

De la prématurité aux maladies infantiles: L'enjeu des Perturbateurs Endocriniens

Maladies infantiles : le signal d'alarme des pédiatres

Dr Monique JESURAN PERELROIZEN

Pédiatre Endocrinologue

Présidente honoraire de l'AFPEL

Membre de la commission formation et de la commission recherche de l'AFPA

Dr Fabienne CAHN-SELLEM

Pédiatre spécialiste des troubles des apprentissages

Membre du bureau de l'AFPA



En collaboration avec le Dr Patricia RANNAUD-BARTAIRE

Les perturbateurs endocriniens : au cœur de notre spécialité

Zoé, 7 ans et 8 mois, présente une poussée mammaire isolée

- **ATCD personnels :**

- Née suite **PMA** à 36+5 SA, 2,850kg, T 46 cm, asthme, dyslexie sévère, dysorthographe, difficultés de concentrations
- IMC à +2,5 DS, 1 h de sport par semaine, 1 à 2 h d'écran par jour

- **ATCD familiaux :**

- **papa** maladie de Crohn,
- **maman** surpoids et thyroïdite de Hashimoto, endométriose, R12 ans
- Tante maternelle : cancer du sein à 41 ans
- Son **frère** de 12 ans : obésité, troubles des apprentissages

Pathologies associées à la perturbation endocrinienne environnementale

Syndrome de dysgénésie ovarienne

(Buck Louis GM et al., Pediatrics. 2008)

Puberté précoce

Baisse de la fertilité

Insuffis- ovarienne prémat

Endométriose

SOPK

Cancer du sein



Anomalies placentaires

Prématurité

Petit poids de naissance

Troubles du neurodéveloppement

(retard de langage, TSA, TDAH, baisse du QI, troubles du comportement)

Maladies thyroïdiennes

Obésité

Diabète

Maladies neurodégénératives

Allergies-Asthme

Maladies auto-immunes

MICI

Cancers

Syndrome de dysgénésie testiculaire

(Skakkebaek NE et al., Human Reprod, 2001)

Hypospadias,

Cryptorchidie,

Micropénis

Troubles de la puberté

Baisse de la fertilité

Cancer de la prostate



Résultats du classement des effets sanitaires selon le niveau du poids des preuves issu de la revue de la littérature

Niveau de preuves suffisant	Niveau de preuves plausible ⁴	Niveau de preuves insuffisant	Non documenté
<ul style="list-style-type: none"> - Endométriose - Fibrome utérin - Cryptorchidies - Hypospadias - Altération qualité du sperme - Sex ratio - Issues défavorables de grossesse - Cancer du sein - Cancer de la prostate - Troubles du comportement chez l'enfant - Troubles cognitifs chez l'enfant - Diminution des points de QI - Maladies thyroïdienne auto-immune - Asthme - Lymphomes et leucémies chez l'enfant 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du testicule - Puberté précoce - Diminution fécondité - Infertilité - Cancer endomètre - Cancer des ovaires - Troubles du spectre autistique - Troubles relationnels - Troubles émotionnels - Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Paralyse cérébrale - Obésité - Diabète de type 2 - Allergies - Troubles hématopoïétiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome des ovaires polykystiques - Cycles menstruels irréguliers - Ménopause prématurée - Cancer thyroïde - Fractures osseuses - Ostéoporose - Altération développement du squelette - Anomalies développement des dents (émail, hypominéralisation, etc.) - Hyperthyroïdie congénitale - Hypothyroïdie congénitale - Hyper et hypothyroïdie subclinique - Diabète de type 1 - Maladies cardiovasculaires - Syndrome métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance ovarienne prématurée - Maladie de Cushing - Maladie d'Addison - L'ensemble des troubles de la peau - Diabète gestationnel - Altération de la surface oculaire - Altération de la rétine

Comment apparaissent les maladies chroniques?

