



Troubles du spectre autistique : des perturbateurs endocriniens à l'évolution nosographique

Une étude signalée par Michel Boulbail confirme le rôle des perturbateurs endocriniens (PE) dans le développement cérébral [1]. Publiée dans la revue *Science*, elle comporte une enquête épidémiologique et un travail expérimental sur des modèles cellulaires et in vivo.

L'étude épidémiologique a été menée en Suède auprès d'une cohorte de 1 800 femmes enceintes, dont on a mesuré dans le sang et les urines la présence de différents produits chimiques (phtalates, bisphénol A, composés perfluorés). L'exposition in utero à ce mélange de PE, courants dans notre environnement, a été corrélée au développement du langage des enfants à l'âge de 30 mois, évalué selon le nombre de mots acquis à cet âge.

Les perturbations hormonales, thyroïdiennes, estrogéniques et corticostéroïdes générées par ces produits ont été démontrées à partir d'un travail mené sur des cellules souches neurales humaines et sur des modèles aquatiques.

Pour les auteurs de la vingtaine de laboratoires européens et

américains ayant participé à cette étude – dont une équipe de recherche du laboratoire Physiologie moléculaire et adaptation (PhyMA ; unité mixte de recherche du Centre national de la recherche scientifique et du Muséum national d'Histoire naturelle) –, ces résultats montrent qu'un mélange d'une quinzaine de PE courants perturbe la construction du cerveau de l'enfant à naître et peut retarder l'acquisition du langage, ce qu'ils considèrent comme un marqueur précoce de déficience intellectuelle ou de troubles du spectre autistique (TSA).

« Est-ce une explication à l'explosion des cas d'autisme et de retards que l'on constate en consultation ? », interroge M. Boulbail.

L'implication des polluants environnementaux dans le développement cérébral est mise en cause depuis de nombreuses années, répond Jean-Pierre Bachy, qui renvoie à une étude de 2005 dans laquelle les auteurs expliquaient que « l'exposition chronique à long terme à de faibles concentra-

tions des contaminants peut avoir pour résultat un ensemble de réponses biologiques négatives : production de radicaux libres et stress oxydant induit, provoquant des modifications ou une dégradation de biomolécules importantes telles que les chromosomes ; effets sur le système immunitaire, modifiant la susceptibilité aux maladies infectieuses ; effets sur le système neurologique, affectant les processus de développement et de différenciation » [2].

Comme le rappelle François-Marie Caron, le rôle de l'environnement avant, pendant et après la grossesse renvoie à la notion d'épigénétique, dont les implications ont été largement décrites au cours des dernières années et qui est à la base du concept des « 1 000 premiers jours » [3]. Cette notion d'épigénétique est associée à la description des origines développementales de la santé (ou *Developmental origins of health and disease*, DOHaD), qui prend en compte l'existence d'un héritage épigénétique de traits phénotypiques au travers des lignées germinales tant paternelles que maternelles, détaillées dans un article de la *Revue médicale suisse* [4], que signale J.P. Bachy.

Pour faire suite aux résultats publiés dans *Science* quant au rôle possible des PE sur le développement cérébral, Pierre Popowski nous informe qu'une importante étude française devrait apporter de nouveaux éléments sur l'implication des facteurs environnementaux dans l'augmentation des TSA [5]. Il s'agit du projet de cohorte Marianne, qui regroupera 1 200 femmes enceintes présentant le risque d'avoir un enfant avec un trouble du spectre de l'autisme et du neurodéveloppement

(TSA-TND), les pères et futurs enfants à naître, ainsi que 500 femmes enceintes issues de la population générale. Les participants seront suivis pendant 10 ans, au cours desquels, outre le suivi clinique et neuropsychologique, seront analysés des échantillons biologiques et des données sociales et environnementales, de la grossesse à l'enfance.

