



25 novembre 2008

Problématique

Les perturbations du développement humain programmé par la pollution chimique constituent un domaine crucial pour les domaines de la recherche et de la prévention, ceci pour 5 raisons :

- 1- Le développement fœtal est constitué de périodes critiques. Les environnements chimique, physique et biologique peuvent influencer ce développement, souvent de façon dramatique, leurs effets étant fonction du temps d'exposition.
- 2- Le développement foetal est fait de changements permanents ayant des effets à long terme.
- 3- Lorsque les mécanismes maternels, foetaux et placentaires doivent s'adapter à des perturbations de l'environnement du fœtus, cette compensation peut également engendrer des effets secondaires (effets essentiellement négatifs)
- 4- L'exposition post-natale continue et les mécanismes de compensation qui lui sont associés, peuvent avoir des effets délétères plus tardifs.
- 5- Les effets de l'environnement sur le fœtus sont souvent différents de ceux observés chez l'adulte ou même chez le nourrisson, de plus ces effets peuvent varier entre les fœtus de sexe féminin et de sexe masculin.

Au vu de ces cinq constats, un certain nombre de recommandations peuvent être formulées :

Les recherches sur l'étiologie des maladies humaines nécessitent de prendre en compte le développement précoce et de caractériser de façon appropriée les facteurs qui déterminent les fonctions des organes et les risques d'affections ultérieurs. De telles associations peuvent être mises en évidence de façon plus nette dans des études prospectives à long terme. Dans ce but, des cohortes de femmes souhaitant être enceintes, de femmes enceintes, ou de naissances pourraient être utilisées.

Des approches interdisciplinaires, l'utilisation de données sur l'animal, une meilleure connaissance des biomarqueurs ainsi que la prise en compte de l'hypersensibilité individuelle permettraient de mieux comprendre l'étiologie des maladies humaines. Ainsi, il est nécessaire d'améliorer la communication entre les disciplines scientifiques impliquées dans ces problématiques, mais aussi entre les scientifiques et les instances opérationnelles politiques.

L'évaluation de l'exposition à un environnement chimique pourrait se faire sur une période du développement précoce. Les données d'exposition déjà collectées en routine pourraient être utilisées, lorsque cela est possible, dans les études épidémiologiques. De plus, le sang du cordon ombilical, les tissus du cordon, le lait maternel et d'autres échantillons biologiques pourraient être collectés pour évaluer les biomarqueurs de l'exposition et pour déterminer les modifications de l'expression des gènes.

Les êtres humains étant exposés à de nombreuses substances chimiques au cours de leur développement et de leur vie, les maladies pourraient résulter d'expositions multiples. D'autres facteurs, comme la nutrition, des styles de vie spécifiques et l'environnement sociétal, doivent également être pris en compte pour expliquer des effets additionnels ou concomitants. La recherche devrait aussi s'intéresser à la variation génétique et aux interactions gènes-environnement pour expliquer la nature causale des expositions environnementales dans le respect des états de santé.



25 novembre 2008

Le facteur de risque constitué par les environnements chimiques nécessite de prendre en compte la vulnérabilité du développement précoce et les implications à long terme d'une programmation altérée sur des systèmes d'organes variés. Si pour mettre en évidence la toxicité des composés chimiques sur la reproduction, le développement neuronal et le système immunitaire des protocoles de test existent, ils ne sont pas utilisés fréquemment et les effets potentiels de ces toxicités ne sont donc pas pris en considération dans les décisions sur les niveaux de sécurité des expositions environnementales.

Les preuves mises en évidence dans de nombreux travaux de recherche suggèrent que les efforts de prévention contre les expositions toxiques aux substances chimiques de l'environnement devraient se focaliser sur la protection de l'embryon, du fœtus et des jeunes enfants qui représentent des populations très vulnérables. Etant donné l'omniprésence de composés chimiques dans l'environnement, les efforts doivent être renouvelés pour prévenir les dommages. Lorsqu'un retard dans la prise de décision peut entraîner la propagation des expositions toxiques et de leurs conséquences nuisibles à long terme, la prévention devrait être mise en place même en l'absence de preuves définitives de causalité. Les procédures actuelles devraient donc être modifiées afin de s'adapter à la protection des étapes de la vie les plus fragiles *via* une meilleure utilisation du principe de précaution.