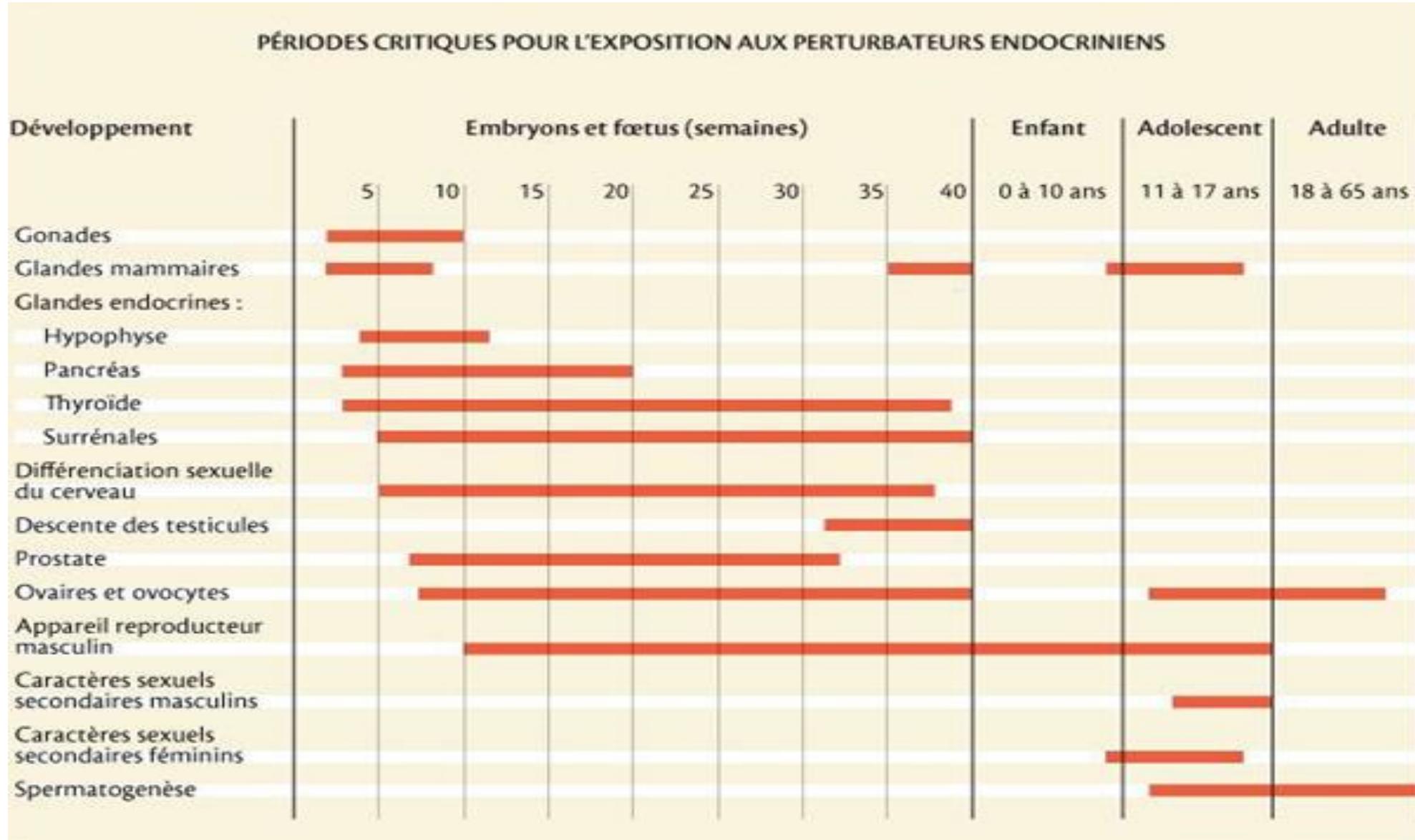
Facteurs de risques individuellement identifiables

- ❑ sédentarité, alcool- tabac
- ❑ expositions professionnelles
- ❑ milieu socio-économique
- ❑ pollution atmosphérique
- ❑ pollution de l'air intérieur
- ❑ les perturbateurs endocriniens

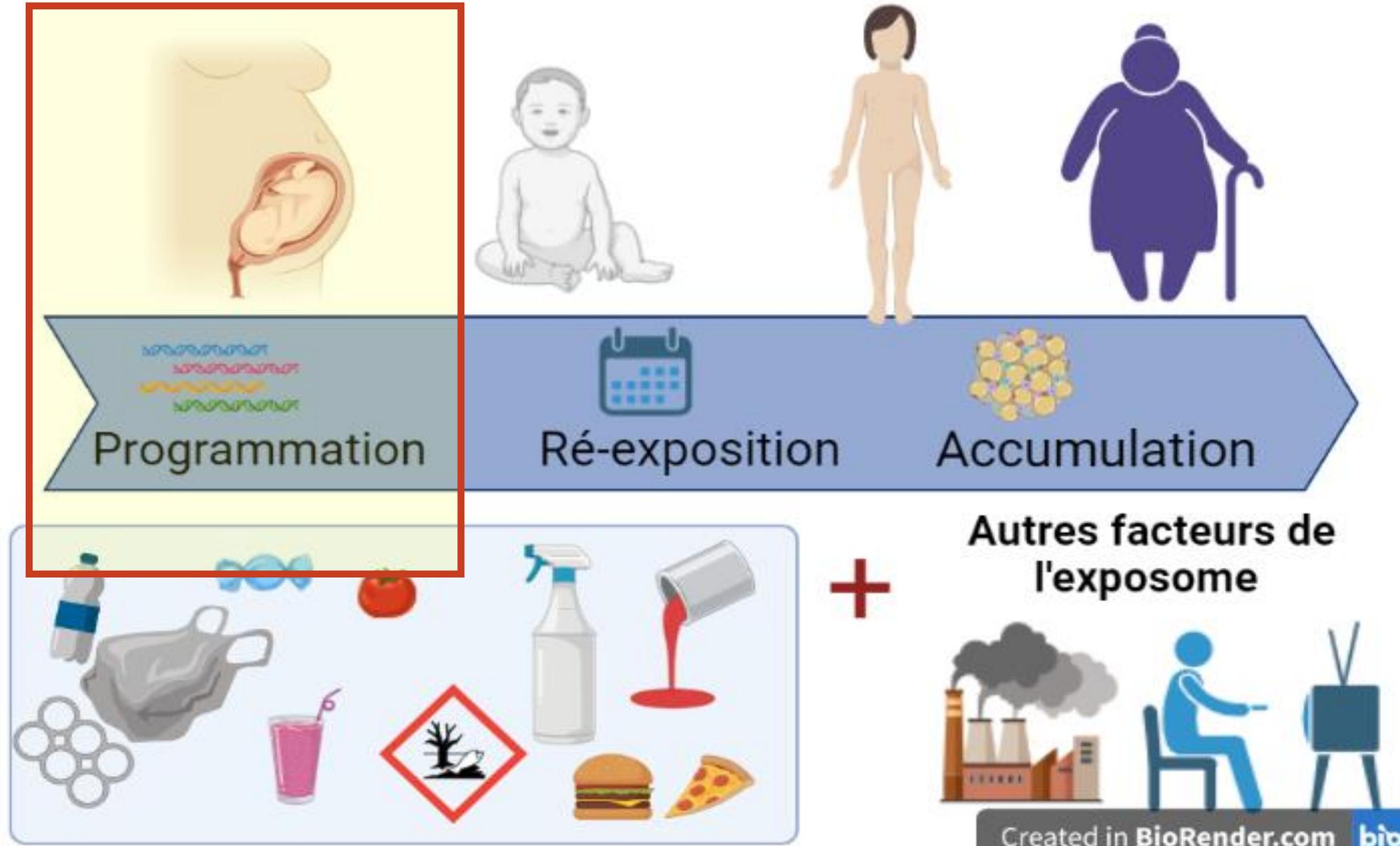
EXPOSOME (C Wild, 2005)



