BARBARA DEMENEIX

LE CERVEAU ENDOMMAGÉ

COMMENT LA POLLUTION ALTÈRE NOTRE INTELLIGENCE ET NOTRE SANTÉ MENTALE

Odile Jacob
sciences

Le cerveau endommagé

Barbara Demeneix

Le cerveau endommagé

Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale

Préface d'Ana Soto

Traduit de l'anglais (États-Unis) par Jean-Clément Nau

Odile Jacob

© Oxford University Press, 2014.

Losing our Minds. How Environmental Pollution Impairs Human Intelligence and Mental Health was originally published in English in 2014. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. Odile Jacob is solely responsible for this translation from the original work, and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

Pour la traduction française :

© Odile Jacob, mai 2016
15, rue Soufflot, 75005 Paris

www.odilejacob.fr

ISBN : 978-2-7381-6046-1

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3°a, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Préface

Il y a cinquante ans, dans son *Printemps silencieux*, Rachel Carson décrivait avec éloquence la dégradation de l'environnement due à la commercialisation des pesticides, plaidant alors avec justesse pour la réglementation de leur utilisation. Au terme de plusieurs années d'éprouvantes batailles, l'Agence américaine de protection de l'environnement a vu le jour – et une partie des produits chimiques qu'elle avait pointés du doigt ont été interdits. L'action perspicace et novatrice de Rachel Carson a fini par payer : on observe depuis une nette amélioration de la santé des animaux sauvages, comme en témoignent les taux de survie de l'espèce menacée des aigles à tête blanche.

Une trentaine d'années plus tard, dans *Our Stolen Future*, Theo Colborn, Dianne Dumanoski et John Petersob Myers sensibilisaient le grand public au concept de « perturbateurs endocriniens » – ces produits chimiques présents dans l'environnement qui interférent avec le fonctionnement du système endocrinien. L'exposition expérimentale, même à de faibles doses, à ces substances altère le développement fœtal, augmente le risque de développer de nombreuses maladies, dont le cancer, le diabète et l'obésité, modifie le comportement, affecte la fécondité. Peu après, des études épidémiologiques ont montré que ces caractéristiques et ces pathologies étaient en augmentation chez les habitants des pays développés. On pouvait, dès lors, conclure en toute logique que cette baisse de la fécondité allait accélérer l'extinction de notre propre espèce.

Durant la dernière décennie, face à la hausse de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale, des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H), des chercheurs ont suspecté l'existence d'un lien entre ces pathologies et les perturbateurs endocriniens

– et tout particulièrement ceux qui interfèrent avec l'action des hormones thyroïdiennes. Force est d'admettre que nous courons peut-être à notre propre perte. Pire : si nous sommes bel et bien en train d'endommager notre cerveau, nous pourrions bientôt ne plus être capables de prendre les mesures susceptibles d'inverser cette tendance.

C'est là le domaine de prédilection de Barbara Demeneix, chercheuse accomplie, passionnée par l'étude des concepts fondamentaux de l'endocrinologie du développement. Sa connaissance du rôle que joue la thyroïde dans le développement cérébral lui offre une perspective optimale, et fait d'elle l'une des personnes les mieux placées pour analyser les causes de ces tendances chez l'humain – une tâche qu'elle mène à bien dans cet excellent ouvrage. Barbara Demeneix aborde ce sujet complexe avec une grande rigueur scientifique. Elle présente ses hypothèses et les preuves qui les étayent, évoque des arguments alternatifs, appuyant chaque affirmation d'une référence précise, exactement comme le ferait une scientifique s'adressant à ses pairs. L'érudition de la forme est toutefois complétée par des informations destinées aux lecteurs non spécialistes. Cet ouvrage ne laisse aucune place à la simplification ou à la condescendance : l'auteure livre ici une analyse résolue, mais précise et impartiale, qui rend ce texte accessible à tous. Il s'agit donc bien là d'une œuvre incontournable pour toute personne préoccupée par la détérioration manifeste de notre environnement immédiat.

En s'adressant aux lecteurs non spécialistes, Barbara Demeneix a accompli son devoir moral, qui concerne à mon sens tout scientifique bénéficiant de subventions financées par le contribuable. Dans le dernier chapitre de ce remarquable ouvrage, elle délivre d'excellents conseils : les lecteurs y trouveront des clés pour agir au niveau individuel, en modifiant leur mode de vie, mais aussi en tant que citoyen, *via* des actions collectives au sein d'associations militant pour l'adoption de mesures législatives et réglementaires indispensables. Elle écrit : « Ne pas corriger les injustices futures, c'est rester aveugle à un fait d'importance : ce sont l'intelligence et l'ingéniosité humaines qui ont généré et produit ces vastes ensembles de substances non testées et potentiellement dangereuses. En toute logique, l'intelligence et l'ingéniosité humaine devraient donc permettre de trouver un moyen de contrôler et d'éliminer leurs conséquences déplorables. Si nous refusons d'agir, les générations futures pourraient bien se retrouver incapables de le faire : il leur manquera l'intelligence ; il leur manquera l'ingéniosité – à tout jamais. »

Le Cerveau endommagé décrit les conséquences – tragiques, et inquiétantes – de l'exposition des populations aux perturbateurs endocriniens : l'altération du comportement et la diminution des facultés intellectuelles. Et nous connaissons bien les victimes de cette exposition. Ce sont nos propres enfants qui sont aujourd'hui menacés. Les arguments avancés sont pertinents, précis et énoncés avec sagesse, sans aucun compromis avec la vérité scientifique. Barbara Demeneix a accompli son devoir de chercheuse et de citoyenne – et son ouvrage nous invite à agir à notre tour en citoyens responsables. À défendre la santé physique et intellectuelle de nos enfants et, à travers eux, l'avenir de l'humanité.

Ana Soto,
professeure de physiologie intégrative et de pathobiologie,
Tufts University School of Medecine,
chaire Blaise-Pascal 2013-2014, École normale supérieure

Avant-propos

En 2001, on m'a demandé de représenter la France à l'OCDE[1], dans un comité chargé d'examiner l'utilisation de la métamorphose des amphibiens pour dépister des perturbateurs de la signalisation des hormones thyroïdiennes. La métamorphose amphibienne a été choisie comme système modèle, car ce sont les hormones thyroïdiennes qui orchestrent le processus spectaculaire qui transforme le têtard en grenouille. Mais l'analyse de ce phénomène est utile bien au-delà des grenouilles : l'hormone thyroïdienne qui sculpte la grenouille à partir du têtard est exactement la même molécule (et exploite les mêmes systèmes de signalisation moléculaire) qui permet aux cerveaux humains de se développer et de fonctionner correctement. En outre, cette même molécule régule notre métabolisme énergétique, contrôle notre poids, ainsi que les fonctions de nombre de nos organes (notamment le cœur). On comprend dès lors toute l'importance des hormones thyroïdiennes dans bien des aspects de la santé mentale et physiologique de l'homme.

Si l'on m'a proposé de devenir experte scientifique auprès du comité de l'OCDE, c'est parce que je travaillais depuis longtemps sur différents aspects de la signalisation des hormones thyroïdiennes, et ce depuis ma thèse, soutenue à Calgary (Canada) au milieu des années 1970. J'ai poursuivi ces travaux pendant plus de vingt ans à Paris. Dans l'intervalle, j'ai enseigné la physiologie à l'Université Mohammed-V de Rabat (Maroc), et j'ai exploré pendant dix ans la façon dont la signalisation

1. Organisation de coopération et de développement économique. Selon son site Web (www.oecd.org/fr/), l'OCDE est une organisation internationale qui aide les gouvernements à faire face aux défis économiques, sociaux et de gouvernance d'une économie mondialisée. En tant que telle, l'OCDE joue un rôle majeur dans l'élaboration et la ratification des systèmes de test des produits chimiques.

des membranes, *via* des neurotransmetteurs, module la transcription des gènes – tout en travaillant à l'université de Strasbourg. Pendant cette période, j'ai passé un été au laboratoire de neurobiologie moléculaire de Cambridge, pour apprendre de nouvelles techniques de clonage et de biologie moléculaire. Puis, en 1990, après un congé sabbatique passé à l'Institut Max-Planck de psychiatrie (Munich), on m'a donné l'occasion de réaliser un rêve : créer mon propre laboratoire au Muséum national d'histoire naturelle à Paris.

C'est là que j'ai entrepris d'appliquer les connaissances croissantes dans le domaine de la transcription des gènes et les techniques que j'avais développées avec des collègues de Strasbourg – et ce afin de mieux comprendre l'évolution de la signalisation des hormones thyroïdiennes chez des animaux tels que les grenouilles et les souris. Notre but était de parvenir à visualiser la transcription des gènes à l'intérieur des cellules et des tissus d'un organisme vivant, et donc de mieux comprendre comment les hormones, thyroïdiennes notamment, contrôlent les réseaux génétiques pendant le développement. C'était en 2001 ; notre équipe parisienne venait juste de faire la une de *Proceedings of the National Academy of Science*, revue scientifique américaine particulièrement respectée. L'illustration de couverture montrait une grenouille verte fluorescente. Nous avions suivi son évolution cellulaire depuis le début, alors qu'elle n'était qu'un simple têtard fluorescent. La personne qui avait proposé de me faire participer aux réunions de l'OCDE espérait que les nouvelles connaissances et techniques que nous avions acquises pourraient être mises à profit pour développer des essais plus rapides (et peut-être plus sensibles) que celui de métamorphose des amphibiens. En approfondissant et en adaptant nos méthodes d'analyse, nous sommes parvenus à prouver qu'elle avait vu juste.

Quoi qu'il en soit, c'est avec des sentiments partagés que j'ai traversé Paris pour assister aux discussions de l'OCDE. C'était certes mon devoir en tant qu'universitaire et en tant que citoyenne, mais j'étais peu disposée à m'éloigner de mon laboratoire. Aujourd'hui, je ne regrette pas ce choix, car c'est à cette époque que j'ai découvert le monde complexe de la perturbation endocrinienne, et que j'ai peu à peu pris conscience des menaces qui planent sur notre santé et sur la biodiversité. Depuis lors, les éléments de preuves concernant les produits chimiques qui affectent la signalisation des hormones thyroïdiennes s'accumulent inexorablement. Par ailleurs, il a fallu attendre près d'une décennie pour que les chiffres de l'incidence accrue des troubles du neurodéveloppement et de l'hypothyroïdisme congénital commencent à apparaître dans l'épidémiologie.

Il était pour moi impossible de ne pas tenir compte des liens évidents entre les différents rôles que jouent les hormones thyroïdiennes dans le développement du cerveau et les produits chimiques de l'environnement susceptibles de perturber ce processus. La pollution chimique quotidienne (notamment celle *in utero*) pouvait interférer avec le développement cérébral et les capacités intellectuelles ; cela semblait presque inévitable. Après tout, une poignée de produits chimiques avait été à l'origine de nombreux cas répertoriés – avant d'être (tardivement) interdite par la loi. Pourtant, le nombre de molécules non testées et potentiellement dangereuses continuait d'augmenter. Il semblait urgent de coucher ces idées sur le papier ; pas seulement sous la forme d'une publication scientifique, mais sous celle d'un livre – ce qui me permettrait de développer l'hypothèse dans sa totalité et d'exposer les répercussions des éléments évoqués.

L'idée soumise à la mi-2011 était de présenter et de discuter des éléments prouvant que la pollution chimique était susceptible d'affaiblir l'intelligence humaine dans toutes les populations – et des conséquences socio-économiques potentielles. Les experts qui ont étudié ma proposition ont toutefois fait une suggestion : l'ouvrage devait selon eux également aborder les liens existant entre, d'un côté, les substances susceptibles de perturber les hormones thyroïdiennes et, de l'autre, les troubles du spectre autistique (TSA) et le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H). Comme ils avaient raison !

J'ai commencé la rédaction de l'ouvrage ; peu de temps après, de nouvelles informations sont apparues au sujet de l'incidence des TSA aux États-Unis. Elles montraient que ces troubles affectaient un jeune garçon sur cinquante-six, avec une incidence en nette augmentation depuis le début des années 2000. Ce phénomène coïncide avec une augmentation de l'incidence du TDA/H. Le coût socio-économique de ces deux troubles est énorme. Aux États-Unis, les TSA coûtent à eux seuls 35 milliards de dollars par an[1] – et ce chiffre ne prend pas en compte les tragédies personnelles des familles concernées. Nous savons que l'évolution des définitions diagnostiques et que les causes génétiques ne représentent qu'une partie de cette augmentation. L'impact des facteurs environnementaux, qui exacerbent sans doute souvent les prédispositions génétiques, doit être étudié ; nous y reviendrons en détail plus loin. Toutefois, étant donné les centaines de milliers de produits chimiques fabriqués et rejetés dans l'environnement au fil des dernières décennies (sans – ou avant – que l'on teste leurs effets

1. http://www.autismspeaks.org/.

physiologiques), il est bien difficile de savoir par où commencer pour percer la complexité de leurs interactions.

Nous adoptons ici une approche pragmatique – approche qui trouve son origine dans l'association de deux observations. La première est qu'une bonne partie de ces produits chimiques affectent la signalisation des hormones thyroïdiennes ; la seconde, que la signalisation des hormones thyroïdiennes est absolument essentielle au bon développement du cerveau du fœtus, du nouveau-né et de l'enfant en bas âge. La communauté scientifique est en train de prendre conscience de la vulnérabilité de l'enfant en développement, et de l'importance de cette phase de développement (au vu de son impact sur la santé et les risques de maladies à l'âge l'adulte). Des éléments indiquent par ailleurs que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle essentiel à un stade très précoce du développement cérébral – durant les trois premiers mois de grossesse. C'est donc là le premier axe majeur de cet ouvrage : l'intelligence et la santé mentale des enfants à naître sont menacées par une exposition continue à des mélanges perturbant les hormones thyroïdiennes dans le corps de la mère, et ce, dès la conception. Aujourd'hui, les populations sont exposées à un double risque. Non seulement la pollution environnementale affecte ce système hormonal essentiel, mais dans bien des régions, la carence en iode aggrave également la situation. L'iode joue un rôle essentiel dans la production des hormones thyroïdiennes ; une carence rend donc la fonction thyroïdienne plus vulnérable face aux interférences chimiques. Et le besoin en iode est encore plus grand pendant la grossesse.

En partant d'une série de conclusions épidémiologiques sur la présence de différentes substances polluantes, et en analysant des données montrant les effets de ces mêmes substances sur les mécanismes de développement et sur l'action hormonale, on parvient à une conclusion des plus troublante : les capacités intellectuelles des générations futures sont sérieusement compromises. De fait, on retrouve de nombreux types de produits chimiques dans les fluides et les tissus humains (graisse, sang, sérum) ; mais – fait plus inquiétant – également dans le liquide amniotique, dans le sang du cordon ombilical et dans le lait maternel. Nombre de ces substances sont retrouvées à des concentrations susceptibles d'interférer avec la signalisation des hormones thyroïdiennes, et donc avec le développement neurologique. Pendant la grossesse, ceci peut être associé à une intelligence réduite, mais aussi à des troubles mentaux et comportementaux de l'enfant, tels que les TSA et le TDA/H.

Pour être utiles, les idées avancées doivent toutefois dépasser le stade de la consternation et proposer des actions concrètes. On se souvient ici des théories de Lin Ostrom, la première femme à avoir reçu le prix Nobel d'économie (2009). Selon elle, l'utilisation abusive de ressources communes (surpêche, pollutions maritimes et atmosphériques) doit être contrée par des approches polycentriques ; les individus doivent agir au niveau de leur communauté et de leur pays pour changer les lois et les faire respecter. Lin Ostrom fut peut-être l'une des premières militantes du mouvement « Penser global, agir local » ! C'est en vertu de cette logique que le dernier chapitre de cet ouvrage passe en revue les actions qui peuvent être entreprises par les citoyens, les associations, les législateurs et les gouvernements. Parmi ces suggestions, je propose que notre système de santé publique s'assure que toute femme enceinte dispose, dès les premiers jours, d'assez d'iode pour maintenir des réserves d'hormones thyroïdiennes satisfaisantes, pour elle comme pour le fœtus en développement. La meilleure façon d'aider ces femmes à maintenir une fonction thyroïdienne optimale est de s'assurer qu'elles consomment assez d'iode (*via* des compléments alimentaires). Cette mesure simple et peu onéreuse pourrait réduire les effets de la pollution chimique de manière significative, préservant par là même la fonction thyroïdienne et le développement cérébral des enfants. Elle peut être accompagnée de mesures garantissant l'adjonction d'iode dans le sel utilisé par l'industrie alimentaire. Si l'utilisation du sel diminue, la teneur en iode devrait augmenter proportionnellement. Chaque gouvernement se doit de mettre en œuvre ce programme peu onéreux et extrêmement avantageux en termes de rapport coût-bénéfice ; il en va de la santé mentale des générations futures. Cette simple mesure doit être accompagnée d'une meilleure législation dans le domaine de l'évaluation, de l'enregistrement et de l'utilisation des produits chimiques de toutes catégories. En 2006, l'Union européenne a adopté une nouvelle réglementation visant à améliorer l'encadrement légal des produits chimiques, REACH (Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals ou, en français « Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques »). Les États-Unis ont adopté une approche différente : depuis 2009, un programme de dépistage à grande échelle visant des groupes de composés chimiques tels que les pesticides et les substances suspectées de perturber les systèmes endocriniens naturels (signalisation thyroïdienne, systèmes contrôlant la reproduction, etc.) appelé ToxCast (Toxicity Forcaster) a été mis en place. On estime souvent que ces programmes sont trop modestes et qu'ils arrivent trop tard. Et de fait, il est déjà

trop tard pour les enfants dont l'altération du développement cérébral ne pourra jamais être réparée. Toutefois, en tant que citoyens, nous pouvons nous faire entendre, amener nos gouvernements à reconnaître la nécessité d'appliquer ces programmes de dépistage des produits chimiques le plus efficacement possible, garantissant par là même le droit de chaque enfant à réaliser son potentiel en tant que membre conscient et responsable de la société.

Ana Soto fait partie des experts qui ont bien voulu lire le manuscrit et me faire part de leurs remarques pertinentes. Elle a suggéré qu'il pourrait être intéressant d'évoquer tout ce que l'écriture d'un livre peut apprendre à son auteur. Une observation judicieuse : en se plongeant dans le travail de recherche, on acquiert plus de connaissances scientifiques – mais aussi plus de connaissances sociologiques sur les problèmes en question (dans ce cas précis, sur l'histoire des industries chimiques et sur leurs pratiques de lobbying). La lecture des ouvrages de Gerald Markowitz et David Rosner consacrés aux groupes de pression des industriels (Markowitz et Rosner, 2002), notamment de l'industrie du plomb (Markowitz, Rosner et Fund, 2013) fut aussi éprouvante qu'édifiante – un malaise uniquement tempéré par la force de leur savoir, la puissance de leurs arguments et leur perspicacité. La question des groupes de pression des industriels est éminemment pertinente pour les Européens d'aujourd'hui. À la mi-2013, le Parlement européen a retardé une décision relative aux pesticides (il s'agissait de mettre en place des tests permettant de déceler d'éventuelles propriétés à même de perturber le système endocrinien). Sa décision aurait dû être rendue en novembre 2013, mais elle a visiblement été retardée en raison de pressions exercées par des toxicologues soutenus par l'industrie chimique. Parmi les événements les plus inquiétants, on peut citer la publication d'un éditorial commun paru dans quatorze revues de toxicologie (Dietrich *et al.*, 2013a, 2013b, 2013c), signé par dix-huit rédacteurs en chef. Leur court article s'érige contre les propositions de loi soi-disant basées sur un petit nombre de publications – et contre les approches manquant de solidité scientifique. Ils font référence à une lettre résumant leur position, datée de 2013 et adressée à Anne Glover, conseillère scientifique principale auprès de José Manuel Barroso (alors président de la Commission européenne). Cette lettre a suscité de vives réactions dans les milieux scientifiques et journalistiques. Deux journalistes du *Monde* ont révélé que la plupart des signataires des éditoriaux (menés par Daniel Dietrich) étaient en situation de conflit d'intérêts : activités de consultants, projets de recherche financés par différents acteurs de l'industrie

chimique… L'initiative a également suscité de vives réactions chez des chercheurs endocrinologues ; on a vu paraître une série d'éditoriaux et d'articles majeurs entre les mois de septembre et de novembre 2013 (lire notamment Gore, 2013 ; Gore *et al.*, 2012a, 2013b, 2013c, 2013d) signés par des rédacteurs en chef et des membres de conseils éditoriaux de grandes revues d'endocrinologie. Ils y affirmaient que Dietrich et son équipe faisaient bien peu de cas des milliers d'études consacrées aux réponses non linéaires et à faible dose observées dans le domaine de l'endocrinologie, qui peuvent être induites par les perturbateurs endocriniens (PE). Ils affirmaient également que l'éditorial de Dietrich donnait une mauvaise interprétation du concept de seuil toxicologique et, plus important encore, qu'il écartait la possibilité des « fenêtres de développement sensibles ».

Anne Glover décida alors d'organiser une réunion avec des petits groupes représentant chacune des positions en question – réunion qui s'est tenue à l'automne 2013. Ses minutes et ses conclusions ont été rendues publiques peu après. Les conclusions reprennent les principaux sujets de la discussion : définitions, seuils, courbes dose-réponse non monotones, méthodes de tests. Pour présenter les choses de manière succincte, les parties se sont accordées sur plusieurs points : il est difficile de démontrer l'existence de seuils d'action des PEC ; des effets non linéaires peuvent être observés ; il est nécessaire d'étendre les stratégies de dépistage. Le débat a été largement commenté par différentes sources, et notamment par un représentant du Bureau des substances chimiques (Direction générale de l'environnement de la Commission européenne). Il aurait déclaré que l'industrie chimique devait s'en tenir aux faits et ne pas employer d'arguments émotionnels lorsqu'elle présentait une requête aux législateurs[1]. Mais, entre-temps, d'indispensables projets de loi avaient été écartés.

