

Perturbateurs endocriniens et neurodéveloppement

Endocrine disruptors and neurodevelopment

C. Sultan¹, L. Gaspari^{1,3}, F. Paris^{1,2,4}, M.O. Soyer-Gobillard^{5,6}



C. Sultan

Depuis une trentaine d'années, l'explosion de nos connaissances dans les domaines cliniques, épidémiologiques, biologiques et expérimentaux souligne l'impact de la pollution environnementale sur la santé de l'homme : les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont apparus comme des acteurs clés d'un véritable scandale sanitaire, social, économique, juridique et éthique. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un PEE est "une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations." Ces substances chimiques représentées par les pesticides au 1^{er} plan, mais aussi par les plastiques (bisphénols, phtalates), des solvants (polychlorobiphényles, PCB), des composés perfluorés (PFOA), des cosmétiques (parabènes), des métaux lourds, des dioxines, etc., contaminent l'air, intérieur et extérieur, l'eau des boissons ou de l'irrigation, nos aliments. Initialement décrits comme des substances susceptibles de perturber l'équilibre androgène/estrogène, ces PEE sont capables d'altérer la fonction thyroïdienne (notamment pendant la vie fœtale), l'équilibre métabolique (via le tissu adipeux principalement), les défenses immunitaires, l'activité du microbiote, la croissance cellulaire, le niveau du stress oxydant, le neurodéveloppement pendant les périodes de vulnérabilité que sont la vie fœtale [1], l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte et qui constituent l'exposome, carte d'identité du sujet contaminé. Il faut prendre en compte les conséquences d'une contamination fœtale, dont l'expression clinique se révélera à l'âge adulte. Enfin, les risques d'une transmission transgénérationnelle des effets de la pollution environnementale mettent en jeu l'avenir des générations futures. Finalement, les PEE sont des facteurs clés de l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques qui représentent un défi majeur pour la santé et imposent de développer des stratégies de protection des populations. À travers

son environnement habitationnel, professionnel et personnel [2], le système nerveux de l'homme se trouve donc être une cible potentielle de la pollution environnementale, dont l'expression inclut la réduction du QI, les troubles du neurodéveloppement (coordination motrice et apprentissage) [3, 4], des problèmes d'attention, de mémoire, de trouble du spectre autistique et des maladies neurodégénératives. C'est un véritable défi pour la recherche et la médecine de mesurer l'ampleur des conséquences cliniques des PEE qui de perturbateurs endocriniens sont devenus des perturbateurs endocriniens-métaboliques et enfin des perturbateurs endocriniens-métaboliques-neurologiques [5].

Spécificités des PEE

Les grands principes d'action spécifique des PEE rendent difficiles la recherche scientifique et la mise en place d'un cadre réglementaire (figure 1) :

- on considère qu'il existe à ce jour près de 100 000 substances chimiques/PEE ;
- leur action cellulaire et moléculaire est médiée par des récepteurs cellulaires ou membranaires qui activent ou freinent la transcription de gènes cibles ;
- le même PEE peut interagir à la fois avec un récepteur nucléaire et activer la transcription hormonale transmembranaire ;
- les PEE n'obéissent pas à la loi classique de la toxicologie : il n'y a pas d'effet seuil et la dose ne fait pas le poison ;
- leurs effets peuvent se potentialiser : effets "cocktail" ;
- ils peuvent être stockés pendant des mois, voire des années dans le tissu adipeux ;
- ils sont capables d'exprimer leur impact à distance de la contamination : une exposition fœtale peut retentir à l'âge adulte et illustre le concept d'origine fœtale d'une maladie adulte ;
- à côté de leur effet sur l'ADN (activation transcriptionnelle des gènes cibles), ils présentent l'origi-

¹ Unité d'endocrinologie-gynécologie pédiatrique, service de pédiatrie, CHU de Montpellier, université de Montpellier.

² Centre de référence maladies rares du développement génital, Constitutif Sud, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, université de Montpellier.

³ Pôle consultations, clinique Saint Jean-Sud de France-Cap santé, Montpellier.

⁴ Inserm 1203, Développement embryonnaire fertilité environnement, université de Montpellier, Montpellier.

⁵ Université Sorbonne, CNRS, Paris.

⁶ Association HHORAGES-France, Perpignan.