Les PEE ont des effets surtout pendant les périodes de développement des glandes et du cerveau = périodes à risque (grossesse, enfant, puberté)



Effets des perturbateurs endocriniens tout au long de la vie



Effets des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

-Hypothyroïdie congénitale

1/250 enfants, +4,4 % en 30 ans (France)

-Troubles de l'attention/ hyperactivité

-Troubles du spectre autistique, +150%, 1/44 enfants (US)

-Diminution du QI

-Retard de langage

Cocktail de
perturbateurs
endocriniens



**Développement thyroïdien
et cérébral**



**Cocktail (Bisphénol A, Phtalates
et PFAS)**

**Etude épidémiologique et
expérimentale**

Risque de retard de langage x 3.3

**Caporale N et al. (collaboration européenne) From
cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine
disrupting mixtures. *Science*. 2022 Feb**

Phtalates et grossesse: RCIU et prématurité



Étude Generation R, cohorte de population, prospective, depuis la période précoce de la vie foetale jusqu'à l'enfance (2002-2006).
Cadre : **Rotterdam, Pays-Bas.**
Participants : 1379 femmes enceintes.

Analyse des données entre novembre 2019 et juin 2020.

Expositions : concentrations urinaires de métabolites de phtalates chez la mère aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres.

Environment International 151 (2021) 106443



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

Maternal phthalate urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes. A population-based prospective cohort study

Susana Santos^{a,b}, Chalana M. Sol^{a,b}, Charissa van Zwol – Janssens^{a,b}, Elise M. Philips^{a,b}, Alexandros G. Asimakopoulos^{c,d}, Maria-Pilar Martinez-Moral^c, Kurunthachalam Kannan^{c,e,f,g}, Vincent W.V. Jaddoe^{a,b,*}, Leonardo Trasande^{f,g,h,i,j,1}

Taux de phtalates pendant la grossesse relié au risque de RCIU et prématurité



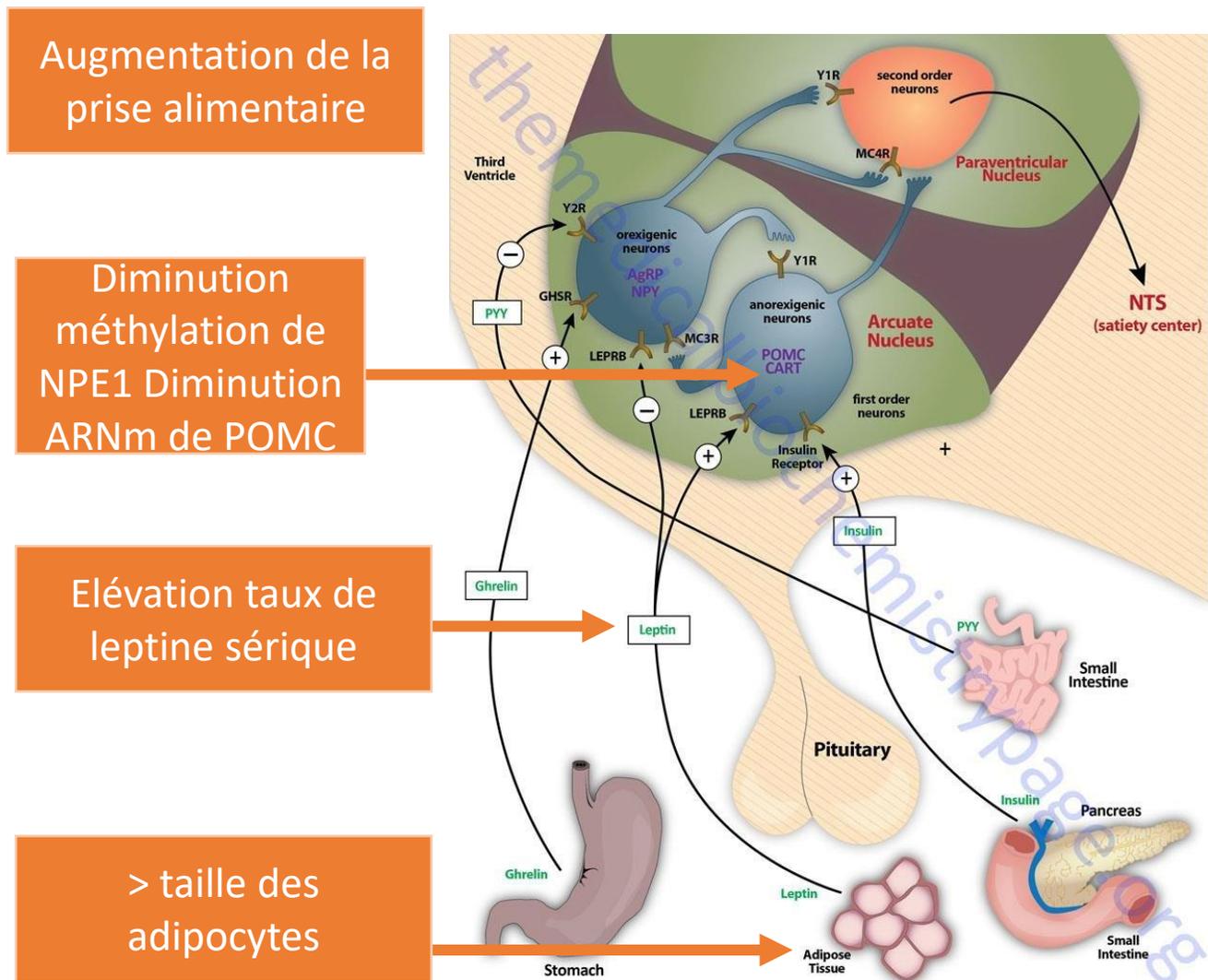
Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development