L'augmentation importante des TSA observée depuis une vingtaine d'années dans les pays développés pourrait ainsi avoir un lien avec certains produits de notre environnement, plus particulièrement les PE ; il est néanmoins possible que cette hausse soit plus spécifiquement liée à la modification des critères diagnostiques et à un meilleur repérage de ces troubles. Le débat reste ouvert, comme en témoignent les échanges sur le forum de *Médecine & enfance*. Ainsi, Christophe Philippe note que l'on ne peut pas expliquer l'augmentation de la prévalence des TSA par les simples PE, même si leur impact sur la santé, en particulier durant cette période sensible des 3 premières années de vie, ne doit évidemment pas être négligé. Notre confrère évoque, pour étayer les dérives de l'affirmation d'un lien de cause à effet, un article du *New York Times* qui attribuait la délinquance dans le Bronx à la prévalence du saturnisme chez l'enfant...

Pour C. Philippe, l'augmentation de la prévalence des TSA (et non de l'autisme) est bien en lien avec l'évolution de la nosographie des troubles développementaux de l'enfant. Il renvoie à un article du psychiatre et psychanalyste Jacques Hochmann paru en 2017 dans la revue *Perspectives Psy* sous le titre « De l'autisme de Kanner au spectre

autistique » [6], qui fait état de l'évolution du diagnostic d'autisme. L'auteur souligne ainsi que « la teinture autistique s'est répandue sur l'ensemble du développement pathologique et la prévalence du TSA s'élève maintenant à 1 % de la population, 20 fois celle de l'autisme ». Philippe Pascal constate lui aussi, après près de 40 ans de pratique en service de protection maternelle infantile (PMI), une augmentation du nombre de TSA dépistés. Il observe que la pathologie est mieux connue et le diagnostic, plus rigoureux, mais se dit interpellé par les TSA diagnostiqués dans le cadre de graves dysfonctionnements familiaux (parents présentant une pathologie psychiatrique, violences conjugales, maltraitance, enfants livrés à eux-mêmes dans le cadre de grosses carences éducatives, etc.). « Comme si ces enfants très insécurisés reentraient dans leur bulle de protection », observe-t-il, en soulignant que ces troubles régressent plus ou moins quand ces enfants sont placés et pris en charge.

M. Boulblil partage ce constat, rappelant qu'Antoine Guedeney a décrit des tableaux de TSA liés à des problèmes graves d'attachement. Ces enfants présentent, à leur arrivée en famille d'accueil après un séjour prolongé en pouponnière, des tableaux évocateurs mêlant carences et dépression, mais qui n'évoluent pas en TSA. Comme le note C. Philippe, le meilleur repérage semble également contribuer à l'augmentation de la prévalence des TSA observée depuis une vingtaine d'années.

La question du dépistage précoce reste cependant un défi. P. Pascal se dit frappé par le nombre de TSA qu'il dépiste à l'entrée en école maternelle

alors que le diagnostic aurait pu être posé plus tôt, ce qui est une perte de chance incontestable pour l'enfant. Notre confrère a pourtant la chance de travailler avec un centre d'action médicosociale précoce (CAMSP) performant et réactif, mais il s'inquiète de l'évolution du dépistage quand il n'y aura plus de médecins de PMI, ni de médecins scolaires ou de pédiatres, ce qui ne saurait tarder...

F.M. Caron modère cette inquiétude, en nous invitant à être optimistes sur la précocité du diagnostic, notamment grâce à la mise en place des plateformes de coordination et d'orientation (PCO) [7]. Ces structures, accessibles aux médecins généralistes, leur fournissent des outils de dépistage, dont un livret détaillant les signes d'alerte. Surtout, les PCO assurent une prise en charge paramédicale dans l'attente du diagnostic (le dépistage étant inutile si on

ne propose rien derrière...), permettant une intervention plus précoce.

