

IOL Le cerveau en danger

Le Monde
Mercredi 3 décembre 2014

Plomb, bisphénol A, perfluorés...
De nombreuses molécules chimiques altèrent
le développement cérébral. Elles diminueraient
les capacités cognitives des nouvelles générations

STÉPHANE FOUCAUT

De toutes les maladies non transmissibles, l'autisme est l'une de celles dont la fréquence augmente le plus rapidement. Si vite qu'il est même difficile d'y croire. En mars, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains, l'équivalent de notre Institut de veille sanitaire (InVS), rendaient publics les dernières estimations de la prévalence des troubles du spectre autistique chez les garçons et les filles de 8 ans aux États-Unis. Selon ces chiffres, un enfant sur 68 est désormais touché par cet ensemble de maladies du développement, regroupant l'autisme profond, les syndromes de Rett et d'Asperger, etc.

Le plus impressionnant n'est pas tant le chiffre lui-même que la rapidité de son évolution : il est supérieur de 30 % à celui publié seulement deux ans auparavant (un enfant sur 88) par le même réseau de surveillance mis en place par les CDC et a plus que doublé en moins d'une décennie. Au cours des vingt dernières années, les données américaines suggèrent une augmentation quasi exponentielle de ces troubles, aujourd'hui diagnostiqués « vingt à trente fois plus » que dans les années 1970, selon le rapport des CDC. 40 % de ces enfants dépités aux États-Unis présentent un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70.

D'autres troubles neurocomportementaux sont également en forte croissance ces dernières années. Outre-Atlantique, l'hyperactivité et les troubles de l'attention touchaient, selon les chiffres des CDC, 7,8 % des enfants entre 4 et 17 ans en 2003. Ce taux est passé à 9,5 % en 2007, puis à 11 % en 2011. Par comparaison, en France, leur fréquence est estimée entre 3,5 % et 6 % pour les 6-12 ans.

Aux États-Unis, un enfant sur six est concerné par un trouble du développement touchant le cerveau ou un autre organe.

Dans un ouvrage scientifique tout juste publié (*Losing Our Minds*, *How Environmen-*

rectrice du département Régulations, développement et diversité moléculaire du Muséum national d'histoire naturelle (MNHN), soutient que cette augmentation rapide de la fréquence des troubles neurocomportementaux est, en grande partie, le résultat de l'exposition de la population générale à certaines pollutions chimiques diffusées – en particulier les femmes enceintes et les jeunes enfants.

Selon la biologiste, cette situation n'est, en outre, que la part émergée d'un problème plus vaste, celui de l'érosion des capacités cognitives des nouvelles générations sous l'effet d'expositions toujours plus nombreuses à des métaux lourds et à des substances chimiques de synthèse. Le sujet est, ces dernières années, au centre de nombreuses publications scientifiques. Philippe Grandjean, professeur de médecine environnementale (université Harvard, université du Danemark-Sud), l'une des figures de la discipline et auteur d'un livre sur le sujet (*Only One Chance*, *How Environmental Pollution Impairs Brain Development – and How to Protect the Brains of the Next Generation*, Oxford University Press, 2013), va jusqu'à évoquer une « fuite chimique des cerveaux ».

**Les facultés cognitives
pourraient être une
sorte de marqueur des
expositions in utero
et pendant la petite
enfance à des agents
chimiques**

« L'augmentation de la fréquence de l'autisme que l'on mesure ces dernières années est telle qu'elle ne peut pas être attribuée à la génétique seule et ne peut être ex-

4
mation des médecins et des familles permettent certainement d'expliquer une part de cette augmentation, mais en aucun cas la majorité. » Et ce d'autant plus que les critères diagnostiques utilisés par les CDC sont demeurés identiques entre 2000 et 2013. « En France et en Europe, il n'existe pas de suivi historique de la prévalence de ces troubles aussi précis qu'aux États-Unis, mais il est vraisemblable qu'on assiste aussi à une augmentation de leur incidence », ajoute Barbara Demeneix.

Autre argument fort suggérant que l'augmentation de fréquence de l'autisme ne relève pas d'un biais de mesure : le sex-ratio est constant. Les garçons sont toujours cinq fois plus touchés que les filles. Or, si l'accroissement constaté était artéfactuel, une modification du sex-ratio aurait de grandes chances d'être observée.