Revenons à la dimension scientifique de l'écriture de ce livre. Je suis partie d'une hypothèse. Comme toute scientifique rigoureuse, j'estime qu'on progresse en testant son hypothèse et en réajustant sa position initiale en fonction des résultats obtenus et des observations effectuées. J'étais consciente du fait que certains éléments corroboreraient mon postulat de départ, et que d'autres non. Aussi est-ce avec surprise que j'ai constaté que la majorité des données le confirmait. Mes recherches documentaires ont révélé que le mercure (que j'avais d'abord choisi comme exemple de métal pouvant affecter le développement cérébral

1. Cité par *Chemical Watch* en novembre 2013.

indépendamment de la signalisation des hormones thyroïdiennes) exerçait lui aussi au moins une partie de ses effets neurotoxiques *via* la perturbation de la disponibilité de ces hormones. Des arguments semblables sont apparus concernant l'essence au plomb et ses agents antidétonants à base de brome. Puis est paru – à la mi-2013 – l'article du docteur Margaret Rayman consacré à la carence en iode des jeunes femmes en Angleterre (Bath, Steer, Golding, Emmett et Rayman, 2013). Ses résultats montraient que, dans bien des pays, et même les plus développés (comme le Royaume-Uni), où les gouvernements devraient être conscients des conséquences des risques liés au manque d'iode, de nombreuses femmes débutaient leur grossesse avec des réserves d'iode insuffisantes. Cette carence les expose au risque d'avoir des enfants au QI moins élevé et à la compétence en lecture moins développée que les enfants des femmes disposant d'iode en quantité suffisante pour assurer une production adéquate d'hormones thyroïdiennes. Dans ses articles, le docteur Rayman note qu'avant les études consacrées aux écoliers publiées en 2011 il n'y avait eu au Royaume-Uni aucune analyse de la concentration d'iode dans les urines depuis les années 1950 ! Ces résultats sur le manque d'iode et le QI moins élevé sont parus peu de temps avant la publication d'un rapport de l'OCDE comparant les compétences des adultes de vingt-quatre pays comptant parmi les plus riches au monde. Dans ce rapport, les niveaux de lecture et de calcul des jeunes adultes britanniques (entre 16 et 24 ans) comptaient parmi les plus faibles. Fait plus inquiétant : le Royaume-Uni était le seul pays développé dans lequel les niveaux du groupe de jeunes adultes étaient plus faibles que ceux des personnes approchant l'âge de la retraite. Il s'agit clairement là d'une situation multifactorielle, et les causes potentielles sont nombreuses : mutation économique, effectifs et programmes scolaires, formation des professeurs, environnement scolaire et domestique, et – bien sûr – l'alimentation. On ne peut toutefois ignorer les constatations de Margaret Rayman en examinant ces résultats. Si l'on souhaite améliorer de telles statistiques de manière optimale à l'échelle des populations, il faut commencer par garantir la possibilité de grossesses saines et des environnements de qualité pour la petite enfance – ce qui passe avant tout par l'alimentation des femmes enceintes, et si besoin par l'adjonction de compléments alimentaires (incluant l'iode).

La boucle est bouclée : ces raisonnements nous ramènent aux observations de Lin Ostrom quant à l'utilisation abusive des ressources communes et à la nécessité d'adopter des approches polycentriques (les citoyens

doivent agir aux niveaux communautaire et national pour changer les lois). Cet ouvrage a la modeste ambition d'être un pas en avant dans la marche vers le contrôle de la pollution environnementale, et vers la protection du potentiel et des promesses des générations futures.

Abréviations

Ach	acétylcholine
AChE	acétylcholinestérase
AhR	récepteur des hydrocarbures aromatiques
BBP	benzyle-butyle-phtalate
BDNF	facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BDE	bromodiphényléther
BP2	benzophénone-2
BPA	bisphénol A
CNV	*copy number variation* / variabilité du nombre de copies
DDE	dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT	dichlorodiphényltrichloroéthane
DLC	substance de type dioxine
DES	diéthylstilbestrol
DBP	dibutyle-phtalate
DEHP	di-(2-éthylhexyle)phtalate
DEP	diéthyle / diéthyle-phtalate
DIDP	di-isodécyle-phtalate
DINP	di-isononyle-phtalate
DMP	diméthyle-phtalate
DNHP	di-n-exyle-phtalate
DNOP	di-n-octyle-phtalate
DZ	jumeaux dizygotes (faux jumeaux)
ERR	récepteur relié au récepteur des œstrogènes

HBCD	hexabromochlorodécane
HC	hypothyroïdisme congénital
HCB	hexachlorobenzène
HT	hormones thyroïdiennes
MAO	monoamine oxydase
4-MBC	3-4-méthylbenzylidène camphre
MBP	monobutyle-phtalate
MbzP	monobenzyle-phtalate
MCT8	transporteur 8 du monocarboxylate
MCT10	transporteur 10 du monocarboxylate
MeCP2	protéine 2 de liaison au CpG méthylé
MEHHP	phtalate de mono-(2-éthyl-5-hydroxylhexyl) / mono-(2-éthyl-5-hydroxylhexyl)-phtalate
MEHP	phtalate de mono-(2-éthylhexyle) / mono-(2-éthylhexyle)-phtalate
MEP	monoéthyl-phtalate
MMI	méthimazole
MZ	jumeaux monozygotes (vrais jumeaux)
NIS	symport sodium-iodure
NMDRC	*nonmonotonic dose-response curve* / courbe dose-réponse non monotone
NOAL	*no observable adverse effect level* / dose sans effet toxique observable
OC	organochlorine / composé organochloré
OP	organophosphate / composé organophosphoré
OMC	octylméthoxycinnimate
PAN	Pesticide Action Network
PBB	polybromobiphényles
PCB	polychlorobiphényles
PCDD	polychlorodibenzodioxines
PBDE	polybromodiphényléthers
PBT	persistant, bioaccumulatif et toxique
PC	polycarbonate
PCDF	polychlorodibenzo-furanes
PE	perturbateurs endocriniens

PFAC	perfluoroalkyles carboxylates
PFAS	perfluoroalkyles sulfonates
PFC	composés perfluorés
PFOA	acide perfluoro-octanoïque
PFOS	acide perfluoro-octanesulfonique
PFNA	acide perfluorononanoïque
POP	polluant organique persistant
PPAR	récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes
PTU	propylthiouracile
PVC	polychlorure de vinyle
QI	quotient intellectuel
RA	récepteur des androgènes
REACH	Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques
RFB	retardateurs de flamme bromés
RO	récepteur des œstrogènes
RT	récepteur des hormones thyroïdiennes
RTH	résistance aux hormones thyroïdiennes
RXR	récepteur X des rétinoïdes
SVHC	substances extrêmement préoccupantes
T_3	tri-iodothyronine
T_3L	tri-iodothyronine libre
T_4	thyroxine
T_4L	thyroxine libre
TBBPA	tétrabromobisphénol A
TBPH	tétrabromophtalate de bis-(2-éthylhexyle) / bis-(2-éthylhexyle)-tétrabromophtalate
TBT	tributylétain
TCDD	tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TDA/H	trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité
TDCPP	phosphate de tris(1,3,chloro-2-propyle)
TED-NS	trouble envahissant du développement non spécifié
THRA	gène encodant le récepteur des hormones thyroïdiennes de type alpha (nomenclature officielle : NR1A1)

THRB	gène encodant le récepteur des hormones thyroïdiennes de type bêta (nomenclature officielle : NR1A2)
TPO	thyroperoxydase
TSA	troubles du spectre autistique
TT_3	tri-iodothyronine totale
TT_4	thyroxine totale
TTR	transthyrétine
TSH	thyréostimuline
TRα	récepteur des hormones thyroïdiennes de type alpha
TRβ	récepteur des hormones thyroïdiennes de type bêta
ERT	éléments de réponse aux récepteurs des hormones thyroïdiennes
TRH	hormone thyréotrope

CHAPITRE 1

Pollution chimique et perte de QI chez l'enfant

Tirer des leçons du passé

Ce chapitre donne un aperçu historique de l'axe central de ce livre, selon lequel la perturbation de la signalisation des hormones thyroïdiennes (HT) pendant des périodes clés du développement cérébral peut provoquer des dommages irréversibles, compromettant les capacités intellectuelles. Les HT régulent l'expression génétique. Étant donné que de nombreux facteurs environnementaux interfèrent avec les voies dépendantes des HT, et que la signalisation des HT régule l'expression génétique dans le cerveau, la signalisation des HT peut être considérée comme un pont liant l'environnement aux réseaux génétiques impliqués dans le développement cérébral. Deux cas bien documentés démontrent de quelle manière la contamination environnementale peut réduire les capacités intellectuelles de l'enfant. Les effets produits sur les individus sont certes difficiles à détecter et à relier aux causes environnementales, mais les études réalisées au niveau des populations peuvent mettre en lumière des différences significatives et permettre de relier causes et effets. Les deux exemples choisis concernent la consommation de nourriture contaminée : polychlorobiphényles (PCB) dans les poissons des Grands Lacs américains et mercure dans les populations rurales irakiennes et japonaises. Dans les deux cas, l'exposition pendant la grossesse est considérée comme le créneau le plus décisif ; les HT jouent un rôle essentiel dans le développement cérébral pendant cette période. Les enfants sont toujours plus vulnérables que les adultes. Une exposition précoce à certains produits chimiques réduit les

capacités intellectuelles – évaluées *via* le quotient intellectuel (QI) – de manière permanente. Aujourd'hui, près de la moitié des enfants souffrant de troubles du spectre autistique (TSA) souffrent également d'une déficience intellectuelle, avec des QI de moins de 70. L'augmentation actuelle – et sans précédent – de l'incidence des TSA et d'autres troubles mentaux ou comportementaux, tels que le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H) ne peut être imputable à la seule évolution des définitions diagnostiques et/ou aux facteurs génétiques. Les facteurs environnementaux doivent être pris en compte. Le TSA, le TDA/H, et la perte permanente d'une partie des capacités intellectuelles représentent un très lourd fardeau socio-économique ; parce qu'ils représentent des dépenses à vie pour les personnes concernées et leurs familles, mais aussi parce qu'ils auront des conséquences – multiples et considérables – qui marqueront la structure de nos sociétés.

Contexte

Comment nos esprits appréhendent-ils et comprennent-ils leur propre complexité, leur propre fonction ? Cette question a hanté les philosophes pendant plusieurs millénaires, et n'a fait son entrée réelle dans le domaine de la recherche expérimentale qu'au XX^e^ siècle. En 2013, deux immenses projets de plusieurs milliards de dollars ont été lancés en Europe et aux États-Unis. Leur but : mieux comprendre comment le cerveau se développe, comment il utilise et intègre l'information à partir de ses centaines de milliards de neurones. Ces projets sont programmés pour durer dix ans – période durant laquelle le Human Brain Project européen[1] compte utiliser les informations et les technologies informatiques actuelles pour acquérir une meilleure connaissance des fonctions cérébrales avant d'utiliser les données concernant l'intégration et le traitement des informations par le cerveau pour développer de nouvelles méthodes informatiques. Dans le même temps, en avril 2013, le président Obama a annoncé le financement de la BRAIN Initiative. Son ambition : cartographier l'ensemble de nos connexions cérébrales[2]. BRAIN est l'acronyme de Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies. Son envergure est comparable à celle du Human Genome Project, lancé plus de vingt ans plus tôt. Les

1. http://www.humanbrainproject.eu/.
2. http://www.nih.gov/science/brain/.

deux projets exploitent l'incommensurable potentiel de l'association des techniques actuelles d'imagerie aux connaissances génétiques, de manière à acquérir une compréhension plus large de ce sujet et à élaborer une nouvelle thérapeutique et des thérapies préventives – mais ils devraient également permettre de favoriser l'innovation. Les différents projets de recherche financés permettront d'obtenir des informations sans précédent sur le fonctionnement des circuits qui contrôlent nos actes conscients et inconscients, nos processus intellectuels, comme ceux qui intègrent nos fonctions corporelles. Les réseaux neuronaux du cerveau humain ainsi visualisés résultent de l'intégration de signaux provenant de cent milliards de neurones et de milliers de milliards de connexions synaptiques entre ces derniers. Autrement dit, chacun de nos cerveaux contient dix fois plus de neurones que la Terre n'a d'habitants, et chacun de ces neurones entretient plusieurs milliers de contacts avec d'autres neurones. Outre les avancées technologiques fondamentales qu'ils vont générer, ces ambitieux projets nous permettront de pénétrer dans nos pensées, de comparer les fonctions cérébrales pendant le développement et le vieillissement du corps, dans la santé comme dans la maladie.

Le projet américain n'est pas si éloigné d'une autre décision annoncée par Barack Obama pendant son premier mandat. En 2010, il a officiellement modifié la terminologie médicale en remplaçant les termes « arriération mentale » par « déficience intellectuelle ». Cette déclaration est intervenue deux ans avant la publication des statistiques montrant que le TSA, qui concerne de nombreux enfants souffrant de déficiences intellectuelles graves, touchait désormais 1 enfant américain sur 88[1] (Anonyme, 2012). Des chiffres près de soixante fois supérieurs à ceux de 1975 (Weintraub, 2011 ; voir également chapitre 7, fig. 7.1). Le TDA/H affecte, quant à lui, encore plus d'enfants et d'adultes. Peut-être ces projets de recherche parviendront-ils à découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour de nombreuses maladies neurologiques et mentales ; il faut l'espérer. Mais il serait par trop optimiste – et peut-être malavisé – de s'attendre à ce que ce projet accouche de stratégies préventives permettant de renverser cette effrayante tendance qui voit l'incidence des TSA augmenter.

Les principales structures morphologiques du cerveau humain se développent avant la naissance. Durant les deux années qui suivent celle-ci, on observe une croissance cérébrale rapide. Les structures fines des connexions entre les différents réseaux sont établies ; des centaines de milliers de

1. L'incidence est aujourd'hui, selon différentes estimations, de 1 enfant sur 68, voire 1 sur 45.

milliards de synapses se forment entre nos milliards de neurones. Il est impossible de décrire les interactions moléculaires et cellulaires complexes qui sous-tendent ce processus – fécondation de l'ovule, formation des premières structures neuronales, élaboration et organisation de la multitude de synapses qui interagissent au sein du cerveau humain. Le neurobiologiste Steven Rose a brossé un tableau saisissant de ce processus (Rose, 1998) ; selon ses calculs, si le cerveau se développait à un rythme constant pendant la grossesse, chaque seconde verrait naître 4 000 neurones. En réalité, le cerveau ne se développe pas à une vitesse constante ; la neurogenèse (ou naissance de nouveaux neurones) se produit à des rythmes différents dans différentes structures. Disons simplement que, si un problème survient au cours de ces premiers mois de vie dans l'utérus, il ne pourra pas être corrigé plus tard.

Les bouleversantes difformités provoquées par la thalidomide (un médicament prescrit dans les années 1950 pour lutter contre les nausées matinales pendant les premiers mois de grossesse) n'illustrent que trop clairement le fait que, lorsqu'un produit chimique affecte le développement d'une région visible du corps (une main ou un membre), il est facile d'associer un médicament spécifique à un effet secondaire dramatique. Cet exemple montre également à quel point le début de la grossesse est une période sensible – même si c'est bien l'ensemble de la gestation qui se caractérise par une vulnérabilité élevée. Il est toutefois beaucoup plus complexe d'examiner les effets d'un produit chimique donné sur le développement cérébral, et ce malgré les avancées réalisées en termes d'imagerie cérébrale. Et il est encore plus complexe d'étudier et de comprendre les effets d'un mélange de produits chimiques sur le développement et les fonctions cérébrales. On se souvient de cette question attribuée à David Rall, ancien directeur des Instituts américains de la santé (NIH) : « Si la thalidomide avait fait baisser le QI de la population de 10 points, aurait-on détecté ses effets ? » On peut aujourd'hui se poser une autre question : si ce produit a bel et bien un effet délétère sur notre cerveau, parviendrait-on à le détecter parmi les 84 000 produits chimiques actuellement commercialisés ?

La détection de tels effets sur le cerveau et sur le comportement requiert la mise en place d'études de grande envergure à l'échelon de la population. Malheureusement, de nombreux enfants sont aujourd'hui les cobayes involontaires d'innombrables expériences de ce type. Aucun scientifique ne peut expérimenter sur les animaux ou procéder à des tests sur des humains sans l'aval d'un comité d'éthique – ce qui est parfaitement légitime. La commercialisation de certains produits chimiques devrait peut-être faire l'objet de

précautions éthiques plus rigoureuses encore ; on retrouve en effet nombre de ces produits dans l'air que nous respirons ou dans nos assiettes.

L'issue de ces « expériences » ne peut être évaluée avec précision, du fait de l'absence de contrôles. On retrouve des mélanges de dizaines de produits chimiques dans chaque organisme, ce qui nous empêche d'identifier les principaux suspects. Comme nous le verrons à la fin du chapitre 5, la commercialisation d'un nouveau produit chimique ne prend que quelques mois – mais ce n'est qu'au bout de plusieurs décennies d'enquêtes internationales intenses que l'on peut parvenir à démontrer ses effets indésirables sur l'animal et sur l'homme. Les données épidémiologiques sont souvent critiquées car elles ne démontrent que l'association d'une substance donnée avec un critère d'évaluation physiologique ou pathologique. Les simples associations ne sont pas des preuves ; les pressions exercées par les acteurs industriels peuvent donc outrepasser le principe de précaution et faire barrage à la législation. Les chercheurs qui tentent de mettre au jour des mécanismes chimiques doivent privilégier les tests qui ne sont pas effectués sur des animaux, mais doivent également avoir recours à des modèles expérimentaux animaux – et ce à une époque où l'opinion publique remet souvent en cause le caractère éthique de telles expérimentations. Ces problèmes centraux que rencontre le dépistage des effets toxiques et/ou perturbateurs pour le système endocrinien (qui doivent être considérés dans le contexte de la volonté légitime de réduire l'expérimentation animale) seront évoqués dans le chapitre 8.

Il faut tirer les leçons du passé. Cet aphorisme quelque peu galvaudé (mais particulièrement approprié) ne quitte pas notre esprit. Nous commencerons donc par examiner les cas où, après l'examen de centaines d'enfants pendant plusieurs années dans une région donnée, on est parvenu à prouver que l'exposition des mères à la pollution chimique pendant leur grossesse avait provoqué un déficit intellectuel irréversible chez l'enfant. De telles études à grande échelle, étayées par l'expérimentation animale, ont contribué à générer des textes de lois et des mesures de contrôle vis-à-vis des produits chimiques incriminés.

Pour les enfants exposés comme pour leurs familles, il était trop tard. Nous souffrons encore des séquelles de l'utilisation des polychlorobiphényles (PCB). On retrouve encore ces produits chimiques particulièrement persistants dans des échantillons sanguins aux quatre coins du monde. La gamme des produits chimiques présents dans notre sang est aujourd'hui si étendue qu'elle complique l'identification de ceux qui pourraient être néfastes – mais dans le même temps, l'urgence n'en est que plus grande.

Les polychlorobiphényles du lac Michigan

L'année 2012 fut aussi celle du cinquantième anniversaire de la publication de *Printemps silencieux*, de Rachel Carson (Pimentel, 2012). En tant que biologiste employée par le gouvernement américain, Carson avait observé des baisses de population parmi de nombreux groupes d'animaux, des poissons aux oiseaux. Elle a attribué de brusques déclins à l'utilisation d'un insecticide, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). Carson s'est rendu compte – avec clairvoyance – que les pulvérisations de DDT n'affectaient pas uniquement les populations d'insectes, mais réduisaient une source importante de nourriture des poissons et des oiseaux. L'insecticide s'accumulait également au sein de leurs organismes. Les travaux prémonitoires de la biologiste ont été l'un des facteurs déterminants dans la campagne qui a abouti à l'interdiction de l'emploi généralisé du DDT en 1972. Avant l'interdiction, et malgré celle-ci, on a constaté que des métabolites de DDT s'accumulaient dans l'environnement et qu'ils perturbaient la capacité de reproduction des animaux ; les oiseaux occupant le haut de la chaîne alimentaire étaient les plus durement touchés. Ces effets indésirables sur la reproduction animale observés dans la nature ont peu à peu alerté les autorités sanitaires qui craignaient de voir le DDT provoquer les mêmes effets chez l'humain. Ces interrogations ont généré de nombreuses études sur la présence de DDT (et de ses métabolites) dans le lait maternel, et sur les liens existant entre les niveaux de ces métabolites et la durée de la période d'allaitement. L'une des études pilotes a été menée en Caroline du Nord (voir l'analyse de Rogan et Gladen, 1985). En analysant le lait maternel, les chercheurs ont constaté la présence de l'insecticide, mais aussi de fortes quantités de polychlorobiphényles (PCB). Nous savons aujourd'hui que cette catégorie de produits chimiques modifie fortement les niveaux de HT dans les groupes exposés (Zoeller, 2010). Durant la même période (et pour de nombreuses raisons), d'autres groupes ont examiné les niveaux de PCB dans différents États américains[1].

Les PCB – tout comme les métabolites de DDT – étaient connus pour leur tendance à s'accumuler dans les tissus animaux, et tout particulièrement dans les tissus adipeux (ils sont solubles dans les graisses).