Dans ce contexte, nous jugeons utile d'organiser une conférence sur « Environnement chimique, reproduction et développement » regroupant chercheurs et décideurs européens et internationaux. Cette manifestation permettra de faire le point sur l'état des connaissances et de la recherche dans ce domaine, sur la réglementation actuelle et d'organiser un débat sur cette thématique.

Articles de référence:

- **Grandjean P. & Weihe P.** (2008) – Developmental origins of environmentally induced disease and dysfunction, Introduction of the International Conference on Foetal Programming and Developmental Toxicity (Torshavn, Faroe Island, May 2007) – in Journal Compilation of Nordic Pharmacological Society, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **102**, 72.
- **Grandjean P. et al.** (2007) – The Faroe statement: Human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment - in Journal Compilation of Nordic Pharmacological Society, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **102**, 74-75.



25 novembre 2008

Position Paper

Developmental programming is a crucial issue to consider in research and prevention, for five reasons:

1. There are critical periods of foetal development. Effects of chemical, physical and biological influences will differ, often dramatically, depending on the timing of exposure.
2. Foetal programming produces long-term and typically permanent changes.
3. While maternal, foetal and placental mechanisms compensate for disturbances in the foetal environment, compensation may also produce secondary (typically negative) effects.
4. Continued postnatal exposure and compensation may have further deleterious effects.
5. Effects of the environment on the foetus are often different from those on adults or even infants, and the effects may differ between males and females.

Recommendations

Studies on the aetiology of human disease need to incorporate early development and characterise appropriately the factors that determine organ functions and subsequent disease risks. Such associations can best be examined in long-term prospective studies, and existing and planned pregnancy or birth cohorts should be utilized for the purpose.

The aetiology of human disease can be better understood through cross disciplinary approaches, translation of animal data, better exposure biomarkers and understanding individual susceptibility. Improved communication needs to be stimulated among the scientific disciplines involved and between scientists and policy-makers.

Environmental chemical exposure assessment should emphasize the time period of early development. Exposure data already routinely collected should be applied, when feasible, in epidemiological studies. In addition, cord blood, cord tissue, human milk and other biological samples should be collected for assessment of exposure biomarkers and for determination of gene expression changes.

Because human beings are exposed to numerous chemicals during development and throughout life, mixed exposures need to be considered in a life-course approach to disease. Other factors, such as nutrition, other lifestyle factors and societal environment, need to be considered for additive or interactive effects. This research should also capitalise on the ability of genetic variation and gene-environment interaction to explore the causal nature of environment exposures with respect to health outcomes.



25 novembre 2008

Risk assessment of environment chemicals need to take into account the susceptibility of early development and the long-term implications of adverse programming in a variety of organ systems. Although test protocols exist to assess reproductive toxicity, neurodevelopment toxicity and immune toxicity, such tests are not routinely used, and the potential for such tests are not routinely used, and the potential for such effects is, therefore, not necessarily exposures.

This conference should allow to associate researchers and European and International decision-makers to review the state of the knowledge and research in this domain, on the current rule and to organize a debate on this theme.

References:

- **Grandjean P. & Weihe P.** (2008) – Developmental origins of environmentally induced disease and dysfunction, Introduction of the International Conference on Foetal Programming and Developmental Toxicity (Torshavn, Faroe Island, May 2007) – in Journal Compilation of Nordic Pharmacological Society, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **102**, 72.
- **Grandjean P. et al.** (2007) – The Faroe statement: Human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment - in Journal Compilation of Nordic Pharmacological Society, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **102**, 74-75.