

TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX : QUELS LIENS AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?

Myriam Bickle-Graz, Céline J. Fischer Fumeaux



Myriam Bickle-Graz
Céline J. Fischer Fumeaux

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2025.4.5>

Résumé

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation du nombre d'articles dans la littérature grise et scientifique sur le sujet de l'exposition aux perturbateurs endocriniens d'une part, et sur l'incidence des troubles du neurodéveloppement (TND) d'autre part, avec la question du lien entre les deux phénomènes. Parmi les explications possibles de l'augmentation de la prévalence de certains TND, l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) en période périnatale fait l'objet de recherches pré-cliniques et cliniques, dont certaines amènent des éléments qui suggèrent un lien de causalité entre exposition périnatale aux PE et certains TND. Le principe de précaution doit nous amener à informer et conseiller nos patients sur les moyens de limiter l'exposition à certains PE.

Hausse des troubles neurodéveloppementaux dans la population pédiatrique ?

Les cabinets de pédiatrie et les consultations spécialisées rapportent depuis plusieurs années une explosion de demandes d'évaluation pour des enfants présentant des troubles du comportement ou du développement. Cette observation rejoint des témoignages similaires en milieu scolaire, l'augmentation des demandes de soutien par les services sociaux, ou encore la hausse, en Suisse, des prescriptions de substances psychotropes et notamment psychostimulantes⁽¹⁾. Plusieurs études dans différents pays rapportent une augmentation importante de la prévalence de certains troubles neurodéveloppementaux (TND), en particulier les troubles du spectre de l'autisme (TSA), dont la prévalence est passée de 1/10 000 à 1/100 environ^(2, 3-7). En ce qui concerne le trouble de l'hyperactivité avec ou sans déficit d'attention (TDAH), les données sont moins claires^(6, 8, 9), alors que la prévalence des troubles du développement intellectuel ou des troubles des apprentissages (les « dys ») semble rester stable.

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer ces constats :

D'une part, à prévalence comparable, les diagnostics pourraient avoir augmenté, principalement en lien avec :

- L'évolution des classifications, définitions et critères : le diagnostic TND repose en effet le plus souvent, depuis 2013, sur les critères cliniques décrits dans la 5^e édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » (DSM-5), qui présentent certaines modifications par rapport à la version précédente (DSM-IV)^(10, 14). Ainsi, les patient-e-s qui auparavant avaient un diagnostic d'autisme, de syndrome d'Asperger, de trouble envahissant du développement ou de trouble désintégratif de l'enfance, sont regroupés actuellement sous le même diagnostic de « trouble du spectre de l'autisme » ou TSA, avec ou sans retard de langage, et avec ou sans retard de développement.
- Un meilleur dépistage de ces troubles, en lien avec l'amélioration de la formation des professionnel-le-s et l'utilisation d'outils de dépistage standardisés et performants, tel que le questionnaire M-CHAT, « Modified Checklist for Autism in Toddlers »⁽¹¹⁾, ainsi qu'une sensibilisation accrue des médias, du public, et des familles.

Toutefois, l'élargissement des critères diagnostiques et l'amélioration de leur identification ne suffisent pas à expliquer l'ampleur de l'augmentation des TND et diverses expositions courantes ont été mises en cause. On peut mentionner par exemple le rôle de l'exposition aux écrans, non confirmé, mais qui semble avoir surtout un impact sur le développement du langage⁽¹²⁾, ou les situations fréquentes de stress liées à la migration⁽¹³⁾.

Dans cet article, nous aborderons plus particulièrement les questions liées à l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE), dont le rôle potentiellement délétère pour le neurodéveloppement est soutenu par un nombre croissant de données⁽¹⁴⁾.

Correspondance :

Myriam.Bickle-Graz@chuv.ch

Perturbateurs endocriniens, perturbateurs développementaux ?

Définitions et exemples

Les PE sont définis par l'OMS comme « substances ou un mélange exogènes altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau de (sous)-populations entières (OMS 2002) » – définition retenue au niveau de la confédération suisse⁽¹⁵⁾.