1. La chimie et l'action perturbatrice des PCB sur les hormones thyroïdiennes sont traitées au chapitre 5.

Étant donné la forte teneur en matières grasses du lait, il était logique de dépister les PCB dans le lait maternel. On a choisi d'organiser l'étude détaillée dans le Michigan, non seulement parce que sa population avait sans doute consommé des poissons contaminés du Grand Lac, mais aussi parce que des accidents industriels avaient contaminé des exploitations laitières en 1973 et 1975 avec un produit chimique semblable, le polybromobiphényle (PBB). Les autorités sanitaires locales avaient pris en charge le coût des mesures du PBB présent dans le lait des mères allaitantes ; elles ont proposé de dépister les PCB, mais aux frais des mères concernées. Plus de mille mères allaitantes ont payé pour faire analyser leur lait (Wickizer, Brilliant, Copeland et Tilden, 1981). En 1981, les valeurs des PCB présents dans ces échantillons de lait prélevés en 1977 et 1978 ont été publiées (Wickizer *et al.*, 1981). Les chercheurs avaient relevé des niveaux de contamination significatifs dans 75 % d'entre eux. On a estimé par ailleurs qu'au fur et à mesure de leur croissance et du développement de leurs tissus, les nourrissons allaient assimiler la majorité des PCB au lieu de les éliminer. Les spécialistes craignaient de voir cette exposition postnatale se muer en effets indésirables à long terme.

Ce n'est toutefois que dix ans plus tard, en 1990, que l'association entre les PCB et des effets néfastes sur l'intelligence et le comportement ont été pleinement documentés par Joseph et Sandra Jacobson (Jacobson, Jacobson et Humphrey, 1990). Les Jacobson étaient parvenus à obtenir des données sur le volume des différentes espèces de poissons qu'avaient consommé 8 482 femmes dont l'accouchement était prévu pour 1980-1981 dans la région du lac Michigan (Jacobson et Jacobson, 1996). On savait que toutes les espèces de poissons n'absorbent pas la même quantité de PCB ; c'est pourquoi on a demandé à deux groupes de femmes enceintes de rejoindre l'étude : 339 femmes qui avaient dit avoir consommé de la truite ou du saumon du lac (qui occupent le haut de la chaîne alimentaire), et 110 participantes de contrôle qui n'avaient pas mangé de poisson pendant cette période. Plus de 300 d'entre elles ont accepté. L'exposition aux PCB a été évaluée à la naissance *via* l'analyse du sérum maternel, du sang du cordon ombilical et, peu après, du lait maternel.

Les niveaux de PCB dans le lait étaient cent fois supérieurs à ceux trouvés dans tout autre échantillon de sérum (maternel ou du cordon ombilical). Les niveaux moyens étaient de 0,8 µg/g de matières grasses du lait. Pour les analyses corrélatives du développement des enfants, cinq

groupes ont été formés : en dessous de 0,5 µg/g de matières grasses du lait, de 0,5 à 0,74, entre 0,75 et 0,99, entre 1,0 et 1,24, et au-dessus de 1,25 ; l'éventail n'était pas large. Les niveaux maternels de PCB des femmes qui avaient consommé des poissons du lac n'étaient que très légèrement supérieurs à ceux des femmes qui n'en avaient pas mangé. Malgré cela, dès la naissance, les chercheurs ont détecté des différences significatives dans la croissance fœtale et postnatale chez leurs enfants. Ils ont aussi observé une disparité dans la mémoire à court terme pendant la petite enfance – et ce en fonction de l'exposition aux PCB. La leçon principale que l'on peut tirer de l'étude des Jacobson est, comme ils le soulignent eux-mêmes, qu'en dépit de la présence accrue de la substance dans le lait, ce sont les niveaux prénatals de PCB, calculés à partir des valeurs relevées dans le cordon ombilical, qui montraient les associations les plus importantes avec le potentiel de neurodéveloppement – ce qui met en lumière l'importance et la vulnérabilité de cette période de formation et de développement du cerveau.

Lorsque les enfants ont atteint l'âge de 11 ans, 212 d'entre eux ont participé à une nouvelle série d'examens évaluant leurs capacités de lecture et en arithmétique, afin de déterminer si les disparités entre le groupe exposé et les groupes de contrôle étaient encore présentes. On a relevé également les niveaux sanguins de PCB des enfants. Le QI moyen des participants était de 107, mais celui des 30 enfants formant le groupe le plus exposé était inférieur de 6,2 points. Cette différence ne semble peut-être pas très importante, mais ce groupe appartenait à un échantillon total d'à peine plus de 200 enfants. De nombreux auteurs ont souligné qu'une différence de 5 points de QI peut, à elle seule, avoir des conséquences socio-économiques de grande ampleur. Comme l'illustre la figure 1.1, lorsque l'intelligence connaît une telle baisse dans une population théorique de 100 millions de personnes, la proportion de surdoués (QI supérieur à 130) passe de 6 à 2,4 millions, tandis que celle des personnes souffrant d'une déficience intellectuelle (QI inférieur à 70) passe de 6 à 9,4 millions. Une telle tendance représente un terrible fardeau économique, comme le prouve aujourd'hui la présence accrue des TSA ; ce sujet est abordé dans la section « Ils nous avaient prévenus ».

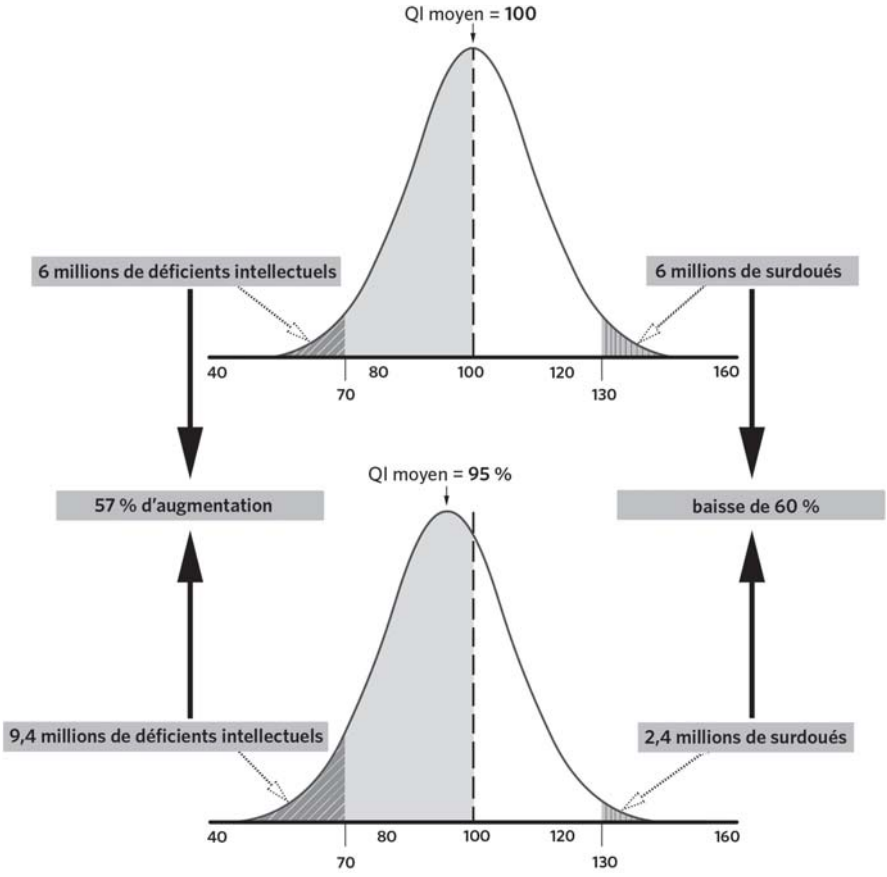


Figure 1.1. Les conséquences d'une baisse de cinq points de QI à l'échelle d'une population. Si la légère baisse du QI (vers la gauche) observée dans l'étude du Michigan survenait dans une population de 100 millions de personnes, cette population verrait naître 3 millions de personnes souffrant de déficience mentale en plus (et on y observerait une réduction équivalente de la proportion des personnes douées d'une grande intelligence). La perte d'une telle proportion de la population active et de l'augmentation proportionnelle de la population dépendante représente un coût économique gigantesque. (Source : Weiss, 2009.)

Le mercure et la maladie de Minamata

Les effets neurotoxiques du mercure, tout comme ceux du plomb, sont connus depuis l'Antiquité. Le mercure a certes des effets extrêmement néfastes sur la fonction cérébrale à tout âge, mais les fœtus et les

nourrissons sont les plus vulnérables. Les enfants ne sont pas de simples versions miniatures des adultes ; leurs cerveaux sont en pleine croissance et donc particulièrement sensibles à la pollution – une pollution qui, dans la majorité des cas, altère la structure et les fonctions cérébrales de façon permanente. Il y a des parallèles entre les conséquences morphologiques, cellulaires et fonctionnelles de l'intoxication au mercure, les troubles de la thyroïde et les TSA. On peut notamment citer ici le nombre réduit de neurones spécialisés dans le cervelet et les altérations de la fonction mitochondriale. Différents auteurs ont souligné le fait que le mercure et les TSA affectaient des voies identiques et qu'ils avaient des symptômes communs (voir par exemple Kern *et al.*, 2012). Toutefois, les points communs de la toxicité du mercure et de l'hypothyroïdie (niveaux de HT réduits) sont moins souvent associés. Cela pourrait être lié au fait que l'interférence directe du mercure avec la signalisation des HT demeure méconnue. Le mercure inhibe la production de la forme active des HT, et provoque donc une hypothyroïdie locale et générale (voir les chapitres 2 et 5). Les effets du mercure sur la réduction de la disponibilité des HT (hypothyroïdie) vont donc ralentir le développement cérébral et exacerber les effets neurotoxiques de tout autre facteur environnemental. Le mercure et les PCB modulent tous deux les niveaux de HT. Les HT agissent *via* des récepteurs nucléaires (RN) spécifiques : les récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT). Les RT sont des facteurs de transcription qui se fixent sur l'ADN et modulent l'expression génétique (encadré 1.1). Les actions de modulation thyroïdienne du mercure et des PCB illustrent la manière dont la signalisation des HT peut servir de pont entre les facteurs environnementaux et les modèles d'expression des gènes – ainsi, par conséquent, que les processus cellulaires qui gouvernent le développement cérébral. Nous y reviendrons à de nombreuses reprises.

Comme l'explique Clarkson (2002), les expositions au mercure du siècle dernier ont pu provenir de trois sources principales : la consommation de mercure organique sous la forme de méthylmercure (souvent *via* la consommation de poisson) ; les vapeurs libérées par les plombages dentaires au mercure ; et – dans certains pays jusqu'en 2000 – l'utilisation d'un conservateur à base de mercure, le thiomersal, dans certains vaccins. Ce composant à base de mercure est probablement la raison pour laquelle les vaccins ont – parfois sans la moindre preuve tangible – été associés à des cas d'autisme (ce sujet est abordé en détail dans le chapitre 7). En Europe et aux États-Unis, le thiomersal a été retiré de

la composition des vaccins en 1999 ; toutefois, son utilité dans certaines situations (les pays tropicaux, par exemple) fait encore débat à ce jour. L'utilisation du mercure dans les amalgames dentaires a elle aussi été réduite de manière radicale dans la plupart des pays. Le méthylmercure est donc aujourd'hui la principale source d'inquiétude ; il a été associé à la plupart des cas de neurotoxicité environnementale liée au mercure.

Encadré 1.1.
Les récepteurs nucléaires forment un pont entre l'environnement et la transcription des gènes

Les récepteurs nucléaires (RN) sont une classe de protéines que l'on trouve dans le noyau de toutes les cellules. Tous les RN sont constitués d'une structure modulaire, avec un domaine qui se lie à l'ADN et, dans la plupart des cas, un autre qui forme une poche permettant l'entrée d'une molécule de signalisation. Dans les situations physiologiques, une hormone naturelle spécifique occupe cette poche. Les RN occupent la fonction de facteurs de transcription en se liant à l'ADN dans des régions spécifiques de gènes cibles. Nombre d'entre eux régulent la transcription, en fonction de la présence ou non d'un ligand dans la poche. Ce lien entre la liaison des ligands et la régulation de la transcription explique pourquoi de nombreux laboratoires ont cherché à développer des médicaments ayant pour cible les récepteurs nucléaires, et ce dans divers domaines (cancer, métabolisme, troubles cardio-vasculaires, contraception, et mêmes stéroïdes anabolisants).

Dans le contexte de l'étude de la perturbation endocrinienne, le récepteur des œstrogènes (RO) et celui des androgènes (RA) sont les RN les plus étudiés. Comme son nom l'indique, le domaine de liaison du ligand du récepteur des hormones thyroïdiennes (RT) lie les hormones thyroïdiennes. Les produits chimiques présents dans l'environnement peuvent interférer avec la signalisation via les RN de deux manières : ils peuvent remplacer le ligand naturel dans la poche, ou modifier le volume d'hormones naturelles prêtes à entrer dans la poche et à moduler la transcription des gènes.

Les RO et les RA représentent des carrefours permettant à la signalisation environnementale de moduler les programmes génétiques – et donc de moduler les processus cellulaires qui gouvernent la capacité reproductrice et la fécondité.

Les RT sont les voies qu'empruntent les facteurs environnementaux pour affecter les programmes génétiques et les processus cellulaires liés au développement cérébral, à la croissance et au métabolisme.

Les cas de dommages cérébraux liés au mercure les plus spectaculaires du XX^e siècle ont été observés au Japon, plus précisément à Minamata, et en Irak. L'intoxication irakienne a été provoquée par la consommation de grains de céréales destinés à la plantation, qui avaient été traités à l'aide d'un fongicide à base de mercure. Le grain avait été coloré en rouge afin d'avertir les consommateurs de sa toxicité – certains d'entre eux étant peut-être incapables de lire les instructions d'utilisation. Mais des utilisateurs ont lavé la teinture rouge, pensant que cela suffirait à rendre le grain comestible – sans savoir que le fongicide resterait. Le pain réalisé à l'aide du grain contaminé a provoqué une série de foyers d'intoxication au mercure entre 1950 et 1972. La pire intoxication généralisée date de 1972 : du grain traité aux fongicides a été distribué aux fermiers pendant (ou après) les semis. Dans l'ensemble du pays, des familles ont utilisé l'excédent de grain pour faire leur pain (Bakir *et al.*, 1973). Aucun pain vendu dans le commerce n'était contaminé. Au sein des foyers, l'utilisation du grain était si importante, et l'intoxication si grave, que des milliers d'Irakiens vivant dans les régions rurales ont été admis dans les hôpitaux ; parmi eux, des centaines sont morts (Bakir *et al.*, 1973). Les jeunes enfants représentaient la plus grande proportion des personnes hospitalisées. Les études ont été réalisées sur les niveaux d'exposition des femmes enceintes, sur leurs enfants exposés *in utero*, ainsi que sur les nourrissons allaités par des femmes exposées. Les niveaux de mercure étaient beaucoup plus élevés chez les nouveau-nés que chez leurs mères. Un constat malheureux riche d'informations : non seulement le mercure pouvait traverser la barrière placentaire, mais le fœtus accumulait bel et bien le métal – et c'était cette exposition prénatale qui provoquait la contamination la plus grave, pas le lait maternel. Dès la naissance, de nombreux enfants présentaient des signes de lésions cérébrales. Malheureusement, en raison des circonstances, il fut impossible d'assurer le suivi des personnes exposées (notamment celles ayant été exposées *in utero*). Cette intoxication généralisée – et l'étude détaillée de l'exposition humaine réalisée peu après – nous a appris une chose : les concentrations urinaires n'ont pas permis de déterminer le niveau d'exposition ; les taux de mercure dans le sang se sont avérés être les indicateurs les plus fiables[1].

La catastrophe de Minamata est probablement le cas d'intoxication au mercure généralisé le plus (tristement) célèbre ; il a donné naissance au terme éponyme « maladie de Minamata ». Des contaminations prolongées

1. L'article mentionne une autre information des plus intéressantes : en 1972, le poids moyen d'un homme vivant dans les régions rurales d'Irak était de 51 kilos. Il n'est donc guère étonnant qu'ils aient répugné à jeter du grain destiné aux semis.

ont été observées à plusieurs reprises sur au moins trois sites différents ; elle a fait des milliers de morts (Eto, 1997 ; Eto, Marumoto et Takeya, 2010). Les premiers cas sont apparus dans la baie de Minamata (préfecture de Kumamoto, Japon) entre 1953 et 1956. L'apparition de la maladie, la lente découverte de son origine (fruits de mer et poissons contaminés)… l'histoire est terrifiante en tous points. Un cas classique : non seulement les industriels concernés refusent d'assumer la responsabilité du problème, mais ils tirent parti du débat scientifique en prétendant que l'absence de preuves tangibles justifie leur inaction. L'un des premiers médecins à avoir décrit la maladie travaillait dans un hôpital géré par l'usine responsable de la contamination ; elle produisait des produits à base de vinyle depuis les années 1930. Dans ses premiers rapports rédigés à l'attention des propriétaires, il explique que des poissons contaminés pourraient être à l'origine du problème – mais ses employeurs ont censuré l'information, pointant du doigt la consommation de poissons avariés.

Dès 1956, la maladie se répand ; elle affecte les humains, mais aussi les animaux domestiques et la faune sauvage. Une commission composée de cinq personnes est alors chargée d'enquêter sur la question (Eto *et al.*, 2010). Elles commencent par autopsier des humains et par examiner des chats présentant des signes de troubles neuronaux. Au vu des symptômes, tout semble indiquer qu'il s'agit d'une grave intoxication au métal. On envisage plusieurs suspects, de l'arsenic au cuivre – sans envisager une intoxication au mercure ; ses signes distinctifs sont pourtant connus depuis le XIX^e^ siècle. Ce n'est que trois ans plus tard que l'un des membres de la commission fait le rapprochement avec le tableau neuropathologique de l'intoxication humaine au mercure sur le lieu de travail, publié cinq ans plus tôt par deux toxicologues anglais, Hunter et Russell (1954). On peut, au passage, souligner que le premier auteur de cette publication a écrit un remarquable traité sur les maladies professionnelles – un traité recommandé par Clarkson (2002), lui-même spécialiste de la toxicologie du mercure ; j'appuie cette recommandation de tout cœur.

Le pathologiste ayant le premier songé à la possibilité d'une intoxication au mercure, Hosokawa, confirmera que ce dernier est bel et bien l'agent responsable en menant des expériences sur des chats. On découvre que c'est l'usine locale qui est la source du mercure en question. Elle produit du vinyle depuis plus de vingt ans, mais son processus de fabrication a changé en 1951 : elle a désormais recours à un composé à base de mercure, catalyseur de la synthèse de l'un des composés. Les déchets, qui contiennent du mercure inorganique, sont directement déversés dans la

mer (une pratique courante à l'époque) ; ils contaminent les poissons *via* un mécanisme alors inconnu – et pénètrent par ce biais dans les corps et les cerveaux des ouvriers et de leurs familles, qui consomment ces poissons. Ce n'est qu'en 1968 que l'entreprise de Minamata cesse de jeter ses déchets dans l'eau de la baie. La contamination recule alors peu à peu. Les niveaux de mercure chutent par la suite, mais les poissons sont toujours impropres à la consommation. Les procès et les débats politiques s'enlisent. En 1971, l'entreprise accepte enfin de verser un semblant de dédommagement aux victimes ; nombre d'entre elles sont déjà mortes.

Les autopsies réalisées sur les victimes de la catastrophe ont permis d'établir un tableau détaillé des anomalies neurologiques selon l'âge, la durée et l'étendue de l'exposition au méthylmercure. La contamination fœtale se caractérisait par une hypoplasie générale du cerveau. Une jeune fille ayant été exposée pendant de nombreuses années durant son enfance a, plus tard, présenté une perte générale de la coordination, des manifestations maniaques et des crises convulsives ; elle a finalement succombé à l'intoxication à l'âge de 20 ans. Inutile de préciser que, dans chaque cas, la morphologie cérébrale avait subi de graves altérations, notamment dans le cortex et dans le cervelet. Comme le racontent Grandjean et ses collègues (Grandjean, Satoh, Murata et Eto, 2010), les parents japonais avaient pour habitude de conserver un bout du cordon ombilical de leurs enfants en guise de porte-bonheur. Une tradition providentielle pour les familles, qui sont ainsi parvenues à prouver que la maladie de leur enfant était bien liée à la contamination, mais aussi pour les chercheurs, qui ont pu déterminer le rapport entre le degré d'exposition et le handicap mental. Les personnes les plus fortement contaminées étaient gravement affectées, et la maladie de Minamata était alors facilement diagnostiquée – tandis que celles qui présentaient des niveaux d'intoxication compris entre les contrôles et les niveaux les plus élevés souffraient d'un handicap mental « ordinaire ». En temps normal, il aurait bien évidemment été très complexe de prouver que le retard d'apprentissage plus ou moins prononcé d'un enfant était imputable à une exposition environnementale à une substance toxique. Les chercheurs sont parvenus à démontrer l'existence de ce lien en s'appuyant sur l'étude des cordons ombilicaux, et leurs travaux sont clairement venus consolider le concept selon lequel les effets de l'exposition sont plus graves lorsqu'ils sont subis *in utero*. La sensibilité du cerveau fœtal à l'intoxication au mercure a également été démontrée par des études suédoises réalisées dans les années 1950, études également citées par Grandjean *et al.* (2010). Dans ce cas précis, la cause

était semblable à celle des intoxications irakiennes : des graines traitées avec des fongicides à base de mercure avaient été utilisées pour fabriquer de la bouillie de céréales. Une femme enceinte et un nourrisson avaient régulièrement consommé de la bouillie contaminée ; c'est le fœtus qui avait été le plus affecté.

