



COLLOQUE

Les pathologies neurodéveloppementales et l'environnement

Le 18 juin 2015



A l'invitation
de
Jean-Louis ROUMEGAS
Député de l'Hérault
Co-Président du Groupe d'études Santé-
Environnement
Membre de la commission des Affaires
sociales
Membre de la commission des Affaires
européennes

INTRODUCTION	1
<u>OUVERTURE</u>	2
1ère conférence introductive : « Pollutions, thyroïde et maladies neurodéveloppementales »	4
2ème conférence introductive : « Bisphénol A et Troubles du comportement »	6
<u>1ère PARTIE</u>	8
COMBATTRE LES IDÉES REÇUES SUR LES MALADIES EURODEVELOPPEMENTALES	8
Idée reçue n°1 : « L’hyperactivité est une invention du lobby pharmaceutique qui cherche à vendre du médicament »	8
Idée reçue n°2 : « L’origine de la maladie se situe dans l’enfance du sujet »	10
Idée reçue n°3 : « L’épidémie de maladies neurodéveloppementales n’est qu’une illusion d’optique qui reflète l’amélioration du dépistage »	12
<u>2ème PARTIE</u>	16
QUEL COÛT POUR LA SOCIÉTÉ ? QUELLE PRISE EN CHARGE ?	16
<u>CONCLUSION</u>	26
<u>CLÔTURE</u>	29

Les maladies neurodéveloppementales sont des maladies mentales chroniques liées à un trouble dans le développement du cerveau. Les plus représentatives sont les Troubles du Spectre Autistique (TSA), le Trouble de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) et certaines psychoses. Selon l'agence fédérale américaine CDC, elles affectent 10 à 15 % des enfants aux USA. En particulier, l'autisme, qui touchait un enfant sur 5000 en 1975, en concernait 1 sur 68 en 2010. Il est donc surprenant que nous ne disposions pas en France de données comparables. Il est difficile de croire que cette flambée épidémique n'existe pas dans notre pays et que l'explication tiendrait à un seul problème de dépistage. Les expérimentations animales mais aussi les études épidémiologiques mettent en cause les substances chimiques de type perturbateurs endocriniens, en priorité celles qui interagissent avec la thyroïde pendant la grossesse. Ces substances génèrent non seulement une grande variété de troubles du comportement, mais aussi une diminution des facultés mentales comme la baisse du QI (Quotient Intellectuel).

Il est temps de regarder la réalité en France pour pouvoir agir sur les causes. C'est l'enjeu plus général de la santé environnementale. Notre système de santé a « oublié » que les maladies ont des causes et est formaté quasi-uniquement sur le curatif. En conséquence, il est en train d'imploser en raison de l'épidémie de maladies chroniques et de l'absence de politique de santé environnementale pour y faire face.

La flambée de maladies neurodéveloppementales est un élément majeur de cette crise sanitaire en raison de ses conséquences au plan:

1) **humain** : la tragédie que subit chaque enfant malade et chaque famille avec lui nous met en devoir d'identifier les causes de ces maladies pour en freiner la progression, voire les faire régresser.

2) **social** : notre société ne parvient pas à assumer la prise en charge des enfants autistes, une minorité d'entre eux bénéficiant d'un accueil dans des structures adaptées. Plus généralement, l'adaptation des personnes souffrant de troubles neurodéveloppementaux dans le milieu scolaire, voire dans l'environnement professionnel, pose des difficultés considérables.

3) **économique** : en appliquant la méthodologie du GIEC, les coûts associés aux déficits neurocomportementaux liés aux perturbateurs endocriniens ont été estimés à 152 Milliards € en Europe par une équipe internationale. Des travaux anglo-saxons estiment que les coûts de santé pour les personnes TDAH sont plus de 4 fois supérieurs à ceux que l'on constate en population générale ou que chaque personne souffrant de TSA avec une déficience intellectuelle coûte, sur sa vie entière, largement plus de 2 millions de dollars à la société.

Le colloque du 18 juin a permis de prendre la mesure de ces différents enjeux en croisant les regards des scientifiques, des parents et des éducateurs, et d'avoir une réponse des institutions et des politiques présents. Ces actes témoignent de la richesse des interventions. Merci à tous pour ces contributions qui nous permettent de disposer aujourd'hui d'un document de référence.

Il reste à obtenir sur la base de ce constat une prise en charge à la hauteur des enjeux pour faire régresser cette épidémie. La mobilisation de la société civile sera déterminante.

André Cicoella

Président du RES

Jean-Louis ROUMEGAS, Député de l'Hérault, co-président du Groupe Santé-Environnement à l'Assemblée nationale

M. le Député ROUMEGAS expose que le groupe Santé-Environnement de l'Assemblée nationale partage le constat, avec le réseau Environnement Santé, qu'une épidémie de maladies chroniques, de cancers, de maladies du métabolisme et de maladies neurologiques se développe actuellement. Or, le système de santé français n'a pas pris conscience des causes environnementales de ces affections.

Le réseau Environnement Santé s'efforce d'informer sur cette origine environnementale, de développer la recherche et de modifier l'approche de la santé publique, afin que les populations soient enfin protégées et que leur exposition aux toxiques diminue. L'ensemble de l'environnement, c'est-à-dire l'eau, l'air, le sol et l'alimentation, est transformé par la chimie et par l'industrie. Il est imprégné de substances toxiques. Ces expositions quotidiennes multiples sont l'une des causes majeures de l'émergence de ces pathologies.

M. le Député ROUMEGAS signale qu'il a été l'auteur d'un rapport parlementaire sur les perturbateurs endocriniens. Ce sujet l'a marqué. Il révolutionne l'approche de la prévention du risque. L'imprégnation par ces perturbateurs est quotidienne. Ils se retrouvent dans l'alimentation, les cosmétiques et les produits d'entretien. Cependant, l'effet à faible dose, l'effet cocktail, l'effet à long terme ou l'effet transgénérationnel de ces substances n'est pas pris en compte par la réglementation actuelle, car celle-ci est basée sur les règles de la toxicologie classique. Il ne convient plus d'interdire isolément chaque substance, mais de prendre en charge la globalité de l'exposition et d'agir selon le principe de précaution.

Pour l'adoption de la loi santé, M. le Député ROUMEGAS rappelle qu'il a défendu plus de 100 amendements en matière de santé environnementale. L'un d'entre eux, porté avec Gérard BAPT, consistait à introduire la notion d'exposome dans le Code de la santé publique. Ce terme décrit l'intégration de l'ensemble des expositions, durant la vie entière, c'est-à-dire l'ensemble des facteurs non génétiques susceptible d'influencer la santé humaine. Cette conception est fondamentale, comme le rappelle Mme SOTO, car elle modifie l'approche des expositions.

M. le Député ROUMEGAS remercie le réseau Environnement Santé d'André CIOLELLA, l'association Non au mercure dentaire du Dr Melet, l'association Toxicologie-Chimie de M. Picot, l'association Hhorages de Mme SOYER-GOBILLARD, le collectif Autisme de M. Chapel et la fondation Autisme de M. Jacques. Il compte sur ces débats pour éclairer l'action publique.

André CIOLELLA, Chimiste-Toxicologue, Président du Réseau Environnement Santé (RES)

M. CIOLELLA souligne que ce colloque est le huitième qu'il organise à l'Assemblée nationale ou au Sénat. Son objectif reste le même. La raison d'être du réseau qu'il préside, créé voilà 6 ans, consiste à éclairer la relation entre la santé et l'environnement. Le système de santé actuel n'est certes pas « autiste ». Il se préoccupe bien du soin, mais oublie, depuis des décennies, que les maladies n'ont pas seulement des causes génétiques. Il n'est pas possible aujourd'hui de mener une politique de santé sans s'interroger sur les causes des pathologies. La société se trouve actuellement dans une situation de crise sanitaire. Or la loi santé formule un diagnostic sans tenir compte de cette réalité. Il convient de faire en sorte que la situation sanitaire de la France s'améliore.

Le premier colloque de ce genre, consacré aux perturbateurs endocriniens, a eu lieu en septembre 2010. Il était organisé à l'initiative du groupe santé-environnement, présidé alors par Gérard Bapt. Cette démarche avait abouti à l'interdiction du bisphénol A et à l'adoption de la stratégie nationale sur les perturbateurs

endocriniens. Elle mettait en exergue l'existence d'un effet cocktail, transgénérationnel, et formulait des principes pour diminuer l'exposition de la population à ces perturbateurs, spécialement les femmes enceintes.

M. CIOLELLA espère que ce colloque portera ses fruits, c'est-à-dire qu'il permettra de sortir du déni concernant l'existence de cette épidémie et de définir un plan d'urgence pour identifier les causes de ces nouvelles pathologies. Cette journée sera consacrée à l'autisme, au TDAH et aux psychoses. Elle permettra de mettre en évidence, d'objectiver les causes environnementales de nombre de ces maux. Le débat portera aussi sur la réalité épidémiologique de ces maladies. Comment les autorités peuvent-elles considérer que la situation en France est normale, alors qu'aux Etats-Unis, le nombre de cas d'autisme est passé de 1 sur 5 000 en 1975 à 1 sur 68 aujourd'hui ?

Les maladies environnementales sont largement niées. M. CIOLELLA rappelle qu'il avait invité l'InVS à participer à cette journée, mais que celle-ci a refusé, estimant que ce colloque était « à charge ». Cette formule donne l'impression que le réseau Santé-Environnement mènerait un procès. Son intention est seulement de définir les termes du débat, d'identifier un certain nombre d'éléments. M. CIOLELLA regrette cette absence. Ces interrogations font partie du débat démocratique. Les institutions doivent s'ouvrir à la société civile et suivre l'exemple de l'ANSES, qui résista à la problématique sur les perturbateurs endocriniens, avant de devenir pionnière sur ces questions. L'InVS doit accomplir sa révolution.

Une autre question qui préoccupera cette journée concerne les causes environnementales. M. CIOLELLA remercie Mme DEMENEIX de sa présence. Ses travaux livrent 40 ans de recherche sur l'exposition aux maladies endocriniennes. De la lecture de son livre consacré aux hormones, il convient de retenir que toutes les données issues de l'expérimentation animale sont transposables à l'homme. L'EFSA souligne que, sur 237 pesticides, 111 sont des perturbateurs des hormones thyroïdiennes. Du point de vue de la gestion du risque, il n'existe pas d'autre solution que d'éliminer ces substances.

M. CIOLELLA remercie Mme SOTO d'être venu parler du bisphénol A. Il attend avec beaucoup d'intérêt son exposé sur les souris pop corn qui sont devenues hyperactives suite à leur intoxication. Le Dr CHAMBRY est aussi l'un des spécialistes qui a permis que l'Autorité de santé commence à prendre conscience des causes de l'hyperactivité et du trouble attention. Le constat de la réalité de l'épidémie et de ses causes est établi. Il n'est que temps d'agir. Mme CORDIER présentera les dispositions spécifiques qu'il conviendrait d'adopter dans le monde du travail, spécialement pour protéger le fœtus. Les limites d'exposition actuellement en vigueur reposent sur des normes définies dans les années 1950. La société fait semblant d'être protégée. Mme Grosman et M. picot traiteront des métaux lourds.

M. CIOLELLA estime qu'il est nécessaire de mettre l'accent sur les causes de ces pathologies et de définir des priorités. Comme le rappellera Mme DEMENEIX, les nitrates sont enfin considérés comme des perturbateurs. Cependant, la norme de mesure du perchlorate en France, calculée en microgramme par litre, est mal définie. La contamination de l'eau par cette substance est sous-estimée. Les chercheurs ont acquis beaucoup de connaissances qui leur permettent dès à présent d'agir, mais de nombreux éléments restent encore à découvrir.

M. CIOLELLA remercie M. SLAMA de sa présence. Il est venu expliquer les enjeux de la recherche sur les perturbateurs endocriniens. Il préside le PNRPE (Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens). Cette démarche est tout à fait remarquable. Malheureusement, force est de constater que ce plan est aujourd'hui arrêté, puisqu'il ne bénéficie plus d'aucun financement. Le problème est donc politique : comment prétendre qu'une politique est menée, alors que les moyens nécessaires à son accomplissement lui ont été retirés ?

En conclusion, il y a urgence à agir pour protéger le cerveau des générations futures. M. CIOLELLA remercie le Dr KREMP d'être venu présenter la politique du Ministère de la Santé.

1ère conférence introductive : « Pollutions, thyroïde et maladies neurodéveloppementales »

Barbara DEMENEIX

Professeur au laboratoire évolution des régulations endocriniennes (CNRS/MNHN)

Le choix de cette première conférence introductive n'est pas anodin. En effet, il est avéré que le manque d'iode pendant la grossesse est corrélé avec la déficience mentale du bébé à naître. Par ailleurs, de nombreux produits utilisés par l'agriculture moderne, et donc ingérés par les futures mères, inhibent les réactions qui permettent de métaboliser l'iode en vue de la production d'hormones thyroïdiennes essentielles au développement du cerveau. Le questionnement est donc posé d'emblée sur la relation entre notre mode de vie moderne et l'accroissement des pathologies neurodéveloppementales.