Points forts⁺⁺

- » Les perturbateurs endocriniens contaminent l'air intérieur et extérieur, l'eau et nos aliments.
- » Au-delà d'un déséquilibre de la balance androgènes/estrogènes, ils sont capables d'altérer la fonction thyroïdienne, l'équilibre métabolique, les défenses immunitaires et le développement cérébral, pendant la vie fœtale, l'enfance et l'adolescence.
- » Les anomalies du neurodéveloppement occupent une place particulière parmi les conséquences de l'exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens, à travers l'identification de troubles psychiatriques, de troubles de l'attention et du trouble du comportement.
- » Les perturbateurs endocriniens deviennent dès lors des perturbateurs neuroendocriniens.

Mots-clés

Perturbateurs endocriniens
Perturbateurs neuroendocriniens
DES
Exposition fœtale
Neurodéveloppement

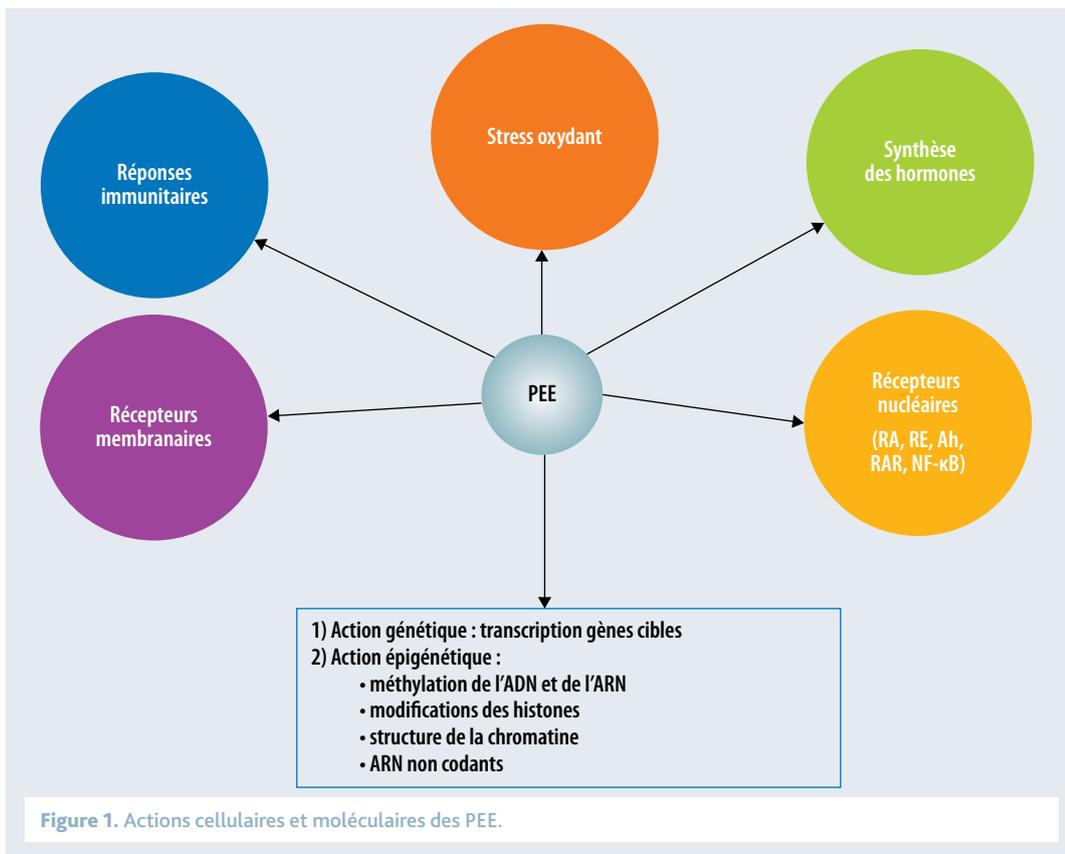


Figure 1. Actions cellulaires et moléculaires des PEE.

nalité de moduler la régulation de gènes spécifiques à travers des mécanismes épigénétiques impliqués dans la transmission pluri- et transgénérationnelle de leurs effets délétères.