Comment expliquer une telle épidémie ? Pour la biologiste française, l'une des causes majeures est la prolifération de molécules de synthèse capables d'interférer avec le fonctionnement de la glande thyroïde. « Depuis de nombreuses années, mon travail consiste à comprendre comment un tétard devient une grenouille. Les molécules-clés de ce processus sont les hormones thyroïdiennes, qui jouent un rôle crucial dans les transformations lourdes du développement, explique Barbara Demeneix. En cherchant à comprendre comment ces hormones agissent dans la métamorphose du tétard, je me suis posé le même type de questions sur leur importance dans le développement du cerveau humain. »

Les hormones thyroïdiennes sont connues pour moduler l'expression des gènes pilotant la formation de structures cérébrales complexes comme l'hippocampe ou le cortex cérébelleux. « Nous savons avec certitude que l'hormone thyroïde joue un rôle pivot dans le développement du cerveau, précise le biologiste Thomas Zoeller, professeur à l'université du Massachusetts à Amherst et spécialiste du système thyroïdien. D'ailleurs, la fonction thyroïdienne est contrôlée sur chaque bébé né dans les pays développés et la plupart des pays en développement, ce qui montre le niveau de certitude que nous avons dans ce fait. Pourtant, malgré le fait que de nombreuses substances chimiques ayant un impact documenté sur la thyroïde soient en circulation, les autorités sanitaires ne font pas toujours le lien avec l'augmentation des troubles neurocomportementaux. »

Dans *Losing Our Minds*, Barbara Demeneix montre que la plupart des substances connues pour leur effet sur le développement du cerveau interfèrent bel et bien avec le système thyroïdien. Ces molécules

ne sont pas toutes suspectées d'augmenter les risques d'autisme, mais toutes sont susceptibles d'altérer le comportement ou les capacités cognitives des enfants exposés in utero ou aux premiers âges de la vie. C'est le cas des PCB (composés chlorés jadis utilisés comme isolants électriques, lubrifiants, etc.), de certaines dioxines (issues des processus de combustion), de l'omniprésent bisphénol A, des PBDE (composés bromés utilisés comme ignifuges dans l'électronique et les mousses des canapés), des perfluorés (utilisés comme surfactants), des pesticides organophosphorés, de certains solvants, etc.

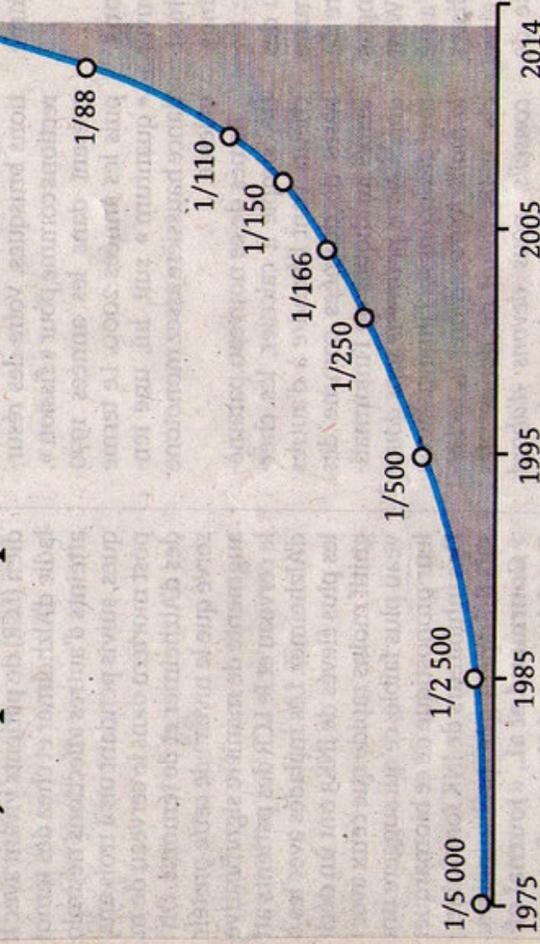
« *Le travail de Barbara Demeneix est très important*, estime la biologiste Ana Soto, professeure à l'université Tufts à Boston (Etats-Unis) et titulaire de la chaire Blaise Pascal 2013-2014 de l'École normale supérieure. *Elle a conduit un travail bibliographique considérable et c'est la première fois que l'ensemble des connaissances sont rassemblées pour mettre en évidence que tous ces perturbateurs endocriniens, mais aussi des métaux lourds comme le mercure, sont capables de perturber la fonctionnalité du système thyroïdien par une multitude de processus.* »