Parmi les leçons à tirer de ce type d'études, plusieurs informations d'importance : l'exposition au méthylmercure peut également se faire subrepticement, de manière interrompue ; et plus l'exposition est précoce, pires sont ses effets. Plusieurs types de mercure peuvent être les sous-produits de divers processus industriels, notamment l'industrie de la pâte à papier et les usines qui utilisent des électrodes au mercure. Les déchets peuvent contaminer l'eau douce et l'eau de mer, là où les bactéries présentes dans les sédiments peuvent transformer le mercure inorganique en méthylmercure. Ce méthylmercure peut infiltrer la chaîne alimentaire *via* les poissons. C'est ce processus qui a provoqué l'accumulation du mercure dans l'organisme des poissons de la baie de Minamata, et c'est également ce processus qui explique la contamination au mercure de grande ampleur qui touche aujourd'hui la plupart des espèces de poissons.

Dans leur récit – agréable et limpide – consacré aux effets indésirables du mercure environnemental (maladie de Minamata comprise), Philippe Grandjean et ses collègues (2010) décrivent les symptômes cliniques de l'empoisonnement au mercure, et notamment la restriction du champ visuel (vision du tunnel) et la surdité. Un auteur japonais cité par les chercheurs souligne les tristes (et remarquables) points communs existant entre les symptômes de la maladie (manque de coordination, étourderie, déficience mentale) et le comportement des autorités chargées de gérer le problème. De fait, les niveaux de toxicité observés en Irak et à Minamata sont rares ; lorsqu'on en trouve, ils sont souvent le résultat d'une exposition accidentelle et aiguë. Les conséquences de l'exposition à long terme à des niveaux moins élevés de mercure sont une préoccupation plus actuelle – notamment l'exposition prénatale. Ce sujet est évoqué plus haut, et sera expliqué en détail dans le prochain chapitre : le mercure réduit la disponibilité des HT *via* son interaction avec le sélénium, un composant des enzymes qui activent les HT – or les hormones thyroïdiennes jouent un rôle central dans chaque étape du développement cérébral. De ce fait, le mercure – et tout particulièrement le méthylmercure – pose encore problème aujourd'hui, et ce même en petites quantités. Les centrales thermiques au charbon en sont la source principale (voir figure 1.2).

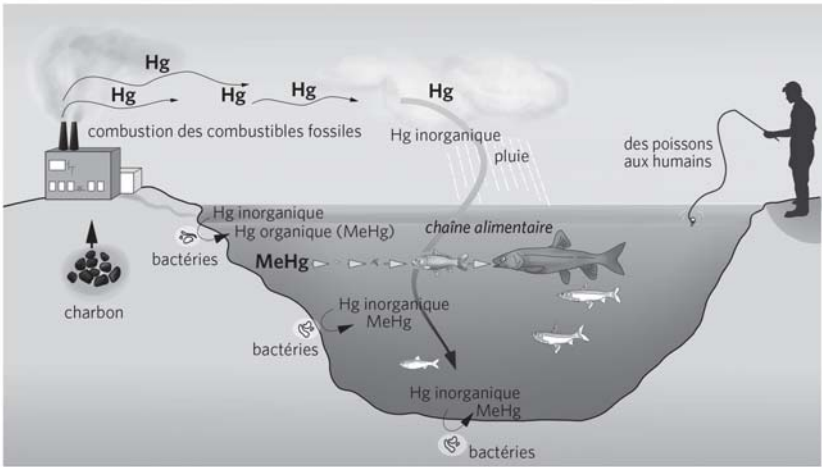


Figure 1.2. Le cycle de la production du mercure, de l'organification et de l'infiltration de la chaîne alimentaire. Plusieurs types de sites industriels (telles les centrales thermiques au charbon) produisent du mercure inorganique. Le mercure entre dans l'atmosphère et contamine les réserves en eau. Les bactéries présentes dans le lit des rivières et dans les dépôts océaniques transforment le mercure inorganique en mercure organique (ou méthylmercure), qui est présent dans les premiers éléments de la chaîne alimentaire. Il se concentre alors dans les tissus, et passe d'espèces en espèces lorsque les poissons concernés sont consommés par d'autres poissons ou par leurs prédateurs (humains compris). Chez l'humain (comme chez d'autres vertébrés), une des actions néfastes du mercure se fait *via* une interaction avec le sélénium, substance nécessaire à l'activation des hormones thyroïdiennes (voir chapitre 2).

Une étude européenne publiée en 2013 (Bellanger *et al.*, 2013) a estimé le coût économique de l'actuelle contamination prénatale au méthylmercure. Ses auteurs ont évalué l'exposition au mercure en analysant des échantillons de cheveux prélevés sur près de 2 000 femmes en âge de procréer dans 17 pays de l'Union européenne. Les cheveux accumulent divers métaux et métabolites ; ils sont souvent utilisés en médecine légale, dans les essais cliniques et dans la recherche ; cette méthode permet d'évaluer les niveaux d'exposition de manière non invasive. Les auteurs ont inclus dans leur étude 7 000 analyses d'échantillons tirées d'autres travaux. Ils ont mis au jour des disparités flagrantes entre les niveaux de contamination des différentes régions européennes. Le niveau moyen était de 0,46 microgramme de mercure par gramme de cheveux. Les échantillons prélevés dans les pays du Sud (la Grèce et l'Espagne, notamment) présentaient les niveaux les plus élevés, avec une moyenne de plus de 1 µg/g. Les niveaux

les plus bas ont été observés dans les pays d'Europe de l'Est, notamment en Roumanie, en Bulgarie et en Hongrie (moyenne inférieure à 0,07 µg/g). L'analyse des échantillons de cheveux a aussi permis aux auteurs de calculer le nombre d'enfants nés avec des niveaux de mercure supérieurs à la limite recommandée – et donc de calculer la perte de QI à l'échelle des populations. Une analyse détaillée des cheveux, des niveaux de mercure présents dans les cordons ombilicaux et des pertes de QI a pu être réalisée dans les îles Féroé, où la consommation occasionnelle de chair de baleines-pilotes implique d'importants apports en mercure. Les calculs réalisés à l'échelle européenne ont abouti à une estimation (prudente) du coût économique de la perte de QI : il serait compris entre 8 et 9 milliards d'euros par an.

Le plomb et l'alcool : les neurotoxines omniprésentes

En guise d'introduction à la discussion portant sur le fardeau social et économique que représente la réduction du potentiel intellectuel, nous nous pencherons sur deux autres facteurs provoquant des dégâts irréversibles dans le cerveau en développement. Leurs effets sont bien connus, et leurs modèles économiques en place depuis bien longtemps : il s'agit du plomb et de l'alcool.

Le plomb

Les effets indésirables de l'intoxication au plomb aiguë et chronique sur nos facultés mentales, notre raisonnement et notre comportement, sont connus depuis la Rome antique. L'histoire de l'utilisation (bonne et mauvaise) du plomb est émaillée de récits d'intoxications, accidentelles ou non. Aujourd'hui, les spécialistes s'intéressent avant tout aux effets à long terme de l'exposition à de faibles concentrations de plomb, notamment en zones urbaines (Gilbert et Weiss, 2006 ; Lucchini *et al.*, 2012 ; Mielke, Gonzales, Powell et Mielke, 2013). Les récipients et les canalisations en plomb n'ont peut-être pas contribué à la chute de l'Empire romain, mais cette légende comporte une part de vérité : le sapa, un agent édulcorant utilisé dans le vin et dans la nourriture, était cuit longuement dans des récipients en plomb, produisant ainsi des composés de plomb au goût sucré. La consommation de sapa pourrait avoir contribué aux divers problèmes

de santé de l'élite romaine – notamment leurs problèmes de fertilité (Riva, Lafranconi, D'Orso et Cesana, 2012). Éloignons-nous des hypothèses pour revenir aux faits : l'existence d'une corrélation négative entre le niveau élevé de plomb dans le sang chez l'enfant et une capacité intellectuelle diminuée a été fermement établie au cours des dernières décennies (Gilbert et Weiss, 2006). L'exposition au plomb n'est jamais sans risques, même à très faibles doses. Les enfants âgés de moins de 7 ans sont les plus vulnérables, et l'exposition au plomb peut être aggravée par la malnutrition, notamment par une carence en calcium. Aux États-Unis, l'Agence de protection de l'environnement (EPA) et les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) estiment aujourd'hui qu'une concentration sanguine de plomb de 10 µg par décilitre (dl) est préoccupante (Patterson, 1965). Cette limite fait toutefois débat. De nombreux spécialistes de la neurotoxicité et de la santé environnementale proposent d'abaisser ce seuil à 2 µg/dl (Gilbert et Weiss, 2006), une recommandation soutenue par un comité consultatif des CDC en 2012. Les tableaux d'exposition des CDC, accessibles au public, montrent que les niveaux nationaux actuels des États-Unis sont proches de (ou légèrement inférieurs à) ce seuil et qu'ils baissent depuis 1999 ; mais ils montrent aussi que l'exposition varie de manière significative entre les régions urbaines et rurales, ainsi qu'à l'intérieur des villes (Mielke *et al.*, 2013).

Au cours de l'histoire, les deux principales sources environnementales d'exposition au plomb chez l'enfant ont été l'utilisation de peintures au plomb et, dans les années 1930, l'introduction de plomb dans l'essence. De nombreux auteurs ont fait la chronique de la découverte du lien entre la peinture au plomb et les problèmes neurologiques provoqués par l'exposition au tout début du XX^e^ siècle – il pouvait s'agir de la peinture utilisée dans les maisons, de jouets et même de bonbons (Riva *et al.*, 2012). Dans un récit captivant, Markowitz, Rosner et Fund (2013) nous racontent comment les autorités sanitaires ont livré bataille contre l'industrie du plomb pendant plusieurs dizaines d'années. Ce livre fait suite à leur ouvrage consacré à la complicité industrielle ayant mené à la mise sur le marché de produits contenant des toxines déjà identifiées (Markowitz et Rosner, 2002). Il analyse les jeux de pouvoir entre les différents protagonistes – et nous explique que nous sommes aujourd'hui en mesure, espérons-le, de tirer les leçons de cette terrible affaire. Les auteurs racontent comment le plomb présent dans la peinture et le carburant a intoxiqué la population un siècle durant ; sa neurotoxicité a provoqué des lésions cérébrales et des troubles comportementaux

chez plusieurs générations d'enfants[1]. Leur récit passe également en revue de nombreux articles scientifiques qui montrent que, si les effets d'une exposition limitée au plomb sont moins graves qu'une intoxication aiguë, ils peuvent avoir un impact négatif sur le comportement et sur les résultats scolaires – et ce tout particulièrement si cette exposition survient pendant les premiers stades du développement. Les auteurs (et d'autres spécialistes) se sont également penchés sur l'histoire de l'introduction du plomb dans l'essence, sur les mensonges de l'industrie responsable de la production de (l'inutile) additif au plomb tétraéthyle, et sur les campagnes organisées par des citoyens et des scientifiques pour exiger leur interdiction. En 1921, Thomas Midgley Jr, alors employé de General Motors (GM), découvre les effets prétendument bénéfiques de l'ajout de tétraéthylplomb (TEP) dans l'essence en tant qu'agent antidétonant. Il intègre ensuite le département Frigidaire de GM, où il développe l'utilisation d'un chlorofluorocarbure (CFC), le fréon, comme réfrigérant. Le fréon (et d'autres CFC) entrèrent plus tard dans la composition de nombreux autres produits, tels que les aérosols ou les inhalateurs – et les CFC finirent par compter parmi les principaux responsables du trou dans la couche d'ozone. Ces deux inventions firent la renommée de Midgley, qui finit par intégrer l'Académie nationale des sciences américaine. Toutefois, étant donné les désastreuses conséquences à long terme de l'utilisation du TEP et du fréon, de nombreux auteurs ont décrit – de manière posthume – Thomas Midgley Jr comme l'organisme vivant le plus destructeur qui ait jamais existé. C'est l'ouvrage de Bill Bryson (2003) qui raconte le mieux la vie de cet inventeur, qui a – comme de juste – fini par succomber à ses propres créations. GM était parfaitement consciente des propriétés toxiques du TEP. Des ouvriers mouraient après avoir été victimes d'hallucinations. Midgley s'était lui-même intoxiqué en voulant démontrer le caractère prétendument inoffensif de ses produits – après quoi il avait dû prendre un an de congé pour raisons médicales.

Des scientifiques avaient pointé du doigt plusieurs sujets d'inquiétude, et la mort d'ouvriers travaillant dans l'usine fabriquant le TEP a motivé la tenue d'une conférence (organisée par le département américain de la Santé en 1925). Rien n'y fit : le TEP fut commercialisé, et la contamination généralisée au plomb poursuivit son inexorable ascension.

1. Il est intéressant de souligner qu'à ce jour, les mécanismes de la neurotoxicité du plomb n'ont pas encore été pleinement élucidés. Certains auteurs considèrent qu'au vu de ses effets, le plomb pourrait séquestrer le sélénium (comme le fait le mercure). Le sélénium est un élément nécessaire à la production et à l'activation des hormones thyroïdiennes (voir chapitre 2, section sur les désiodases et le sélénium).

Mais le plomb n'est pas le seul élément à avoir fait son entrée dans la composition de l'essence. Il a fallu y ajouter des « décrassants » pour empêcher l'accumulation de plomb et d'oxyde de plomb d'endommager les moteurs. Les composés les plus adaptés contenaient des halogènes réactifs, le brome et le chlore ; ils ont été adjoints à l'essence sous la forme de dichloroéthane et de dibromoéthane. Une étape qui ne fait, en quelque sorte, qu'ajouter du mal au mal. Nous reviendrons souvent à ces composés halogénés contenant du brome, du chlore et leur cousin, le fluor, lorsque nous aborderons le sujet des pesticides, des plastifiants, des tensioactifs et des tristement célèbres retardateurs de flamme. Tous ces produits chimiques halogénés interfèrent avec la signalisation des HT de diverses manières, et ce parce que les HT sont les seuls composés biologiques naturels à contenir un halogène – l'iode. Un fait d'importance, comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

Une théorie veut que les efforts déployés pour développer des retardateurs de flamme bromés trouvaient leur origine dans l'industrie du brome, qui avait grand besoin d'écouler ses produits depuis l'entrée en vigueur de la loi interdisant l'adjonction de TED (et ses additifs bromés) dans l'essence. De fait, la suppression de l'un a coïncidé avec l'arrivée de l'autre. La suppression de l'essence au plomb a commencé dans les années 1970 ; les retardateurs de flamme bromés ont fait leur entrée sur le marché à la fin de cette même décennie – et ils ont gagné du terrain depuis. De tous les produits chimiques s'accumulant aujourd'hui dans l'environnement, les retardateurs de flamme bromés (RFB) et leurs cousins chlorés comptent parmi les produits chimiques les plus agressifs vis-à-vis des hormones thyroïdiennes. Non seulement les RFB interfèrent avec l'action des HT dans le cerveau et dans d'autres régions du corps, mais le brome libéré pendant le métabolisme peut inhiber l'assimilation de l'iode par la thyroïde (Pavelka, 2004), et ce tout particulièrement dans les situations où l'apport en iode est insuffisant.

Au fil des années 1960 et 1970, les gouvernements et les populations ont peu à peu pris conscience des problèmes potentiels de contamination que représentait l'essence au plomb (tout particulièrement dans les zones urbaines). En 1965 est parue une publication décisive, qui montrait que les niveaux élevés de plomb relevés dans les pays développés étaient d'origine industrielle ; l'auteur appelait de ses vœux un contrôle du plomb présent dans le pétrole, entre autres sources (Patterson, 1965). Au milieu des années 1960, des débats et des audiences du Congrès ont été organisés aux États-Unis (et ont, soit dit en passant, donné naissance à l'Agence américaine de protection de l'environnement). Des organismes internationaux – tels que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou l'Organisation

de coopération et de développement économique (OCDE) – ont publié des ensembles de données et des rapports sur l'exposition au plomb ; tous accablants. Toutefois, comme le relatent deux experts de la santé publique, Markowitz et Rosner (Markowitz *et al.*, 2013), les industriels ont manœuvré pour dissimuler nombre d'informations compromettantes, parvenant ainsi à retarder la suppression progressive de l'essence au plomb – comme ils étaient parvenus à reporter le retrait de la peinture au plomb (en niant toute responsabilité). Le gouvernement américain a choisi de s'attaquer aux problèmes en encourageant, à partir de 1970, le développement de nouveaux moteurs automobiles pouvant fonctionner à l'essence sans plomb. Le Japon – sans doute sensibilisé par le scandale de Minamata – fut le premier pays à limiter l'utilisation de l'essence au plomb en 1971. Les États-Unis suivirent son exemple en retirant progressivement ce carburant du marché entre 1972 et 1986. Dès 1991, les niveaux de plomb avaient chuté de 78 % dans la population américaine. L'usine canadienne qui produisait le TEP a fermé en 1992. Mais l'Union européenne n'a organisé le retrait progressif de l'essence au plomb qu'en 2000, tout comme la Chine (Luo, Ruan, Yan, Yin et Chen, 2012). La production se poursuit dans d'autres régions du monde, et les automobilistes peuvent même acheter des additifs, ou « boosters », permettant d'ajouter du plomb à l'essence[1]. De nombreux organismes nationaux et internationaux, tels que l'Australian Anti-Lead Association[2], font activement campagne contre la commercialisation de ce produit et contre l'essence au plomb dans tous les pays qui l'autorisent encore.

Le fait de retirer l'essence au plomb du marché a certes joué un grand rôle dans la réduction de la pollution et de l'exposition au plomb chez les enfants, mais cela n'a pas éliminé pour autant l'ensemble des risques dans les pays industrialisés. Dans bien des régions américaines, les enfants sont toujours exposés à des niveaux dépassant le seuil de préoccupation, soit 10 µg/dl (Mielke *et al.*, 2012). De tels niveaux peuvent être associés à de légères baisses de la capacité intellectuelle, mais aussi à des troubles du comportement et à des problèmes sociaux. Dans un groupe d'adolescents présentant des concentrations de plomb d'environ 2 µg/dl, on a constaté que lorsque le niveau de plomb doublait (en passant de 1,5 µg/dl à 3 µg/dl, par exemple), il était associé à une perte de 2,4 points de QI (Lucchini *et al.*, 2012). Comme le rapportent Luo *et al.* (2012), en Chine, les enfants considérés comme « non exposés » présentent des concentrations de plomb

1. http:/www.tetraboost.com/.
2. http://www.lead.org.au/.

de plus de 5 µg/dl – le taux moyen des enfants souffrant du TDA/H n'est pas beaucoup plus élevé : 8,5 µg/dl, mais toujours au-dessous du seuil de préoccupation (10 µg/dl). Mielke et ses collègues ont comparé les fluctuations du plomb atmosphérique à l'incidence des crimes et délits violents (coups et blessures) commis par des jeunes exposés au plomb pendant leur enfance (Mielke et Zahran, 2012). Leur modèle met en corrélation les augmentations et les baisses des émissions de plomb dans l'atmosphère avec la fluctuation des taux de violence vingt-deux ans plus tard.

La plupart des études ont calculé les avantages que représenterait l'abandon de l'essence au plomb (et, par extension, la réduction de l'exposition), mais peu de chercheurs ont tenté d'évaluer le coût des soixante années d'exposition maximale subies par les États-Unis (et d'autres régions du monde, parfois pendant quatre-vingts ans ou plus). C'est l'EPA qui a réalisé l'une des premières analyses coût/bénéfice ; elle a été publiée en 1985[1]. Fait notable : si l'étude s'intéresse avant tout à la protection de la santé des enfants (principalement les enfants en bas âge, les nourrissons et les fœtus), elle mentionne d'autres avantages, tels que la réduction de l'hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires chez l'adulte. L'EPA estime également que le fait de réduire les quantités de plomb dans l'essence devrait limiter la corrosion du moteur – ce qui se traduirait par des coûts de maintenance et de remplacement moins élevés pour les automobilistes. Il n'est donc guère étonnant que l'industrie automobile se soit prononcée pour le maintien de l'essence au plomb. Allons à l'essentiel (car le rapport compte, au total, 495 pages !) : le bénéfice net aurait été de 35 milliards de dollars (valeur de 1983 ; avantages en termes d'hypertension et de troubles cardiaques compris). Plus récemment, les Nations unies ont réalisé la même étude à l'échelle mondiale, en prenant en compte le fait que de nombreux pays sont toujours prisonniers de l'essence au plomb. En octobre 2011, l'ONU a annoncé les résultats. Ses auteurs avaient calculé les multiples avantages d'une suppression progressive à l'échelle de la planète : selon eux, elle permettrait de réduire le retard intellectuel, les troubles cardio-vasculaires et la criminalité, et représenterait une économie globale de 2 400 milliards de dollars par an (soit 4 % du produit mondial brut). Le rapport se réfère aux statistiques de l'OMS ; selon ces dernières, dans les pays en voie de développement, entre 15 et 18 millions d'enfants souffrent de lésions cérébrales provoquées par l'essence au plomb. Un point mérite d'être souligné : dans toutes ces études consacrées à l'essence au

1. http://yosemite.epa.gov/ee/epa/eerm.nsf/vwan/ee-0034-1.pdf.

plomb, il est impossible de distinguer les effets provoqués par le plomb en lui-même de ceux générés par les additifs bromés – qui pourraient viser plus directement la signalisation des HT. Par ailleurs, étant donné que l'autisme a connu une forte progression aux États-Unis alors que l'essence au plomb ne pollue plus l'environnement, on est en droit de se demander quels polluants environnementaux sont impliqués. L'utilisation accrue de produits chimiques bromés, tels que les retardateurs de flamme, doit certainement être prise en compte. Le rapport de l'ONU insiste également sur un point : les mesures écologiques ne sont pas un fardeau pour l'économie – elles génèrent au contraire des avantages nationaux et internationaux à de multiples niveaux. Espérons que ces arguments finiront par influencer les décisions des gouvernements.