Hormones et développement neuronal

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour la neurogenèse, la migration neuronale, la différenciation des neurones et des cellules gliales et la myélinisation. Parallèlement, elles favorisent la maturation des oligodendrocytes. Toutes les altérations de la fonction thyroïdienne vont donc impacter ce processus essentiel du développement neurologique. On peut donc pressentir l'action délétère de produits chimiques environnementaux, particulièrement pendant la vie fœtale. Les conséquences cliniques apparaîtront à la

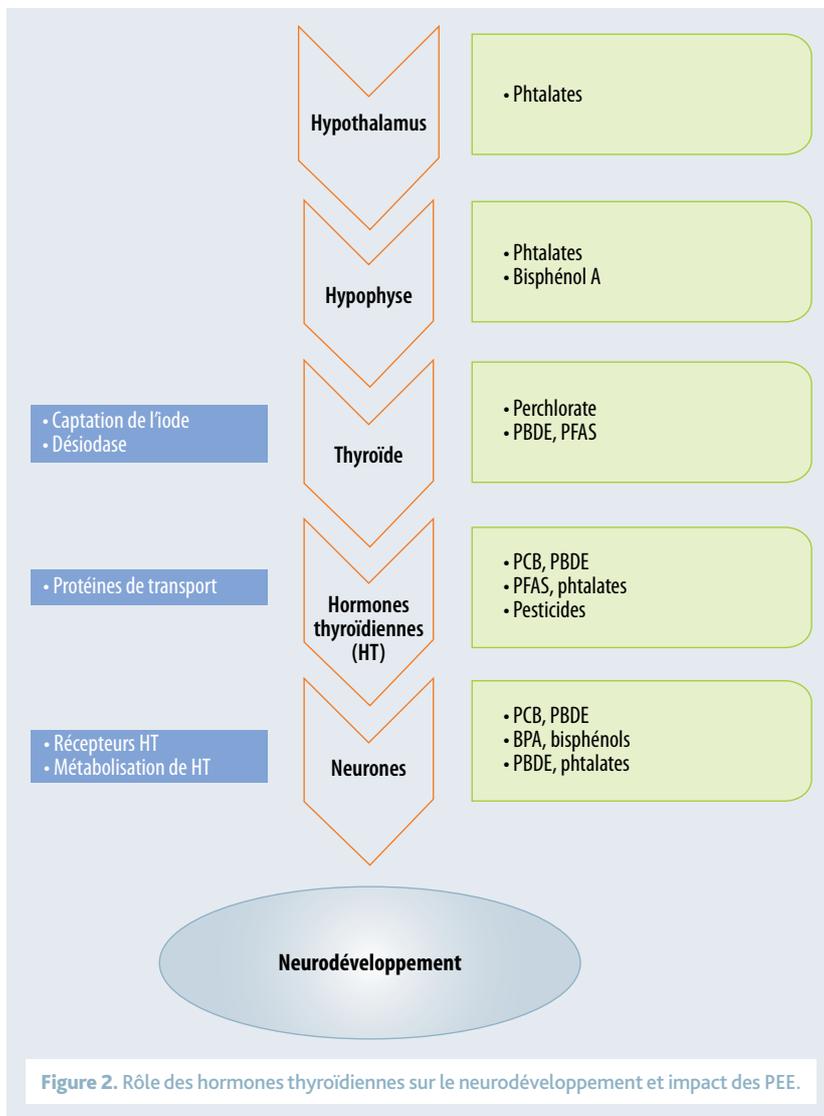
naissance, dans l'enfance ou à l'âge adulte (figure 2, p. 66). Les stéroïdes sexuels (androgènes, estrogènes) sont des acteurs capitaux dans la différenciation sexuelle du cerveau. Ils jouent en effet un rôle dans la prolifération et la migration des neurones, dans la différenciation neuronale et dans la plasticité synaptique. Des stéroïdes sexuels régulent également l'expression du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Au-delà de leur rôle dans la mise en place de l'axe gonadotrope, initié durant la vie fœtale, la sécrétion des stéroïdes sexuels est réactivée lors du démarrage pubertaire, et ils interviennent dans le processus d'apprentissage et de mémorisation (mémoire spatiale). Ils sont également déterminants dans la production de gonadotrophines où à travers la modulation du système GnRH-kisspeptine. Toute perturbation chimique à activité estrogénique ou antiandrogénique sera donc à même d'activer ou de réprimer l'axe gonadotrope et de retentir sur les fonctions de reproduction. Enfin, il est admis que

Highlights

- » Endocrine disruptors contaminate indoor and outdoor air, water, and our food.
- » Beyond an imbalance in the androgen/estrogen balance, they can alter thyroid function, metabolic balance, immune defenses, and brain development during fetal life, childhood, and adolescence.
- » Neurodevelopmental abnormalities occupy a special place among the consequences of fetal exposure to endocrine disruptors, through the identification of psychiatric disorders, attention deficit disorders, and behavioral disorders.
- » Endocrine disruptors thus become neuroendocrine disruptors.