Les composés bromés peuvent inhiber l'absorption d'iode par la thyroïde qui, du coup, produit moins d'hormones. Les molécules chlorées peuvent en perturber la distribution dans les tissus. Le mercure, lui, peut inhiber l'action des enzymes qui potentialisent ces mêmes hormones... Lorsqu'une femme enceinte est exposée à ces substances, son fœtus l'est également et, explique Barbara Demeneix, « *le risque est important que la genèse de son cerveau ne se fasse pas de manière optimale* ». Pour limiter au mieux les effets de ces substances, la biologiste insiste sur la nécessité d'un apport d'iode conséquent – absent du sel de mer – aux femmes enceintes, garant de leur bon fonctionnement thyroïdien.

Le problème est que les substances susceptibles de perturber ces processus sont très nombreuses. « *Les chimistes manipulent des phénols auxquels ils ajoutent des halogènes comme le brome, le chlore ou le fluor*, explique Barbara Demeneix. *Or les hormones thyroïdiennes sont composées d'iode, qui est aussi un halogène. Le résultat est que nous avons mis en circulation des myriades de substances de synthèse qui ressemblent fort aux hormones thyroïdiennes.* »

Les scientifiques engagés dans la recherche sur la perturbation endocrinienne estiment en général que les tests mis en œuvre pour détecter et régler les substances mimant les hormones humaines sont insuffisants. D'autant plus que les effets produits sur les capacités cognitives sont globalement discrets. « *Si le thalidomide [médicament retiré dans les années 1960] avait causé une perte de 10 points de quotient intellectuel au lieu des malformations visibles*

au spectre autistique augmente de façon quasi exponentielle



SOURCE : DEMENEIX 2014 D'APRÈS WEINTRAUB 2011 CDC

des membres [des enfants exposés in utero via leur mère], il serait probablement encore sur le marché», se plaisait à dire David Rall, ancien directeur de l'Institut national des sciences de la santé environnementale américain (NIEHS).

L'érosion du quotient intellectuel de même que les troubles neurocomportementaux comme l'hyperactivité et les troubles de l'attention ou l'autisme « *sont le talon d'Achille du système de régulation*, souligne le biologiste Thomas Zoeller. *Ce sont des troubles complexes, hétérogènes, et aucun biomarqueur caractéristique ne peut être identifié. Du coup, il y a beaucoup de débats sur la "réalité" de l'augmentation de leur incidence. Ce genre de discussions ne décide pas les agences de régulation à être pro-actives, en dépit du fait que l'incidence des troubles du spectre autistique augmente si rapidement que nous devrions tous en être inquiets.* »

L'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE), l'organisme intergouvernemental chargé d'établir les protocoles de tests des substances chimiques mises sur le marché, a cependant appelé, fin octobre, au développement de nouveaux tests susceptibles de mieux cribler les molécules interférant avec la thyroïde. Et ce, avec « *une très haute priorité* ».

L'affaire ne concerne pas uniquement l'intelligence des prochaines générations mais leur santé au sens large. « *Les épémiologistes remarquent depuis longtemps que les gens qui ont un quotient intellectuel élevé vivent plus longtemps, et ce même lorsqu'on corrige des effets liés à la classe sociale*, dit Barbara Demeneix. *Or selon la théorie de l'origine développementale des maladies, notre santé dépend en partie de la manière dont nos tissus se sont développés au cours de notre vie intra-utérine. Les facultés cognitives pourraient ainsi être une sorte de marqueur des expositions in utero et pendant la petite enfance à des agents chimiques : avoir été peu exposé signifierait un quotient intellectuel élevé et, du même coup, une plus fai-*

Au cours des vingt dernières années, les données américaines suggèrent une augmentation quasi-exponentielle des troubles cognitifs

Les pollutions diffuses sont responsables d'une érosion des capacités cognitives de la population. Pour l'estimer, la métrique généralement choisie par les chercheurs en santé publique est la perte de points de quotient intellectuel (QI) - perte qui peut être convertie en perte économique. Les résultats sont souvent surprenants.