Mme DEMENEIX rappelle que Louis-Joseph GAY-LUSSAC a découvert l'iode en 1813, suite aux travaux de Bernard Courtois. Cet élément est très important. Toutes les cellules du corps sont dotées de récepteurs pour l'hormone thyroïdienne. Le cerveau est l'organe le plus sensible à l'hormone thyroïdienne, spécialement durant les premières semaines de la grossesse. Elle est nécessaire à chaque étape du développement du cerveau, de son organisation, et, à tout âge, de son fonctionnement quotidien. Son déficit pourrait être relié à l'augmentation des maladies neurodéveloppementales, à l'autisme et au TDAH. Plusieurs produits chimiques sont susceptibles d'affecter l'axe thyroïdien. Ces perturbateurs se retrouvent même dans le liquide amniotique. Or plusieurs données montrent que les maladies neurodéveloppementales augmentent et que le QI baisse dans des populations exposées au plus fort taux de polluants affectant la signalisation thyroïdienne. La fonction de cette hormone est la même chez l'Homme et chez tous les vertébrés.

Depuis 2000, les études mettent en évidence un accroissement de l'incidence de l'autisme. Aujourd'hui aux Etats-Unis, 1 enfant sur 68 est atteint par ce trouble mental. Sa prévalence s'élève à 1 sur 42 chez les garçons. Les filles peuvent posséder la même susceptibilité génétique, mais ont moins de probabilité de développer la maladie. L'hypothèse que le développement du cerveau est affecté par des interactions entre les polluants environnementaux qui modulent la disponibilité en hormone thyroïdienne est privilégiée, car les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont des facteurs de transcription qui règlent l'expression des gènes, L'étude CHARGE montre que les femmes enceintes exposées aux pesticides présentent un risque augmenté de 60 % de donner naissance à un enfant autiste. D'autres données montrent que ces mêmes pesticides peuvent affecter la signalisation par des hormones thyroïdiennes.

Pour comprendre l'origine de l'autisme, il est nécessaire de mieux connaître le fonctionnement du cerveau. Des programmes de recherche considérables sont engagés sur ce sujet. Cependant, il n'est pas nécessaire d'attendre les résultats de ces études pour agir. Un exemple est le fait qu'une des grandes réussites de la santé publique consiste à avoir enrayer le crétinisme par la supplémentation du sel en iode et le fait de tester, depuis les années 1970, tous les enfants à la naissance pour connaître le taux d'hormones thyroïdiennes et les supplémenter si nécessaire. Déjà, bien avant ceci, en 1850, le gouvernement français avait envoyé des géologues et des scientifiques dans différentes régions de France pour mesurer le niveau d'iode dans les sols et la végétation. Ils mirent en évidence l'existence d'un lien entre le déficit en iode, le développement du goitre et le crétinisme. Ils agirent pour enrayer ce phénomène.

Le manque d'iode durant la grossesse est la première cause mondiale évitable de déficience intellectuelle. Or plusieurs substances de l'environnement interfèrent avec son absorption : les nitrates, les perchlorates, etc. Lorsque la thyroïde reçoit moins d'iode, elle synthétise moins d'hormone thyroïdienne. Sa moindre présence dans le sang et dans le cerveau entraîne des effets négatifs sur le développement du cerveau et sur la

cognition. Or l'axe thyroïdien est l'axe endocrinien le plus vulnérable aux polluants. L'hormone thyroïdienne est essentielle pour chaque étape de l'évolution du cerveau, pour la différenciation entre les cellules gliales et les neurones, pour la myélinisation, pour la synaptogenèse, etc.

Un exemple des effets des hormones thyroïdiennes sur la différenciation des neurones se manifeste avec les cellules de Purkinje. Le cervelet en compte 15 à 26 millions. Les études sur l'autisme de la souris ont montré qu'elles étaient particulièrement touchées par ce paramètre, manque d'hormone thyroïdienne, devenant plus grosses, mais moins nombreuses. Ces neurones sont les meilleurs marqueurs de la perturbation des hormones thyroïdiennes. Plusieurs produits chimiques ont la capacité d'interférer avec leur développement. D'un autre côté il a été démontré que l'exposition prénatale à plusieurs catégories de perturbateurs thyroïdiens présents dans le liquide amniotique peut être associée à une baisse du QI. Chaque enfant conçu aujourd'hui est ainsi exposé aux PCB-153, aux phtalates, aux benzophénones, etc.

Depuis fin des années 1990, les chercheurs savent que les taux maternels d'hormone thyroïdienne, durant le premier trimestre de la grossesse, sont corrélés avec le développement neurocognitif des enfants. Comment peut-on mettre en place une meilleure veille sanitaire pour aider les futurs mères à mieux surveiller leur nutrition ? Comme dit précédemment, diverses molécules ont été trouvées dans liquide amniotique. La concentration en perchlorate (10-8M) est 100 fois moindre que celle des nitrates (10-6M), mais il a 250 fois plus de capacité à inhiber la prise d'iode. Les auteurs anglais ont mis en évidence une baisse du QI global de la population liée à la déficience en iode ou à l'hypothyroïdisme. D'autres ont montré des baisses de QI du même ordre de grandeur après exposition intra-utérine aux PCB, aux organophosphates et aux PBDE. Aucune donnée n'est disponible sur les effets du mélange entre ces perturbateurs.

Aux Etats-Unis, 50 000 substances sont produites, dont seules 300 sont testées et 5 ont un usage limité. Le champ d'investigation est donc considérable. Mme DEMENEIX explique que son laboratoire a profité du fait que l'hormone thyroïdienne est la même chez tous les vertébrés afin de procéder à un criblage sur l'embryon de grenouille (têtard). Ses recherches avaient fait la une des Proceedings of the National Academy of Sciences en 2001 pour avoir introduit un gène de fluorescence dans un têtard. Les hormones thyroïdiennes qui permettent sa transformation en grenouille sont les mêmes qui régissent le développement du cerveau. Il est facile de comprendre que la structure chimique des TBBPA, très voisine de celles-ci, peut facilement les affecter. Pourtant, les perfluorés, qui ne leur ressemblent pas, sont aussi des perturbateurs thyroïdiens. L'iode, le brome et le chlore sont tous des halogènes, mais l'hormone thyroïdienne est la seule molécule halogénée (iodée) produite dans tout le règne des vertébrés. A 10-6M, le phtalate augmente la signalisation des hormones thyroïdiennes. Comme l'hormone thyroïdienne contrôle le nombre de progéniteurs neuronaux et leur migration, une augmentation précoce de l'hormone thyroïdienne dans le cerveau lors du développement peut diminuer le nombre de cellules souches cérébrales. Plusieurs substances ont été testées et Jean-Baptiste FINI en a étudié l'effet cocktail.

Dans un article de mars 2015 intitulé « Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union », Mme DEMENEIX et ses collègues ont identifié une probabilité comprise entre 70 et 100 % que le PBDE et les organophosphates contribuent à une baisse du QI de la population. En Europe, le coût annuel des maladies neurodéveloppementales s'établit à 132 milliards d'euros. La plus grande partie d'entre elles est provoquée par les pesticides. Il est temps d'agir. La France est malheureusement l'un des pays qui utilise le plus ces produits. En outre, les enfants qui habitent dans les régions agricoles sont non seulement exposés aux pesticides mais aux nitrates.

Yehezkel BEN-ARI a écrit dans Les Echos (15 septembre 2014) : « Ne serait-il pas plus sage de refaire de l'agriculture raisonnée et raisonnable plutôt que de favoriser l'apparition de maladies cérébrales » ? Mme DEMENEIX souligne que les théories de cet auteur et les siennes convergent. Elle a exposé ses propres recherches dans *Losing Our Minds* (Oxford University Press, 2014).

2ème conférence introductive : « Bisphénol A et Troubles du comportement »

Ana Soto

Professeure de Biologie Tufts University Boston

Depuis l'interdiction du bisphénol A pour des usages alimentaires en France, les travaux se poursuivent pour identifier toutes les ramifications de l'exposition à ce perturbateur endocrinien sur la santé publique. Cette deuxième conférence introductive relève de nombreux indices qui permettraient de corréler exposition au bisphénol A et troubles du comportement.

Mme SOTO souligne que l'intérêt pour le bisphénol A était lié au fait qu'étant un œstrogène, il convenait de mesurer son impact sur la reproduction. Les découvertes ont finalement dépassé les attentes. Une augmentation des maladies neurodéveloppementales a été observée aux Etats-Unis. Le contre-argument consistait à dire que celles-ci ne progressaient pas, mais étaient mieux reconnues par les médecins. L'action hormonale des pesticides était aussi contestée. Cette réaction de déni se répète chaque fois. En 2010, l'autisme touchait 1 enfant sur 68 contre 1 enfant sur 5 000 en 1995. De même, le TDAH atteint 10 à 15 % des jeunes aux Etats-Unis. Cette situation est alarmante.

Mme SOTO explique qu'elle a découvert les perturbateurs endocriniens en 1988, lorsque ceux-ci ont visité son laboratoire par accident. Ils entraient dans la composition d'un élément plastique utilisé pour préparer un milieu de culture de cellules. Dès lors, ses collègues et elles-mêmes ont commencé à s'intéresser aux nonylphénols, un œstrogène présent dans les biberons et nuisible pour la santé. A cette époque, elle espérait que le gouvernement agirait. En 1991, les perturbateurs endocriniens ont été définis à l'occasion de la conférence de Wingspread (Wisconsin). Beaucoup de temps a été perdu, car la science concernant la santé, qui a des conséquences directes, est gérée comme la science dédiée à la connaissance fondamentale.

Des observations inédites rapportaient un mauvais fonctionnement de la thyroïde chez les oiseaux et les poissons, des nids ne comptant que des oiseaux femelles. La communauté scientifique savait déjà que les stilbènes provoquaient les mêmes syndromes chez les être humains. La déclaration publiée alors estimait que le même phénomène se produisait chez les humains. Cette analyse devait cependant être complétée par des marqueurs biologiques plus nombreux et plus fiables du développement social et comportemental de l'individu. En 2009, la société américaine d'endocrinologie alertait sur la répercussion des perturbateurs endocriniens sur les développements mammaire, neurologique et thyroïdien. En 2007, les mêmes conclusions étaient formulées pour les nonylphénols. De même, le bisphénol A est impliqué dans les maladies ADHD et dans l'autisme.

Les recherches n'ont pas permis de relier l'exposition au bisphénol A au cancer du sein, de la prostate ou à des problèmes de reproduction. En revanche, depuis 1950, les biologistes connaissent le cas des bébés rongeurs logés dans l'utérus d'une certaine manière, par exemple 1 femelle entre 2 femelles ou 1 femelle entre 2 mâles. Les quantités des hormones sexuelles sont faibles, mais elles modifient des traits physiques et le comportement. Ainsi, la femelle située entre 2 femelles sera la plus attractive et aura le plus tôt une progéniture. Par contre, si la femelle entre 2 mâles est soumise à un environnement stressant, elle s'imposera. Ce changement a été démontré à partir de l'ajout de bisphénol A. Chez l'homme comme chez les animaux, ces expositions entraînent une puberté précoce, une altération ou une cessation précoce du cycle, des problèmes d'ovulation, de fertilité, de fécondité, une altération de la morphogénèse de l'ovaire, de l'obésité, un syndrome métabolique, du diabète, des cancers, mais aussi des altérations du comportement qui peuvent être classifiées comme de l'autisme.

Mme SOTO donne l'exemple des animaux pop corn. Du fait de l'exposition de la mère au bisphénol A durant la grossesse, ses enfants présentent une grande agitation. Ce comportement se transmet aux générations suivantes. Ces souris étant monogames, il est aussi possible de prendre un mâle exposé au bisphénol A et d'observer que la femelle, en sa présence, se comporte comme si elle avait elle-même été exposée, et qu'elle attend davantage d'enfants. Ce mécanisme n'a pas été décrypté. Cependant, il n'est pas nécessaire de le comprendre pour saisir que ce comportement n'est pas normal. Quelles connaissances est-il nécessaire d'acquérir avant de devoir agir ? Mme SOTO précise que son équipe et d'autres laboratoires ont observé une motivation sexuelle augmentée, une altération du dimorphisme sexuel, avec masculinisation des femelles, le développement de l'anxiété, de l'agressivité et de l'hyperactivité. Un groupe de chercheurs japonais a postulé que l'exposition au bisphénol A faisait des animaux de bons modèles pour observer les désordres dus à l'hyperactivité.

L'autisme chez l'enfant est habituellement défini par la triade suivante : une anomalie des interactions sociales réciproques, un déficit des communications sociales et des comportements répétitifs. 25 % des femelles exposées au bisphénol A présentent ce comportement. Même si l'autisme est plus fréquent chez les mâles, il se développe davantage chez les femmes dans le cadre de cette expérience. Mme SOTO présente une vidéo de rongeur ayant un comportement d'hyperactivité, dits Flipper et Circler.

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées chez les enfants. L'exposition au bisphénol A a été mesurée chez la mère durant la grossesse ou chez les enfants nouveaux nés. Le même problème d'augmentation de l'anxiété se retrouve systématiquement. Dès lors, Mme SOTO se demande quand le nombre de données recueillies devient suffisant pour agir. Il convient de différencier la science fondamentale et l'épidémiologie médicale qui est une science qui exige une application rapide. Il n'est pas possible d'attendre les résultats de la recherche pour agir. Les pouvoirs publics ont la responsabilité de légiférer.

Marie-Odile GOBILLARD demande si les effets transgénérationnels font l'objet d'études.

Barbara DEMENEIX répond que ces études n'existent pas encore. Les enzymes qui règlent le niveau d'hormone thyroïdienne dans les tissus sont soumis à des régulations épigénétiques qui peuvent passer de génération en génération et que les gènes sont très sensibles aux polluants. Il est donc probable que ces effets transgénérationnels existent.

Cécile MICHEL, ANSES, évoque l'argument selon lequel les effets thyroïdiens observés chez les rongeurs ne seraient pas pertinents pour l'Homme.