La mise en place de ces plateformes suscite néanmoins des questions chez nos confrères. Une discussion amorcée sur le forum sera détaillée dans notre prochain « Coin du Web »... ■

1. Caporale N et al. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 2022;375(6582):eabe8244.

2. Salbu B et al. Facteurs de stress multiples: un défi pour le futur. <http://radionuclide.free.fr/>

3. Santé publique France. Les 1000 premiers jours. <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>

4. Chiapperino L et al. L'épigénétique et le concept DOHaD. Vers de nouvelles temporalités de la médecine « personnalisée » ? *Rev Med Suisse* 2017;13(548):334-6.

5. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. MARIANNE, une nouvelle cohorte nationale dédiée à la recherche dans le domaine de l'autisme. 16 mars 2022. <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/marianne-une-nouvelle-cohorte-nationale-dediee-la-recherche-dans-le-domaine-de-l-autisme-84173>

6. Hochmann J. De l'autisme de Kanner au spectre autistique. *Perspectives Psy* 2017;56(1):11-8.

7. Enfant Différent. Les plateformes de coordination et d'orientation (PCO). 1^{er} avril 2022. <https://www.enfant-different.org/premiers-temps-avec-son-enfant/les-plateformes-de-coordination-et-d-orientation-pco>

Soluté de réhydratation orale : une pénurie en pleine épidémie de gastroentérite

Notre confrère Christian Zix rapporte des ruptures de stock du soluté de réhydratation orale (SRO) dans les pharmacies, alors que l'épidémie de gastroentérite est particulièrement sévère cette année. Face à ces tensions d'approvisionnement observées dans différentes régions en pleine période épidémique de gastroentérite aiguë dans notre pays, François Vié Le Sage nous informe que la Société française de pédiatrie (SFP) pro-

pose des solutions alternatives, en ville et à l'hôpital.

En ville :

□ L'utilisation des sachets de SRO disponibles en officines de ville pourrait être priorisée pour les nourrissons, notamment d'âge inférieur à 1 an, en cas de tension.

□ Une pratique alternative et simple de réhydratation orale, qui a fait l'objet de publications, consiste à faire boire à l'enfant du jus de pomme dilué de moitié ou sa boisson préférée. Cette

solution peut être proposée aux enfants à partir de 1 an [1].

□ Les préparations magistrales réalisées par les pharmacies d'officine sont adaptées si elles suivent les recommandations de composition de la Commission d'évaluation des produits et prestations en vigueur [2].

À l'hôpital :

□ Les mêmes solutions alternatives peuvent être utilisées.

□ Certains centres hospitaliers font préparer des «solutions maison» pour la prise en charge des enfants qu'ils reçoivent, notamment aux urgences. Ces solutions, dont la composition s'approche

de celle du SRO, peuvent s'envisager lors de la prise en charge de l'enfant au sein de la structure hospitalière. Néanmoins, la SFP précise qu'il n'est pas acceptable de transmettre ces formules aux familles, car le risque d'erreur de préparation est important, pouvant entraîner une réhydratation inadaptée et des dysnatrémies sévères. ■

1. Freedman SB et al. Effect of dilute apple juice and preferred fluids vs electrolyte maintenance solution on treatment failure among children with mild gastroenteritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(18):1966-74.
2. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis de la Commission. 16 octobre 2002. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020117.pdf>

À 3 ans, il se retient toute la journée...

Notre consœur Catherine Hervé partage le cas d'un petit garçon de 3 ans qui lui a été signalé par la crèche. Depuis plus de 6 mois, cet enfant arrive le matin avec une couche sèche, n'a aucune miction de la journée, même pendant la sieste, jusqu'à 18 h où tout déborde ! La maman observe la même chose à domicile, à savoir 1 miction le matin et 1 miction le soir pour un petit garçon qui va bien, qui s'hydrate bien, qui a une croissance statur pondérale normale, qui n'a jamais présenté d'infection urinaire et dont l'examen clinique est normal.

«Avez-vous déjà eu ce cas de figure et doit-on considérer cela comme normal ?», interroge C. Hervé, qui se dit perplexe et soucieuse de ne pas passer à côté d'une pathologie.