D'abord, en comparant des cohortes d'enfants exposés à des substances non-exposés à certaines substances, les épidémiologistes peuvent définir une perte de QI par niveau d'exposition. Pour le plomb, par exemple, l'un des neurotoxiques les mieux connus, de très nombreuses études ont permis de converger vers une estimation : chaque tranche de 10 microgrammes de plomb par litre de sang correspond à une perte de 1 point de QI. Ensuite, des études d'imprégnation d'une population permettent d'estimer son taux moyen d'exposition. D'où le calcul des points de QI « chimiquement » perdus.

et depuis largement utilisé par les chercheurs en santé publique, 1 point de QI en moins pour un individu, c'est environ 19 000 dollars (15 200 euros) qu'il ne gagnera pas pendant sa vie. Cela équivaut, pour l'exposition au plomb de la population américaine, à une facture annuelle de plus de 50 milliards de dollars !

Productivité économique

De telles estimations ne manquent pas. En Europe - où le point de QI est estimé à environ 13 000 euros -, des calculs analogues conduits par Martine Bellanger et Céline Pichery, de l'École des hautes études en santé publique (EHESP) et publiés dans *Environmental Health*, suggèrent une perte économique de 8 à 9 milliards d'euros chaque année, par la seule exposition des populations au mercure. Le même exercice, publié par Leo Trasande (université de New York) en septembre 2013 dans *EHP* et

La perte peut sembler modeste : depuis le retrait de l'essence plombée, la plombémie moyenne est descendue chez les enfants américains autour de 15 microgrammes par litre. Cependant, une « petite » érosion des capacités cognitives d'une grande population peut avoir des conséquences socio-économiques considérables. Par exemple, une chute de seulement 5 points de QI moyen conduit à réduire de 60 % le nombre de surdoués. Surtout, elle augmente de plus de 50 % celui des individus considérés comme handicapés mentaux, nécessitant une assistance et des soins particuliers. Un tel déplacement du QI a déjà été observé. Notamment dans les années 1970 et 1980, au sein des communautés vivant autour du lac Michigan, aux États-Unis. La forte consommation, par les mères allaitantes, des poissons du lac - contaminé par des PCB d'origine industrielle - a conduit à une perte de plus de 6 points de QI chez les enfants les plus exposés au début de leur vie.

tion au plomb coûterait, en intelligence donc en productivité économique, près de 135 milliards de dollars (108 milliards d'euros) annuels à l'Afrique, 142 milliards à l'Amérique latine, 700 milliards à l'Asie...

« Ce genre de calculs demeure très discuté », précise l'épidémiologiste Denis Zmirou-Navier (EHESP), lui-même auteur de plusieurs articles utilisant ces modèles. En particulier, ils ne prendraient pas suffisamment en compte le fait que certaines économies peinent à absorber de la main-d'œuvre très qualifiée. Et que, grosso modo, l'augmentation du niveau d'études ne garantit pas toujours des revenus plus élevés.

Cependant, dans le cas de certains toxiques, d'autres dommages que la seule perte de QI interviennent. « Les comportements antisociaux ou criminels et l'inclinaison à la violence qui semblent résulter de l'exposition à des subs-

En avril 2012, David Bellinger (université Harvard) a publié dans la revue *Environmental Health Perspectives (EHP)* des estimations de la perte globale de points de QI pour les 25,5 millions d'enfants américains de moins de 6 ans. Selon ses résultats, l'exposition au plomb (principalement à travers les peintures) leur ferait perdre un total d'environ 22 millions de points de QI, par rapport à la même population qui n'aurait pas été exposée, et celle aux pesticides organophosphorés, quelque 16 millions. Quant au mercure, dont les principales sources d'exposition sont certains produits de la mer, il conduit à l'évaporation de plus de 1,5 million de points de QI dans cette population.

Or, sur la foi du lien entre les capacités cognitives d'un individu, son niveau d'études et ses revenus, les économistes peuvent estimer le manque à gagner économique dû à l'érosion du QI. Aux États-Unis, selon un modèle développé par Joel Schwartz en 1994

ments en institutions ou d'incarcérations, écrivent Philippe Grandjean (université du Danemark-Sud) et Philip Landrigan (Mount Sinai School of Medicine, à New York), dans une revue de la littérature publiée en mars dans la revue *Lancet Neurology*. Aux États-Unis, le taux d'homicides a brutalement chuté vingt ans après le retrait de l'essence plombée, ce qui est cohérent avec l'idée que la contamination au plomb tôt dans la vie est un puissant déterminant du comportement, des décennies plus tard. » L'affirmation peut sembler surprenante, mais elle est au centre de plusieurs travaux concordants.