Barbara DEMENEIX explique que l'Amitrol, par exemple, inhibe la prise d'iode et la synthèse des hormones thyroïdienne. Chez le rongeur, cette chute de l'hormone thyroïdienne provoque l'augmentation de l'activité de l'hypothalamus et de l'hypophyse, puis le développement d'une tumeur de la thyroïde. Les experts considèrent que ces observations ne sont pas pertinentes pour l'homme, parce que celui-ci ne développe pas aussi facilement cette tumeur que les rats. Cependant la TPO est la même et le mécanisme d'inhibition de la prise d'iode est la même, donc les effets sont bien pertinents pour l'homme.

COMBATTRE LES IDEES REÇUES SUR LES MALADIES NEURODEVELOPPEMENTALES

Idée reçue n°1 : « L’hyperactivité est une invention du lobby pharmaceutique qui cherche à vendre du médicament »

Dans la continuité des deux premières conférences, les interventions qui suivent montrent que l'exposition *in utero* ou précoce à des perturbateurs endocriniens génère de l'hyperactivité chez le jeune enfant. Plutôt que de traiter l'effet avec des psychotropes, ne serait-il donc pas raisonnable de vouloir traiter la cause ?

❖ **Les recommandations de la HAS sur la prise en charge du TDAH : une reconnaissance officielle bien nécessaire**

Christine Gétin, Présidente d’HyperSuper TDAH France

Mme GETIN rappelle que le TDAH est un trouble ancien. Un conte pour enfant de 1817, *Touche-à-tout*, y faisait déjà référence. Ce trouble possède 3 dimensions cliniques : l’hyperactivité motrice, le déficit d’attention et l’impulsivité. En France, sa prévalence s’établit entre 3,5 % et 5,6 %. En moyenne, le diagnostic a lieu entre 9 et 10 ans. Les symptômes varient. La plupart des enfants ne sont pas hyperactifs, mais présentent un trouble de l’attention. Celui-ci prend la forme d’une incapacité à maintenir son attention, d’une difficulté à achever une tâche, de stratégies d’évitement, d’une hyperactivité motrice, etc. Ce trouble doit être pris en charge lorsque les symptômes altèrent de manière durable et significative le fonctionnement social ou scolaire. Le TDAH constitue une perte de chance.

Sur le long terme, une étude d’une cohorte danoise montre que les individus atteints de TDAH présentent un risque de mortalité 2 fois supérieur à la normale. En fonction de l’âge du diagnostic, il n’est cependant pas le même. Lorsqu’il intervient après 18 ans, le risque est multiplié par 4. Les décès surviennent essentiellement à la suite d’accident. Si, l’on élimine de ces données les patients qui associent un TOP (Trouble Oppositionnel avec Provocation), un TC (Trouble des Conduites) ou des TUS (Troubles liés à l’Usage de Substances), la mortalité se réduit à 1,5. Les risques d’alcoolisme, de délinquance, de suicide et d’obésité sont très importants. Pour les enfants, ce trouble engendre une sous performance scolaire et une scolarité interrompue 3 fois plus souvent. La cohorte GAZEL confirme ces résultats, avec un risque de redoublement multiplié par 3,5 et un niveau de diplôme moins élevé multiplié par 3. Au sein de son association, l’échec scolaire concerne 43 % des enfants. En comparaison de l’étude PISA, le risque de redoublement est multiplié par plus de 2 chez les enfants de 15 ans. Le taux d’exclusion, par rapports aux lycées professionnels, est multiplié par 4.

En 1999, le Groupe Pompidou a émis des recommandations pour améliorer le dépistage et la prise en charge de ces enfants. Cependant, cette étude ne concernait pas la France. A la demande de l’association, la HAS a produit un rapport, mais qui n’atteint pas ce niveau de recommandation. En 2002, le rapport INSERM sur les troubles mentaux soulignait que ceux touchant des enfants entraînent les prises en charge les plus lourdes et requièrent un effort particulier en termes de moyens. En 2000, les données étaient inexistantes. En 2004, 1,4 % enfant recevait du méthylphénidate en France. En 2012, ce chiffre atteindrait 0,37 %. Le niveau de soin, par l’administration de cette substance, est 10 fois inférieur à celui de la Belgique, et 40 fois inférieur à celui de l’Islande.

La prise en charge du TDAH doit être multimodale. Beaucoup d'enfants ne reçoivent que les soins disponibles, en orthophonie et psychothérapie. D'après l'enquête menée par l'association, le délai de diagnostic est d'environ 2,5 ans. S'il intervient après 12 ans, le risque est multiplié par 4,8 et par 2 lorsque le délai dépasse un an. La reconnaissance du trouble a permis d'accomplir un pas décisif. Cependant, l'offre de soins doit s'améliorer et ne pas être seulement médicamenteuse. Les médecins doivent être mieux formés et les pratiques harmonisées.

❖ Exposition professionnelle aux solvants et risques de TDAH

Sylvaine CORDIER, Directeur de Recherche, INSERM U1085 - IRSET, Rennes

Mme CORDIER précise que l'étude portait sur l'exposition professionnelle de la mère aux solvants et ses conséquences potentielles sur l'enfant. Ceux-ci sont présents dans de nombreux produits du quotidien. Beaucoup de femmes, qui continuent à travailler durant la grossesse, sont exposées à ces substances. Étant volatiles, elles sont facilement toxiques par inhalation ou contact. Leur neurotoxicité est connue et des troubles cognitifs et comportementaux ont été observés chez l'adulte suite à une exposition professionnelle. Ces produits traversent la barrière placentaire et hémato-encéphalique. Ils sont susceptibles d'atteindre les organes les plus sensibles au cours du développement du système nerveux central intra-utérin. Ces atteintes sont confirmées chez l'animal.

L'étude s'est appuyée sur une cohorte mères-enfants (cohorte PELAGIE), de la grossesse jusqu'à la naissance et au-delà. Des questionnaires, des prélèvements et des examens médicaux à différents temps de suivi permettent de connaître l'état de santé de l'enfant et de le mettre en relation avec les événements et expositions éventuelles durant la gestation et l'enfance. Cette cohorte a été créée en Bretagne en 2002. Entre 2002 et 2006, 3 400 femmes ont été incluses dans l'étude. Quand les enfants ont atteint l'âge de 2 ans, seules 52 % ont pu être recontactées. L'exposition aux solvants a été mesurée grâce aux données recueillies durant la grossesse et a été mise en relation avec des scores de comportement de l'enfant établis à l'âge de 24 mois.

Il a été demandé aux femmes d'indiquer les circonstances de leur travail au cours du premier trimestre de la grossesse. Elles ont été interrogées sur l'usage de 11 catégories de produits connus pour contenir des solvants, tels que peintures, colles, vernis, etc. Leurs réponses permettent de définir des variables d'exposition.

2 ou 3 ans plus tard, un questionnaire était envoyé aux mères afin d'évaluer le comportement de l'enfant selon 4 dimensions : l'hyperactivité, l'agressivité, l'opposition et l'émotion. Cette classification s'inspire du *Child Behavior Checklist* et du *Preschool Social Behavior Questionnaire*. Ces questions ont une capacité modérée à prévoir les troubles qui seraient diagnostiqués ultérieurement. Le coefficient alpha de Cronbach détermine si cette échelle est stable. Elle l'est particulièrement pour l'hyperactivité et l'agressivité, moins pour l'opposition et l'émotion. Ces atteintes sont très déterminées socialement. L'épidémiologie impose donc de tenir compte d'un certain nombre de covariables qui ne sont pas toujours faciles à déterminer. Un grand nombre de variables a été pris en compte : le niveau d'étude maternel, le nombre de frères et sœurs, les interactions mère-enfant et père-enfant, la consommation d'alcool et de cigarettes...

La plupart des enfants étaient nés à terme et de poids normal pour leur âge gestationnel. Les mères avaient 28 ans en moyenne, vivaient pour la plupart en couple, et possédaient un niveau d'études assez élevé. 25 % étaient fumeuses et très peu consommaient de l'alcool en début de grossesse. 20 % ont rapporté une exposition occasionnelle aux solvants. Pour 31 %, elle était régulière. Les expositions aux solvants étaient rapportées surtout dans le secteur de la santé, le nettoyage, l'enseignement, la vente, la coiffure, la chimie, etc. Les produits étaient majoritairement des détergents et des nettoyants. Les produits plus sophistiqués sont moins présents.

Les résultats présentent les scores de comportement selon quatre dimensions (hyperactivité, agressivité, opposition, émotion) en relation avec l'exposition aux solvants (pas d'exposition, exposition occasionnelle, exposition régulière). Les scores « hyperactivité » et « agressivité » augmentent régulièrement en fonction du niveau d'exposition, mais aucun lien n'est observé pour les scores « opposition » et « émotion ». Ces résultats suggèrent l'existence d'une association entre l'exposition maternelle et un score élevé d'hyperactivité à 2 ans. Il convient cependant d'être prudent sur l'établissement d'une relation de cause à effet.

Cette étude est longitudinale. Seulement 52% des familles ont pu être recontactées quand les enfants ont atteint l'âge de 2 ans, mais il n'y a pas d'évidence d'une influence des valeurs manquantes sur les résultats. L'exposition aux solvants a été évaluée avant la mesure du comportement de l'enfant et ne peut donc pas être influencée par l'état de santé de l'enfant. L'exposition n'a été quantifiée que par les fréquences d'exposition (nulle, occasionnelle, régulière) et non par les niveaux. Malgré tout, il a été possible de valider cette mesure pour un sous-groupe de femmes, puisque la fréquence d'exposition rapportée a été corrélée aux concentrations urinaires de métabolites de solvants.

Publiée en 2013, cette étude est la plus importante qui ait été conduite sur ce sujet. Quelques travaux antérieurs avaient été menés aux Etats-Unis, avec de petits effectifs ne dépassant pas 90 enfants. Deux études sur trois montraient des liens entre l'exposition aux solvants de la mère et les scores d'hyperactivité de l'enfant. L'interprétation des résultats de l'étude est difficile en termes cliniques, compte-tenu du fait qu'il ne s'agit pas de diagnostic clinique de TDAH mais de scores augmentés sur des échelles de mesure du comportement. C'est pourquoi cette étude met l'accent sur un « risque », associé à une « plausibilité biologique », et non sur un diagnostic de TDAH.

Il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats. Beaucoup des personnes exposées professionnellement aux solvants subissaient également d'autres expositions et en l'absence de données plus précises, il est difficile d'attribuer avec certitude les résultats observés à des solvants précis. Ces femmes étaient également exposées à un environnement socio-économique qui contient d'autres facteurs de vulnérabilité qui n'ont pu être pris en compte. Ces résultats restent néanmoins importants, car beaucoup de femmes sont concernées et car la prévention est possible, même en l'absence de certitude, par une réduction des expositions en début de grossesse.

Idée reçue n°2 : « L'origine de la maladie se situe dans l'enfance du sujet »

La France est l'un des rares pays au monde où les thèses psychanalytiques sont encore soutenues pour expliquer les troubles neurodéveloppementaux. Les interventions suivantes replacent le débat sur le terrain scientifique et mettent en évidence certaines des causes purement somatiques de plusieurs troubles psychiatriques.

❖ Hormones de synthèse et troubles psychiatriques

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Directeur de recherche émérite au CNRS, présidente de HHORAGES

Mme SOYER-GOBILLARD explique que le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène artificiel synthétisé inventé en 1938. Il n'appartient pas au passé, mais poursuit ses dommages sur plusieurs générations. L'éthinylestradiol est l'œstrogène de synthèse le plus vendu au monde. Son interdiction pour les femmes enceintes ne date que de 1980. Il est toujours présent dans de nombreuses pilules contraceptives.

Si les effets du DES en matière de malformations génitales, de stérilité et de cancers sont maintenant reconnus, il n'en va pas de même pour les maladies psychiatriques. Le DES a été commercialisé, quoique ses effets carcinogènes et toxiques aient été démontrés dès l'origine. Malgré les travaux de DICKMAN sur une cohorte de 700 femmes, qui montraient dès 1953 son inefficacité dans la prévention des fausses couches et des naissances prématurées, ce produit a été largement distribué. Pourquoi les œstrogènes de synthèse sont-ils toxiques, contrairement aux œstrogènes naturels ?

L'hormone naturelle 17-béta-Estradiol se dégrade dans le corps humain grâce aux enzymes de détoxification du type cytochrome P-450. Elle est éliminée sous forme de produit hydrosoluble. En revanche, le DES et l'éthinylestradiol inhibent le fonctionnement du cytochrome P-450 et le transforment en produits toxiques se fixant sur les lipides de la mère enceinte.

L'association HHORAGES a été fondée en 2002. Elle regroupe les familles touchées par ce grave problème de santé publique, dont les mères traitées par hormones de synthèse lors des grossesses ayant eu des enfants exposés qui souffrent de troubles psychiatriques. A sa demande, l'équipe de neurobiologie de l'apprentissage de Rouen dirigée par le Pr CASTON et l'équipe du Pr DANION à Strasbourg ont étudié l'effet de l'éthinylestradiol sur des rates gestantes. Outre de nombreux avortements, la première équipe a observé des troubles du comportement. La seconde a décelé une modification cytologique au niveau de l'hippocampe.