Les composés regroupés sous l'appellation de PE « avérés ou suspectés » représentent un ensemble de > 900 substances chimiques de différentes classes, parmi lesquelles on trouve notamment :

- Certains **pesticides** (organochlorés, fongicides, herbicides)
- Des **substances per- et poly-fluoroalkylées** (PFAS), utilisées dans le fart des skis, les revêtements textiles, les imperméabilisants, les ustensiles de cuisine, etc. Ces molécules, surnommées « polluants éternels », sont omniprésents dans l'environnement.
- Des **plastifiants, tels que le bisphénol A ou les phtalates**, également ubiquitaires, utilisés dans les jouets, les dispositifs médicaux, les emballages alimentaires, la vaisselle à usage unique, et de manière importante, les pneus. A l'échelle mondiale, de plus de 430 millions de tonnes par an actuellement, la production atteindrait 700 millions de tonnes en 2040 si rien n'est fait. Sur notre planète, on achète chaque minute 1 million de bouteilles en plastique. Plus localement, 100 tonnes de plastique arrivent dans le lac Léman chaque année.
- Des **retardateurs de flamme** (PBDE)
- Des additifs, stabilisants ou conservateurs, utilisés dans certains cosmétiques et/ou les produits d'entretien, comme **les parabènes, ou le triclosan**
- Des **polluants de combustion : dioxines, furanes** (issus d'incinérateurs, d'activités métallurgiques/sidérurgiques et de l'écobuage)

Impact pour la santé humaine et globale

Certaines de ces molécules sont soupçonnées depuis les années 60 déjà de jouer un rôle dans la santé des êtres vivants, humains ou animaux. Rachel Carson avait alors démontré l'impact du pesticide DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane) sur la survie des insectes, ainsi que sur la composition des coquilles des œufs des aigles, qui avait entraîné une décimation de ces deux populations⁽¹⁶⁾. Depuis, la recherche consacrée à l'impact des PE sur la santé humaine, mais également sur la santé planétaire, a explosé, avec > 2000 publications ces cinq dernières années.

L'exposition aux PE est désormais suspectée d'avoir un impact sur les fonctions endocriniennes, immunologiques et développementales des êtres vivants,

oiseaux, poissons⁽¹⁷⁾ ou mammifères – ce qui en fait probablement un problème de santé globale (One health⁽¹⁸⁾). Ce dernier sujet fait l'objet d'inquiétudes majeures au sein de la communauté scientifique et de la population générale, surtout face à la prise de conscience du caractère « éternel » de certains de ces polluants, retrouvés partout sur la planète, du fond des océans aux sommets des montagnes.

Les « 1000 premiers jours » : une fenêtre critique

Durant la période dite des « 1000 premiers jours », qui s'étend de la conception à l'âge de 2 ans, l'impact de ces PE est particulièrement critique et entre dans le champ d'études du « DOHaD » (« Developmental Origins of Health and Disease ») – conceptualisé à la fin du 20^e siècle par David Barker. Cette période précoce est marquée par le développement et la maturation rapide des systèmes immunitaire, endocrinien et reproductif qui sont ainsi particulièrement vulnérables aux effets de facteurs environnementaux tels que les PE. La maturation cérébrale du fœtus et du jeune enfant est sous le contrôle de ces différents systèmes, ce qui explique l'effet potentiellement « neuro-délétère » des PE.

Association versus causalité : les critères de Hill

Néanmoins, il existe des limites dans l'établissement d'un lien causal entre l'exposition précoce à une ou des substances et l'apparition de troubles ou de maladies à plus long terme. Le Dr Bradford Hill, qui a démontré le lien entre exposition au tabac et cancer du poumon, a établi, en 1965, neuf critères de causalité; ils ont été adaptés en 2014⁽¹⁹⁾, pour tenir compte de l'évolution des connaissances, des techniques d'analyse moléculaire et des méthodologies statistiques. En suivant ce cadre d'analyse, la plausibilité d'une causalité entre exposition précoce aux PE et TND peut être évaluée en suivant les critères décrits dans le *tableau 1*.

Perturbateurs endocriniens et neurodéveloppement : que dit la science ?

Récemment, un nombre croissant de publications ont examiné l'effet potentiellement neuro-délétère des plus de 900 molécules suspectes d'être PE dans le cadre de recherches précliniques, cliniques et épidémiologiques dans différents contextes.

Plusieurs revues systématiques de littérature^(14,20,21) ont évalué l'association entre exposition périnatale aux PE, surtout les phtalates, et le développement de l'enfant évalué au moyen de tests standardisés. La plupart des études prospectives observent une association entre niveau d'exposition périnatale aux PE et neurodéveloppement évalué au moyen de tests ou questionnaires standardisés, affectant notamment les domaines du langage, de la cognition, du comportement social, de la motricité, ceci jusqu'à l'âge de sept ans en tout cas. Les données issues de ces études prospectives amènent des éléments de réponse mais ne constituent pas une preuve de causalité.