Keywords

Endocrine disruptors
Neuroendocrine disruptors
DES
Fetal exposure
Neurodevelopment



pendant la vie fœtale, les androgènes sont impliqués dans la structure et la fonction de centres cérébraux, qui assurent un rôle important dans la mise en place de l'identité sexuelle masculine. Il est donc légitime de penser que toute substance chimique antiandrogénique sera potentiellement capable de générer un trouble de l'identité de genre chez le garçon.

PEE et anomalies du neurodéveloppement : expérience personnelle

Les spectres de l'expression clinique des conséquences de la pollution environnementale ne cessent de s'élargir et incluent des anomalies de la croissance

fœtale et du neurodéveloppement, des troubles du métabolisme, de la fonction immunitaire, de la reproduction et du système nerveux, ainsi que des cancers (endocrinodépendants ou non). L'un des derniers rapports de Santé publique France montre que 5 pathologies environnementales étaient identifiées en 2000 ; en 2024, 21 effets prioritaires sur la santé sont cités (tableau) et 61 autres sont en cours d'évaluation. L'association HHORAGES regroupe les témoignages de plus de 1300 familles dont la mère a été traitée par le diéthylstilbestrol (DES) pendant la grossesse, ce qui représente plus de 2000 enfants exposés in utero au DES et à d'autres hormones synthétiques. Nous avons pu identifier plusieurs troubles psychiatriques [6, 7] tels qu'anxiété, troubles bipolaires, dépression profonde, troubles du comportement, tentatives de suicide et suicides, schizophrénie, troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et troubles du spectre autistique (TSA). Il a été rapporté que l'impact du DES faisait intervenir une hyperméthylation de gènes impliqués dans le neurodéveloppement [8]. Ce mécanisme épigénétique constitue un risque important pour le neurodéveloppement des générations futures [9, 10]. Nous avons également détecté chez les enfants dont la mère avait été exposée à un traitement par des progestatifs de synthèse pendant la grossesse [11-14], une prévalence singulièrement élevée de troubles psychiatriques : dépression grave et troubles bipolaires, troubles du comportement et agressivité, schizophrénie. Précisons que les progestatifs sont connus pour induire une activation neuronale du système gabaergique, capable de contribuer au développement de troubles psychiques [11, 15]. Dans un travail récent, nous nous sommes intéressés à l'impact d'une exposition fœtale au DES sur l'acquisition de l'identité de genre chez le garçon [16, 17]. Nous avons observé une singulière augmentation de la prévalence du développement du transgenrisme féminin (garçon à fille) chez les enfants/adolescents masculins dont les mères avaient été traitées par le DES pendant leur grossesse. Au sein du groupe des individus exposés au DES, l'incidence de la dysphorie de genre a été trouvée dans 1,58 % des cas, alors que sa fréquence dans la population générale contrôle est d'environ 1 sur 16 000. Ce travail original contribue à renforcer une hypothèse soulevée depuis plusieurs années, à savoir que les PEE sont susceptibles d'altérer l'action des androgènes fœtaux sur le développement de l'identité de genre (et/ou des organes génitaux), chez l'enfant et l'adolescent XY. Les PEE pourraient donc représenter un facteur de risque du développement du transsexualisme féminin [17].

Tableau. Effets des principaux PEE.

PEE	Classes de PEE	Action sur le SNC
Acétochlore	Herbicide	Antithyroïdien
Anthracène	PAH	↓ libération AVP
Arochlore	PCB	↓ libération AVP, ↑ stress oxydant
Atrazine	Herbicide	↓ production de dopamine
Benzopyrène	PAH	↓ différenciation neuronale, ↓ glutamate
Phtalates	PBDE, plastiques	↓ fonction thyroïdienne, ↓ différenciation neuronale
Bisphénol A	Plastiques	↑ neurotoxicité, ↓ myélinisation, ↓ croissance neuronale
Cadmium	Métal lourd	Neurotoxique
Chlorpyrifos	Insecticide	↓ acétylcholinestérase, dysfonction mitochondriale
Dioxine	Herbicide	↑ dopamine, ↑ sérotonine
DES	Estrogène de synthèse	↑ ER, ↓ AR, ↑ RXR, PAR γ
DTT	Insecticide	↓ AR, ↓ GR, ↑ RXR, ↓ LHRH
Heptachlore	Insecticide	↓ dopamine, ↓ Ca
Parathion	Insecticide	↓ norépinéphrine
Nonylphénol	Formulant	↓ AR, ↑ ER, ↓ facteurs neurotrophiques
Triclosan	Antibactérien	↓ AR, ↑ ARh, ↓ captation d'iode
Vinclozoline	Fongicide	↓ AR