L'association a ensuite envoyé un questionnaire détaillé aux familles qui se sont manifestées spontanément. La liste des produits administrés a ensuite été établie. L'étude portait sur 1 182 grossesses réparties en 3 groupes. 180 pré-DES non exposés ne présentaient aucun trouble. 740 avait été exposés sur ordonnance. Parmi eux, 650 présentaient des troubles et 20 étaient mort-nés. 262 post-DES étaient nés après une exposition antérieure de la mère. Ce dernier groupe comptait 16 enfants présentant des troubles psychiatriques. Les garçons étaient davantage atteints de schizophrénie et les filles de maniaco-dépression et de troubles bipolaires. En collaboration avec le Pr COURTET, (Laboratoire de Génétique du Suicide de l'Université de Montpellier), le Dr Soyer-Gobillard a montré sur une cohorte de 1.935 enfants, que le taux de suicide dans cette population atteignait 4,4%, contre 0,02 % en population générale, et que 65% avaient accompli des tentatives de suicides, contre 0,3% en population générale.

En 2006, l'association a élaboré avec le Pr KREBS un projet PICRI subventionné par la Région Ile de France portant sur l'influence des traitements hormonaux synthétiques (DES et EE) sur le développement cérébral pendant la grossesse. En 2010, l'étude « *Nurse Health Study* », menée par le Pr O'REILLY, a analysé une cohorte de 76 240 infirmières et identifié 1 612 « Filles DES » dont certaines présentaient des troubles dépressifs majeurs. En décembre 2014, une nouvelle étude en France, diligentée par Réseau DES France a porté sur 3 générations exposées au DES et mis en évidence des troubles psychiatriques dans cette population. Ce résultat est en cours d'analyse.

La cohorte d'HHORAGES permet de mettre en évidence les dégâts provoqués par les hormones de synthèse sur les enfants imprégnés *in utero*, qui présentent des troubles comportementaux, accompagnés ou non de malformations. Théo COLBORN écrivait en 2004 : « *Le fœtus de ne peut être protégé des perturbateurs endocriniens, quels qu'ils soient, qu'à la dose zéro.* »

❖ **Présentation d'une étude informative sur l'exposition *in utero* au distilbène et la santé mentale**

Marie-Odile KREBS, Directeur de recherche en psychiatrie, Université Paris Descartes

Mme KREBS explique qu'elle s'intéresse depuis 2001 aux aspects développementaux des maladies psychiatriques. L'exposition *in utero* au distilbène constitue un paradigme pour explorer les interactions entre

les facteurs génétiques et environnementaux. Les pathologies mentales ne sont plus des catégories fermées, mais s'inscrivent dans un continuum qui partage des causes et des symptômes. Les syndromes les plus développementaux sont associés à la plus grande quantité de troubles cognitifs. En fonction de l'âge d'apparition, les syndromes portent davantage sur les troubles affectifs. Ces maladies sont la résultante d'interactions entre les gènes et l'environnement. Beaucoup de ces aspects se manifestent lors de la formation cérébrale *in utero*. Lorsque l'enfant naît, il peut posséder des caractéristiques de vulnérabilité à l'apparition de troubles psychotiques ou de l'humeur, qui se manifesteront éventuellement. Pourquoi certains de ces troubles s'expriment et quelles sont les interactions entre un environnement et un terrain génétique ? La plupart des maladies psychiatriques surviennent entre 15 et 25 ans.

Les perturbateurs endocriniens exercent une influence sur le développement du système nerveux central, depuis l'origine jusqu'à 30 ans. La question était de savoir si le distilbène occasionne un risque accru de troubles psychiatriques. Le recueil des études existantes, réalisé en 2012, ne permettait pas d'aboutir à une conclusion définitive. Si les études épidémiologiques n'étaient pas concluantes, il convenait de tenter de saisir l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux, d'où l'intérêt d'étudier une cohorte de patients exposés au distilbène. L'interaction se situe au niveau de la méthylation. Beaucoup de facteurs environnementaux peuvent modifier l'épigénétique, c'est-à-dire que les gènes ne sont pas transformés, mais que leur expression est modulée, troublée.

Au-delà de l'analyse de la cohorte HHORAGES, l'objectif était d'étudier le profil clinique et neuropsychologique des sujets exposés et la signature méthylomique pour comprendre les mécanismes moléculaires. Sur le premier ensemble de 75 personnes exposées, il est possible d'observer une surreprésentation des troubles psychotiques, notamment la schizophrénie, une échelle globale d'évaluation du fonctionnement (GAF) moins bonne, un effet sur la latéralisation et un score de psychopathologies plus élevé.

Par ailleurs, l'étude a examiné l'ensemble du génome, c'est-à-dire 450 000 CpG. L'objectif était d'observer si les différences de méthylations étaient expliquées par l'exposition, modulée dans le cas de l'existence d'une psychose. Aucun des points explorés n'atteint le niveau de significativité requis, du fait essentiellement d'un défaut de puissance statistique. Les sites de méthylation concernés ont été analysés. 29 réseaux de gènes sont surreprésentés. Un certain nombre d'entre eux sont impliqués dans les cancers, les inflammations et dans le fonctionnement du système nerveux central.

Ces conclusions préliminaires ne font pas apparaître une modification significative de la méthylation. Néanmoins, certains réseaux de gènes sont sensiblement transformés. Ces résultats nécessiteraient une réplique sur une plus grande population. Certains éléments pourraient expliquer le lien entre une exposition et la survenue ultérieure de troubles psychiatriques, plus particulièrement psychotiques, qui peuvent s'exprimer sous la forme d'une dépression chez la femme.

Idee reçue n°3 : « L'épidémie de maladies neurodéveloppementales n'est qu'une illusion d'optique qui reflète l'amélioration du dépistage »

Le déni d'épidémie n'est pas limité à la question des pathologies neurodéveloppementales. Compte tenu de l'explosion de la prévalence, il est néanmoins urgent de prendre la pleine mesure de ce défi de santé publique. Cela nous permettra de traiter les causes et non de gérer les conséquences avec des mesures souvent inadaptées qualitativement et toujours insuffisantes quantitativement.

❖ Autisme : révéler la réalité de l'épidémie

Florent CHAPEL, Président du Collectif autisme

M. CHAPEL expose qu'en France, la prise de conscience sur la réalité de l'autisme est récente et la recherche quasi inexistante. L'autisme est une épidémie mondiale, donc une pandémie, n'ayons pas peur des mots. Ce trouble touche 67 millions de personnes dans le monde. Il se développe sans distinction de nationalité, d'ethnie ou de classe sociale. Ban KI-MOON déclarait en 2011 : « *De tous les troubles graves de développement, il est celui qui connaît la plus rapide expansion dans le monde. Cette année, le nombre de cas d'autisme diagnostiqué chez des enfants sera supérieur aux diagnostics de diabète, de cancer et de SIDA additionnés.* »

L'autisme désigne un trouble du spectre autistique (TSA), plus communément appelé trouble envahissant du développement (TED). Il affecte la personne dans 3 domaines : les anomalies de la communication verbale et non verbale, les anomalies des interactions sociales, ainsi que des centres d'intérêt restreints et stéréotypés. M. CHAPEL invite les parents à consulter un bon pédopsychiatre lorsque leur enfant présente quelques-uns de ces symptômes. L'autisme est un trouble neurodéveloppemental. Avant 2010, date où la définition de l'autisme a été posée par la HAS, les associations françaises de psychiatres d'obédience psychanalytique (en France 85% des psychiatres sont psychanalystes selon le ministère de la santé) le considéraient à tort comme résultant d'une carence affective entre la mère et l'enfant. Ce changement récent d'approche explique l'absence d'étude épidémiologique française.

En France, l'HAS reconnaît une prévalence de 1/150, contre 1/100 dans la plupart des autres pays. Celle-ci était de 1/2000 en 1960. Elle est de 1/68 aux Etats-Unis, 1/48 en Corée du sud. Une augmentation se constate dans le monde. Selon les autorités françaises, elle s'expliquerait « partiellement » par la modification des critères diagnostiques. Cependant, M. CHAPEL observe que cette croissance est réelle et se poursuit. Aux États-Unis, sur 14 sites étudiés par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention), la prévalence a progressé de 78 % entre 2007 et 2012. Entre 1993 et 2002, elle a augmenté dans une dizaine d'États américains, mais de manière inégale. Pour Bertrand JACQUES, ces statistiques apportent la preuve que l'environnement a un impact fort sur ce développement. Cette augmentation ne peut s'expliquer par une meilleure détection dans la mesure où les générations plus âgées comptent beaucoup moins de cas.

Quelles sont les causes de l'autisme ? La génétique exerce un rôle important, mais qui n'est pas suffisant et ne peut expliquer des évolutions sur une décennie. Une étude de 2011 montrait que l'ouest de Hollywood (Californie) comptait plus de personnes autistes, qu'il existe une corrélation entre la susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux. L'association AUTISM SPEAKS déclare : « *Autism should be described as nothing less than an epidemic.* »

Une grande politique publique est nécessaire pour prendre en charge cette épidémie, spécialement sa prévention. L'effort financier minimum en matière de recherche n'est pas consenti en France. Si 53,3 millions d'euros par an sont consacrés au SIDA, 200 millions d'euros sur 5 ans à la maladie d'Alzheimer, le plan autisme prévoit 350 000 euros sur 4 ans. Une personne autiste non prise en charge coûte cependant 8 millions d'euros durant sa vie. La France doit donc se donner les moyens de développer sa recherche pour enrayer cette épidémie.

❖ Les métaux et la perturbation de la physiologie nerveuse avant et après la naissance

Malgré leur omniprésence, les perturbateurs endocriniens ne sont pas les seuls facteurs environnementaux impliqués dans l'explosion des troubles neurodéveloppementaux. Les métaux toxiques semblent aussi porter une importante part de responsabilité, tant du fait de la pollution que du fait de pratiques inadaptées en

matière de soins, d'alimentation, de cosmétique, etc. Souvenons qu'il n'y a pas si longtemps, un roi de France a été soigné aux sels de mercure.....

Marie GROSMAN, Agrégée de Biologie, Responsable de formation en santé publique, Conseillère scientifique de Non Au Mercure dentaire

Mme GROSMAN insiste sur le fait que l'association qu'elle représente ne possède aucun lien d'intérêt avec les fabricants de matériaux composites. Sa communication porte sur les effets neurodéveloppementaux de l'exposition périnatale au mercure. Elle rend hommage au Dr MELET qui fut le principal lanceur d'alerte concernant le mercure dentaire et fut poussé au suicide.

Mme GROSMAN fait référence à l'exemple de l'usine Chisso, à Minamata (Japon), qui, déversant du mercure dans son environnement, ayant contaminé la chaîne alimentaire, a provoqué de graves maladies neurologiques dans la population locale. En Irak, du fait de la consommation de semences traitées au méthylmercure, 30 % des enfants présentaient un QI inférieur à 70. La concentration de mercure capillaire atteignait 10 à 20 µg/g.

Les effets neurodéveloppementaux du mercure sont connus depuis longtemps. Cependant, les leçons n'ont été tirées que très tardivement, puisque de nombreuses sources de contamination existent encore dans notre environnement. Mme GROSMAN cite les centrales thermiques au charbon, les cimenteries, les crématoriums, les incinérateurs, l'orpillage, les anciens thermomètres, les ampoules et les amalgames dentaires qui contiennent 50 % de mercure.

Lorsque le mercure est inhalé, il passe à 80 % dans le sang via les poumons. Grâce à sa lipophilie, il n'est pas stoppé par la barrière placentaire et se retrouve dans le foie et dans le cerveau du fœtus. Le mercure libéré dans l'environnement se dépose dans le fond des lacs et des océans, puis entre dans la chaîne alimentaire où il se concentre plus de 1 million de fois. Il apparaît aussi dans les vaccins. Le Panenza contre le virus H1N1 contenait 45 µg de thimérosal par dose, c'est-à-dire de l'éthylmercure. Il demeure très longtemps dans l'organisme, puisque sa demi-vie est d'environ 27 ans dans le cerveau.

En France, les 2 principales sources de contamination sont la consommation de poisson et le mercure dentaire. Non seulement il se transfère dans le placenta et dans le cordon ombilical, mais il se concentre, atteignant le double des taux relevés dans le sang maternel. Cette exposition n'est pas négligeable. Elle est souvent supérieure au niveau estimé sans risque de 6 µg/l. Dans des régions fortement consommatrices de poisson, comme l'Espagne ou la Polynésie française, ce taux est dépassé dans les trois quarts de la population. Le mercure est un perturbateur endocrinien, spécialement de la thyroïde.

Chez le fœtus, il s'accumule surtout dans le foie et dans les reins. Après la naissance, il est redistribué en beaucoup plus grande quantité dans le cerveau et dans la rétine. Des autopsies montrent que plus l'organisme d'une mère contiendra d'amalgame, plus le cerveau du nourrisson concentrera de mercure. Il se retrouve dans le lait maternel, mais décroît assez rapidement. Le transfert du mercure inorganique se fait mieux que celui du méthylmercure.

Au Brésil, plus de la moitié des enfants allaités dépassent la dose hebdomadaire tolérable. L'orpillage et la consommation de poisson exposent d'importantes populations. Néanmoins, en ne tenant pas compte de l'administration des vaccins, l'exposition postnatale reste inférieure à l'exposition prénatale. Les études scientifiques ne déconseillent donc jamais l'allaitement.

La diminution des performances neurocognitives liée à l'exposition au mercure organique et au méthylmercure présents dans l'alimentation a été clairement démontrée. Les principales études de cohortes ont été menées dans les îles Féroé, aux Seychelles et en Guyane française. Les effets portent sur le langage, l'habileté motrice, l'attention, la mémoire, etc. Les pertes de point de QI sont importantes.