Leppert B. Nat Commun. 2020 Feb 11;11(1):561

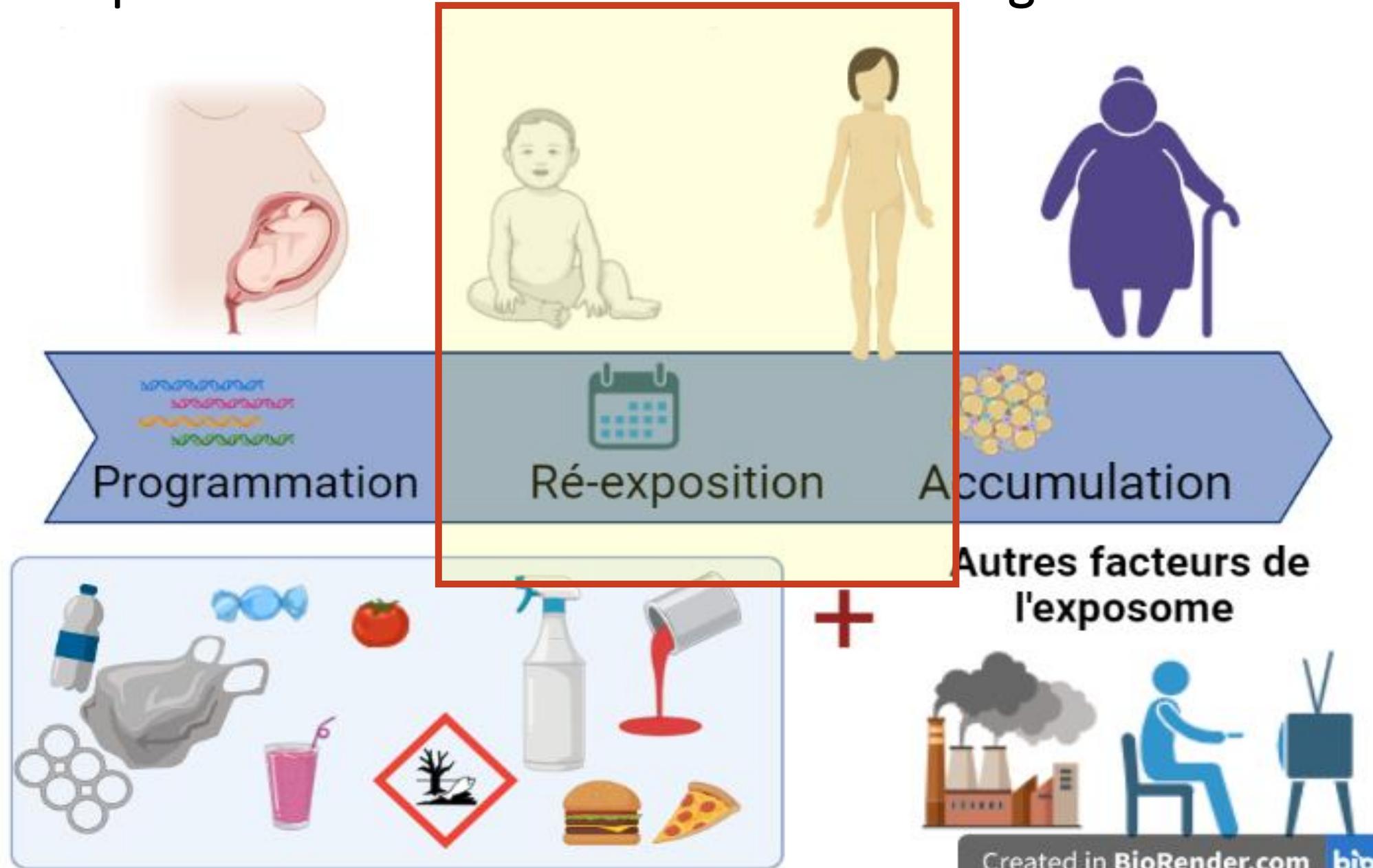
629 couples mère –enfant cohorte LINA, Germany, 2006-2008, détection dans les urines, le sang et le lait maternel de parabènes (esters alkylés de l'acide p-hydroxybenzoïque (PHBA)) avec questionnaires pour évaluer les cosmétiques utilisés

