, le partage de données et de ressources (science ouverte) et des collaborations entre chercheurs, agences, professionnels de santé...

Depuis 1993, l'Inserm a développé une démarche d'expertise collective consistant en une analyse et synthèse de la littérature scientifique par un groupe pluridisciplinaire d'experts en vue d'une aide à la décision. Plus d'une dizaine de travaux d'expertises couvre pour moitié la santé de l'enfant dont le neurodéveloppement (troubles mentaux, troubles spécifiques des apprentissages, troubles des conduites, déficiences intellectuelles, trouble développemental de la coordination ou dyspraxie) et l'autre partie, les effets de substances chimiques sur la santé humaine en ciblant l'effet (reproduction, cancer...) ou la substance (amiante, éthers de glycol, plomb, dioxines, pesticides) certains chapitres abordant les effets sur le neurodéveloppement de l'enfant. Combiner ces deux thèmes importants en santé publique, le neurodéveloppement de l'enfant et les polluants chimiques, est à l'origine de cette revue thématique qui s'appuie sur les données déjà synthétisées des expertises collectives complétées d'une mise à jour (sans toutefois prétendre à l'exhaustivité).

Remerciements et autres mentions

Nous tenons à remercier Gina Muckle (Université Laval, Québec) et Cécile Chevrier (IRSET, Rennes) pour leur lecture attentive de versions antérieures de cette revue et leurs conseils.

Cet éditorial n'engage que ses auteurs

Financement : aucun ; **liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

1. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the United States: 2009–2017. *Pediatrics*. oct 2019;144(4):e20190811.
2. Delobel-Ayoub M, Klapouszczak D, Tronc C, Sentenac M, Arnaud C, Ego A. La prévalence des TSA continue de croître en France : données récentes des registres des handicaps de l'enfant. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2020;(6-7):128-35
3. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):330-8.
4. Grandjean P, Abdennebi-Najar L, Barouki R, Cranor CF, Etzel RA, Gee D, et al. Timescales of developmental toxicity impacting on research and needs for intervention. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125(S3):70-80.
5. Dereumeaux C., Guldner L., Saoudi A., Pecheux M., Crouy-Chanel (de) P., Bérat B., et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques. Santé publique France; 2016.
6. Wild CP. Complementing the Genome with an « Exposome »: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1847-50.
7. Fritsche E, Grandjean P, Crofton KM, Aschner M, Goldberg A, Heinonen T, et al. Consensus statement on the need for innovation, transition and implementation of developmental neurotoxicity (DNT) testing for regulatory purposes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;354:3-6.