Pour l'autisme et le TDAH, les mères ont en moyenne été davantage exposées durant la grossesse. La sévérité des troubles augmente avec le nombre d'amalgames. Les dents de lait de ces enfants contiennent 2 fois plus de mercure que la norme. À proximité des centrales au charbon, la population contient plus d'autistes.

Il est plus facile d'abaisser l'exposition en changeant son alimentation qu'en réduisant les amalgames. Les recommandations de l'ANSES sont plus sévères d'année en année, mais restent un peu laxistes. L'Union européenne doit ratifier la Convention de Minamata de 2013. Le mercure inorganique a été classé en reprotoxique de catégorie 1b.

André PICOT, Toxicochimiste, Président de l'Association Toxicologie Chimie (ATC)

M. PICOT ajoute que le fer, le cuivre et le zinc ont la particularité d'être des métaux bénéfiques à l'organisme en petite quantité, comme oligo-éléments, mais de devenir neurotoxiques à forte dose. Par exemple, dans l'organisme, le cuivre est véhiculé par le prion. Il peut devenir toxique à relativement faible dose et est apporté au niveau des cellules gliales. Le radical HO• ainsi formé possède des effets génotoxiques considérables. Un lien est à présent établi entre ces intoxications et les maladies neurodégénératives telles qu'Alzheimer et Creutzfeldt-Jakob. Or toutes ces pathologies sont des « protéinopathies ». En outre, le fer, le cuivre et le zinc s'associent pour augmenter leur neurotoxicité. Par exemple, la toxicité du plomb augmente lorsqu'il est associé à l'arsenic et au zinc.

QUEL COÛT POUR LA SOCIÉTÉ ? QUELLE PRISE EN CHARGE ?

❖ Conférence introductive « Recommandation de bonne pratique pour le TDAH »

Avec la Haute Autorité de Santé, la France dispose d'une ressource de grande qualité qui émet des recommandations ciselées après un rigoureux travail d'analyse. C'est le cas avec la recommandation sur le TDAH. Il est donc nécessaire que les recommandations de la HAS soient suivies et, sur certains sujets sensibles comme le TDAH ou l'autisme, que le législateur puisse les rendre exécutoires.

Dr Jean CHAMBRY, Pédiopsychiatre, Co-auteur du rapport de la Haute Autorité de Santé sur le TDAH

M. le Dr CHAMBRY explique que lorsque la HAS lui a demandé de produire un rapport sur le TDAH, il a été confronté à la négation de l'existence de ce trouble par un certain nombre de praticiens qui contestent la prescription de méthylphénidate. En France, les laboratoires pharmaceutiques sont même suspectés d'avoir inventé cette pathologie.

Quels sont les facteurs étiologiques du TDAH ? Plusieurs modèles d'explication existent. Le premier l'associe à la combinaison d'agents biologiques, de facteurs génétiques. La démarche thérapeutique la plus logique serait le traitement pharmacologique. Il corrigerait un défaut neurochimique ayant un fort retentissement sur les fonctions cognitives et motrices.

Le second modèle reprendrait cette première explication, mais en lui associant des facteurs environnementaux expliquant la survenue du trouble. Par conséquent, si l'élaboration diagnostique est pertinente, elle n'identifie pas la complexité et l'hétérogénéité de la maladie. Le traitement pharmacologique est donc utile, mais ne constitue qu'un aspect de la prise en charge thérapeutique. M. le Dr CHAMBRY indique que c'est le modèle qui a été retenu pour formuler ses recommandations à la HAS.

Si l'hypothèse d'agents environnementaux est retenue, des actions de prévention pourraient probablement éviter le recours aux traitements pharmacologiques. Cependant, la définition de ces facteurs environnementaux reste complexe. Semblent être validés : la prise de tabac ou de toxique, l'alcoolisme, les carences alimentaires, l'exposition aux PCB, à l'hexachlorobenzène, au plomb, etc. D'autres études, qui doivent être confirmées, mettent aussi en cause des facteurs sociaux-éducatifs avant 4 ans et une carence martiale. Ces recherches doivent être poursuivies. Toutefois, étant donné l'impact du TDAH sur la vie de l'enfant, le corps médical se concentre davantage sur l'approche thérapeutique que sur les mesures préventives.

M. le Dr CHAMBRY souligne que son rapport s'intitulait : « *conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un TDAH* ». L'idée était de se centrer sur la question du repérage. Une collaboration est nécessaire entre le médecin de premier recours et le spécialiste du trouble qui seul est susceptible d'affirmer le diagnostic. Le rapport n'a pas souhaité préciser la spécialité concernée par ce diagnostic afin que le maximum de personnel soit disponible pour effectuer ce travail.

Le TDAH est un trouble chronique qui peut persister à l'âge adulte. Tout retard diagnostique peut conduire à son aggravation et entraîner des conséquences plus importantes. Les éléments évocateurs sont des difficultés exprimées par l'enfant ou son entourage avant l'âge de 12 ans, qui ont des répercussions sociales négatives et persistantes. Le médecin de premier recours s'entretiendra avec l'enfant et avec ses parents pour examiner les antécédents. Puis il procédera à un examen clinique et argumentera d'après l'ensemble des informations

recueillies. Il conviendra aussi de rechercher des diagnostics associés. Cet enfant a peu ou pas d'amis, est en conflit avec ses parents, a une faible estime de lui-même, est distrait et agité.

Dans l'attente de la rencontre avec le spécialiste, le rôle du médecin de premier recours consistera à accompagner l'enfant et la famille pour gérer les difficultés du quotidien. Ceux-ci devront être informés de la spécificité du fonctionnement de l'enfant pour restaurer le lien filial. Les éventuelles comorbidités devront être prises en charge sans attendre. Cependant, le médecin de premier recours n'est pas susceptible de procéder au diagnostic, car la symptomatologie est complexe. En revanche, peu de spécialistes étant formés, le médecin de premier recours sera essentiel pour accompagner la démarche thérapeutique. Le rapport rappelle l'importance de l'approche multimodale et n'oriente pas d'abord vers un traitement. Le médecin de premier recours procédera au suivi quotidien et exercera un rôle de coordinateur.

Il devra être informé des éventuels effets secondaires ou indésirables du traitement médicamenteux, qu'ils soient cardiaques ou psychiatriques. En revanche, la prescription initiale est hospitalière. Elle est annuelle, mais peut être renouvelée par tout médecin en adaptant la posologie. La prescription se fait avec une ordonnance sécurisée valable 3 jours. L'administration de ce traitement est extrêmement surveillée, car les risques de mésusage sont importants. Tous les 28 jours, l'ordonnance doit être renouvelée. Le rapport insiste aussi sur l'importance de la coordination entre le spécialiste et les autres intervenants.

En conclusion, ce rapport ne constitue qu'une première étape. Il était important que la HAS, en fournissant ces recommandations, affirme l'existence de cette pathologie, alors qu'elle est encore contestée par un certain nombre de professionnels. Les auteurs ont voulu tenir compte des réalités du territoire, afin que les recommandations puissent s'adapter à des régions qui connaissent une pénurie de spécialistes. Les acteurs de terrain devront être formés. Il conviendra de réfléchir aux missions des centres médico-psychologiques et médico-psycho-pédagogiques.

Les parents ne devraient pas être contraints de choisir entre la psychothérapie et le traitement médicamenteux. Ce travail pluridisciplinaire a permis de construire des recommandations raisonnables et cohérentes. La France aurait tout intérêt à mettre en œuvre les outils dont elle dispose, plutôt que de les opposer les uns aux autres.

Une personne dans l'auditoire demande des précisions sur les effets indésirables du traitement au méthylphénidate, spécialement le risque d'addiction aux substances psychotropes.

M. le Dr CHAMBRY confirme que cette question est la première que posent les parents. Des études anglo-saxonnes ont montré que le méthylphénidate n'entraîne aucune addiction. Inversement, un enfant atteint de TDAH et ne bénéficiant d'aucun traitement risque de développer ultérieurement une conduite addictive.

Une personne dans l'auditoire, orthophoniste, présidente d'un réseau de santé régional en Bourgogne, explique que son équipe pluridisciplinaire avait pour habitude de traquer les facteurs environnementaux comme des diagnostics différentiels. Elle demande confirmation au Dr CHAMBRY que, pour lui, telle caractérisation n'est pas exclusive.

M. le Dr CHAMBRY répond que, selon le DSM-V, le TDAH représente une dimension du fonctionnement de l'enfant. L'autisme peut donc être associé à un déficit d'attention. C'est pourquoi le diagnostic est complexe et nécessite l'intervention d'un spécialiste pour évaluer les causes précises, au cas par cas.

Une personne dans l'auditoire demande quel est le mécanisme d'action du traitement.

M. le Dr CHAMBRY explique que le méthylphénidate est un agoniste dopaminergique qui stimule la synthèse de dopamine au niveau des neurones impliqués dans l'attention et situés au niveau du cortex préfrontal.

Une personne de la salle observe que le diaporama mentionnait le tabagisme parmi les facteurs du TDAH. Un lien avec l'usage de pesticides néonicotinoïdes a-t-il été évoqué ?

M. le Dr CHAMBRY confirme que ces champs d'investigation demeurent à explorer.

❖ Conférence « L'épidémiologie des maladies neurodéveloppementales »

Alors que nous sommes face à un défi majeur, les pouvoirs publics ne semblent pas encore avoir pris la mesure de la gravité de la situation et les moyens mis en œuvre sont très insuffisants pour enrayer le phénomène.

Rémy SLAMA, Directeur de recherche INSERM « Centre de recherche Institut Albert Bonniot », responsable du PNRPE

M. SLAMA observe que la recherche vise à alimenter la gestion du risque. Son travail est traditionnellement décrit comme suivant la chronologie suivante. Premièrement, il convient d'identifier les dangers, c'est-à-dire le facteur posant problème, qui peut être environnemental, comportemental, social ou biologique. Deuxièmement, il est nécessaire de quantifier les expositions des populations concernées. Troisièmement, une évaluation de la relation dose-réponse, de la pathologie associée, doit être menée. Quatrièmement, la combinaison de ces informations permet de caractériser le risque, c'est-à-dire de déterminer le nombre de malades qui pourraient être évités, puis, cinquièmement, de gérer ce risque. Cette dernière étape relève du politique et de la société dans son ensemble. Ce schéma reste néanmoins théorique. En particulier, il convient de ne pas exiger une certitude absolue du risque avant de commencer à le gérer.

Qu'en est-il des maladies neurodéveloppementales ? Sur le plan de la quantification des expositions, les études familiales menées auprès de jumeaux indiquent que les troubles neurodéveloppementaux et l'autisme sont dus à 50 % de facteurs héréditaires. Des éléments environnementaux et comportementaux, qui peuvent interagir avec la génétique, doivent aussi être pris en compte. Les pesticides organophosphorés, les pyréthroides, les retardateurs de flamme polybromés, le bisphénol A et les particules atmosphériques sont suspectés de favoriser l'autisme. Des expositions sont aussi propres à l'environnement professionnel.

Pour caractériser ces expositions, l'approche la plus efficace, étant donné la diversité des substances et des milieux, consiste à pratiquer de la biosurveillance. Des prélèvements permettent de mesurer la présence de perturbateurs endocriniens. Par exemple, l'InVS a mesuré la plombémie chez des enfants français entre 2008 et 2009. Ces taux n'ont pas varié pour les enfants entre 1 et 6 ans. En revanche, leur chute entre 1990 et 2008 prouve l'efficacité des actions prises, notamment pour éliminer cette substance du carburant et de la peinture. La population est exposée à des dizaines voire des centaines de facteurs, qui varieront selon la toxicocinétique, dont plusieurs peuvent avoir des effets possibles sur le système nerveux central. La recherche se contente de mesurer un facteur à un moment donné, mais cette approche ne suffit pas à décrire une réalité bien plus complexe.

L'InVS coordonne notamment l'étude ESTEBAN, qui contient en particulier la cohorte ELFE de femmes enceintes. Elle devrait fournir une idée de l'exposition à un grand nombre de substances chimiques dont certaines sont des facteurs suspectés ou établis du développement des maladies neurodéveloppementales. En particulier, il est important de connaître l'exposition des femmes enceintes. Cette démarche s'accomplit en parallèle de la définition de l'exposome qui désigne l'ensemble des expositions environnementales d'un sujet au cours de sa vie entière. Cette notion est prise au sérieux par le gouvernement, puisque la loi de santé y fait référence. Encore faut-il que la recherche dispose des moyens d'évaluer le risque et de surveiller l'exposition de la population.

Pour caractériser la relation entre l'exposition et la santé, l'outil central réside dans les cohortes d'épidémiologie environnementale bénéficiant du recrutement le plus précoce possible. Par exemple, une étude américaine a montré que l'exposition au DDT pendant la grossesse augmentait de manière forte le risque ultérieur de cancer du sein. Ces résultats ont pu être obtenus grâce à la constitution de cohortes dès les années 1950. Grâce à cet outil, il est possible de caractériser l'exposition intra-utérine, l'exposition durant l'enfance, et de les mettre en relation avec la survenue de trouble neurodéveloppementaux dans l'enfance. Cette population sera suivie ultérieurement. Cette méthode permet d'établir une relation dose-réponse. Par exemple, la cohorte PELAGIE met en relation l'exposition aux pyréthrynoïdes et le développement de troubles cognitifs.