Pour le butyl paraben (iBuP et nBuP), une association positive est observée avec le surpoids au cours des 8 premières années de la vie, avec une tendance plus forte chez les filles.

Effets du n-butyl-paraben



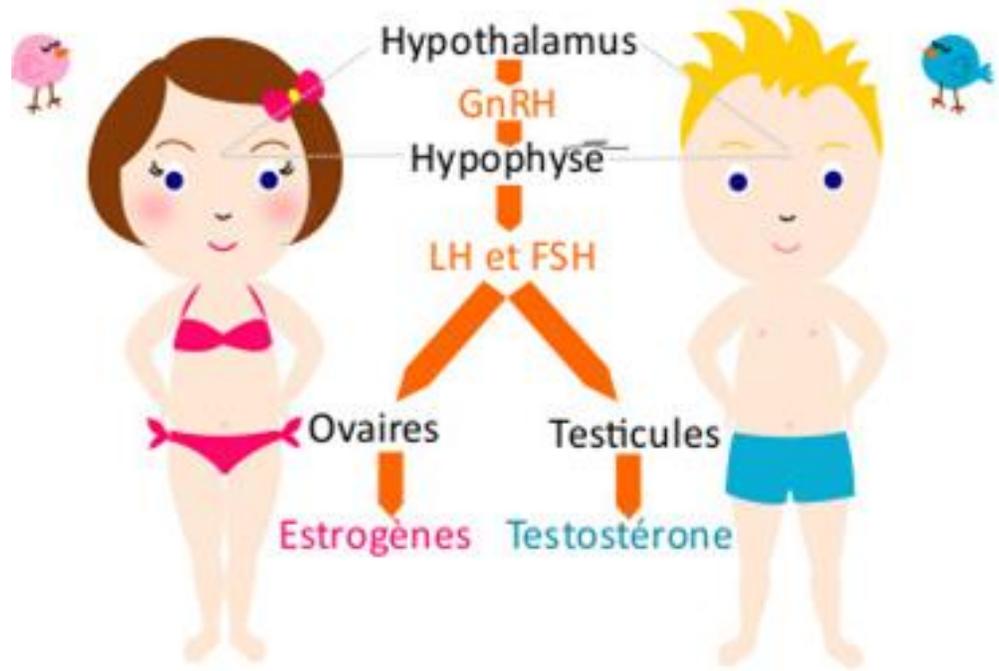
Effets des perturbateurs endocriniens tout au long de la vie



Puberté précoce et PE

Augmentation de l'incidence annuelle de PP en France 2018 INVS : 2.68/ 10 000 filles
Le Moal J. et al Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: a nationwide study in France. Eur J Endocrinol. janv 2018;178(1):33-41),