Des chercheurs de l'EHESP ont cherché à évaluer, en plus de la perte de QI, l'ensemble des dégâts socio-économiques produits en France par l'exposition à ce métal lourd. Leurs résultats, publiés en 2011 dans *Environmental Health*, suggèrent une addition

« L'intelligence des prochaines générations est en péril »

Professeur de médecine environnementale à l'université Harvard et à l'université du Danemark-Sud, Philippe Grandjean est l'un des pionniers des études des effets de la pollution sur le cerveau en développement.

Le cerveau est-il un organe comme les autres, du point de vue de sa sensibilité aux polluants ?

Non. D'abord, lorsqu'il est en train de se développer, chez le fœtus ou le jeune enfant, le cerveau humain est un organe extraordinairement sensible à certains toxiques. Ensuite, une fois que son développement est achevé, vous devez vivre avec toute votre vie. Vous pouvez vous passer d'un rein – vous pouvez même en donner un ! Vous pouvez bien vous en sortir dans la vie avec une fertilité réduite, etc. Mais votre cerveau est l'instrument par lequel vous réalisez votre potentiel, par lequel vous produisez des richesses au bénéfice de l'ensemble de la société, par lequel vous parvenez à surmonter les problèmes que vous rencontrez...

Par exemple, nous avons étudié les enfants de femmes qui travaillent au Danemark dans des serres. Elles sont au contact de mélanges de pesticides. Dès que leur grossesse a été connue, elles ont toutes été mises à l'écart des pesticides jusqu'à la naissance de leur bébé. Ceux-ci n'ont donc été exposés que pendant très peu de temps, au tout début de leur vie foetale. Et pourtant, en les comparant à des enfants qui n'ont pas du tout été exposés à ces produits, nous constatons que leur capacités cognitives sont diminuées.

samment testés pour leurs effets sur le développement du cerveau avant d'être mis sur le marché. Aujourd'hui, les industriels et les régulateurs nous disent qu'il n'y a pas de problèmes importants de neurotoxicité développementale avec les produits en circulation et que nous devrions attendre dix à vingt ans pour avoir suffisamment de recul et des très hauts niveaux de preuve pour chaque produit, avant de chercher à éviter l'exposition de la population. Ce n'est pas éthique ni approprié. Cela met en péril l'intelligence des prochaines générations, qui en auront bien besoin pour trouver comment surmonter tous les problèmes que nous leur laissons.

Aujourd'hui, quels sont les effets avérés de ces divers polluants (métaux lourds, pesticides, perturbateurs endocriniens) sur les populations ?

Nous savons avec certitude que le plomb, le mercure, certains polluants organiques, certains pesticides et certains solvants font perdre des points de quotient intellectuel aux enfants. C'est certain. Cela se passe aujourd'hui. A l'échelle de la population, il y a aussi l'augmentation de l'incidence des troubles autistiques, du déficit d'attention et du trouble d'hyperactivité, mais je dirais que sur ces deux points, le jury délibère toujours. Nous avons des preuves indirectes, notamment à partir d'études sur les animaux, mais pas de preuves directes et définitives – ce qui est très difficile à obtenir à l'échelle d'une population. Mais de quels niveaux de preuve avons-nous besoin pour agir sur des questions aussi importantes ? Je dirais pour ma part qu'il est plausible et même probable que ces substances contribuent à l'autisme et à l'hyperactivité.

Vous avez récemment publié une remise à jour de l'ensemble des substances posant des problèmes pour le cerveau en développement. Quelles sont-elles ?

Le manganèse, par exemple, ou les retardateurs de flamme bromés, des produits utilisés en Europe pour ignifuger les plastiques de l'électronique ou les meubles... Le DDT l'est également, mais il est désormais interdit dans la plupart des pays. Des études récemment publiées aux Etats-Unis montrent très clairement que le chlorpyrifos, l'un des pesticides les plus utilisés en Europe, est toxique pour le neurodéveloppement. Si la mère est exposée, alors l'enfant le paiera en points de

Or ce produit est si massivement utilisé