Pour pouvoir gérer le risque, il est aussi important de connaître les mécanismes biologiques sous-jacents, car leur établissement est pris en compte pour prouver le caractère causal du lien entre une exposition et la survenue de troubles. Cette recherche fondamentale, par exemple sur le TBBPA, est cruciale, car elle met clairement en évidence par quels moyens une molécule étrangère peut avoir un impact sur la santé, en agissant sur les récepteurs nucléaires. Elle ne souffre pas des biais de certaines observations. Elle est menée au niveau de la molécule, de la cellule, de la population, de l'organe, de l'organisme et de la population. Ce travail relève de la biologie moléculaire, de la toxicologie, de l'écotoxicologie. Une fois ces tests établis, il est possible d'opérer un *screening* et d'identifier des substances qui présenteraient un danger. La communauté scientifique française est de très bon niveau, mais elle a besoin d'un soutien et d'une visibilité.

Il est possible de calculer la caractérisation du risque dès lors que le chercheur dispose de données sur l'incidence des pathologies. Les préoccupations de la société et du corps médical ont évolué. Il est important de connaître la prévalence des maladies neurodéveloppementales en corrigeant le biais diagnostique. En France, ce système de surveillance n'est pas très développé. Des registres des handicaps de l'enfant existent en Haute-Garonne et en Isère. Cependant, ils ne font apparaître que les troubles sévères, comme l'autisme, et ne permettent pas d'évaluer l'incidence de l'ensemble des pathologies.

Malgré ces lacunes, une étude visant à évaluer le coût économique de l'exposition aux perturbateurs endocriniens a été menée pour l'ensemble de l'Europe. Ce travail a été publié dans le *JCEM (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism)*. Elle estime ce coût à 157 milliards d'euros par an. Une partie relativement importante de ce budget est liée aux maladies neurodéveloppementales ou aux effets sur le système nerveux central. D'après les auteurs, cette somme serait évaluée à la hausse si des données de biosurveillance existaient. Pour avancer dans cette caractérisation du risque, il convient d'être conscient que la recherche est un écosystème fragile. Le financement par projets la rend plus sensible aux changements de priorités.

En principe, il existe plusieurs cadres pour le financement de la recherche sur les liens entre causes environnementales et maladies neurodéveloppementales : le Ministère de l'Ecologie, l'ANSES, l'ANR, la Fondation de France, etc. Cependant, même si certains de ces financements sont réguliers, leur montant est limité et n'est pas à la hauteur de l'enjeu. La caractérisation du risque n'a de sens que si la société dispose d'une gestion du risque efficace. Elle suppose que les partenaires européens s'entendent sur la détermination des critères d'identification des perturbateurs endocriniens. Ce travail a pris du retard sans raison, alors que cette définition fait l'objet d'un consensus de la part de la communauté scientifique.

La recherche sur la prévention des maladies neurodéveloppementales doit prendre en compte l'ensemble des facteurs environnementaux. Il est crucial de parvenir à déterminer les différentes expositions. Les données sur les expositions professionnelles doivent être mieux structurées. Il convient de disposer d'un point zéro sur l'incidence de ces troubles. La recherche doit disposer de moyens pérennes. Ses résultats doivent être intégrés à la politique de gestion du risque.

Mme LE CALVEZ, présidente de PRIARTEM, observe que l'exposé de M. SLAMA tenait exclusivement compte des agents chimiques comme facteurs de risques environnementaux. Les agents physiques, comme les ondes électromagnétiques, sont-ils étudiés ? Sont-elles incluses dans le concept d'exposome ?

M. SLAMA admet qu'il connaît mal cette littérature. A sa connaissance, des études n'ont été menées que sur les animaux. En revanche, l'exposome, regroupant l'ensemble des expositions, porte aussi sur les ondes électromagnétiques.

Une personne dans l'auditoire se demande si la recherche sur la santé environnementale est suffisamment coordonnée. Qui se charge de désigner les priorités d'investigation ?

M. SLAMA considère qu'il n'est pas nécessairement judicieux de définir des priorités. La recherche progresse souvent en laissant les idées germer dans les laboratoires. La coordination de la recherche en santé environnementale relève d'AVIESAN (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé). Toutefois, organiser des moyens limités consiste en fait à gérer la pénurie. Il convient donc moins de définir des priorités que d'octroyer des budgets supplémentaires. En tout cas, il est important que les priorités ne changent pas régulièrement et soient suffisamment générales.

Une personne dans l'auditoire demande si les agents infectieux sont pris en compte dans la survenue des troubles mentaux ?

M. SLAMA répond qu'en théorie, la notion d'exposome considère les agents biologiques extérieurs comme les virus, les bactéries, les prions, etc. Le microbiome commence aussi à être étudié.

Une personne dans l'auditoire rappelle que le PNSE et les PRSE étant des outils de gestion du risque, ils devraient définir des priorités pour la recherche, tout en laissant la liberté aux laboratoires.

M. SLAMA convient que la gestion du risque relève du gouvernement et de la société dans son ensemble. Néanmoins, pour fixer des priorités, il est nécessaire d'être capable de hiérarchiser les facteurs de risque et leur impact sur la santé. À sa connaissance, ce travail n'a pas vraiment été accompli en France et n'existe que sous la forme du *global burden of disease* établi par l'Université de Washington.

❖ **Table ronde : maladies neurodéveloppementales et environnement scolaire : que faire ?**

Les conséquences de l'inaction sur les causes environnementales des maladies neurodéveloppementales se traduit par une situation face à laquelle les professionnels de l'enseignement sont démunis et souvent désemparés. C'est ce qu'illustre la table ronde sur l'environnement scolaire.

Morgan PINOTEAU, Chargée de mission, Association des Familles de Victimes du Saturnisme

Mme PINOTEAU présente son association. Elle regroupe des familles dont les enfants sont exposés à un risque d'intoxication par le plomb ou sont déjà diagnostiqués comme tels. Cette substance est essentiellement présente dans les vieilles peintures. L'intoxication aiguë entraîne une prise en charge médicale et pédopsychologique. L'association intervient davantage en faveur de ceux qui subissent une imprégnation chronique entre 0 et 200 µg, qui provoque des troubles de l'apprentissage et de la vie sociale.

Par exemple, une famille comptait 3 enfants intoxiqués entre 100 et 200 µg. Le premier, quoique très intoxiqué, ne connaissait aucun trouble. Le second était complètement apathique et considéré comme atteint de crétinisme. Le troisième, âgé de 3 ans, ne présentait pas de trouble de l'apprentissage, mais des difficultés

pour s'intégrer. Malheureusement, l'école n'a ni les outils ni les moyens de gérer ces situations. L'association est intervenue en commission éducative, mais cet enfant a été déscolarisé.

L'exposition au plomb constitue une perte de chance. L'exclusion de l'école peut être assimilée à une double peine. Il serait souhaitable de trouver les moyens d'accompagner et d'intégrer ces enfants.

Laurent BERNARDI, Secrétaire national, SNUipp-FSU

M. BERNARDI rappelle que son organisation est le principal syndicat des enseignants de l'école primaire. L'école est directement impactée par le développement de ces maladies. La définition du TDAH montre que ses différents aspects exercent nécessairement de fortes répercussions sur la classe, spécialement pour l'enseignant et la société qui n'y ont pas été préparés culturellement. La France a fait le choix de séparer l'éducation du médicosocial. Or l'école ne peut pas prendre en charge ces enfants sans qu'un véritable changement de paradigme soit accompli.

Elle doit disposer de moyens supplémentaires, mais les AVS ne constituent pas nécessairement la bonne réponse. En revanche, des expériences de délocalisations de centres médicosociaux commencent à se développer dans les écoles. Un plan prévoit 30 unités d'enseignement pour enfants autistes en 2014, une trentaine en 2015 et une autre trentaine en 2016. Les enseignants n'ont cependant pu bénéficier d'aucune formation en ce domaine. Il convient que l'école inclusive ne demeure pas seulement un slogan. Elle ne doit pas non plus consister en une intégration forcée ou poussée, qui crée de la souffrance pour le sujet et les professionnels de l'éducation.

Dr Christine CORDOLIANI, Médecin conseiller technique du recteur de Versailles, AFPSSU

Mme le Dr CORDOLIANI explique que l'éducation nationale a pour mission de scolariser des enfants qui arrivent avec un diagnostic d'autisme. Les chiffres de prévalence en milieu scolaire correspondent donc aux déclarations des familles et au recensement par les MDPH. L'Académie de Versailles compte 1 million de jeunes scolarisés. L'école n'est pas le lieu du soin, mais des apprentissages et de la réussite scolaire. Deux approches jusque-là opposées convergent actuellement. La première, d'inspiration psychanalytique, rapportait les difficultés scolaires à un trouble psycho-affectif, à une cause du sujet dans son environnement social. La seconde relève des neurosciences, avec une cause organique. Elle est fascinante, mais peut aussi délégitimer l'enseignant dans sa capacité à enseigner, au profit des professionnels du soin. Il convient d'être méfiant à l'égard de ces extrêmes. Stanislas MOREL a bien posé cette problématique dans son livre *La médicalisation de l'échec scolaire*.

Pour les thérapeutes, l'enfant normal doit être surveillé, tandis que l'enfant pathologique doit être soigné. Or il existe un continuum, certains présentant un trouble léger, d'autres important, d'autres grave. Le mot « trouble » n'est pas le même pour un pédopsychiatre et pour une équipe éducative qui considère le trouble à l'ordre scolaire comme un trouble du comportement. En parlant d'hyperactivité, M. le Dr CHAMBRY indiquait que ces enfants présentaient des troubles dans tous les milieux.

Dans l'Académie de Versailles, l'augmentation du nombre d'enfants autistes est réelle. En 2014-2015, 2 500 élèves avec diagnostic d'autisme étaient scolarisés, contre 1 200 en 2008-2009. Ce doublement correspond certes à la mise en œuvre de la loi sur l'accueil des handicapés et à une amélioration du repérage, mais cette croissance est réelle, comme en témoigne aussi le développement des troubles autistiques sans retard mental, tels que le syndrome d'Asperger. Mme le Dr CORDOLIANI estime qu'un quart des enfants autistes sont actuellement scolarisés. Le mode de scolarisation est la classe ordinaire avec un AVS individuel. Leur coût est considérable. Les associations aident aussi à la mise en place d'AVS spécialisés, avec prise en charge comportementaliste. Les CLIS (Classes pour l'Inclusion Scolaire) et les ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire) regroupent 25 % des enfants.

Pour la première entrée à l'école maternelle, les disparités entre les territoires sont très importantes. Certains CMP sont disponibles et ouverts aux recommandations de la Haute Autorité de Santé. A l'inverse, d'autres refusent de porter un diagnostic, d'apporter la moindre prise en charge comportementale, y compris pour la reconnaissance MDPH. Un AVS est alors nommé sans diagnostic. Cette situation constitue une perte de chance pour l'enfant, alors que des méthodes thérapeutiques sont reconnues pour leur efficacité.

Mme le Dr CORDOLIANI préconise de prendre le temps d'écouter les familles, afin de comprendre le fonctionnement particulier de l'enfant et d'expliquer celui-ci à l'équipe pédagogique et aux autres élèves. Cela peut permettre de prévenir le harcèlement dont sont victimes un nombre important d'autistes, notamment au collège. Une évaluation régulière doit aussi avoir lieu avec l'appui de l'équipe de soins, mais cette prise en charge est variable selon les territoires. Les enfants atteints d'autisme se retrouvent à un niveau d'étude toujours plus élevé et, pour leur projet d'orientation, il est nécessaire que les familles et les équipes éducatives ou de soins n'imposent pas un métier en fonction d'une représentation liée à un handicap. Par exemple, un enfant autiste peut ne pas supporter la formation en restauration, car le bruit lui sera insupportable, tandis qu'un autre appréciera l'ordre régnant dans une brigade de cuisine. L'autisme doit bénéficier de formations sur site, afin que les enseignants ne se sentent ni culpabilisés, ni dépossédés.

Dr Patricia COLSON, Secrétaire générale, SNAMSPEN

Mme le Dr COLSON explique que le médecin de l'Éducation nationale se situe au carrefour du pédagogique, du social, de l'éducatif et de la maladie. Ses confrères et elle-même sont peu nombreux, puisque cette institution compte 1 198 médecins titulaires pour 12,5 millions d'élèves. Cependant, ils sont des médecins de premier recours, sollicités en de nombreuses occasions. Par exemple, un enfant particulièrement intelligent et vivant à part de ses camarades, peut être suspecté à tort d'autisme. Un autre, qui passe la nuit sur son téléphone mobile et ne parvient plus à se concentrer en cours, sera diagnostiqué hâtivement comme atteint de TDAH. Un troisième élève, agité, n'a pas la chance de disposer chez lui d'une autorité cadrante, mais il n'est pas obligatoirement hyperactif. Le médecin est présent pour différencier tous ces troubles.

Quoi qu'il en soit, ses confrères et elle-même sont conscients des difficultés des enseignants devant la multitude de troubles dont les lois de 2003 et de 2005 ont permis un accueil accru en nombre. Ils doivent prendre en charge cette multiplicité sans avoir reçu de formation particulière. Il conviendrait d'abord de former les enseignants pour leur apporter une aide particulière. Les médecins scolaires sont aussi des conseillers techniques, car les enseignants culpabilisent de ne pouvoir mener à bien leur travail. Il conviendrait de faire le deuil d'un programme préétabli et de valoriser la mission qu'ils accomplissent en accueillant ces enfants.