Camille Olivari-Philipponnet observe que cet enfant ne boit probablement pas suffisamment pendant la journée. Selon

elle, en l'absence d'antécédent d'infection urinaire, une malformation semble peu probable.

Michel Boulil fait part de son expérience de situations comparables. Ce sont des enfants qui présentent une rétention volontaire jusqu'à impossibilité de se retenir; «certains tiennent jusqu'au retour à la maison où tout se relâche», explique-t-il. Il s'agit souvent d'enfants en cours d'acquisition de la propreté, mais qui ne parviennent pas à moduler leurs mictions et qui fonctionnent selon un mode «tout ou rien».

Il convient néanmoins de compléter l'interrogatoire afin de repérer d'autres troubles: l'enfant a-t-il un bon langage? Comprend-il tout? A-t-il de bonnes relations sociales? Participe-t-il aux activités de la crèche? Présente-t-il une rétention des selles?

Si le problème est exclusivement urinaire, M. Boulil

conseille d'expliquer avec une poupée et/ou un robinet le mécanisme de la miction et de laisser l'enfant sans culotte à la maison. «En général, ce type de rétention volontaire se règle dès lors que l'entourage

s'y intéresse, à moins qu'il y ait un problème sous-jacent», observe-t-il. Si les conseils ne suffisent pas, une consultation auprès d'un psychologue ou d'un pédopsychiatre s'avérera nécessaire pour faire le point. ■

Vaccination des enfants ukrainiens : les recommandations de la SPILF et d'Infovac

Notre confrère François Vié Le Sage a partagé avec le forum de *Médecine & enfance* une newsletter spéciale Ukraine, publiée le 18 mars dernier par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et Infovac, pour aider les praticiens dans la prise en charge préventive des maladies infectieuses des enfants et adultes ukrainiens [1].

Les experts dressent le tableau de la situation épidémiologique dans ce pays et l'état des lieux des couvertures vaccinales, et proposent une conduite à tenir pour réaliser un rattrapage vaccinal chez les enfants.

Ils rappellent que l'Ukraine est l'un des pays d'Europe à supporter le plus lourd fardeau de maladies infectieuses chroniques, notamment le VIH et la tuberculose, multirésistante dans un tiers des cas. En l'absence de dépistage à grande échelle, la prévalence des infections par le VHB et le VHC y est inconnue mais figure parmi les plus importantes d'Europe, avec une population sous-vaccinée contre le VHB.

En 2016, les couvertures vaccinales en Ukraine étaient globalement les plus faibles au monde. Le pays a d'ailleurs connu en 2018 la plus grande épidémie de rougeole d'Europe.

Si les couvertures vaccinales s'améliorent significativement depuis 2016, elles restent très nettement inférieures aux objectifs de l'OMS, avec une dette immunitaire particulièrement forte parmi les adultes et les enfants de plus de 2 ans [2]. Dans ce contexte, seules les preuves vaccinales doivent être prises en compte. Toutes les doses de vaccin déjà reçues seront complétées par les doses du calendrier vaccinal français, sans oublier le vaccin antipneumococcique conjugué (PCV13) chez les moins de 2 ans, la vaccination contre les méningocoques C chez les moins de 25 ans, et la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) à partir de 11 ans.

Les experts précisent par ailleurs la conduite à tenir en l'absence de preuve vaccinale, insistant sur la nécessité de dépister les infections virales, les infections par le VHB, le VHC et le VIH, ainsi que la tuberculose. ■

1. Infovac-France. Newsletter Spilf Infovac spéciale Ukraine. 18 mars 2022. https://www.infovac.fr/actualites/newsletter-spilf-infovac-special-ukraine?utm_source=Sarbacane&utm_medium=email&utm_campaign=Bulletin%20Infovac%202022%20-%20Sp%20C3%A9cial%20Ukraine

2. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. WHO UNICEF estimates time series for Ukraine (UKR). https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/estimates?c=UKR