Conclusion

Une approche scientifique de type *one health* pourrait mettre en garde sur les dangers des PEE sur la biodiversité et la santé. En effet, plusieurs centaines

de molécules échappent toujours à l'évaluation du risque sanitaire. Un long travail de recherche et d'expertise clinique est encore nécessaire, particulièrement dans le domaine de l'interaction entre le cerveau et les PEE. ■

M.O. Soyer-Gobillard est chercheuse, présidente (bénévole) de l'association HHORAGES-France et mère de famille concernée par le DES et d'autres hormones de synthèse. C. Sultan, L. Gaspari et F. Paris déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière susceptible d'être interprétée comme un lien d'intérêt potentiel.

Références bibliographiques

- Özel F et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and implications for neurodevelopment. *Dev Med Child Neurol* 2023;65(8):1005-11.
- Reis J et al. Environmental neurology: concepts and short history of an interdisciplinary approach to etiology, treatment and prevention. *J Neurol Sci* 2023;454:120861.
- Cediel-Ulloa A et al. Impact of endocrine disrupting chemicals on neurodevelopment: the need for better testing strategies for endocrine disruption-induced developmental neurotoxicity. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;17(2):131-41.
- Galbiati V et al. Immune and nervous systems interaction in endocrine disruptors toxicity: the case of atrazine. *Front Toxicol* 2021;3:649024.
- Seralini GE et al. Endocrine disruptors also function as nervous disruptors and can be renamed endocrine and nervous disruptors (ENDs). *Toxicol Rep* 2021;8:1538-57.
- Soyer-Gobillard MO et al. Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(1):25-9.
- Soyer-Gobillard MO, Sultan C. Behavioral and somatic disorders in children exposed in utero to synthetic hormones: a testimony-case in a french family troop. In: *State of the Art of Therapeutic Endocrinology*. Magdeldin S (eds). InTech: Croatia, 2012.
- Rivollier F et al. Methylomic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds: lessons from diethylstilbestrol. *PLoS One* 2017;12(4):e0174783.
- Soyer-Gobillard MO et al. Effects of prenatal exposure to synthetic sex hormones on neurodevelopment: a biological mechanism. *Front Mol Neurosci* 2023;16:1237429.
- Verdoux H et al. Impact of prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) on psychological outcome: a national survey of DES daughters and unexposed controls. *Arch Womens Ment Health* 2017;20(3):389-95.
- Soyer-Gobillard MO et al. Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to synthetic progestins: analysis from the national cohort of the Hhorages Association. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(3):247-50.
- Soyer-Gobillard MO et al. Prenatal exposure to progestins: impact on neurodevelopment of the child. In: *Factors affecting neurodevelopment*. Martin C, Rajendram R (eds). Academic Press: London, 2021;395-408.
- Soyer-Gobillard MO et al. Evidence for link between mental disorders and in utero exposure to synthetic hormones: a long and crucial history. In: *Psychopathology*. Woolfolk R (eds). IntechOpen: London, 2019.
- Soyer-Gobillard MO. Dangers pour les enfants exposés in utero aux progestatifs de synthèse. *Pratiques* 2020;20.
- Hargreave M et al. Maternal use of hormonal contraception and risk of childhood autism spectrum disorders: a parental exposures and child health (PECH) cohort study. *Psychiatry Res* 2024;332:115695.
- Gaspari L et al. Early female transgender identity after prenatal exposure to diethylstilbestrol: report from a French National Diethylstilbestrol (DES) Cohort. *J Xenobiot* 2024;14(1):166-75.
- Gender identity disorders: a legacy of fetal exposition to diethylstilbestrol, an endocrine disruptor chemical. *Medical Research Archives (The European Society of Medicine)* 2025;13(3). In press.