

EnviroDisorders



Pesticides environnementaux
et prédisposition génétique :
une voie vers les troubles du
spectre autistique

LES DOSSIERS DU CeAND

INFOS PROJET

Responsable

Julie PERROY – IGF Montpellier - CeAND

Durée du projet 3 ans

Budget total 373 000 euros

Financeur MUSE

Partenaires

Amaria BAGHDADLI - CHU Montpellier

CRA – FHU Neuroclin – CeAND

Fernando GONZALEZ-POSADA – IES

Montpellier

Laurence PAYRASTRE – INRAE Toulouse

RÉSUMÉ

PESTICIDES ENVIRONNEMENTAUX ET PRÉ- DISPOSITION GÉNÉTIQUE : UNE VOIE VERS LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Ce projet multidisciplinaire propose une approche à la fois clinique et expérimentale pour comprendre le rôle de la génétique et des contaminants environnementaux, tels que le Glyphosate, dans le développement des Troubles du Spectre Autistique (TSA).

Le projet se décline en 3 parties :

1/Une étude épidémiologique effectuée sur les patients de la cohorte ELENA mettra en évidence les déterminants environnementaux facteurs de pronostic des TSA.

2/En laboratoire nous contrôlerons l'administration de glyphosate aux souris pour mimer la condition d'exposition humaine. Des évaluations électroencéphalographiques et comportementales longitudinales chez la

souris permettront de diagnostiquer l'impact de l'exposition aux pesticides en combinaison avec des mutations génétiques prédisposant à l'apparition des traits autistiques.

3/Une solution technologique innovante de très haute sensibilité sera développée par des physiciens pour détecter le glyphosate en très petite quantité, qui permettra la mesure dans l'eau et les sols de la région.

En termes de santé publique, cette étude pourrait fournir des preuves en faveur d'une réévaluation des réglementations actuelles relatives à l'utilisation du glyphosate en Europe. Le bénéfice à long terme serait alors de diminuer l'incidence des TSA, et/ou améliorer les symptômes des enfants atteints de TSA.

INTERVIEW



Julie PERROY

Responsable de l'équipe Physiopathologie de la transmission synaptique - IGF Montpellier

©Muriel Asari

POUR QUELLE RAISON AVEZ-VOUS DÉCIDÉ D'ÉTUDIER CETTE QUESTION DANS L'AUTISME ?

De nouvelles études épidémiologiques suggèrent que l'exposition aux pesticides s'associe à des trajectoires neurodéveloppementales atypiques. L'omniprésence de l'herbicide glyphosate dans les aliments et l'eau représenterait un problème majeur de santé publique et sa toxicité chez les mammifères fait l'objet de nombreuses controverses.

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude pluridisciplinaire portant sur l'impact de l'exposition au glyphosate sur les TSA combinant à la fois recherche clinique et fondamentale.

POUVEZ-VOUS NOUS EXPLIQUER QUELLES SONT LES GRANDES ÉTAPES ?

Ce projet repose sur la collaboration de 4 laboratoires de recherche.

Notre consortium : 1) fournira de nouvelles connaissances reliant l'utilisation géographique des contaminants environnementaux et les phénotypes et trajectoires cliniques des TSA (CHU Montpellier, CRA) ; 2) utilisera un modèle de souris préclinique pour comprendre les effets du glyphosate sur la modification du microbiote intestinal (INRAE Toulouse) et des fonctions cérébrales (IGF, Montpellier) ; 3) fera progresser le développement d'une nouvelle modalité d'analyse pour détecter et doser le glyphosate (et d'autres contaminants potentiels) dans des échantillons environnementaux et

biologiques (IES Montpellier).

VOTRE APPARTENANCE AU CeAND A-T-IL FAVORISÉ LA CONSTRUCTION DE CE PROJET ? DE QUELLE MANIÈRE CETTE ÉTUDE S'INSCRIT DANS UNE DÉMARCHE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ?

Notre appartenance au CeAND a été un élément décisif dans la construction du projet. Les discussions engagées entre les équipes du CRA et de l'IGF ont permis de mieux comprendre les interrogations émanant des recherches cliniques épidémiologiques et l'intérêt des modèles animaux pour répondre à ces questions par une approche invasive de l'étude des mécanismes pathologiques.

EN QUOI CONSISTE L'ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ? QUELS PATIENTS SONT CONCERNÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Les adresses résidentielles des patients suivis dans le cadre de la cohorte [ELENA](#) - Etude Longitudinale chez l'Enfant avec Autisme - (adresses des mères pendant la grossesse, puis des enfants après la naissance) vont nous permettre d'identifier les parcelles agricoles se trouvant dans un rayon de 1 km.

Nous recueillerons par ailleurs des informations sur le type de cultures pour lesquelles le glyphosate est autorisé.

L'ensemble de ces données (superficie des cultures traitées au glyphosate) nous permettra d'estimer la correspondance spatio-temporelle de présence de glyphosate aux périodes de vie pré et post-natales des sujets atteints de TSA.

POUVEZ-VOUS NOUS EXPLIQUER QUEL EST L'APPORT DU MODÈLE ANIMAL POUR CE PROJET ?

Le modèle de souris permettra de fournir des données encore indisponibles sur les effets du glyphosate sur la modification du microbiote intestinal et les fonctions cérébrales, plus difficiles à étudier chez des enfants avec TSA. Cette étude ouvrira la voie à de nouvelles recherches sur les mécanismes moléculaires et cellulaires des TSA.