La consommation d'alcool

Les effets néfastes de l'alcool sur le fœtus sont largement connus, et les femmes sont aujourd'hui prévenues des dangers que représente la consommation de boissons alcoolisées pendant la grossesse. De fait, le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) provoque une dysmorphie cranio-faciale et un handicap intellectuel prononcé. La production de boissons alcooliques a probablement été inventée en même temps que l'agriculture, pendant l'ère néolithique. Les Grecs étaient conscients du danger qu'elles représentaient (Rietschel et Treutlein, 2013). Par ailleurs, la tragédie provoquée par la thalidomide a mis au jour le concept de vulnérabilité fœtale. Malgré tout cela, et aussi incroyable que cela puisse paraître, les conséquences de la consommation d'alcool pendant la grossesse n'ont commencé à devenir une préoccupation de santé publique que pendant les années 1980 (West et Blake, 2005). Aux États-Unis, un avertissement sanitaire officiel a vu le jour en 1981 ; à partir de 1986, un pictogramme de mise en garde à destination des femmes enceintes est apparu sur les étiquettes des boissons alcoolisées. Avant cette date, de nombreux praticiens pensaient – à tort – que le placenta protégeait le fœtus des toxines.

Le coût que représentait la prise en charge d'un bébé souffrant du SAF a donné naissance à l'expression *million dollar baby* [« un bébé à un million de dollars »]. Le SAF n'est pas exactement comparable à la pollution environnementale généralisée, car ses effets peuvent être immédiatement diagnostiqués et associés au comportement maternel. L'alcool mérite toutefois d'être abordé dans cette discussion – non seulement parce qu'il est

une cause de handicap mental bien connue et parfaitement évitable, mais aussi et surtout parce que certains spécialistes estiment qu'une partie des effets de l'alcool sur le développement cérébral semble indiquer qu'il interfère – au même titre que les PCB, le mercure, et certains pesticides – avec la signalisation des HT.

Nous n'avons toujours pas compris le fonctionnement exact des mécanismes moléculaires et cellulaires qui permettent à l'alcool de déformer les têtes et les visages de manière si caractéristique, ou de provoquer des handicaps mentaux tout aussi significatifs. Une théorie intéressante est née de l'observation selon laquelle l'alcoolisme chronique réduit le taux de HT circulantes (Zoeller, Fletcher, Simonyl et Rudeen, 1996). Étant donné que tous les stades de développement du cerveau dépendent directement des niveaux de HT maternels, puis des HT de l'enfant, cette réduction des HT provoquée par l'alcool pourrait constituer une contribution majeure au SAF. En outre, les symptômes du SAF sont comparables à ceux de l'hypothyroïdie (manque d'hormones thyroïdiennes) prénatale et postnatale – et ce à tous les niveaux : comportement, cognition et bouleversements neurologiques, et notamment des modifications dans l'organisation cellulaire et synaptique. On remarque également que la carence en iode (qui génère l'hypothyroïdisme et un déficit intellectuel) et le SAF sont les deux causes *évitables* de déficience mentale les plus communes.

Eva Redei, qui travaille au département de psychiatrie de l'Université de Chicago, étudie les points communs entre le SAF et l'hypothyroïdisme depuis plus de dix ans. Son équipe a montré que les traitements prénatals aux HT pouvaient faire disparaître une partie des troubles comportementaux provoqués par l'exposition à l'alcool *in utero* chez le rat (Wilcoxon, Kuo, Disterhoft et Redei, 2005). Plus récemment, elle s'est penchée sur la manière dont l'alcool pourrait affecter les enzymes qui déterminent la disponibilité des HT dans le cerveau. Son équipe a montré qu'en donnant de l'alcool à des rates gestantes, on observait une baisse des quantités de HT générées dans certaines régions du cerveau, et notamment dans l'hippocampe – une région cérébrale qui est liée à la mémoire et à l'apprentissage, et qui compte parmi celles qui sont les plus durement touchées par le SAF. Et il y a plus inquiétant : chez les ratons, l'expression des gènes qui contrôle la disponibilité des HT dans l'hippocampe a été modifiée sur le long terme par des mécanismes épigénétiques (voir chapitre 7). Tom Zoeller, spécialiste réputé pour ses travaux détaillés sur les PCB et l'action des HT dans le cerveau, a lui aussi examiné les effets de l'exposition à l'alcool pendant le développement prénatal. Selon ses observations, le fait

de donner de l'alcool aux rates en gestation réduit l'expression des récepteurs des HT dans l'hippocampe et le cortex de leurs petits (Scott, Sun et Zoeller, 1998). Un lien de plus entre l'exposition prénatale à l'alcool et l'altération de la signalisation des HT.

Le coût social du SAF (par personne affectée) varie en fonction de la gravité des cas. Certains niveaux d'exposition prénatale à l'alcool (EPA) n'aboutissent pas à l'apparition des caractéristiques principales du SAF, mais les enfants concernés seront tout de même affectés et pourront potentiellement être diagnostiqués (on parlera alors de trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale, ou TSAF). Pour l'essentiel, les coûts de santé correspondent au degré de gravité du handicap intellectuel. Une récente étude américaine a évalué le taux de SAF et de TSAF par naissance : entre une et dix naissances sur mille. Le gouvernement canadien suit de très près les statistiques du SAF et les coûts qui lui sont associés. Dans l'une des analyses les plus récentes, qui a utilisé des données datant de la période 2008-2009, les auteurs ont évalué le coût des seuls soins hospitaliers (services d'urgence et de psychiatrie, etc.) associés au SAF ; les enfants et les adolescents qui en souffrent y ont beaucoup plus recours que la moyenne. Ils estiment que les diagnostics et les soins hospitaliers liés au SAF sont sous-déclarés, et prennent cela en compte dans leur évaluation finale du coût que représente le SAF – elle est de 48 millions de dollars canadiens par an. Lorsqu'on incorpore d'autres facteurs dans ce calcul, tels que l'éducation, les traitements, la protection sociale et la perte de productivité occasionnée, l'estimation du coût représenté par le SAF atteint 5 milliards de dollars canadiens (Stade *et al.*, 2009). La mise en place de services de conseil et d'assistance prénatale aux populations vulnérables (notamment les femmes ayant mis au monde un enfant souffrant du SAF) présente des avantages économiques évidents.

Les coûts de l'exposition à la pollution environnementale, des anomalies du neurodéveloppement et des troubles du comportement

Nous venons de traiter du coût des facteurs individuels (plomb, alcool) pouvant être analysés à partir de données précises (concentration dans le sang, incidence et sévérité des symptômes). Intéressons-nous désormais à

la situation dans son ensemble : le fardeau économique et sanitaire que représentent les effets de la pollution environnementale sur la capacité intellectuelle et le comportement[1].

Deux études – toutes deux publiées il y a plus de dix ans – se sont penchées sur ces épineuses questions (Landrigan, Schechter, Lipton, Fahs et Schwartz, 2002 ; Muir et Zegarac, 2001). En 2002, Landrigan et ses collègues ont analysé le pourcentage de maladies pédiatriques (et les coûts qui s'y rattachent) pouvant être attribuées à des facteurs environnementaux. Ils ont choisi quatre catégories de maladies ayant un lien avéré avec la pollution : l'intoxication au plomb, l'asthme, les cancers de l'enfant et les troubles neurocomportementaux. Ils ont tout d'abord souligné un fait important : depuis le recul des maladies infectieuses infantiles, les pathologies principales sont désormais les maladies multifactorielles non contagieuses, dans lesquelles on retrouve souvent une forte composante environnementale. On découvre (sans grande surprise, étant donné la date de parution de l'étude) que l'intoxication au plomb représentait alors la principale proportion des coûts de santé pouvant être attribués à la pollution. On considérait alors que cette intoxication provenait à 100 % de la pollution environnementale, pour un coût total estimé à 43 milliards de dollars par an. Pour ce qui est des cancers et de l'asthme, les chercheurs ont déterminé que l'environnement était responsable, respectivement, dans 3 % et 30 % des cas. Selon les données de 2000, la contribution des facteurs environnementaux aux troubles neurocomportementaux était alors comprise entre 5 et 20 %, la meilleure estimation étant de 10 %, pour un coût total de 9,2 milliards de dollars. En additionnant les dépenses occasionnées par l'environnement (toutes catégories confondues), les auteurs de l'étude sont parvenus à une estimation « prudente » de plus de 55 milliards de dollars – ce qui équivalait alors environ à 3 % des dépenses américaines de santé. En 2002, Landrigan et ses collègues écrivaient que si rien n'était fait pour lutter contre la pollution environnementale ou améliorer les procédures de test des produits chimiques, ces chiffres continueraient de croître. Et de fait, les chiffres ne cessent de grimper ; il est toutefois difficile de trouver des estimations des dépenses de santé actuelles.

L'étude de Muir et Zegarac (2001) fut le fruit d'un séminaire international consacré aux « méthodologies de l'évaluation de la santé communautaire ». Le séminaire s'était attaqué au problème en dégageant quatre catégories

1. Les lecteurs intéressés par le coût des TSA et du TDA/H peuvent se référer à l'encadré 7.1 du chapitre 7, qui s'intéresse aux budgets que consacrent les gouvernements américain et britannique à ces troubles.

principales de maladies fortement suspectées (preuves tangibles à l'appui) d'être provoquées par l'environnement, et en les analysant au-delà des frais de santé immédiats à un âge donné. Les participants ont commencé par se pencher sur le diabète et la maladie de Parkinson ; les autres pathologies (qui auraient potentiellement pu être regroupées dans la même catégorie) étaient les effets neurodéveloppementaux et l'hypothyroïdie, d'une part, et la diminution de QI, d'autre part. Pour leur toute première analyse de données détaillée, les chercheurs ont choisi de s'intéresser spécifiquement aux États-Unis et au Canada. Les dépenses cumulées (qui prenaient en compte une large gamme de facteurs économiques, tels que l'impact sur les services sociaux et les pertes de PIB) étaient énormes : elles atteignaient 568 et 793 milliards de dollars dans les deux pays. En regroupant les deux autres catégories (hypothyroïdie et troubles du neurodéveloppement ; perte de QI), on aboutit à un coût d'environ 500 milliards d'euros par an, et ce uniquement aux États-Unis ; ces catégories représentent donc la majeure partie de l'ensemble[1].

Il convient de préciser que leur étude a été publiée en 2001, et que les données analysées les plus récentes dataient de 1999-2000, soit bien avant que l'on observe une forte augmentation de plusieurs troubles du développement, TSA compris. L'étude révèle plusieurs statistiques intéressantes : on apprend ainsi que le nombre d'enfants souffrant de troubles de l'apprentissage nécessitant la mise en place de programmes personnalisés d'éducation avait augmenté de 191 % depuis 1994 (période de quinze ans). On apprend également qu'environ 12 % des enfants canadiens souffrent d'une forme de trouble cognitif. Reste que si les auteurs mettaient leur analyse à jour, la somme serait beaucoup plus importante. Leur méthode analytique leur a permis de calculer le coût économique de l'« abêtissement » de la société (5 points de QI en moins ; voir figure 1.1). Leur estimation : la somme astronomique de 300 milliards de dollars par an (pour le Canada et les États-Unis réunis). Ils sont même allés plus loin : en reprenant les données relatives au QI, aux niveaux d'éducation, à la probabilité de participation à la vie active et à la capacité de gain, ils ont calculé les pertes économiques que représenterait la baisse d'un seul point de QI au niveau de la population – et ils sont parvenus à cette estimation : entre 55 et 65 milliards de dollars par année et par point de QI (dollars américains de 1999). L'un de leurs tableaux récapitule les conséquences bien établies

1. En 2015, j'ai participé à une étude qui a évalué le coût de deux perturbateurs endocriniens affectant le QI et augmentant le risque de TSA à 150 milliards d'euros par an pour l'Union européenne (Bellanger, Demeneix *et al.*, 2015).

qu'ont les légères réductions de la capacité intellectuelle sur un éventail de situations sociales et éducatives. Les chercheurs expliquent qu'une perte de trois points de QI aboutirait à une hausse de plus de 20 % dans plusieurs domaines (pauvreté des enfants, pauvreté générale, taux d'abandon scolaire, population carcérale). Cette statistique fait écho à l'exemple du lien entre la réduction des teneurs atmosphériques en plomb et la baisse, vingt ans plus tard, des crimes et délits violents (Mielke et Zahran, 2012). Il serait possible d'en débattre à la lumière de statistiques plus générales, en commençant par exemple par la surreprésentation massive des personnes souffrant de troubles d'apprentissage et de problèmes comportementaux dans les populations carcérales.

Indépendamment de ces chiffres et de ces analyses, une chose devrait être relativement évidente pour la plupart de nos contemporains : à notre époque (plus encore que par le passé), le potentiel économique d'un pays dépend en grande partie de ses capacités intellectuelles et économiques. Le capital manufacturier peut certes remplacer le capital humain dans une certaine mesure, mais il a ses limites. On retrouve des arguments similaires dès le XVIII^e^ siècle, et probablement avant. Le philanthrope britannique John Howard (1726-1790), qui s'est beaucoup investi dans la réforme du système pénitentiaire et dans le domaine de la santé publique, avait remarqué que les maladies des pauvres affectaient (aussi) les riches. Il avait fait une démonstration pragmatique, sans altruisme aucun, prouvant que les riches avaient tout à gagner à offrir une meilleure protection sociale aux personnes plus vulnérables qu'eux. Ses arguments n'ont rien perdu de leur pertinence. Il y a aujourd'hui de plus en plus d'enfants souffrant d'un handicap mental et d'un TSA, de plus en plus de personnes dépendant de leur famille ou de la société – et de moins en moins d'actifs contribuant à la bonne marche de la société et à l'innovation. La matière grise, c'est l'avenir de la nation.

Les conséquences sociales de cette situation vont plus loin. De plus en plus de personnes souffrant d'une déficience intellectuelle ou d'un trouble du comportement dépendent directement d'autrui au quotidien ; dans le même temps, de plus en plus d'emplois manuels et peu qualifiés disparaissent. On peut tout à fait affirmer (sans pour autant être réfractaire au progrès et aux nouvelles technologies) que le rétablissement de certains de ces emplois constituerait un moyen constructif de permettre aux personnes souffrant d'un handicap intellectuel léger ou moyen de s'insérer socialement, d'être reconnus pour leur rôle au sein du tissu social – composante essentielle de la condition humaine. La création ou le rétablissement

d'emplois manuels dans le secteur de l'agriculture, du soin des animaux et de la production de biens offrirait de nombreux avantages : l'estime de soi des personnes concernées s'en trouverait renforcée ; les agriculteurs utiliseraient moins de pesticides (ce qui pourrait stimuler la productivité ; Pimentel, 2012) ; la production d'animaux destinés à la consommation humaine serait moins intensive (et l'utilisation d'antibiotiques serait potentiellement réduite). Autant d'éléments qui renforceraient à la fois l'environnement et la santé humaine. Trop idéaliste, voire simpliste ? Peut-être, mais il est grand temps d'en débattre sérieusement – et de prendre des décisions nous permettant d'avancer dans cette direction.

Ils nous avaient prévenus

Il est difficile de retracer la genèse d'une idée. Toutefois, une chose est sûre : voilà trente ans que les spécialistes émettent, année après année, l'idée selon laquelle la pollution environnementale affecte le potentiel intellectuel et le comportement des enfants (phénomène ayant parfois – mais pas toujours – un lien avec la signalisation des HT). La liste qui suit est volontairement courte : nombre d'importants contributeurs seront cités dans les prochains chapitres, au fil de l'argumentaire. J'espère que les spécialistes qui ne figurent pas dans cette courte liste ne m'en tiendront pas rigueur.

Impossible de ne pas citer Bernard Weiss, 87 ans à l'heure où j'écris ces lignes (ce qui ne l'empêche pas d'être un chercheur particulièrement actif ; voir Weiss, 2009, 2011). Il est l'un des premiers à avoir démontré l'existence d'un lien entre certains troubles neurocomportementaux et plusieurs facteurs environnementaux aussi inutiles qu'aisément évitables. Après avoir étudié la littérature anglaise et la psychologie, il s'est consacré à l'étude de la psychopharmacologie avant de se tourner vers la neurotoxicologie. Après la catastrophe de Minamata et les effets du mercure, les additifs alimentaires sont devenus un sujet d'étude de premier plan. Il leur consacre plusieurs articles dès 1979 (Weiss, Cox, Young, Margen et Williams, 1979), qui suscitent un débat passablement animé et même une controverse (Weiss, 1980). Il revient sur sa contribution (et celle de ses collègues) dans sa correspondance, publiée en 2008 (Weiss, 2008). L'échange épistolaire est paru dans *Environmental Health Perspectives*, une revue réputée soutenue par plusieurs institutions américaines liées à la santé publique et aux questions environnementales, notamment les National Institutes of Health (NIH) et le National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Il y fait

référence à ses recherches sur les colorants alimentaires, qui, si elles avaient été financées par la Food and Drug Administration (FDA), n'ont pas été entièrement prises en compte par cette même FDA et d'autres organismes administratifs. Lorsqu'il aborde les risques et les avantages (qui, dans le cas des colorants alimentaires, sont relativement limités), Weiss cite (2009) Philip Handler de manière fort à propos. Chimiste et nutritionniste, président de l'Académie nationale américaine des sciences, ce dernier aurait prononcé ces mots : « Réduire les expositions à risque à chaque fois que la chose est possible ; n'accepter les risques importants que lorsque les avantages associés les surpassent ; n'accepter aucun risque lorsque les avantages associés semblent relativement insignifiants – voilà qui constituerait des lignes directrices raisonnables. » Cette sage maxime pourrait aujourd'hui être appliquée à bien des produits polluants.

Theo Colborn fut l'une des architectes du groupe d'experts qui, ensemble, ont lancé l'appel de Wingspread du World Wildlife Fund (WWF) (1993), fruit d'un séminaire organisé en 1991. Cet appel a clairement énoncé le problème d'ordre planétaire que représentaient les perturbations endocriniennes dans le domaine des « altérations du développement sexuel » chez les animaux et les humains. L'appel de Wingspread a également été rédigé de manière à souligner le fait que l'exposition durant le développement pouvait provoquer l'apparition de maladies plus tard dans la vie (Colborn, vom Saal et Soto, 1993). La plupart des travaux originaux sur la perturbation endocrinienne étaient alors consacrés aux troubles reproductifs des animaux et des humains ; à l'époque, on s'intéressait donc avant tout aux produits chimiques capables d'interférer avec les deux types de récepteurs qui contrôlent la reproduction : les récepteurs des stéroïdes (œstrogènes et androgènes). Au même titre que les HT, les œstrogènes et les androgènes contrôlent l'expression génétique *via* les récepteurs nucléaires (RN), qui contrôlent la transcription génétique (voir encadré 1.1). En coécrivant l'ouvrage *Our Stolen Future*, Theo a consulté les travaux des Jacobson sur les PCB ; elle a donc décidé d'y inclure les risques que représentait la pollution chimique pour l'accomplissement intellectuel et le comportement. Depuis lors (soit plus de dix ans), Philippe Landrigan met en garde la société et les pouvoirs publics contre les effets neurotoxiques des substances chimiques présentes dans l'environnement – ainsi que contre leurs conséquences sur le développement comportemental des enfants ; nombre de ses écrits sont corédigés par Philippe Grandjean, fin connaisseur du mercure et de la pollution au plomb.

Arlene Blum compte parmi les critiques les plus actives et les plus éclairées de la législation relative aux retardateurs de flamme. Au cœur de la

communauté scientifique, la chercheuse – et alpiniste – est l'une des premières à avoir démontré, dès la fin des années 1970, l'existence des effets mutagènes d'un retardateur de flamme. Elle démontre également – avec plusieurs chimistes – les propriétés mutagènes du Tris (TDCPP) (Gold, Blum et Ames, 1978), un produit qui entrait alors dans la composition de pyjamas d'enfants. C'est en découvrant que cette substance est encore utilisée (on en trouve aujourd'hui dans des meubles d'intérieur et dans des articles manipulés non loin des bébés et des enfants) qu'elle a repris son travail de recherche. Les travaux qu'elle a consacrés aux mélanges de retardateurs de flamme seront évoqués dans le chapitre 6, qui traite de ce sujet. Les retardateurs de flamme reviendront de temps à autre au fil de la discussion ; ils comptent probablement parmi les premiers responsables de la contamination environnementale inutile et dangereuse, particulièrement dans les zones urbaines, mais aussi – à cause de leur persistance – dans le reste du monde.