Facteurs
génétiques
50-80%
Epigénétique



L'adoption
Facteurs
ethniques

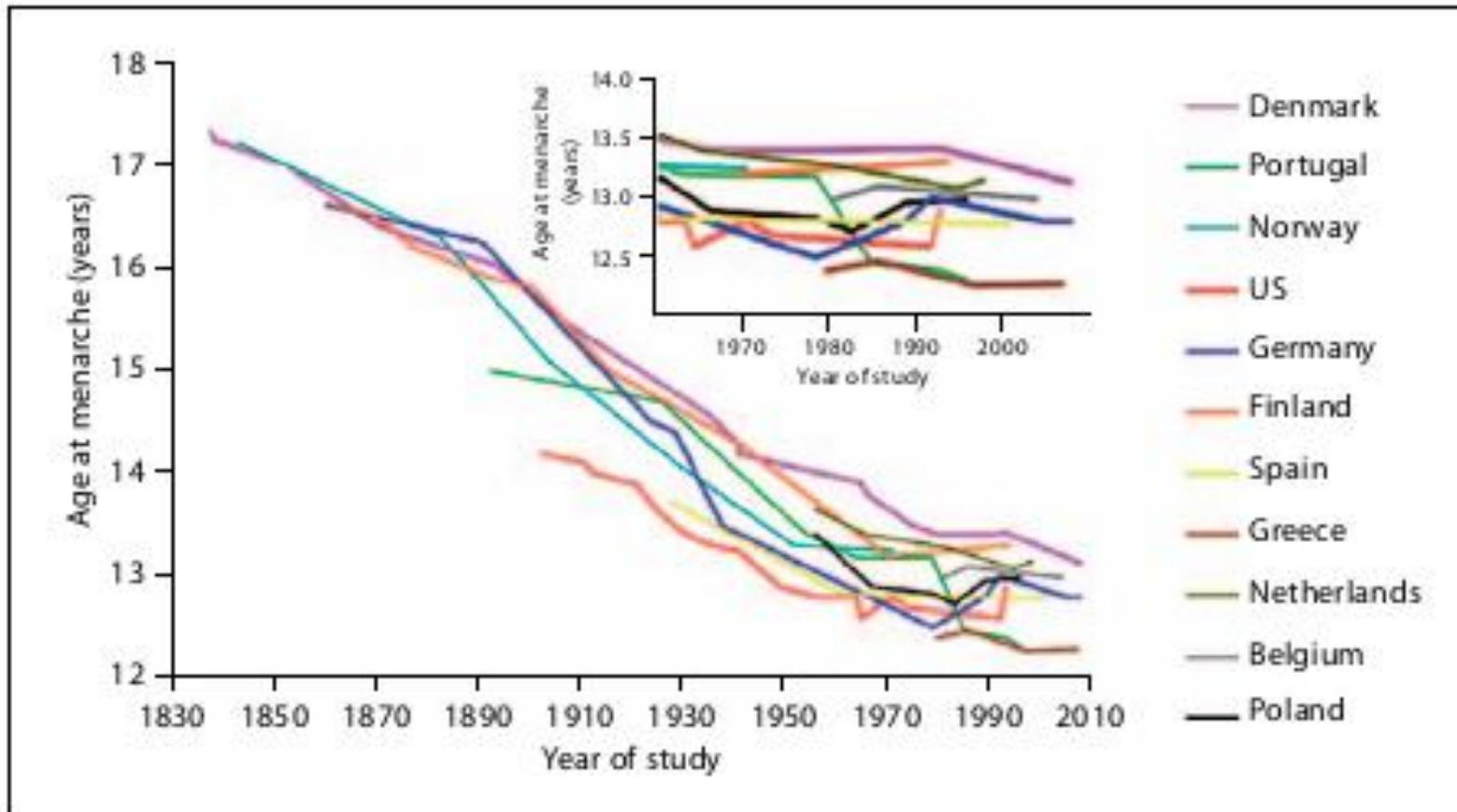
Masse grasse

A microscopic image showing adipose tissue, characterized by large, clear, yellowish lipid droplets within the cells, separated by thin layers of connective tissue.

Effets centraux et/ou périphériques?
Effets anténataux et enfance

Perturbateurs
endocriniens

An illustration of a cocktail glass containing a colorful drink with a lime wedge and an orange slice on the rim, representing endocrine disruptors.



Tendance séculaire du timing de la puberté: diminution de l'âge de la ménarche de 4 ans en 100 ans chez les filles puis stabilisation

Secular trend in age at menarche according to the first year of data collection. Inset shows the past 50 years in which the secular trend in age at menarche seems to have ceased.

Depuis les années 90: **avance de l'âge d'apparition des caractères sexuels secondaires**, aux USA, mais aussi en Europe (1). Etalement de la période pubertaire (2).

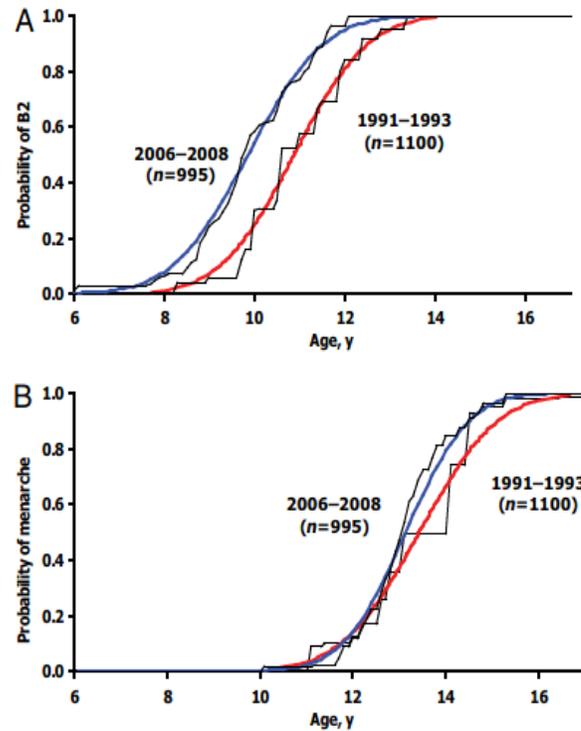
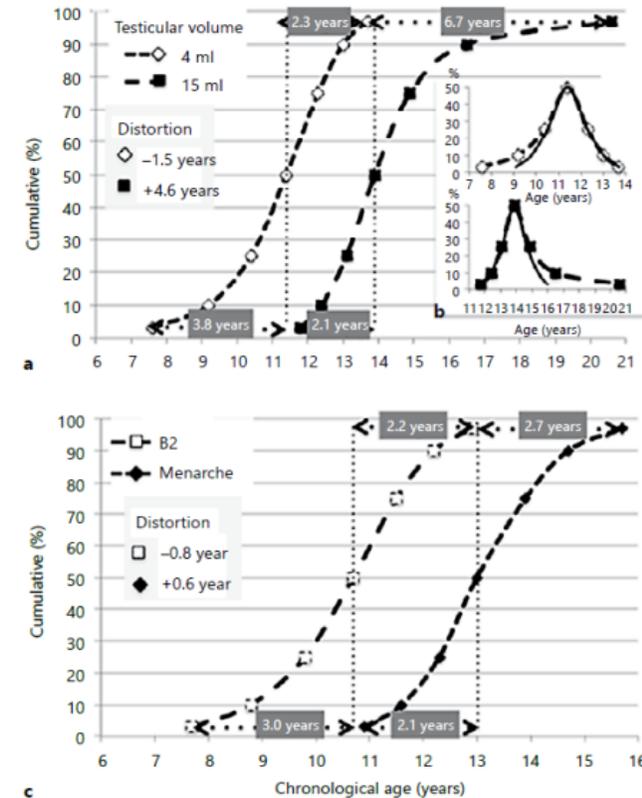