Chaque enfant différent doit pouvoir être construit comme un futur citoyen. Il est possible de discuter la scolarisation d'un enfant, car, lorsqu'il ne parvient pas à progresser, lorsqu'il développe un trouble de l'estime de soi, de l'anxiété et se replie sur lui-même. Il convient de reconnaître les fois où un environnement ordinaire ne leur correspond pas. Il convient d'être attentif à leur parole et à celle des parents. Mme le Dr COLSON évoque plus spécialement le TDAH. Ces cas sont sous-diagnostiqués. Certains enfants sont en difficulté avec leurs pairs, avec les enseignants, car ils sont tout juste insupportables. Les parents sont fatigués de répéter toujours la même chose, de ne pas être écoutés. Ces enfants sont incapables d'apprendre et sont finalement rejetés par tous. Ils viennent souvent consulter le médecin après un long parcours de souffrance.

Les recommandations HAS de février 2015 résument les modalités de la prise en charge. Malheureusement, leur mise en œuvre est difficile dans une classe de 30 élèves. Mme le Dr COLSON, après plusieurs années d'expérience, estime que ces enfants ne réagissent pas aux sanctions. Il convient donc de valoriser les efforts de bon comportement et de favoriser la réflexivité. En même temps, les débordements et les incivilités, dus à des carences éducatives, doivent être sanctionnés de manière appropriée. Ces jeunes gagnent à être isolés pour réaliser leurs évaluations, en tout cas placés loin de tout distracteur ; l'hyperactivité, le déficit

attentionnel les conduisent parfois à l'échec scolaire en dépit d'un bon niveau d'intelligence. Des temps de pause doivent aussi être ménagés. L'utilisation du carnet de correspondance pour signaler le manque d'attention ou les oublis de matériel doit être bannie.

Il ne sert à rien de surenchérir dans la sanction. Il est nécessaire de consulter, car seuls des professionnels sont en mesure de faire la part de ce cortège de troubles. Il est difficile de distinguer des carences éducatives du TDAH. Les médecins scolaires apportent souvent cet accompagnement durant les 6 mois ou 1 an d'attente pour consulter un spécialiste. Un regard bienveillant sur ces enfants est toujours nécessaire. Il n'est pas acceptable de sanctionner un enfant porteur d'un trouble, en revanche il est utile de poser des limites et de les expliciter et de préciser ce qui ne peut être toléré même avec toute la bienveillance possible. Un projet d'accueil individualisé, une adaptation de la pédagogie, voire une reconnaissance du trouble par la MDPH sont envisageables. Toutefois, il n'est pas possible de multiplier les AVS. Beaucoup d'enseignants disent qu'ils ne peuvent pas appliquer des dispositions particulières à tel ou tel. Cependant les élèves et les professionnels doivent apprendre la culture de la différence. Pour tous ces cas, il est possible d'envisager une aide humaine spécialisée mutualisée dans les classes où les difficultés s'accumulent, comme cela se pratique en Italie.

Dr Emmanuelle Adeline, Médecin et professeur des écoles, AFPSSU

Mme le Dr ADELINe souhaite faire bénéficier de son expérience d'intervention au cœur d'une école anglaise. L'objectif est simplement de confronter les cultures. Comme médecin de l'Éducation nationale, elle est passionnée par la relation pédagogique. L'OMS estime que la santé de l'enfant correspond à un état de bien-être complet, physique, mental et social. Son environnement scolaire est donc primordial.

Toutes les écoles publiques anglaises sont dites « inclusives ». Premièrement, l'inclusion suppose d'inclure tous les élèves, depuis l'élève qui n'aura pas d'adaptation particulière jusqu'à l'élève en situation de handicap. Deuxièmement, ne sont pas inclus que les seuls élèves, mais beaucoup d'autres personnes : les familles, les équipes médicopsychosociales, les éducateurs spécialisés et le personnel de mairie. L'ensemble de ces intervenants bénéficie d'un budget commun élevé. Chaque classe dispose de 2 enseignants, le *teacher* et le *teacher assistant*. De la sorte, en cas de débordement d'un élève particulier, le professeur peut faire appel à un tiers. L'enfant passe sa journée à évoluer dans différents groupes environnementaux. Il est accueilli le matin en groupe classe. Chacun compte de 18 à 22 élèves, avec un maximum de 25. Ceux-ci sont ensuite répartis en groupes de travail de 5 à 7 jeunes, encadrés par 1 ou 2 personnes.

Une fois par semaine, les élèves se retrouvent au sein de l'*assembly* qui rassemble toute l'école. Devant eux, quelques-uns viennent s'exprimer pour se valoriser. L'enfant en situation de handicap ne sera pas nécessairement salué pour ses résultats, mais, par exemple, pour son sourire, pour son meilleur lancé de ballon, etc. Le bon élève, quant à lui, sera traditionnellement récompensé pour la qualité de son travail. L'engagement corporel de l'enfant est aussi valorisé, que ce soit pour des raisons artistiques ou sportives. Cette *assembly* bénéficie d'un grand cadrage disciplinaire.

Les adultes sont très nombreux au sein de l'école : 2 maîtres par classe, 2 animateurs par groupe de travail, l'équipe médicosociale, des éducateurs spécialisés, les parents volontaires ou en partie salariés de l'école, l'équipe de direction. En Angleterre, un enfant en situation de handicap ne se sent pas différent des autres, car la culture de la différence fait que chacun a des objectifs personnalisés et bénéficie de l'aide adaptée d'un tiers. Seule l'intensité de l'aide varie selon les enfants. Elle est parfois externalisée.

Une personne dans l'auditoire se réfère à la résolution 1815 du Conseil de l'Europe qui préconise d'éviter l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux ondes électromagnétiques. Elle cite également la loi de refondation de l'école et le plan numérique. Elle demande quelle est la position du SNUipp-FSU sur l'usage du wifi dans les classes.

M. BERNARDI répond que le SNUipp n'a pas de position arrêtée sur ce sujet. Effectivement, les textes en vigueur présentent des injonctions paradoxales. La loi d'orientation recommande de privilégier le filaire sur le wifi, alors que diverses opérations promeuvent les tablettes tactiles qui sont exclusivement sans fil. La question est aussi de savoir si ces technologies sont utiles dans les premiers apprentissages.

En tant qu'enseignant et que citoyen, M. BERNARDI trouve bien pratique d'utiliser le wifi. La complexité de cette question tient au fait que couper son propre réseau n'empêcherait pas de recevoir les ondes de tous ceux qui demeurent allumés dans l'environnement immédiat. Suivant les scientifiques, les enseignants ont du mal à trancher cette question. Au-delà, les perturbateurs environnementaux sont importants pour les écoles.

Une personne dans l'auditoire souhaite connaître l'avis des médecins présents sur cette question.

Mme le Dr CORDOLIANI signale qu'un arrêté de 2015 indique clairement que, dans les écoles primaires, l'usage de réseaux sans fil est autorisé, mais que celui-ci doit être éteint en dehors des activités pédagogiques. Les différentes études recommandent de limiter l'usage du téléphone mobile pour les jeunes enfants. Dans ce second cas, le niveau d'ondes est beaucoup plus importante et que les parents sont beaucoup moins attentifs à l'exposition de leurs enfants.

Pour en revenir au sujet de l'autisme, M. CIOLELLA constate que les données fournies par Mme le Dr CORDOLIANI apportent une réponse claire à la tentation du déni. Il lui demande si elle estime le coût de ces prises en charge.

Mme le Dr CORDOLIANI rappelle que les AVS sont mal rémunérés. Néanmoins, l'autisme réclame des AVS individuels, y compris dans les CLIS et les ULIS qui cumulent AVS mutualisé et AVS individuels. Dans l'Académie de Versailles, les Unité d'Enseignement Autiste comptent autant d'adultes que d'enfants. Faire diminuer l'incidence de l'autisme, en en comprenant les causes, constituerait la meilleure solution d'en réduire les coûts.

M. BERNARDI signale que le budget de l'Éducation nationale consacré au handicap, hors établissements médicosociaux, est plus élevé que celui de l'éducation prioritaire. Toutefois, vu les souffrances créées par ces situations, il est normal que les moyens nécessaires soient alloués à leur prise en charge.

M. CIOLELLA observe qu'il est difficile d'estimer le coût de cette prise en charge, puisqu'une partie de ces soins sont assumés par le budget de l'Éducation nationale, et non par la Sécurité sociale.

Une personne dans l'auditoire s'interroge sur l'acceptabilité de l'autisme, spécialement auprès des autres parents d'enfants.

Mme le Dr CORDOLIANI répond que les parents sont plutôt contents, dans un premier temps, que leur enfant côtoie les autres et que ce trouble soit banalisé. Cependant, cette acceptation connaît des limites.

Elle donne l'exemple d'un enfant qui a été inscrit en maternelle et n'a pas été diagnostiqué, parce qu'il a été confié à un psychanalyste. Il présente la particularité de jouer avec ses selles, de s'en barbouiller et d'en barbouiller ses camarades. Les autres sont peu tolérants et l'enseignant est en arrêt-maladie.

En revanche, une enquête menée auprès des ULIS montre que, si les enfants étaient d'abord hostiles à la présence de camarades présentant des troubles comportementaux, ils en étaient ensuite satisfaits. Découvrir le handicap dès les petites classes permet de mieux l'appréhender durant la vie adulte. Mme le Dr CORDOLIANI ne connaît pas d'enquête analysant spécifiquement le ressenti des parents.

Mme le Dr COLSON ajoute que les parents deviennent moins tolérants lorsque la scolarité est perturbée par la présence d'enfants présentant des troubles du comportement.

Mme le Dr ADELIN indique que dans le Sud de la Seine-et-Marne, où elle exerce, le seuil de tolérance des parents et des enseignants est sensiblement parallèle. Dans une classe, un enfant très difficile à gérer a conduit à ce que 4 enseignants se succèdent en un mois et demi. En parallèle, les parents ont fait paraître un article dans la *République de Seine-et-Marne*.

M. BERNARDI fait référence au cas d'un enfant autiste qui a été exclu du transport scolaire à la demande des autres parents. Une enquête du SNUipp montre que 1 enseignant sur 5 ne croit pas à la notion d'école inclusive. Ce n'est pas la classe qui doit être intégrative, mais l'école. Sans moyens pour assumer cette prise en charge, ce dispositif peut être contre-productif.

Une personne dans l'auditoire demande, concernant le saturnisme, si les chiffres de 200 à 300 µg ont été obtenus après des tests de provocation au chélateur et si les intoxiqués au plomb sont soignés par chélation.

Mme PINOTEAU répond que les chiffres qu'elle a donnés correspondent à des enfants qui ont été dépistés par une prise de sang. Une plombémie est ensuite réalisée tous les 6 mois. Les chélation pour les enfants présentent des taux élevés de 500 à 700 µg. La durée de l'exposition, c'est-à-dire l'imprégnation des os et le relargage, sont les principales causes des troubles. Du fait que le cerveau de l'enfant est en plein développement, les conséquences sont souvent plus importantes pour lui. En France, le seuil d'intoxication était à 100 µg et est passé à 50 µg depuis la publication d'une nouvelle réglementation, il y a 2 jours. La chélation décharge uniquement le sang, mais laisse intact le stock osseux. Contrairement aux adultes, les troubles entraînés par une intoxication au plomb sont irréversibles.

M. CHAPEL indique que 80 000 enfants autistes ne vont pas à l'école. Le Collectif Autisme a interrogé les enseignants en 2010. 90 % jugeaient que la personne handicapée a sa place à l'école, mais 70 % estimaient qu'il est difficile de les intégrer au sein des classes. Cependant, l'école de la République est en train de s'ouvrir à des éducateurs et à des psychologues, afin d'améliorer cette prise en charge. M. CHAPEL témoigne de l'exemple de son enfant qui a été progressivement accepté.

Une personne dans l'auditoire demande s'il est possible aujourd'hui en France d'exclure un enfant autiste de l'école publique. Que dit la loi et quelles sont les voies de recours ?

Mme le Dr CORDOLIANI répond que toute famille qui demande que son enfant soit scolarisé ne peut recevoir aucun refus à partir de 3 ans. Le directeur académique du département est responsable de la scolarisation de 100 % des enfants de son département. Nul n'a le droit de déscolariser un enfant autiste.

I. « Le point de vue du Rapporteur pour le budget de la Sécurité sociale. »

Le coût de la réponse à l'explosion des troubles neurodéveloppementaux est certes élevé, mais dérisoire en regard du coût de l'inaction.

Gérard BAPT, Député de la Haute-Garonne – Commission des Affaires sociales

M. le Député BAPT observe que les principales données dont il dispose concernent le coût du cursus d'un autiste américain. Les sommes engagées sont considérables. En tant que budgétaire, l'objectif n'est pas de restreindre les dépenses concernant la prise en charge, mais d'essayer de les diminuer grâce à la prévention. À sa connaissance, le coût de la prise en charge de ces affections par la Sécurité sociale n'a pas été estimé. Ce travail pourrait faire l'objet d'une mission. Les combats en faveur de la santé environnementale rejoignent ceux pour les victimes d'accidents sanitaires. M. le Député BAPT donne l'exemple de la Dépakine, un médicament prescrit aux épileptiques, qui provoque de l'autisme et des TDAH chez les enfants de femmes traitées durant leur grossesse.

De plus en plus d'éléments tendent à prouver que les perturbateurs endocriniens agissent durant la grossesse. Pourtant, l'association PlasticsEurope vient de présenter un recours, devant le Conseil d'État, contre la loi que M. le Député BAPT a défendue pour l'interdiction du bisphénol A dans les contenants alimentaires. De nouvelles études scientifiques viennent encore démontrer l'effet des perturbateurs endocriniens, spécialement du bisphénol A sur le fœtus et le très jeune enfant. Il s'agit donc d'un combat de longue haleine, ininterrompu. Pendant que ces produits continuent d'être diffusés, les études scientifiques continuent d'être niées, contredites, sans qu'il soit possible, surtout au niveau européen, d'obtenir leur reconnaissance. L'adoption de la notion d'exposome dans le titre 1^{er} de la loi de santé représente néanmoins une avancée.