Ce qu'il faut retenir

- Les données relatives à l'exposition montrent que le fœtus est extrêmement vulnérable face à la pollution chimique pendant la période de croissance cérébrale.
- L'organisme a besoin des hormones thyroïdiennes (HT) pour réguler les gènes impliqués dans le développement cérébral, et la signalisation des HT est sensible à de nombreux contaminants environnementaux ; la signalisation des HT est donc un carrefour pour les facteurs environnementaux et l'expression génétique du cerveau.
- Dans bien des cas de pollution chimique affectant la signalisation des HT, on a constaté que la pollution avait des effets sur le cerveau et/ou engendrait une réduction de la capacité intellectuelle chez les personnes exposées. Mais ce n'est qu'en analysant ces résultats à l'échelle des populations (et plus rarement à celle des individus) que l'on parviendra à mettre au jour les liens de cause à effet.
- De nombreuses causes identifiées de réduction de la capacité intellectuelle peuvent être prévenues.
- Une diminution faible, mais régulière, du QI à l'échelle d'une population peut avoir de graves conséquences socio-économiques. On estime que si les pays qui utilisent encore de l'essence au plomb cessaient de le faire, le gain occasionné atteindrait plusieurs milliers de milliards de dollars par an. Une telle mesure permettrait notamment de faire baisser la criminalité – et de réorienter des potentiels financiers et humains.
- Une partie des principaux polluants pouvant être associés à la déficience intellectuelle – le plomb, par exemple – sont sur le déclin. Nous nous retrouvons donc face à une question centrale : quels sont les facteurs environnementaux introduits plus récemment qui sont en train d'interagir avec les régulations physiologiques et génétiques ; de brouiller et de détourner les programmes de développement neurologique – contribuant ainsi à l'augmentation des cas de TDA/H et de TSA ?

CHAPITRE 2

Les hormones thyroïdiennes, l'iode, le sélénium et le mercure

Un apport nutritionnel constant en iode et en sélénium est nécessaire au développement cérébral du fœtus et de l'enfant comme au bon fonctionnement du cerveau de l'adulte. En bref, ces éléments sont indispensables à la production et à l'activation des hormones thyroïdiennes (HT). L'iode permet de synthétiser les HT. Les HT existent sous deux formes principales, la thyroxine (ou T_4, car elle comporte quatre atomes d'iode) et la forme biologiquement active, la T_3 (trois atomes d'iode). La T_4 est transformée en T_3 (forme capable de se lier aux récepteurs) par des enzymes spécialisées, les désiodases D1 et D2, qui enlèvent un atome d'iode à la T_4. Une autre désiodase, la D3, peut à la fois désactiver la T_4 et la T_3. Le sélénium est un élément constitutif des trois enzymes désiodases. Le mercure – qui est l'un des contaminants environnementaux les plus répandus – interfère avec les mécanismes reposant sur le sélénium ; il est donc capable d'interférer avec la signalisation des HT en inhibant l'action des désiodases. Les humains ont besoin des HT, quel que soit leur âge – et ils ont donc besoin d'apports réguliers en iode et en sélénium. Les femmes enceintes et les nourrissons ont des besoins en HT particulièrement élevés ; ils ont donc encore plus besoin d'iode et de sélénium. Ces besoins accrus sont dus au fait que les HT sont indispensables au développement fœtal et postnatal du cerveau. Les femmes enceintes et allaitantes devraient consommer des compléments alimentaires riches en iode. Une carence en HT pendant les premiers stades du développement peut provoquer des retards mentaux ou des déficiences intellectuelles. Une forte carence en iode (et, par extension, un manque de HT) provoque l'apparition d'une grave forme de déficience

intellectuelle : le crétinisme. Toutefois, même une légère déficience en iode pendant la grossesse peut avoir un effet néfaste sur le développement cognitif de l'enfant. La mer étant riche en iode, de nombreuses personnes pensent que le sel de mer en contient. C'est complètement faux. Le sel enrichi en iode est la seule forme de sel contenant assez d'iode pour être utile d'un point de vue physiologique. Ces éléments nous mèneront à un concept élaboré au fil des chapitres 3 et 5 – concept selon lequel les carences en iode peuvent exacerber les effets perturbateurs de certains produits chimiques sur la thyroïde.

Les hormones thyroïdiennes, l'iode et le sélénium

Les HT sont produites dans la glande thyroïde (qui, chez l'humain, se trouve à la base du cou) (figure 2.1). Les HT (figure 2.2) se forment *via* la condensation de deux composés aromatiques (cycles) de résidus tyrosine auxquels s'ajoutent des atomes d'iode. Le cycle lié au radical de l'acide aminé est appelé « anneau intérieur », l'autre « anneau extérieur ». Chaque anneau peut transporter deux atomes d'iode en position 3 et 5. La thyroïde produit deux formes de HT, toutes deux biologiquement significatives : la thyroxine, ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (T_4), qui contient quatre atomes d'iode, et la 3,5,3'-tri-iodothyronine (T_3), qui perd l'iode en position 5'. Les HT et leurs dérivés font figure d'exceptions : aucune autre molécule contenant de l'iode n'est synthétisée chez les vertébrés.

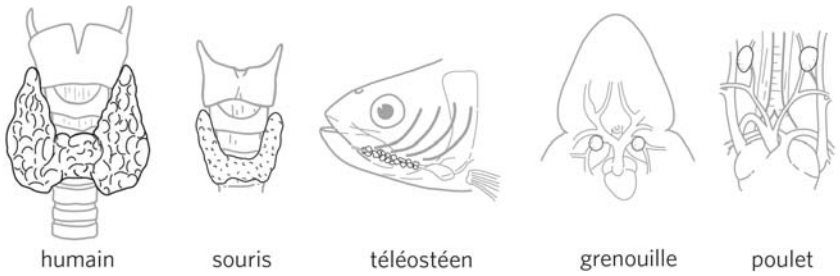


Figure 2.1. Morphologie comparative de la thyroïde. La thyroïde est une structure bilobée ; chez l'humain, elle est située à la base du cou (gauche). Les anatomies des thyroïdes d'un poisson (téléostéen), d'une grenouille et d'un poulet sont représentées à titre de comparaison.

La thyroxine (T_4) est la forme principale des HT. Considérée comme une prohormone, elle est secrétée dans des quantités qui dépassent largement celles de la T_3. Chez l'humain, on estime que 80 % des T_3 en circulation proviennent de la désiodation périphérique de la T_4, contre 50 % environ chez le rongeur.

Lorsqu'un atome d'iode est retiré de l'anneau extérieur, la T_4 est convertie en T_3, la forme biologiquement active (voir figure 2.2). La T_4 et la T_3 n'ont pas la même affinité pour les récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT). L'affinité de la T_3 pour les RT est dix fois supérieure à celle de la T_4 – c'est pourquoi on considère la T_3 comme le composé biologiquement actif. La T_3 se lie aux RT dans le noyau de la cellule, où elle modifie l'expression des gènes cibles. Les RT sont des facteurs de transcription ; ils appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Ils sont codés par deux gènes, le THRA et le THRB (décrits dans le chapitre 3, figure 3.1 : voir pour revue Yen, 2001). La désiodation de la T_4 (qui la transforme en T_3 active) est réalisée par des enzymes bien spécifiques, les désiodases (voir la section « Les désiodases et le sélénium » ; voir également Gereben *et al.*, 2008, pour une analyse détaillée, et Bianco, 2011, pour une analyse succincte). L'expression de chaque désiodase dans les tissus cibles est hautement régulée, pendant le développement mais aussi chez l'adulte selon le type de cellule et les tissus dans lesquels ils s'expriment. Fait intéressant, sur lequel nous reviendrons : tous les désiodases contiennent du sélénium. De ce fait, une fonction thyroïdienne normale repose sur un apport constant en iode et en sélénium – deux éléments rares.

Les hormones thyroïdiennes contrôlent le développement chez tous les vertébrés : une perspective comparative et historique

Tous les vertébrés, des poissons aux amphibiens, sans oublier les reptiles, les oiseaux et les mammifères (humains compris) synthétisent et utilisent les HT. D'ailleurs, l'apparence de la thyroïde en tant que structure folliculaire coïncide avec l'évolution de la tête. Cette structure folliculaire fermée apparaît chez la lamproie postmétamorphose, un crâniate dépourvu de mâchoire. Outre l'élaboration d'une structure cérébrale complexe, le développement de la tête des vertébrés implique l'émergence et la coévolution

de caractéristiques facilitant la prédation. Ces caractéristiques incluent des structures cranio-faciales composées (telles que des mâchoires) et de la myéline pour accélérer les transmissions nerveuses avec des organes sensoriels plus complexes, comme les yeux et les structures auditives. Les HT sont avant tout impliquées dans la maturation de la myéline, des os et des fonctions moteur et sensorielle des vertébrés – ce qui illustre le rôle ancestral qu'ont joué les HT dans le développement de ces structures vertébrées essentielles.

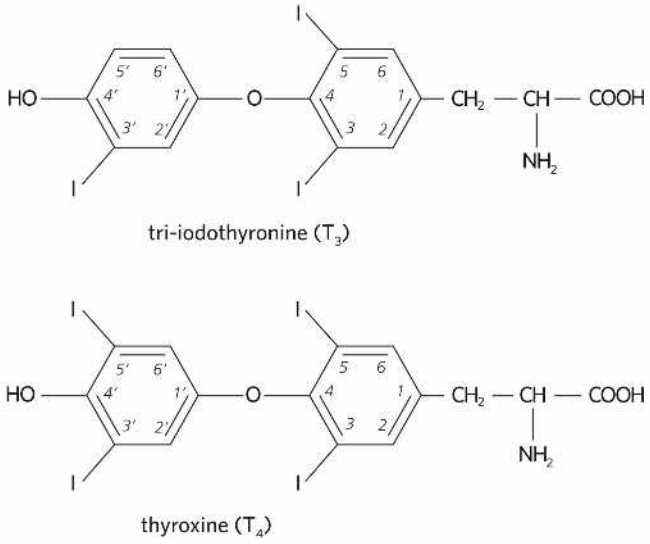


Figure 2.2. La structure chimique des hormones thyroïdiennes T_4 et T_3 est identique chez tous les vertébrés (poissons, amphibiens, reptiles, oiseaux et mammifères, humains compris). Les deux hormones produites par la thyroïde – la thyroxine (T_4) et la tri-iodothyronine (T_3) – sont des composés iodés, les iodothyronines. La tétra-iodothyronine (thyroxine, ou T_4) est la iodothyronine la plus produite par la thyroïde. Elle contient quatre atomes d'iode. La T_4 est une prohormone : elle doit subir une désiodation pour être biologiquement active. Cette désiodation retire un atome d'iode de l'anneau thyronine extérieur ; elle génère la tri-iodothyronine, ou T_3.

Les HT sont produites et fonctionnent de la même manière dans tous ces groupes d'animaux, et pour cause : leurs formules chimiques et leurs structures sont identiques (figure 2.2). Cette identité hormonale commune coïncide avec une forte conservation du mode de synthèse, du métabolisme, de l'action et des systèmes de contrôle parmi tous les vertébrés. Cette forte homologie de la signalisation des HT chez tous les groupes de

vertébrés a deux conséquences principales. D'une, tout produit chimique affectant la signalisation de la thyroïde dans un groupe d'animaux est fortement susceptible d'avoir des effets néfastes sur toute autre espèce exposée. Deuxième point : une forte homologie signifie que les cellules, les tissus, et même les embryons d'un groupe de vertébrés (les poissons ou les amphibiens, par exemple) peuvent servir de modèles pour étudier les actions de perturbation de la signalisation de la thyroïde des autres groupes (humains compris).

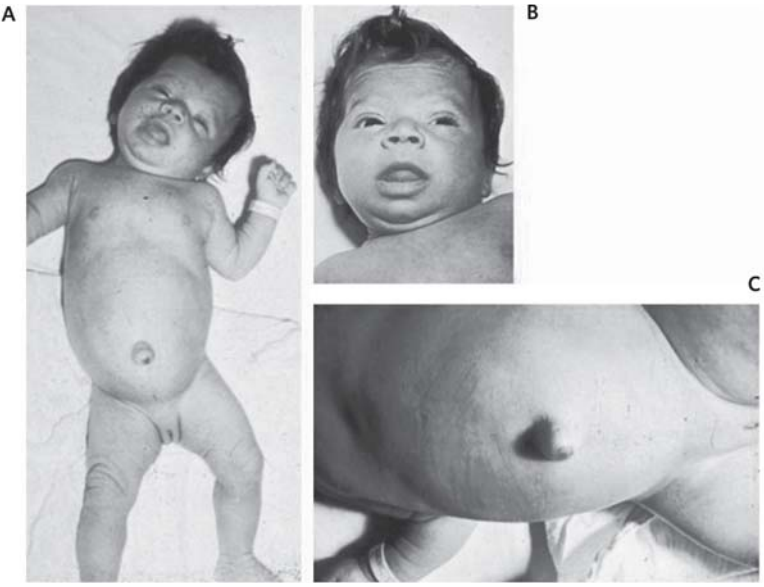


Figure 2.3. Un grave cas de crétinisme. A) Un enfant âgé de 3 ans, né avec un hypothyroïdisme congénital non traité présentant de nombreuses caractéristiques du crétinisme : hypotonie généralisée, développement cranio-facial affecté (B), gonflement abdominal et hernie ombilicale (C). Si le traitement à base de thyroxine n'est pas mis en place peu après la naissance, il en résulte une déficience mentale irréversible et des anomalies permanentes du squelette. (Reproduit avec la permission de Rastogi et LaFranchi, 2010.)

Au fil de l'évolution des vertébrés, les HT ont acquis plusieurs rôles vitaux : elles contrôlent les processus de développement et régulent le métabolisme. Le contrôle du développement cérébral (chez l'humain) et celui de la métamorphose (chez l'amphibien) sont les deux meilleurs exemples du rôle que jouent les HT pendant le développement. Pour décrire les choses simplement, sans la bonne quantité de HT au bon moment, le nourrisson

est atteint de crétinisme, et le têtard ne parvient pas à se métamorphoser en grenouille. Chez les mammifères adultes, les HT sont également nécessaires au maintien du métabolisme et à l'augmentation de la production de chaleur par temps froid. Une question centrale demeure pour la recherche fondamentale : comment la même molécule – celle des HT – peut être à ce point indispensable au développement et avoir des effets aussi importants (et visiblement divers) dans différents groupes d'animaux ?

Vers la fin du XIX^e siècle, quelques médecins européens éclairés ont apporté les premières preuves du rôle que joue la thyroïde dans le contrôle du métabolisme et de la maturation cérébrale. Dans une série de rapports, des médecins portugais et britanniques ont décrit les effets bénéfiques de l'implant de thyroïde de mouton, d'injection d'extrait de thyroïde, et (plus tard) de l'administration de « comprimés de thyroïde » – autant de méthodes permettant d'améliorer la santé physique et mentale des malades souffrant d'hypothyroïdie grave (alors appelée « myxœdème[1] »). Ce sont les observations d'un chirurgien suisse, Kocher, qui ont permis d'établir un lien entre la thyroïde et les symptômes que ces médecins essayaient de traiter. Les observations de Kocher portaient sur les conséquences négatives de l'ablation du goitre thyroïdien[2] chez ses malades, et de ses expériences de la thyroïdectomie chez les singes. En 1891, George Murray a injecté des extraits de thyroïde de mouton à une femme âgée de 46 ans souffrant d'une grave hypothyroïdie. Murray a décrit les problèmes mentaux (« langueur »), sociaux (« peu encline à rencontrer des étrangers ») et physiques (sensibilité au froid, absence de transpiration et de menstruation) de la patiente. Il a également expliqué que des injections régulières de thyroxine de mouton avaient fait disparaître les symptômes. Murray note encore que « la parole s'est faite plus rapide et plus fluide […]. Elle répond plus volontiers aux questions, elle est plus vive d'esprit et sa mémoire s'est renforcée ».

Ces premiers « essais cliniques » ont été réalisés sur des personnes qui avaient développé une hypothyroïdie à l'âge adulte. À l'époque, les chercheurs étudiaient des sujets plus jeunes souffrant de crétinisme. Le crétinisme, cette pathologie irréversible provoquant une déficience

1. On parle encore de myxœdème dans certaines situations, pour décrire les effets de l'hypothyroïdie grave chez l'homme ; le terme se réfère alors à l'épaississement de la peau qui caractérise cette pathologie.

2. En médecine, le terme « goitre » désigne un élargissement pathologique de la thyroïde. Un goitre peut être le symptôme d'une hypothyroïdie, comme il peut être dû à une grave carence en iode : le tissu thyroïdien est stimulé et croît sous l'influence des hauts niveaux de TSH produits lorsque les taux de HT sont faibles (voir chapitre 4).

mentale et un retard de croissance, naît d'un manque de HT pendant les premières années de la vie du malade. La carence en HT peut être due à une hypothyroïdie congénitale (HC) sporadique non traitée (absence d'une thyroïde pleinement fonctionnelle chez le fœtus). Toutefois, la déficience en HT est souvent provoquée par une carence en iode alimentaire – l'iode étant nécessaire à la production de HT. Les données épidémiologiques font que ces deux causes suscitent aujourd'hui de vives inquiétudes. Les adolescents traités pour la première fois par les deux médecins britanniques dans les années 1890 souffraient probablement d'une HC. Quelle qu'ait été l'origine de la carence, les jeunes malades ont bien réagi : les médecins ont constaté des améliorations (croissance, capacité mentale). Toutefois, la carence en HT ayant coïncidé avec la période postnatale (durant laquelle la croissance cérébrale est la plus rapide), la déficience mentale des malades était désormais irréversible ; on ne constata donc pas d'amélioration significative de leur capacité mentale. Après avoir administré des comprimés thyroïdiens à un adolescent de 14 ans atteint de crétinisme (« état cérébral d'un enfant de 2 ans »), l'un des médecins a constaté que le traitement lui permettait d'atteindre les 3 ans d'âge mental – en prédisant toutefois, non sans pertinence, qu'« après le long sommeil » qu'avait traversé son cerveau, les dommages ne pourraient jamais être complètement réparés (Railton, 1894). Nous savons aujourd'hui que l'efficacité du traitement de la HC à base de HT varie en fonction de la rapidité du diagnostic et de la dose prescrite : plus la pathologie est détectée et traitée rapidement, plus le traitement est efficace. De nombreux bébés nés avec une HC semblent normaux à la naissance – il est donc capital de dépister les thyroïdes absentes ou dysfonctionnelles. Avant l'apparition des tests de dépistage (dans les années 1980), environ un tiers des cas de HC n'étaient diagnostiqués que plusieurs mois après la naissance, et les traitements de correction n'étaient pas administrés avant les 3 mois de l'enfant. De ce fait, la plupart des enfants en question ne réalisaient jamais leur plein potentiel intellectuel (leur QI était souvent inférieur à 80). Même ceux chez qui la pathologie était diagnostiquée (et à qui on administrait des HT pendant les trois premiers mois de vie) continuaient de souffrir de problèmes d'apprentissage. Nombre de pédiatres âgés exerçant encore évoquent (non sans éloquence) l'immense impact qu'a eu cette mesure de santé publique sur les enfants concernés. Ils ne sont plus condamnés à passer le reste de leurs jours dans une institution, ou à vivre une existence courte et difficile ; ils peuvent enfin prétendre à une éducation et à un

métier normal. En outre, le coût des tests de dépistage est infiniment inférieur aux dépenses occasionnées par l'éducation et l'accompagnement d'un enfant (et d'un adulte) souffrant d'une déficience intellectuelle.

L'incidence de la HC sporadique déclarée (chez des enfants nés sans une thyroïde suffisamment active) augmente dans de nombreux pays, et notamment aux États-Unis (Hinton *et al.*, 2010), au Japon (Nagasaki, Asami, Ogawa, Kikuchi et Uchiyama, 2011) et au Mexique (Monroy-Santoyo *et al.*, 2011) (figure 2.4). Nous reviendrons sur ce point au chapitre 7, lorsque nous aborderons l'incidence croissante des troubles du spectre autistique et du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité. Selon les statistiques, c'est au Mexique que l'on trouve l'une des plus hautes incidences de HC au monde (Rendon-Macias, Morales-Garcia, Huerta-Hernandez, Silva-Batalla et Villasis-Keever, 2008), avec environ 1 cas pour 2 500 naissances. Dans l'État de New York, l'incidence de la HC a augmenté de 138 % entre 1978 et 2005. Dans le reste des États-Unis, on a enregistré une augmentation de 73 % entre 1987 et 2002, pour atteindre des niveaux proches de ceux du Mexique (42,2 cas pour 100 000 naissances, soit 1 cas pour 2 300 naissances ; Harris et Pass, 2007). Les causes de cette incidence croissante font débat. Parmi les hypothèses : l'abaissement des seuils diagnostiques, l'augmentation de la fréquence des naissances prématurées et du faible poids à la naissance (deux états qui se caractérisent par une hypothyroïdie passagère), ou encore les facteurs environnementaux. Toutefois, de nombreux auteurs considèrent que cette augmentation ne peut être entièrement attribuée à l'abaissement des seuils des critères diagnostiques, et que les facteurs de risque potentiels doivent être identifiés (Shapira, Lloyd-Puryear et Boyle, 2010). Dans certains pays (comme le Mexique), le taux de HC est clairement lié à d'autres anomalies congénitales (Monroy-Santoyo *et al.*, 2011), ce qui soulève une autre possibilité : l'impact des facteurs environnementaux. En Turquie (où les carences en iode sont légères ou modérées), une étude a constaté une carence maternelle en iode dans 88 % des cas de HC étudiés (Evliyaoglu, Kutlu, Kara et Atavci, 2008). De la même manière, certains ont évoqué l'existence d'un lien de cause à effet entre la baisse des apports nutritionnels en iode entre 1970 et 2000, et l'augmentation des cas d'hypothyroïdie congénitale pendant la même période aux États-Unis (Sullivan, 2008). La HC survient à divers degrés, et la HT de substitution est le seul traitement efficace. Les effets de la HC sur le développement cérébral dépendent de la gravité de la carence hormonale, et – point critique – de la rapidité de la mise en place d'un traitement à base de HT de substitution.