Sur l'exploration de la causalité, on peut relever notamment les données issues de la cohorte Selma

1. Force de l'association entre exposition aux PE et les troubles du neurodéveloppement, varie en fonction des molécules, du moment des dosages, des mélanges de substances, et du délai entre exposition et effet.
2. Réplicabilité et cohérence avec différents contextes, populations ou substances, bien retrouvée dans ce cadre avec des études provenant de pays différents, avec des méthodologies différentes
3. Spécificité, dans le sens où une cause est liée à un effet, également sur le plan moléculaire. Dans le cadre des PE, une molécule incriminée peut avoir des effets différents en fonction de la temporalité, du mode d'exposition, de l'organe cible
4. Temporalité, la cause précède l'effet, ceci inclut l'exposition des générations précédentes avec un impact médié par des modifications épigénétiques.
5. Gradient dose-réponse, qui peut être difficile à évaluer du fait d'expositions à des mélanges de composés, à des effets dose-réponse non linéaires
6. Plausibilité biologique, plusieurs mécanismes et sites d'action sont possibles
7. La cohérence de l'association entre PE et effets, basée sur l'intégration des savoirs disponibles, notamment utile dans le cadre d'expositions multiples
8. Preuve expérimentale, comparaison en laboratoire et épidémiologie
9. Analogie entre l'effet analysé et l'effet mesuré avec des molécules similaires

Tableau 1. Exposition aux PE, troubles du TDN et critères de Hill.

(Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child, Asthma and Allergy)⁽²²⁾. Il s'agit d'une cohorte suédoise incluant plus de 1800 femmes recrutées à la 10^e semaine de gestation, chez qui les concentrations urinaires de plusieurs molécules suspectes ont été mesurées (différents phtalates, différents PFAS, parabène, triclosan). Les auteur-e-s ont étudié l'effet du « cocktail » de ces molécules sur des organelles de cellules neurales, et dans un modèle animal. Pour finir, les enfants de ces femmes ont été suivis jusqu'à l'âge de sept ans, avec des données recueillies dans différents systèmes (développement, fonctions pulmonaires, croissance). Dans ce travail remarquable qui répond ainsi à plusieurs des critères de Hill, l'exposition aux PE durant la grossesse avait un impact dans plusieurs domaines. A l'âge de 2.5 ans, l'exposition aux phtalates augmentait de 25 à 40% le risque de retard de langage (nombre de mots < 50)⁽²³⁾. A l'âge de sept ans, les troubles du comportement ont été évalués au moyen du questionnaire « Points forts – Points faibles », et l'exposition aux phtalates était associée à plus de troubles du comportement chez les filles⁽²⁴⁾. A l'âge de sept ans également, les taux de bisphénol étaient négativement associés aux résultats des différentes échelles du test cognitif de Wechsler. Sur le plan de la croissance les auteur-e-s ont montré un effet de faible amplitude chez les filles, avec une diminution de l'IMC et du taux de surpoids, mais pas d'effet chez les garçons.

Une autre cohorte (MARBLES)⁽²⁵⁾ a inclus spécifiquement des enfants plus à risque de développer un TSA en présence de cas dans la fratrie. Dans cette population à haut risque, pour des raisons génétiques mais aussi possiblement environnementales, les taux

de PE avaient été mesurés durant la grossesse et les enfants évalués à l'âge de trois ans au moyen de tests standardisés pour le diagnostic de TSA (ADOS). Les auteur-e-s ont montré une association entre certains mélanges de PE et un test ADOS pathologique.

Ainsi, l'exposition aux PE périnatale, voire péri-conceptionnelle, et dans les premiers mois de vie est vraisemblablement un des facteurs impactant le neurodéveloppement de l'enfant, en conjonction avec d'autres facteurs de vulnérabilité comme certains variants génétiques et épigénétiques, l'exposition au stress périnatal, ou des facteurs liés à la nutrition et au microbiote, ce qui amène certains auteurs à formuler le concept de « neuro-exposome ».

Cadre réglementaire

En Suisse comme en Europe, différentes évolutions réglementaires visent depuis plusieurs années à limiter l'exposition aux PE. On peut mentionner :

- En Suisse, l'**ORRChim** (2005), qui a restreint progressivement l'usage de PE tels que les phtalates, le bisphénol A ou les retardateurs de flamme bromés.
- Dans l'**UE**, le règlement **REACH** (2007), qui impose l'enregistrement et l'évaluation des substances chimiques, et l'identification des PE comme substances préoccupantes.