FIGURE 1
Probability of onset of breast development (A) and menarche (B) in European girls examined in 1991–1993 and 2006–2008 in relation to chronological age.

1. Aksglaede L. *Recent Decline in Age at Breast Development: The Copenhagen Puberty Study Pediatrics* 2009; 123:e932–9



2. Parent AS *Current Changes in Pubertal Timing: Revised Vision in Relation with Environmental Factors Including Endocrine Disruptors Puberty from Bench to Clinic. Karger Publishers; 2016. p. 174–184.*

Quel événement fait basculer le système vers une puberté précoce ?
S'agit-il d'une exposition prénatale ou postnatale, ou des deux ?

Uldbjerg Cs et al., Hum Reprod Update, 2022 :

Une revue systématique des données publiées sur les associations entre l'exposition prénatale ou postnatale aux perturbateurs endocriniens et les résultats de la puberté a suggéré que **l'exposition postnatale aux phtalates pourrait être associée à une thélarche précoce** et à une pubarche plus tardive. mais ils n'ont pas pu identifier la part de l'exposition **postnatale versus prénatale** pour les autres perturbateurs endocriniens.

MIH : molar incisive hypomineralization = expo anténatale Dioxines, BPA, phtalates, PCB,...



Pigmentation
sur les incisives

Pigmentation sur les molaires

Risque
élevé
de caries

Protection préventive émail? Choix des matériaux des traitements?

Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. [Eur Arch Paediatr Dent. 2022 Feb;23\(1\):3-21.](#)

Table 7: Studies reporting prevalence of MIH around the world

Place	Study	Sample size	MIH prevalence (%)
Sweden	Koch et al 1987	2,226	4–15
Finland	Alaluusua et al 1996	102	17
Switzerland	Clavadetscher 1997	1,671	6.4
Turkey	Alpoz and Ertugrul 1999	250	14.8
Sweden	Jalveik et al 2001	516	18
Finland	Leppaniemi et al 2001	488	19
The Netherlands	Weeheijm et al 2001	497	10
UK	Zagdwon et al 2002	307	14.6
Germany	Dietric et al 2003	2,408	6
Denmark	Esmark et al 2003; Weerheijm et al 2003	5,277	15–25
Greece	Lygidakis et al 2004	2,640	6
Slovenia	Kosem et al 2004	2,339	14
Italy	Calderara et al 2005	227	13.7
Germany	Preusser 2006	1,022	5.9
Libya	Fteita et al 2006	378	2.9
Lithuania	Jasulaityto et al 2007	1,277	9.7
Bosnia	Muratbegovic et al 2007	560	12.3
Kenya	Kemoli 2008	3,591	13.73
Hong Kong	Cho et al 2008	2,635	2.8
Bulgaria	Kukleva et al 2008	2,960	3.58
Istanbul	Kusku et al 2008	147	14.9
Wainuiomata	Mahoney et al 2009	522	14.9
Jordon	Zawaideh et al 2011	3,666	17.6
Argentina	Biondi et al 2011	1,098	15.9
India	Present study	1,369	13.9

MIH: Molar incisor hypomineralization

Diminuer l'exposition aux PE

«Mesures de Santé Environnementale (MSE)»

PREVENIR

Informier
Réglement
et
Protéger

DETECTER

Synd. de dysgénésie testiculaire
Troubles de la puberté
Obésité et diabète
Troubles du neurodéveloppement
Thyroïde
MIH
Terrain familial (cancers, SOPK,
IOP, endométriose...)

MESURER EXPOSITION

Questionnaires
Dosages PE
Effets des
changements

SOIGNER

Diminuer le risque
d'apparition
d'autres maladies
environnementales

**Influencer
l'évolution
naturelle de la
maladie**

Innovier

DETECTER

MESURER EXPOSITION

PROSPEL

PRemier Observatoire des Stades Pubertaires En Libéral

Etude transversale multicentrique visant à décrire la cinétique d'apparition des signes cliniques de développement pubertaire dans la population pédiatrique française vue en pratique libérale.

PAPPEL

Pubertés Avancées Pubertés Précoces En Libéral

Etude observationnelle, descriptive, longitudinale, prospective et rétrospective, multicentrique nationale, visant à décrire les avances pubertaires (pubertés précoces et pubertés avancées) dans la population pédiatrique française vue en pratique libérale.





Examen par un endocrino-pédiatre

Etude PENELOPE

Seins < 8 ans

Dosage des perturbateurs endocriniens et analyses épigénétiques

Prélèvements biologiques

Analyses translationnelles

Exposition aux perturbateurs endocriniens (Questionnaire)

Paramètres métaboliques, tissu adipeux

Created in BioRender.com bio



1^{ère} visite
Inclusion

Mesures de Santé Environnementale pendant 3 mois

2^{ème} visite
-Réévaluation
-Evolution de la puberté? Traitement?