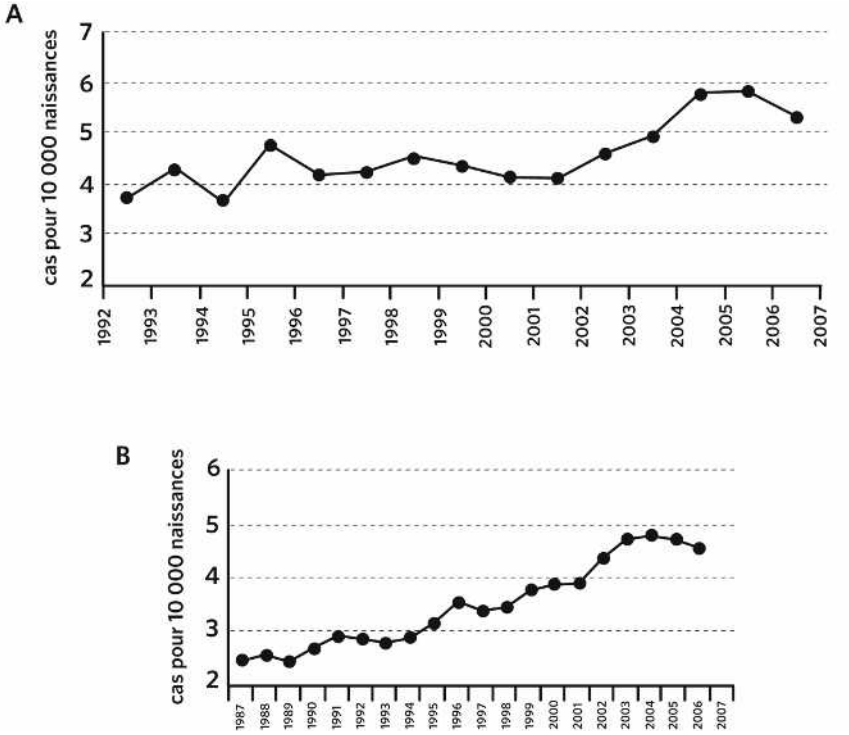


Figure 2.4. L'incidence accrue de l'hypothyroïdie congénitale sporadique aux États-Unis. Les données du Texas sont indiquées en *a*, et celles des États-Unis (hormis celles de l'État de New York) en *b*. C'est toutefois dans l'État de New York que l'on trouve aujourd'hui l'incidence la plus élevée : près de 8 cas pour 10 000 naissances en 2007. On peut certes attribuer une partie de cette augmentation à l'évolution des définitions diagnostiques, mais les spécialistes estiment aujourd'hui que des facteurs environnementaux en sont les principaux responsables. (Redessiné et adapté à partir de Hinton, 2010.)

C'est pourquoi, en dépit de l'incidence accrue de la HC sporadique, la gravité des effets de la HC postnatale sur le développement cérébral est corrigée dans la plupart des pays développés *via* le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. On constate toutefois la présence tenace de différents degrés de carence en iode dans de nombreux pays (voir encadré 2.1, p. 67, et le chapitre 3, notamment la section « L'importance de la signalisation des hormones thyroïdiennes dans les premiers stades du développement du cerveau fœtal » p. 98). Or, comme nous l'évoquions plus haut, si cette carence est assez grave chez la mère, elle pourrait non seulement affecter

le développement neurologique de l'enfant à naître, mais aussi être impliquée dans l'augmentation de l'incidence des formes passagères de la HC chez le nouveau-né.

Les désiodases et le sélénium

Fait curieux (étant donné l'énergie chimique que requiert l'ajout de quatre atomes d'iode à la molécule T_4), c'est le retrait d'un atome d'iode spécifique, l'iode 5', de l'anneau extérieur (figure 2.2), qui confère son activité biologique à la thyroxine (T_4) et qui forme ainsi la T_3. Le retrait de l'iode placé en position 5 sur l'anneau intérieur de la T_4 donne naissance à la T_3 inverse (rT_3), un métabolite inactif. Lorsqu'on enlève un autre atome d'iode à la T_3, on produit la T_2 ; là encore, il s'agit d'une molécule inactive en termes de transcription génétique (voir figure 2.5). Ainsi que mentionné ci-dessus, des enzymes spécifiques, les iodothyronines désiodases, mènent à bien chacune de ces réactions. De ce fait, les cellules ne sont pas de simples récipients pour les hormones circulantes. Elles peuvent adapter la disponibilité des HT en fonction des besoins développementaux et physiologiques. Un premier contrôle se fait avec l'entrée des HT dans les cellules *via* les transporteurs des HT exprimés sur les membranes cellulaires (voir également le chapitre 3). Le deuxième contrôle est le contrôle temporel et spatial de l'expression des désiodases, qui active ou désactive différentes formes de HT. Le concept de détermination spécifique au tissu des quantités de HT actives présentes dans une cellule donnée à un moment donné du développement est au cœur de la réflexion actuelle sur la fonction des HT. Les activités relatives des désiodases et la présence ou l'absence de transporteurs spécifiques sur des types de cellule définis sont des sujets clés. De récentes analyses – approfondies ou ciblées – ont abordé une question centrale : comment la fonction de transport et l'action des désiodases contribuent à la détermination des niveaux de HT intracellulaires de manière définie dans l'espace et dans le temps (Bernal, 2011 ; Köhrle, 2007 ; Köhrle, Jakob, Contempre et Dumont, 2005 ; Salvatore, 2011).

Encadré 2.1.
L'iode et la grossesse

Un apport nutritionnel en iode suffisant est nécessaire pour synthétiser les hormones thyroïdiennes (HT). Étant donné que les HT sont nécessaires au développement cérébral pendant la croissance fœtale et postnatale, toutes les femmes qui préparent une grossesse, sont enceintes ou qui allaitent devraient s'assurer d'un apport suffisant en iode dans leur alimentation.

Chez la mère, l'insuffisance nutritionnelle en iode a été associée à des effets négatifs à long terme sur l'intelligence et les compétences d'apprentissage de l'enfant à naître. Les compléments alimentaires riches en vitamines et en acide folique qui sont vendus aux femmes enceintes devraient également contenir de l'iode (au moins 100 µg par jour, soit presque 50 % des apports journaliers recommandés).

L'iode est présent dans de nombreux poissons de mer ; en revanche, le sel de mer n'en contient pas.

Les produits laitiers sont souvent une bonne source d'iode.

La consommation de sel iodé est recommandée. Il doit être ajouté après la cuisson, pour éviter la perte de l'iode volatil.

La perte de quelques points de QI à l'échelle d'une population n'a rien d'anodin : elle peut avoir de graves conséquences économiques (voir chapitre 7, encadré 7.1). De ce fait – et étant donné que les carences en iode peuvent être un enjeu majeur de santé publique dans nombre de pays européens –, les gouvernements des nations concernées devraient prendre en compte ces facteurs économiques et promulguer des lois adaptées.

La carence en iode doit notamment être corrigée chez les populations vulnérables *via* l'action gouvernementale : il est important de légiférer sur l'utilisation du sel iodé dans l'industrie alimentaire et sous la forme de sel de table.

Il est de plus en plus recommandé de réduire la consommation de sel afin de prévenir l'hypertension artérielle et les affections cardio-vasculaires ; la quantité d'iode ajoutée au sel de table et à celui de l'industrie alimentaire doit donc être ajustée en conséquence.

Toutes les enzymes désiodases sont des sélénoprotéines (ou des sélénoenzymes), car toutes contiennent du sélénium (Se). La présence de sélénium dans les enzymes qui sont nécessaires à l'activation (et à la dégradation) des HT explique le fait que les carences en sélénium sont depuis longtemps associées à certaines formes de crétinisme. Le sélénium des sélénoprotéines prend la forme d'un acide aminé inhabituel, parfois qualifié de vingt et unième acide aminé[1] : la sélénocystéine (Sec). C'est en 1973

1. La majorité des protéines présentes dans les plantes et les animaux sont composées de vingt acides aminés principaux.

que la première sélénoprotéine a été identifiée : la glutathion peroxydase (Gpx ; Rotruck *et al.*, 1973), mais il a fallu attendre 1990-1991 pour que trois groupes publient des rapports démontrant que la désiodase de type 1 était une sélénoenzyme (Köhrle *et al.*, 2005). Depuis lors, environ vingt-cinq protéines contenant du sélénium ont été identifiées ; toutefois, près de la moitié d'entre elles n'ont aucune fonction connue. Deux catégories principales de sélénoprotéines sont impliquées dans la physiologie de la thyroïde : les désiodases et certaines peroxydases qui contribuent à la protection des cellules dans les cellules folliculaires de la thyroïde contre les effets néfastes du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) généré pendant la synthèse des HT. De ce fait, la thyroïde a une forte teneur en sélénium. Fait intéressant, d'autres glandes endocrines sont dans ce cas, notamment les glandes surrénales, l'hypophyse, les testicules et les ovaires. Outre le rôle que jouent les trois désiodases dans la régulation de la disponibilité des HT actives, les sélénoprotéines sont impliquées dans la dégradation du peroxyde, le contrôle des réactions redox[1] et la spermatogenèse. Les thiorédoxine réductases sont un groupe de sélénoprotéines exprimées dans la mitochondrie et le cytosol de la plupart des tissus (TrxR ; Biterova, Turanov, Gladyshev et Barycki, 2005). Autre fait intéressant : dans les procaryotes (tels que les bactéries), ces enzymes ne contiennent pas de sélénium, et l'utilisation de sélénocystéine dans ces enzymes est une nouveauté du point de vue de l'évolution. Les TrxR sont des composants essentiels du système d'homéostasie redox de la cellule. Les sélénoprotéines contrôlent différents niveaux de réactions redox *via* plusieurs actions, et ce sont principalement ces actions qui ont associé le Se aux actions anticancéreuses – ceci tient au fait qu'elles participent à la réduction des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Les DRO sont associés aux dommages cellulaires, et notamment à l'altération de l'ADN. Nombre d'auteurs lient les dommages provoqués par les DRO aux cancers, à la sénescence cellulaire et au vieillissement. Il n'y a cependant à ce jour aucun consensus quant au fait que des niveaux élevés (ou bas) de Se sont liés à une diminution des risques de cancer. En outre, une méta-analyse a conclu qu'il n'existait aucune preuve épidémiologique permettant d'affirmer que la supplémentation en Se pouvait prévenir le cancer chez l'humain (Dennert *et al.*, 2011). En revanche, dans les modèles animaux (Köhrle *et al.*, 2005), on sait que les carences en Se altèrent la spermatogenèse, tandis que (toujours dans les modèles animaux) un excès de cet élément pourrait avoir des effets négatifs sur la

1. Les réactions redox impliquent des réactions d'oxydoréduction réversibles.

fonction ovarienne. Fait intéressant : chez les animaux privés de sélénium, certains tissus, dont le cerveau et des organes impliqués dans la reproduction et la fonction endocrine, sont protégés contre cette perte, tandis que d'autres tissus (muscles, foie, peau notamment) s'appauvrissent (Köhrle *et al.*, 2005), ce qui implique l'existence d'une hiérarchie physiologique des besoins.

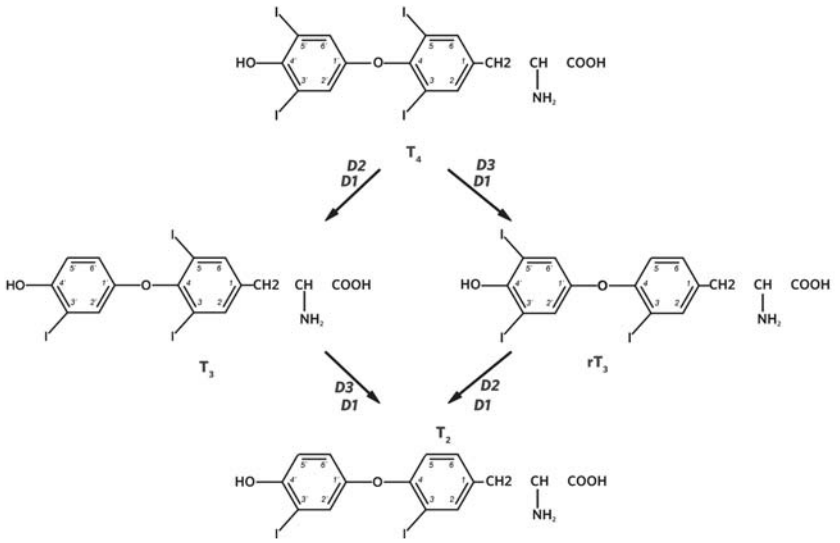


Figure 2.5. Les désiodases d'activation et de désactivation. La désiodase 1 (D1) et la désiodase 2 (D2) sont des désiodases d'activation, qui retirent l'iode 5′ de l'anneau extérieur de la T_4 et créent ainsi la T_3. La désiodase 3 (D3) est une enzyme désactivante qui retire l'iode placé en position 5 sur l'anneau intérieur de la T_4, formant ainsi la T_3 inverse (rT_3), un métabolite inactif. La D3 peut également désactiver la T_3 en retirant un atome d'iode, créant ainsi la T_2 ; il s'agit là encore d'une molécule inactive au niveau transcriptionnel. La D1 peut également prendre en charge ces mesures de désactivation. Elle peut donc agir comme une enzyme d'activation ou de désactivation selon la disponibilité des substrats (différentes iodothyronines).

Chaque enzyme désiodase est encodée par un gène différent, avec des régulations et des profils d'expression dynamiques distincts. On estime aujourd'hui que les désiodases, et plus particulièrement les D2 et D3 (qui sont largement exprimées), déterminent les concentrations locales de T_3 biologiquement active, et fournissent des profils distincts de disponibilité des HT dans les cellules et les tissus individuels – et ce à la fois pendant

le développement et chez l'adulte. Selon bien des chercheurs, la D1 (qui s'exprime fortement dans le foie, la thyroïde et les reins) contribue à l'apport en T_3 systématique et en circulation (Marsili, Zavacki, Harney et Larsen, 2011). Autre idée clé : les contrôles de régulation ont évolué pour maintenir les niveaux de HT en circulation dans une marge étroite – mais les niveaux tissulaires et cellulaires sont plus variables, grâce aux désiodases et aux transporteurs membranaires.

Le sélénium et le mercure

Les problèmes que représente la contamination environnementale au mercure constitueront un thème récurrent. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les erreurs industrielles ont provoqué une accumulation du mercure dans les poissons de Minamata (Japon), entraînant une neurotoxicité et des intoxications à l'échelle de la population. Dans le chapitre 5, nous reviendrons au problème de la contamination au mercure dans l'environnement, et nous examinerons les données sur la concentration de mercure dans différentes populations, ainsi que les liens pouvant être établis avec les niveaux de HT et les dysfonctions de la thyroïde.

Toutefois, étant donné le rôle essentiel que joue le sélénium dans la structure et la fonction des trois désiodases, il est important d'aborder la question de l'interaction mercure-sélénium et la potentielle perturbation de la signalisation des HT par le mercure. Comme nous le précisions plus haut, le sélénium n'est pas seulement nécessaire à la synthèse des désiodases ; il est aussi indispensable à la synthèse de la GPx dans la thyroïde ainsi que dans de nombreux autres tissus. Il serait bon d'évoquer une autre sélénoprotéine : la sélénoprotéine P (SePP). Le « P » indique qu'elle est localisée dans le plasma. Chez différentes espèces de vertébrés, la SePP contient entre 10 et 17 résidus de sélénocystéine par molécule. Cette forte densité explique le fait que les SePP représentent entre 50 % et 70 % du sélénium présent dans le plasma humain (Köhrle *et al.*, 2005). Dans les cas de carence en sélénium, la concentration de GPx dans le sérum est restaurée avant celle de la SePP, ce qui indique que la SePP pourrait être un marqueur sérique de la carence en sélénium. Le rôle fonctionnel de la SePP fait débat (Köhrle *et al.*, 2005 ; Steinbrenner et Sies, 2013) : sa fonction peroxydase est limitée, mais elle a une grande affinité pour les métaux lourds tels que le cadmium et le mercure. Par ailleurs, le promoteur de son gène comporte un fort élément de réponse

aux métaux, ce qui indique que sa fonction pourrait être impliquée dans la désintoxication des métaux lourds. Cependant, aussi intéressante soit-elle, cette hypothèse n'a pas été pleinement confirmée (Burk et Hills, 2005 ; Mostert, 2000). Toutefois, certains polymorphismes dans les gènes humains encodant la SePP sont associés à des différences individuelles dans la charge en mercure de l'organisme (Goodrich *et al.*, 2011). La SePP est principalement synthétisée dans le foie, mais des chercheurs ont constaté qu'elle s'exprimait également dans le cerveau et dans d'autres tissus. Deux modèles différents de souris knock-out pour le gène *SePP1* présentent une importante dysfonction neurologique. Selon une théorie, la SePP serait synthétisée par des astrocytes et captée par les neurones (Steinbrenner et Seis, 2013) ; elle pourrait protéger les neurones contre les dommages oxydatifs ou liés aux métaux lourds. Le cerveau compte une autre sélénoprotéine : la SelW (sélénoprotéine W). Sa concentration diminue au même rythme que les protéines cérébrales Gpx dans le *Sepp1* de la souris knock-out, probablement en raison d'un apport insuffisant en sélénium dans le cerveau – conséquence directe de la perte de SePP (Steinbrenner et Seis, 2013).

Dans l'environnement, le mercure se décline en trois formes principales (nous l'avons expliqué dans le chapitre 1, et nous y reviendrons en détail dans le chapitre 5). La source principale est le méthylmercure, qui est produit par divers processus industriels, tels que les centrales thermiques au charbon et les activités minières. Les principaux effets toxicologiques du méthylmercure sont observés dans le cerveau et le système nerveux, et notamment dans le cerveau en développement. Les deux autres sources sont liées aux utilisations médicales, qui sont en déclin (ou interdites) dans la plupart des pays : le thiomersal (ou éthylmercure, qui a été utilisé dans certains vaccins) et les amalgames au mercure (plombages dentaires). Le mercure organique (que l'on trouve dans le méthylmercure ou l'éthylmercure) peut être converti en mercure inorganique par des micro-organismes présents dans l'intestin. Le mercure inorganique peut subsister dans le cerveau pendant de longues périodes. Ce mercure inorganique interagit avec le sélénium, et forme le séléniure de mercure (HgSe) ; certains estiment que c'est la forme qui est conservée par le système nerveux central.

L'étude de cette interaction mercure-sélénium dans les systèmes physiologiques a commencé il y a bien longtemps (voir références dans Brzeznicka et Chmielnicka, 1981). Elle a donné naissance au concept selon lequel le sélénium nutritionnel peut servir de protection contre la toxicité du

mercure tant qu'il est en excès molaire. Les études animales et les rapports épidémiologiques appuient cette théorie. Ainsi, dans le cadre d'une série d'expériences, les chercheurs ont nourri des rats avec des aliments contenant des compléments très, moyennement, ou peu riches en sélénium. Ils les ont ensuite exposés à différents niveaux de méthylmercure (Ralston, Blackwell et Raymond, 2007). Les auteurs ont découvert que, dans le groupe nourri avec les taux de sélénium les plus faibles, l'un des premiers symptômes de la toxicité au mercure était le ralentissement de la croissance ; en revanche, la croissance des rats qui avaient ingéré des compléments riches en sélénium n'a pas été affectée, même face à d'importantes doses de mercure. On peut également citer les résultats d'une étude menée sur la population des îles Féroé (exposée à des niveaux élevés de mercure *via* la consommation de chair de baleine). Les chercheurs ont découvert que des niveaux excédentaires de sélénium avaient protégé la cohorte contre les effets néfastes de la contamination au mercure (Choi *et al.*, 2008). Ces concepts ont abouti à une recommandation générale : si la consommation des poissons contenant du mercure (et notamment ceux qui occupent le haut de la chaîne alimentaire, comme le thon et l'espadon) présente un risque, les niveaux élevés de sélénium présents dans ces poissons marins compensent ce risque – mieux : leur important excès molaire rend leur consommation potentiellement bénéfique. L'étude citée révèle un fait intéressant : chez les poissons, le sélénium n'est pas la seule source de protection contre la neurotoxicité (Choi *et al.*, 2008). D'autres facteurs (potentiellement, les oméga-3 – et d'autres lipides non saturés) pourraient avoir un effet positif sur la fonction cérébrale. Les auteurs ont toutefois la sagesse de recommander aux femmes enceintes d'opter pour la consommation de poissons contenant moins de mercure. De fait, le débat fait encore rage : les avantages du poisson surpassent-ils les effets potentiels que peut avoir le mercure (entre autres polluants) sur le cerveau ? Il faudra conduire de nombreux travaux de recherche pour obtenir une réponse satisfaisante. Autre point d'intérêt relatif à l'interaction mercure-sélénium : les effets neutralisants du sélénium sur le mercure peuvent également être observés dans la physiologie des plantes et dans l'agriculture. Une récente étude a découvert que le riz cultivé dans un sol riche en sélénium absorbe moins de mercure que le riz cultivé dans un sol pauvre en sélénium (Zhang *et al.*, 2012). Ce fait peut être relié à des problèmes de santé publique : certaines régions géographiques, comme la Nouvelle-Zélande, abritent des sols pauvres en sélénium. Certains spécialistes ont suggéré d'adjoindre du sélénium aux sols, afin de permettre aux plantes de mieux l'assimiler et

d'accroître la biodisponibilité de cet élément chez les consommateurs. En outre, en Chine continentale, la consommation de riz cultivé dans des régions où l'extraction et la fonte des métaux sont intenses constitue une voie de contamination au méthylmercure (Zhang, Feng, Larrsen, Qiu et Vogt, 2010). Dans certaines régions, l'apport quotidien dépasse les doses recommandées aux États-Unis ; dans ces cas précis, étant donné que le riz ne possède pas les caractéristiques neuroprotectrices du poisson, les conséquences physiologiques de l'exposition due au riz pourraient être plus graves. Une telle situation représenterait un argument en faveur de l'enrichissement en sélénium des sols ou de la nourriture. Toutefois, la disponibilité physiologique du sélénium issu de sources biofortifiées fait débat ; là encore, il sera nécessaire de conduire de nouveaux travaux de recherche.