QUELLES SONT LES RETOMBÉES ATTENDUES ?

Comprendre le lien entre l'exposition au glyphosate et la gravité des TSA permettra d'argumenter en faveur de la réévaluation des réglementations environnementales actuelles de l'UE. Le développement de biocapteurs de glyphosate représente une solution technologique innovante pour un contrôle rapide des niveaux de glyphosate, conformément à la réglementation en vigueur.

PENSEZ-VOUS QU'IL SERAIT POSSIBLE D'ÉTENDRE CETTE RECHERCHE SUR D'AUTRES TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT (TND) ?

Cette recherche pourrait être étendue à d'autres TND. Le développement de modèles animaux pertinents mais aussi de protocoles expérimentaux transférables à la clinique représentent la pierre angulaire de ce type de recherche.

DE QUELLE MANIÈRE PRÉVOYEZ-VOUS DE VALORISER LES RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE ?

Les travaux réalisés dans ce projet feront l'objet de communications dans des congrès internationaux et de publications dans des journaux scientifiques. L'IES travaille en étroite collaboration avec SiKEMIA, une startup de l'université de Montpellier, pour combiner le développement d'agents de couplage innovants avec la fonctionnalisation de surfaces par voie chimique.

Ce projet devrait aboutir à la construction d'un biocapteur de glyphosate qui permettra de contrôler rapidement les concentrations de glyphosate dans l'environnement et dans des échantillons biologiques de patients ; ce qui pourrait faire l'objet d'un brevet.

QUELS SONT LES IMPACTS POUR LA SANTÉ PUBLIQUE ? ET AU NIVEAU ÉCONOMIQUE ?

La caractérisation des effets du glyphosate dans les TSA, par des recherches fondamentales et cliniques, ouvrira des pistes thérapeutiques pour les patients atteints de TSA.

La détection fine des niveaux de glyphosate permettra un contrôle et une protection de l'environnement, ce qui pourrait à terme réduire l'incidence des TSA dans nos sociétés et alléger le fardeau économique des TSA.

PENSEZ-VOUS QUE CE PROJET ABOUTIRA SUR D'AUTRES THÉMATIQUES DE RECHERCHE, DE NOUVEAUX PARTENARIATS ?

Pour concevoir ce projet, les 2 équipes du CeAND ont justement invité des équipes extérieures à consolider le consortium par l'apport de leurs compétences complémentaires. A noter en particulier l'implication de l'IES qui considère cette collaboration avec médecins et biologistes comme un atout majeur permettant d'exploiter leurs développements physico-chimiques.



©Freepik

De plus, le développement du biocapteur de glyphosate par l'IES est un point fort de notre projet puisqu'il permettra la mise en application du contrôle et de la protection environnementale pour la santé. D'autres collaborations enrichissantes seront sans aucun doute mises en place de façon similaire. Lors de la cérémonie d'inauguration du CeAND, nous avons déjà discuté de l'attrait de ce type de recherche et de son intérêt pour les Troubles du Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH).

S'informer sur les pesticides, le glyphosate et le risque d'autisme

L'équipe de recherche du CRA-LR publie une revue systématique à propos de l'influence de certains pesticides sur le risque d'autisme chez l'enfant.

ONGONO Jeanne Sandrine, BÉRANGER Remi, BAGHDADLI Amaria, et al. [Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? A systematic review](#) Environmental Research, 2020, p. 109646.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109646>

- [Résumé en français](#)
- [Présentation vidéo de l'étude par le Dr Remi BERANGER enseignant chercheur au CHU de Rennes participant à cette étude](#)

Une étude cas-témoins basée sur une population californienne examine les associations entre l'exposition précoce aux pesticides ambiants et les troubles du spectre de l'autisme.

VON EHRENSTEIN, Ondine S., LING, Chenxiao, CUI, Xin, et al. [Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study.](#) Bmj, 2019, vol. 364.

<https://doi.org/10.1136/bmj.l4032>

Une étude suggère que l'exposition maternelle au glyphosate provoque des comportements de type autistique chez la progéniture en augmentant l'expression de l'époxyde hydrolase soluble.

PU, Yaoyu, YANG, Jun, CHANG, Lijia, et al. [Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase.](#) Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020, vol. 117, no 21, p. 11753-11759.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1922287117>

« **L'épidémiologie changeante des Troubles du Spectre Autistique** » : cette revue de littérature met en évidence les recherches les plus pertinentes sur les interactions gène/environnement.

LYALL, Kristen, CROEN, Lisa, DANIELS, Julie, et al. [The changing epidemiology of autism spectrum disorders](#). Annual review of public health, 2017, vol. 38, p. 81-102.

<https://doi.org/10.1146/annurev-publ-health-031816-044318>



©Wu Zefe

En 2013, pour répondre à la demande de la Direction Générale de la Santé concernant les effets des pesticides sur la santé, l'INSERM présente les travaux du groupe d'experts.

[Pesticides : effets sur la santé, expertise collective.](#) INSERM, 2013

Dans le cadre de ses missions, l'Agence française de sécurité sanitaire (Anses) mène un ensemble de travaux relatifs à la surveillance du glyphosate.

[Glyphosate : Tour d'horizon et travaux de l'Anses,](#) ANSES, 22 juin 2020



©CeAND 2020

www.ceand.chu-montpellier.fr