M. le Député BAPT fait référence à M. le Dr CHAMBRY qui indiquait que l'exposition à la nicotine multiplie le risque par 2. Un autre combat porte sur les pesticides tueurs d'abeilles, spécialement la catégorie des néonicotinoïdes. L'INRA et le CNRS ont bien mis en évidence les effets de ces produits sur la faune. Cependant, leur effet sanitaire n'a pas été étudié. Cette famille de pesticide est la plus utilisée au monde, parce que la plus efficace. Elle possède une toxicité 100 fois supérieure au DDT. La seule étude disponible est japonaise et porte sur l'intoxication subaiguë au Gaucho. Il est inadmissible que l'usage de ces produits soit recommandé malgré leur effet de nuisance.

Face au déni des industriels, M. le Député BAPT confesse un sentiment de colère face à la souffrance humaine et sociale des familles et des milieux éducatifs qui doivent prendre en charge les enfants atteints de ces pathologies. L'affaire de la Dépakine ressemble à celle du Médiateur, car des études scientifiques et des notifications ont identifié depuis 25 ans que 10 % des femmes épileptiques traitées durant la grossesse conçoivent des enfants atteints de malformation physiques, que 30 à 40 % de ceux-ci connaissent des troubles du développement neurocognitif. Certes, il existe des problèmes budgétaires. Cependant, l'enjeu principal est la lutte contre des industriels et des producteurs qui nient systématiquement les études scientifiques, qui produisent des contre-expertises qui leur sont favorables et profitent des manquements de la pharmacovigilance.

M. CIOLELLA rappelle la nécessité que les coûts externalisés soient intégrés. En 2013, les ALD représentent 64 milliards d'euros supplémentaires par rapport à 1994. Le débat public doit s'emparer de cette problématique afin qu'une véritable action soit menée sur les causes.

M. le Député BAPT confirme que le défaut du système de santé français consiste dans le fait qu'il se concentre sur le curatif et néglige la prévention. Le coût social doit être mis en exergue afin de répliquer au chantage à l'emploi et à la délocalisation qu'exercent les producteurs.

II. Le point de vue de la Direction générale de la santé. »

Les administrations se mobilisent mais encore de manière insuffisante - à la mesure des objectifs et des moyens limités qui leurs sont donnés par le parlement et par le gouvernement.

Pr Odile KREMP, Chargée du dossier « santé des jeunes » à la sous-direction de la santé des populations et de la prévention des maladies chroniques, Direction générale de la santé

Mme le Pr KREMP confirme l'intérêt de la DGS pour les pathologies neurodéveloppementales et les liens entre la santé et l'environnement, déjà pris en compte dans plusieurs de ses programmes. Le titre 1^{er} de la loi de santé en cours de discussion au parlement a introduit le concept d'exposome et le principe de la prévention environnementale. Il prévoit la création d'un programme de santé pour les enfants et insiste sur l'importance de l'éducation pour la santé.

Les maladies neurodéveloppementales sont pour la DGS au carrefour de plusieurs enjeux de santé publique :

- Celui de la surveillance épidémiologique, notamment en termes de biosurveillance mais aussi de la prévalence des différents troubles cliniques
- Celui de la prévention primaire des maladies quand les données sont robustes, c'est à dire éviter que les maladies ne se constituent
- Celui de la prévention secondaire, c'est-à-dire du repérage et de la prise en charge notamment des enfants
- Celui de la recherche.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) accompagne différents programmes de surveillance épidémiologique. Les plus anciens consistent dans le dépistage des anomalies congénitales à la naissance. Depuis plus de 40 ans différentes maladies font l'objet d'un dépistage systématique chez tous les nouveau-nés, coordonné par l'AFDPHE, Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, et notamment les hypothyroïdies congénitales depuis 1978. L'InVS et l'AFDPHE observent une augmentation de la prévalence et ne l'expliquent pas à ce jour.

D'autre part, il existe 6 registres de malformations congénitales en France. Ils couvrent environ 20 % des naissances. Grâce à eux, l'augmentation des malformations du système nerveux central due à la prise de Dépakine avait été mise en évidence. Cependant, ces registres ne permettent pas d'effectuer un suivi prolongé, la surveillance cessant en général au bout de 2 ans. Il convient de citer les deux registres des handicaps de l'enfant (en Isère et en Haute Garonne) et la cohorte PELAGIE déjà mentionnée. Le système national de surveillance du saturnisme existe depuis 1995. Les plombémies supérieures à 100 µg/L sont obligatoirement déclarées depuis 2004. Concernant le chlordécone, la cohorte Timoun a été installée en Guadeloupe en 2004. L'InVS avait enquêté en 2006 sur l'exposition de la population générale à 42 biomarqueurs dans l'Étude nationale nutrition santé. Ces travaux ont été suivis par la mise en place d'un programme de biosurveillance dans le cadre du deuxième plan national santé environnement, avec deux volets :

Premièrement, l'étude ELFE (Étude longitudinale française depuis l'enfance) prévoit de suivre 18 000 enfants jusqu'à l'âge de 20 ans. Les premiers résultats ont été présentés, il y a 15 jours, au Congrès de la Société Française de Pédiatrie. Ils montrent une baisse de la présence de plomb, de dioxines et de bisphénol A chez les

mères qui ont accouché en 2011. Cette cohorte permettra aussi de fournir des données sur le développement psychomoteur des enfants dans les années qui viennent.

Deuxièmement, l'enquête transversale ESTEBAN (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) porte sur 4 000 adultes et 1 000 enfants. Il est prévu qu'elle se répète tous les 7 ans.

Concernant les perturbateurs endocriniens, des chercheurs ont décrit récemment dans *European Urology* un lien entre l'exposition des parents à certains polluants et la survenue d'hypospadias chez l'enfant en région Midi-Pyrénées. L'InVS a mis en place un programme de surveillance de la fonction reproductive.

Dans un cadre plus clinique, la cohorte ELENA (Étude Longitudinale chez l'Enfant avec Autisme) prévoit d'inclure plus de 900 participants sur 10 ans. Elle permettra de suivre l'évolution de la maladie.

En parallèle de ces études épidémiologiques, un certain nombre d'actions sont menées en termes de prévention primaire. Concernant le plomb, le saturnisme est une préoccupation ancienne de la DGS, et le seuil de déclaration obligatoire vient d'être abaissé. Concernant le mercure en Guyane, il est envisagé d'étendre le dépistage auprès des femmes enceintes et des jeunes enfants dans les zones à risque. Concernant le bisphénol A, les contenants sont interdits depuis 2012 ; les jouets et les amusettes devaient être encadrés par la nouvelle loi. Il convient évidemment de citer la lutte contre l'exposition in utero à l'alcool, qui est la première cause de retard mental en France, et la lutte contre le tabagisme.

Les nouveaux carnets de santé et de maternité contiendront un avertissement sur les perturbateurs endocriniens. Les professionnels de santé seront sensibilisés aux problématiques liées à la santé et à l'environnement. Dès 2005, la Haute autorité de santé (HAS) avait émis des recommandations sur le dépistage individuel, chez l'enfant de moins de 7 ans. Elles portaient déjà sur le dépistage du TDAH et sur celui de l'autisme en utilisant le CHAT (Check list For Autism in Toddlers). Ces mesures ont certainement conduit à une sensibilisation des médecins généralistes, des pédiatres et des psychiatres. Des recommandations sur l'autisme et sur les déficits de l'attention avec ou sans hyperactivité ont été publiées en 2014. Début 2015, la HAS a adopté une lettre de cadrage sur les projets personnalisés des adultes atteints d'autisme.

Le Ministère de la Santé doit fonder ses décisions sur l'analyse de données. La DGS s'appuie sur différents partenaires tels que le CORESA (Comité pour la Recherche en Santé), les agences de sécurité sanitaire et les 3 grandes alliances de santé. Les collaborations avec le Ministère de la Recherche et le groupe santé-environnement sont aussi importantes. Le président de l'AVIESAN s'est vu confier la tâche de formuler des propositions pour coordonner et harmoniser la recherche en santé. Le PNRST (Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail) et le PNRPE (Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens) méritent aussi d'être cités. D'autres dispositifs de recherche sont moins connus. Depuis 2011, 5 programmes sur l'autisme ont été soutenus pour un montant de 2 millions d'euros dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique ou du programme de recherche sur la performance des systèmes de soins. Trois autres projets portant sur ce trouble ont été sélectionnés par l'INSERM et la CNSA en 2014.

En conclusion, la DGS s'intéresse aux maladies neurodéveloppementales. Le gouvernement est attentif aux interactions entre la santé et l'environnement pour ces pathologies multifactorielles. Des avancées sont certainement à attendre des programmes de surveillance et des dispositifs d'accompagnement des familles.

M. CICOLELLA remercie Mme le Pr KREMP pour son intervention. De nombreux points mériteraient d'être discutés, spécialement l'absence de budget concernant le PNRPE. Les données présentées durant la matinée sont indiscutables. Le PNSE devrait s'adapter à cette réalité en se voyant doter de moyens. Le plan cancer bénéficie de 1,4 milliard d'euros en 4 ans. Tous les plans de santé devraient disposer de financements comparables.

Bertrand JACQUES, Président de la Fondation Autisme

M. JACQUES salue la qualité exceptionnelle de cette journée. Au nom de la Fondation Autisme, il souhaite rassembler dans une même cohérence les informations communiquées durant ce colloque.

Les avis des scientifiques sont encore partagés, mais les données s'accumulent pour mettre en évidence une épidémie voire une pandémie. La situation n'est pas sans rappeler le débat sur le réchauffement climatique. Il était contesté il y a 10 ans. Il est devenu une réalité communément admise. Les chercheurs assistent donc aujourd'hui à une explosion relativement indéniable des pathologies neurodéveloppementales.

En matière d'autisme, et selon le CDC américain, avec des chiffres repris par la HAS en France, le taux de prévalence a été multiplié par plus de 6 en 30 ans. Cette évolution ne peut s'expliquer que par des facteurs environnementaux.

Quelle peut être la cause d'une telle explosion? Parce qu'il ne durait qu'une journée, ce colloque s'est concentré sur la toxicologie avec les perturbateurs endocriniens et les métaux toxiques. Mais la toxicologie doit être replacée dans un ensemble plus vaste comprenant aussi l'immunologie et l'infectiologie. Ces 3 approches se complètent et permettent de dégager une cohérence qui donne enfin prise sur l'explosion des pathologies neurodéveloppementales.

Pour souligner son importance, M. JACQUES répète par deux fois la phrase suivante : « *L'explosion actuelle des troubles neurodéveloppementaux est causée par des facteurs environnementaux qui, le plus souvent, viennent révéler une susceptibilité génétique.* »

La mauvaise nouvelle est que les pathologies dont il est question sont essentiellement créées par l'homme. La bonne nouvelle est que l'Humanité dispose d'un levier, en agissant sur l'environnement, d'agir de manière curative - mais aussi préventive.

Jean-Louis ROUMEGAS, Député de l'Hérault, co-président du Groupe Santé-Environnement à l'Assemblée nationale

M. le Député ROUMEGAS rappelle qu'il indiquait, en début de journée, que l'enjeu de ce colloque était de construire « la bonne vision ». Sans la bonne théorie, il n'est pas possible d'agir, que ce soit au niveau scientifique ou politique. Ces débats ont mis en exergue les réalités suivantes :

- **une explosion de l'épidémie des maladies neurodéveloppementales**
Tous les acteurs de terrain confirment ce phénomène. D'autres colloques avaient pareillement confirmé le développement des cancers et des maladies du métabolisme.
- **des maladies aux causes environnementales**
Les endocrinologues l'ont clairement démontré. L'importance des causes environnementales dans le développement des maladies neurodéveloppementales, mais aussi de beaucoup d'affections chroniques, est encore sous-estimée.
- **le coût social de ces pathologies**
Le coût budgétaire n'est pas seulement en cause. M. SLAMA chiffrait à 147 milliards d'euros le coût des perturbateurs endocriniens en Europe. Le coût social est aussi important, comme en témoigne la difficulté de la prise en charge scolaire. Il convient de renforcer l'action politique en matière de santé-environnement. M. le Député ROUMEGAS remercie la DGS d'avoir rappelé les actions qui sont déjà entreprises. Cependant, ces moyens sont insuffisants. Il convient d'agir au niveau européen. Le retard pris sur la stratégie concernant les

perturbateurs endocriniens est considérable. La biosurveillance et la veille environnementales doivent être développées.

La santé environnementale ne relève pas que du Ministère de la Santé. Elle consiste dans la prévention et implique aussi les Ministères du Logement, des Transports et de l'Économie. Il ne suffit pas d'agir substance par substance, maladie par maladie. Seule une politique de prévention, qui ne sera pas secondaire mais globale, permettra de faire reculer les épidémies et de réduire le déficit de la Sécurité sociale. Comme l'indiquait le Président de la République lors de la Conférence environnementale, il convient d'entrer dans une société de la prévention du risque chimique, comme l'hygiène bactériologique a été mise en œuvre par le passé. Des intérêts puissants s'opposent à cette démarche. Des contradictions économiques freinent cette volonté. Cependant, il convient d'opérer ce véritable choix de société.

Avec le soutien de :