Malgré leur renforcement progressif, ces mesures peuvent se heurter à différentes limites, telles que :

- Reconnaissance hétérogène et incomplète des PE selon les secteurs,

	A éviter	A privilégier
Air intérieur	Les encens, bougies parfumées, sprays « désodorisants » peuvent contenir des substances nocives (voiture, maison etc.)	Aérer les pièces quotidiennement et aspirer les surfaces régulièrement pour limiter la concentration de PE
Produits d'entretien	Peuvent contenir des PE et/ou des allergisants Eviter les produits « sans rinçage »	Savon noir, vinaigre blanc, chiffon humide, et alcool à 70° si nécessaire
Cuisine	Ne pas utiliser les contenants en plastique usés ou rayés Jeter les emballages alimentaires Ne jamais chauffer le lait/la nourriture dans du plastique	Vaisselle en verre ou céramique Casseroles en acier ou céramique
Salle de bain	Eviter les produits parfumés, les huiles essentielles (ou alors sur les vêtements)	Un savon surgras et shampoing pour toute la famille Utiliser des lingettes/lavettes sèches avec une goutte d'huile
Chambre d'enfants	Limiter le nombre d'objets et de jouets en plastique Mobilier en bois brut si possible Literie en textile naturel, sans paillettes ou motifs plastifiés Ne pas utiliser les maquillages « pour enfants »	Utiliser le bois brut, le métal, les textiles (aussi de 2 ^e main) Ponctuellement si important (ex. carnaval), maquillage adulte ou professionnel Mobilier en bois brut

Tableau 2. Recommandations suggérées.

- Approche mono-substance ignorant les effets « cocktails » potentiels des expositions multiples,
- Retard de l'évaluation scientifique face à l'arrivée constante et massive de nouvelles substances chimiques sur le marché,
- Retard des mesures réglementaires face aux données scientifiques émergentes,
- Retard dans l'application de certaines mesures, en raison de la nécessité d'identifier des alternatives sécuritaires.

Que peut-on proposer en pratique ? Quelles interventions pour diminuer l'exposition aux PE ?

Les pédiatres ont une opportunité unique d'accompagner les familles, disait Brazelton⁽²⁶⁾. Une partie des parents est déjà sensibilisée aux questions liées à l'environnement en général et aux PE en particulier, parfois au point de développer une forme d'éco-anxiété. D'autres restent insuffisamment informés. Tous peuvent bénéficier d'un dialogue avec les professionnels de la santé, afin d'être accompagnés dans une démarche de réduction des expositions potentiellement néfastes. Il est essentiel dans ce sens de proposer des mesures concrètes de prévention, simples,

accessibles et efficaces, à la fois pour limiter les expositions aux PE et atténuer le sentiment d'impuissance, de culpabilité ou d'anxiété souvent associé. Ces conseils peuvent se fonder sur un nombre croissant de données scientifiques, à adapter aux différentes situations.

Dans une revue de littérature en 2023, Yang et al.⁽²⁷⁾ ont par exemple examiné l'efficacité d'interventions visant à diminuer l'exposition de la population aux PE au travers des produits de soin (*personal care products*, hygiène, cosmétiques) et de l'alimentation. Sur 26 études, 21 rapportait des résultats positifs avec une diminution des taux sanguins ou urinaires de PE. Les interventions les plus efficaces visaient à remplacer les cosmétiques contenant des PE, et celles portant sur les contenants et emballages alimentaires. D'autre part, la littérature montre que la présence d'enfants dans la famille, les connaissances préalables au sujet des PE, et la confiance dans les institutions influencent l'attitude face aux risques liés aux PE⁽²⁸⁾.

Attitude

Ces éléments, ajoutés au fait que les patient-e-s font généralement confiance au médecin traitant^(29,30), nous amènent à la recommandation d'inclure dans nos consultations des éléments de prévention environnementale, et d'orienter nos patient-e-s vers des

sources d'information fiables (p. ex. « Moins de perturbateurs endocriniens pour mieux grandir – Ville de Lausanne ») Le dialogue avec les familles sur ces questions fait partie de la nécessaire transition de notre système médical, vers un système plus durable, axé sur la prévention des maladies, comme illustré en 2024 avec la campagne « 12 mois – 12 actions | pour la santé & l'environnement ».

Nos patient-e-s nous font confiance : à nous de les informer, de les former, et de continuer à nous informer.

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

Auteurs

Dr med. Myriam Bickle-Graz, Médecin associée, PD-MERc Département femme-mère-enfant Service de Néonatalogie Unité de Développement, Lausanne
MD, PhD, Prof. associée Céline J. Fischer Fumeaux, Médecin cheffe, Lactarium, Allaitement et Nutrition périnatale Service de Néonatalogie, Département femme-mère-enfant, Lausanne

Les auteures n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.