De la prématurité aux maladies infantiles: L'enjeu des Perturbateurs Endocriniens

Troubles du neurodéveloppement

Dr Fabienne CAHN-SELLEM

Pédiatre spécialiste des troubles des apprentissages

Membre du bureau de l'AFPA

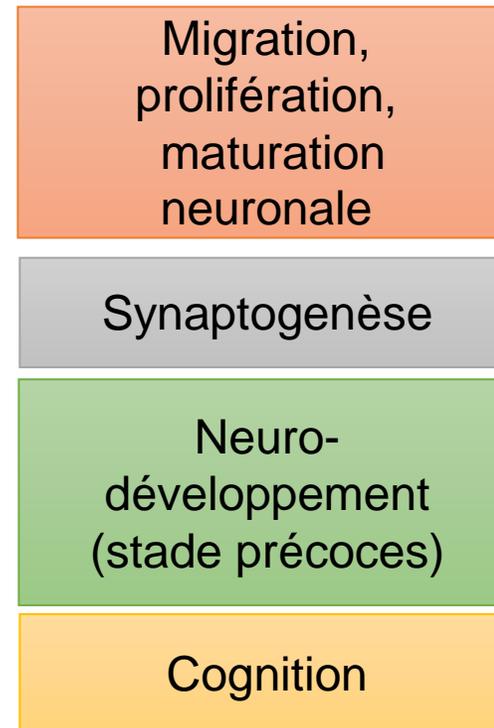


En collaboration avec le Dr Patricia RANNAUD-BARTAIRE

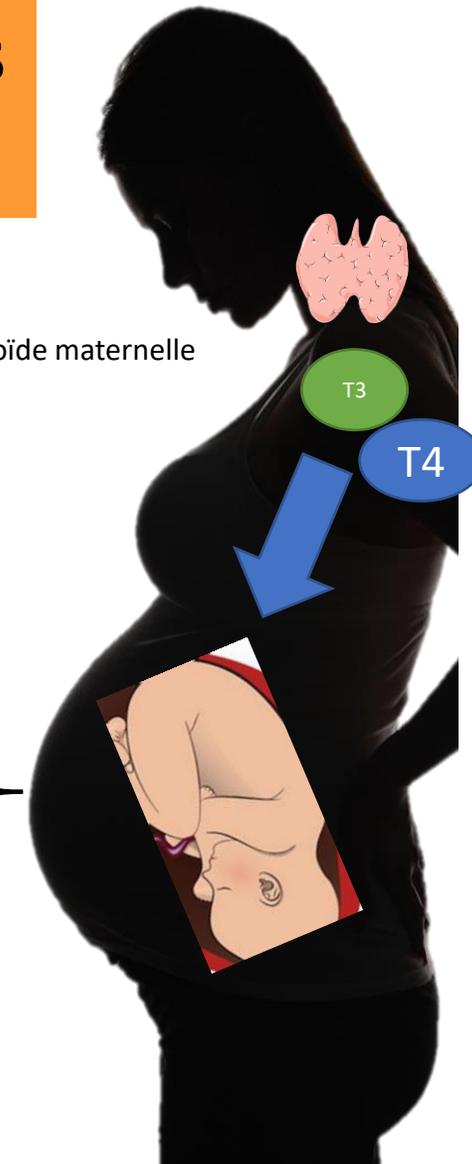
Avant la 18^e - 20^e semaine de gestation : l'embryon repose uniquement sur les apports maternels en iode et en HT = fenêtre de susceptibilité aux variations mêmes fines en HT

Des dizaines de substances PE dans sang, urine femmes enceintes

Caporale N et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science*. 2022 Feb



Thyroïde maternelle



Troubles du neurodéveloppement chez les prématurés

En France, **Epipage** a étudié le devenir d'enfants nés prématurés vs à terme



- **A 5 ans**

Près d'1 sur 2 présente des troubles moteurs, sensoriels ou cognitifs.

Pour **plus d'1 sur 10** les **troubles** sont **importants**

Pour un **tiers d'entre eux**, ils sont **mineurs, mais avec retentissement majeur tout au long de la vie.**

Prise en charge des enfants avec troubles du neuro-développement (TND)

Dans EPIPAGE, un tiers des prématurés est en classe ordinaire, avec un soutien; et parmi ceux qui ont des troubles **importants, 20% n'ont PAS de prise en charge alors qu'ils en ont besoin.**

Pourtant,

- inclusion des enfants prématurés dans un réseau de surveillance des enfants vulnérables, jusqu'au CE1.
- Annuaire des pédiatres spécialisés en TND réalisé par l'AFPA

-> Défaillance dans la prise en charge

1 prématuré sur 3 et 1 grand prématuré sur 2 présentent une difficulté neurodéveloppementale.

- Principaux facteurs de risque des TND :
 - existence de TND dans la famille
 - prématurité

Or le nombre de naissances prématurées augmente depuis plusieurs années.

Compte tenu du fléau que cela représente **pour les enfants et leurs familles tout au long de leurs vies**, il est essentiel d'agir contre les PE, qui sont une cause directe de prématurité et donc de TND.