Revenons aux effets biochimiques et physiologiques du mercure. Si étonnant que cela puisse paraître, peu d'études ont examiné les effets du mercure, qu'il soit organique – comme dans le méthylmercure – ou inorganique, sur l'activité des désiodases. La chose est d'autant plus surprenante que l'on retrouve une sélénocystéine commune dans les enzymes désiodases et dans l'enzyme antioxydante présente dans la thyroïde comme dans d'autres tissus (la glutathion peroxydase, ou GPx). Seulement voilà : la plupart des travaux consacrés à l'inhibition des sélénoprotéines par le mercure se sont concentrés sur les protéines Gpx. Les études consacrées à l'expression de la GPx cérébrale et à l'effet du méthylmercure sur le profil développemental de l'enzyme se sont focalisées sur de nombreux vertébrés (tels que les poissons et les souris ; voir par exemple Stringari *et al.*, 2008), mais peu d'entre elles ont examiné les effets du métal sur les activités des désiodases, quelles qu'elles soient. En outre, à ce jour, aucune étude épidémiologique ne s'est penchée sur les associations entre la charge en mercure et l'activité des désiodases ni sur les niveaux d'expression de l'ARNm chez l'humain. On peut citer le travail de Watanabe et de ses collègues (1999), l'une des rares études menées sur des rongeurs. Les chercheurs ont injecté deux doses de méthylmercure en sous-cutané dans des souris en gestation afin d'étudier les effets de cette substance sur l'activité de la Gpx – ainsi que sur les désiodases activantes et désactivantes dans le placenta et dans le cerveau fœtal et maternel. Les niveaux de sélénium n'ont pas été modifiés par les traitements, mais l'activité de la GPx a été réduite dans le cerveau fœtal et dans le placenta ; l'expression des désiodases a été modifiée, avec une augmentation dans la désiodase générant la T_3, et une inhibition de la désiodase désactivante. On peut citer un autre exemple :

l'un des premiers rapports consacrés à l'effet inhibiteur du mercure sur la désiodation thyroïdienne dans les fractions subcellulaires du foie du rat – mais cette étude dirigée par un jeune Theo Visser date de 1976 (Visser, Does-Tobe, Docter et Hennemann, 1976) ; c'était avant que le chercheur (et d'autres) découvre les différents types de désiodases, et bien avant que l'on découvre que la première d'entre elles, D1, était une enzyme contenant de la sélénocystéine.

Le crétinisme, la carence en iode et le sel iodé

Il faut quatre atomes d'iode pour synthétiser une molécule de T_4. Étant donné le rôle que joue les HT dans le développement cérébral (les mécanismes et le mode d'action des HT vis-à-vis du système nerveux sont décrits dans le chapitre 3), il n'est guère surprenant de constater que la carence en iode est la cause la plus facilement évitée de handicap mental ou de déficience intellectuelle la plus importante au monde. C'est le développement cérébral qui est le plus touché par la carence en iode – mais étant donné le rôle des HT dans la maturation et la croissance de la plupart des tissus, le crétinisme grave induit un retard de croissance et une incapacité à développer les systèmes musculaire et squelettique. En 1990, l'OMS s'est fixé comme objectif l'élimination de la carence en iode d'ici 2000. En dépit des progrès réalisés, les estimations réalisées dix ans plus tard indiquent que 29 % de la population mondiale est encore concernée par la carence en iode – et que le problème menace de réapparaître dans des pays qui étaient parvenus à éliminer ce risque. La résurgence de la carence en iode pourrait être due à des changements de législation quant au sel iodé, mais également à des modifications apportées aux méthodes de production alimentaire. Ainsi, la teneur en iode du lait de vache varie en fonction des méthodes utilisées pour désinfecter les pis (Borucki Castro *et al.*, 2010) et selon la nature des méthodes de l'éleveur (traditionnelles ou bio ; Bath, Button et Rayman, 2011). La teneur en iode du lait varie également avec les saisons (Dahl, Opsahl, Meltzer et Julshamm, 2003). Étant donné que le lait est une source essentielle d'iode, tout particulièrement dans les régions où l'utilisation du sel iodé n'est pas inscrit dans la loi (et où elle demeure donc optionnelle), la variation des teneurs en iode du lait est

aujourd'hui un problème de santé publique. Dans l'ensemble, la préoccupation suscitée par les carences en iode à l'échelle des populations est partagée par divers organismes internationaux[1].

À l'évidence, le type de complément d'iode le plus pratique et le plus cohérent demeure le sel iodé – et il est préférable de rendre son utilisation obligatoire (Pearce, 2011), à la fois en tant que sel de table et dans l'industrie alimentaire. Cette position est défendue par le Conseil international contre les troubles dus à une carence en iode[2] ainsi que par d'innombrables experts du domaine, cliniciens, spécialistes de recherche fondamentale et épidémiologistes (Zimmermann, 2009). De nombreux pays développés – mais pas tous, loin de là – facilitent l'accès au sel iodé. Plusieurs pays européens n'imposent pas l'utilisation du sel iodé dans l'industrie alimentaire et en tant que sel de table : la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni, qui comptent parmi les pays les plus peuplés du continent. Même dans les pays où il est disponible, l'utilisation du sel iodé par les particuliers n'est pas garantie : dans certains pays, il est difficile de s'en procurer dans les magasins habituels. En Italie, une récente étude a mesuré la consommation d'iode chez des écoliers : des chercheurs ont constaté que seuls 30 % des foyers utilisaient du sel iodé (Borucki Castro *et al.*, 2010). Au Royaume-Uni, une étude a évalué la disponibilité du sel iodé en fonction de l'offre (supermarchés) ; les chercheurs ont constaté que ce produit représentait moins de 21 % des ventes (Bath, Button et Rayman, 2014).

Ces facteurs (et d'autres, comme le besoin de réduire les apports en sel pour éviter l'hypertension artérielle et les troubles cardio-vasculaires qui lui sont associés) plaident en faveur d'un ajout plus important d'iode dans le sel vendu dans le commerce, et ce afin d'augmenter les apports en iode[3].

Parmi les nombreux tableaux pouvant être consultés sur le site de l'OMS, ceux qui répertorient les proportions des populations souffrant de carence en iode dans différentes régions du monde sont particulièrement révélateurs. Ainsi, en comparant le pourcentage de la population ayant une teneur en iode urinaire (IU) inférieure à 100 µg/l en Afrique et en Europe (pour l'année 2004), on constate que l'Europe abrite la plus grande proportion de personnes en danger (42,6 % de

1. Voir par exemple http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/.
2. http://ign.org/.
3. Les données relatives au bilan iodé des populations à l'échelle mondiale peuvent être consultées ici : http://www.who.int/vmnis/database/iodine/iodine_data_status_summary/fr/.

la population menacée en Afrique, contre 56,9 % en Europe). Cette situation est probablement liée à l'absence de législation sur l'utilisation du sel iodé dans de nombreux pays européens (voir plus haut et figure 2.6). En examinant de plus près les valeurs d'IU des enfants âgés de 6 à 12 ans (données obtenues *via* des échantillons recueillis entre 1993 et 2006), on constate que les concentrations d'iode urinaire des enfants de nombreux pays européens (Belgique, Estonie, France, Italie, Irlande entre autres) sont considérées comme insuffisantes – et l'OMS précise qu'il existe un risque de carence en iode. En revanche, le bilan des enfants d'Égypte, de Finlande, d'Allemagne et de Tunisie était optimal. Les enfants les plus menacés par une carence en iode (valeur d'UI inférieure à 50 µg/l) étaient en Afghanistan, en Algérie, en Gambie, au Kirghizstan ou encore au Vietnam. Même aux États-Unis, où les valeurs d'iode sont généralement considérées comme suffisantes, certaines populations souffrent d'une légère carence en iode. Les données les plus récentes du National Health and Nutrition Examination Survey américain (NHANES) montrent que les femmes enceintes présentent de plus en plus de carences en iode, notamment pendant le premier trimestre de la grossesse (Caldwell *et al.*, 2013 ; Pearce et Leung, 2013). Il est important de rappeler que la première partie de la grossesse semble être la période où la vulnérabilité face à la carence en HT (et face à ses effets néfastes sur le neurodéveloppement de l'enfant) est la plus grande (Pop *et al.*, 1999). De la même manière, de récentes données britanniques montrent que la prévalence des carences en iode progresse au Royaume-Uni (Bath et Rayman, 2013). Cette situation semble particulièrement préoccupante chez les jeunes femmes en âge de procréer (Bath et Rayman, 2013 ; Bath, Steer, Golding, Emmett et Rayman, 2013). Le groupe de Margaret Rayman a d'ailleurs montré que, pendant la grossesse, une carence en iode maternelle – même légère – augmentait les risques de réduction du QI chez l'enfant (Bath, Steer *et al.*, 2013) (voir chapitre 3 sur l'iode, les HT, et le développement cérébral pour plus de détails).

Quel est l'apport journalier nécessaire en iode et en sélénium ?

L'iode et le sélénium sont considérés comme des éléments rares ; pourtant, nous avons tous besoin des deux de manière régulière. Nous avons souligné l'importance de l'apport régulier en iode et en sélénium, mais il faut également préciser que certains membres de la population ont des besoins accrus en iode, car leurs besoins en HT sont plus importants.

Chez les adultes, les recommandations actuelles – établies par différents organismes nutritionnels officiels – sont comprises entre 90 et 100 µg d'iode et entre 55 et 75 µg de sélénium par jour. Les femmes enceintes et allaitantes et les jeunes enfants en ont particulièrement besoin, car les cerveaux des fœtus, des nourrissons et des jeunes enfants se développent rapidement, et ils ont besoin de HT pour le faire de manière optimale. Il va sans dire que le fœtus est complètement dépendant des HT de la mère jusqu'à ce que sa propre thyroïde devienne fonctionnelle, mais il dépend de l'apport en iode en la mère pendant toute la grossesse. La carence maternelle en iode peut provoquer une hypothyroïdie chez la mère comme chez le fœtus, et la carence en HT qui en résulte peut provoquer des dommages cérébraux irréversibles chez l'enfant à naître. Les recommandations en vigueur de l'OMS pour les femmes enceintes et allaitantes sont de 250 µg par jour, tandis que les États-Unis[1] recommandent 150 µg par jour pour la même tranche d'âge. L'OMS recommande également un apport quotidien de 120 µg pour les enfants âgés de 6 à 12 ans et de 150 µg chez les adolescents. Ces recommandations ne peuvent être respectées sans un régime équilibré riche en sources adéquates d'iode, sans sel iodé et/ou sans l'utilisation de compléments d'iode (et de sélénium).

1. http://www.thyroid.org/.

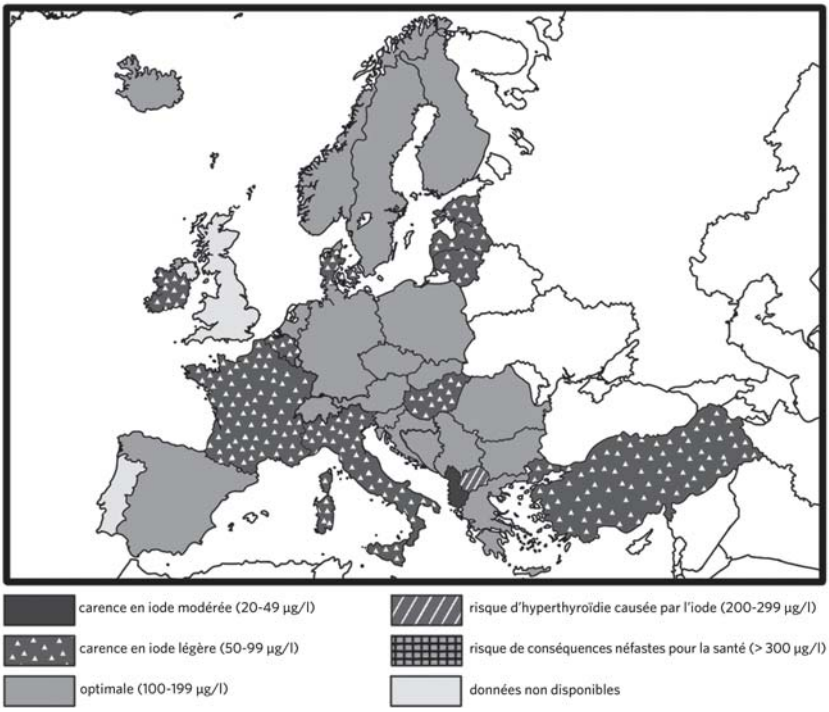


Figure 2.6. Une carte du bilan iodé des pays européens. Il est important de souligner que pendant la grossesse, une carence en iode – même légère – peut avoir des conséquences néfastes et significatives sur le développement cognitif de l'enfant à naître. La France, l'Italie et l'Irlande comptent parmi les pays européens touchés par une carence en iode légère. En outre, l'absence de données britanniques dissimule sans doute une carence similaire au Royaume-Uni (voir texte pour les détails et les références). (Adapté à partir d'un document de l'OMS : http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592001.pdf.)

Le sel de mer ne contient pas d'iode

L'iode (I^{127}) est le plus lourd et le plus grand des éléments de la table périodique pouvant être trouvés dans une molécule biologique naturelle. C'est également un élément rare. La principale source naturelle est l'eau de mer, qui contient entre 50 et 60 µg d'iode par litre. À titre de comparaison, la teneur en iode de l'eau du robinet lui est inférieure de deux ordres de grandeur (moins de 0,1 µg/l).

Le fait que l'eau de mer contienne beaucoup d'iode conduit à une idée fausse, mais très commune : étant donné que la mer est la principale source d'iode, le sel de mer devrait contenir une grande quantité de cet élément.

Cette idée est totalement erronée, car l'iode est un élément volatil – autrement dit, il s'évapore ou se transforme rapidement en gaz. Le sel de mer est produit par l'évaporation d'eau de mer, qui permet d'obtenir du chlorure de sodium (NaCl). L'iode étant volatil, il disparaît avec l'évaporation de l'eau.

De nombreuses personnes pensent que le sel de mer est meilleur pour leur santé parce qu'il est naturel et « non modifié » – ce qui est doublement fâcheux. Premier point malheureux : cela signifie que de nombreux consommateurs dépensent beaucoup plus d'argent pour acheter du sel de mer, le préférant au sel iodé ordinaire, et ce parce qu'ils pensent (à tort) qu'il est riche en iode. Seconde conséquence : ils perdent une source précieuse de cet élément vital. De nombreuses publications scientifiques ont comparé les quantités relatives d'iode présent dans le sel de mer et dans le sel de table iodé. Fisher et L'Abbé (1980) ont testé le sel de mer non iodé et le sel de table iodé. Les auteurs ont trouvé entre 52,9 et 84,6 µg d'iode par gramme de sel dans le sel de table iodé, et entre 1,2 et 1,4 µg d'iode par gramme dans le sel de mer non iodé. De la même manière, Aquaron (2000) a déterminé la teneur en iode du sel de mer naturel, du sel gemme et du sel iodé. Il a découvert une teneur en sel de moins de 0,71 µg d'iode par gramme de sel non iodé, et entre 7,65 et 100 µg d'iode par gramme de sel iodé (en fonction de la législation de chaque pays en la matière).

On peut en conclure que le sel iodé est une excellente source d'iode – et que les gouvernements devraient le considérer comme le moyen le plus simple de garantir les apports en iode à l'échelle des populations, afin de limiter les formes les plus communes de déficience mentale pouvant être prévenues. Toutefois, de nombreuses personnes suivent des régimes faibles en sel – c'est le cas d'un grand nombre de personnes souffrant d'hypertension artérielle, mais aussi de nombreuses femmes enceintes, qui ont particulièrement besoin d'iode et de sélénium. De ce fait, les compléments iodés doivent être envisagés pour certaines catégories de la population. Encourager les femmes enceintes, ou voulant le devenir, à consommer des compléments iodés pourrait être une solution. Cette pratique est déjà largement employée (on pense ici aux compléments à base d'acide folique), et pourrait être étendue à l'iode. Pour les personnes et les sociétés concernées, cela représenterait d'énormes avantages – et ce sans faire courir le moindre risque à la mère ou à l'enfant.

Il est bon de rappeler (comme nous l'évoquions dans le chapitre 1) que le brome est de plus en plus présent dans l'environnement urbain, notamment sous la forme de retardateurs de flamme bromés – et qu'il est encore utilisé dans certains pays en tant qu'additif dans l'essence au plomb. Or le

brome (qui est un halogène, comme l'iode) rivalise avec l'iode pour être capté par la thyroïde. Les effets néfastes du brome sont donc exacerbés par une carence en iode.

Tableau 2.1. La teneur en iode et en sélénium des poissons et des crustacés

Fruits de mer	Iode (µg/100 g)	Sélénium (µg/100 g)
Hareng	29	35
Plie	33	37
Maquereau	140	30
Saumon	76	24
Huître	60	23
Moule	140	51
Homard (cuit)	100	130
Crevette (cuite)	100	46

Les sources nutritionnelles d'iode et de sélénium

Certains aliments contiennent des niveaux d'iode satisfaisants, notamment les œufs, le lait et certains types de pain. Toutefois, la teneur en iode de ces produits dépend du sol et du grain, des céréales ou de toute autre denrée utilisée pour nourrir le bétail ou les volailles. En tant que produits marins (avec de l'iode fixé à leurs protéines), les algues (varech) en constituent une source satisfaisante, mais très variable. À l'évidence, les sources les plus sûres d'iode et de sélénium sont les poissons de mer et les crustacés. De nombreuses publications ont donné les résultats de l'analyse de l'iode et du sélénium dans les fruits de mer (entre autres sources). Une récente étude britannique[1] a étudié l'iode présent dans les aliments. Ses constats concordent avec ceux de nombreuses autres études : le lait et les algues sont de bonnes sources d'iode (malheureusement, les fruits de mer n'ont pas été étudiés).

Il existe toutefois une référence fiable indiquant les teneurs en iode et en sélénium des crustacés et de plusieurs poissons de mer ; elle a été publiée en

1. http://food.gov.uk/news/newsarchive/2008/jun/iodinesurvey/.

1993 par le HMSO[1]. Les auteurs montrent que les moules et le maquereau constituent les meilleures sources d'iode (une portion de 100 g contenant environ 140 µg d'iode, soit la quasi-totalité de l'apport journalier recommandé chez l'adulte, qui est de 150 µg) ; les crevettes et les homards en contiennent 100 µg/100 g. Une portion de 100 g de chacun de ces aliments représenterait par ailleurs la quasi-totalité des besoins moyens de sélénium (50 µg/100 g en moyenne pour les moules et les crevettes ; 25-30 µg/100 g en moyenne pour les poissons). Celles et ceux qui ont les moyens de s'offrir un peu de homard de temps à autre pourront se consoler des difficultés financières occasionnées : outre le sentiment de luxe et le plaisir gastronomique qu'il apporte, le homard représente une excellente source de sélénium et d'iode (une portion de 100 g représentant presque deux jours d'apports recommandés ; voir tableau 2.1) !

Les fruits de mer, l'iode et les théories de l'évolution cérébrale

Selon une théorie (qui a certes fait l'objet de nombreux débats ; Broadhurst *et al.*, 2002 ; Cordain *et al.*, 2005 ; Cunnane, 2005), la consommation de fruits de mer riches en iode pourrait avoir été un facteur favorable dans les processus de sélection ayant contribué à l'évolution du cerveau humain. Comme l'ont souligné Cunnane et ses collègues, les fruits de mer sont riches en iode, mais aussi en acides gras poly-insaturés (AGPI), et notamment en acide docosahexaénoïque (DHA), un lipide oméga-3 essentiel pour le développement et le fonctionnement cérébraux. D'autres auteurs affirment que l'apport en iode (entre autres substances nutritives essentielles pour le développement cérébral) aurait pu être amplement assuré par un régime riche en céréales assorti de viande. Il faut toutefois préciser que la teneur en iode des plantes est positivement corrélée à la proximité de la mer[2]. De ce fait, certaines populations d'hominidés auraient bénéficié de ce facteur, et ce indépendamment de la consommation de poisson. En outre, les animaux qu'ils consommaient appartenaient à une chaîne alimentaire commençant par les plantes ; la faune était donc certainement, elle aussi, enrichie en iode. Plus loin des côtes, la teneur en iode des aliments devait être très variable ; elle n'était peut-être pas suffisante – à moins qu'on ne consomme les glandes

1. Publication du gouvernement britannique : Her Majesty's Stationary Office (HMSO).
2. Ce facteur est encore présent – mais à l'évidence, le transport des aliments depuis la source de production jusqu'au consommateur signifie que les personnes vivant près de la mer ne bénéficient pas nécessairement de la teneur en iode potentiellement plus élevée des aliments produits localement.

thyroïdes des animaux avec le reste des tissus. Cunnane souligne le fait que les AGPI des fruits de mer ont joué un rôle central dans l'évolution du cerveau humain. Cordain et ses collègues (2005) estiment que les sources aquatiques d'alimentation (qu'il s'agisse d'eau douce ou d'eau de mer) n'auraient pas apporté de contributions conséquentes aux régimes alimentaires pendant les périodes charnières de l'expansion cérébrale (Paléolithique inférieur). Cet argument est toutefois infirmé par les récents travaux de Braun *et al.* (2010), qui fournissent des preuves solides permettant d'affirmer qu'il y a 1,95 million d'années, les régimes alimentaires comprenaient des crocodiles, des tortues (et d'autres animaux provenant de lacs). Dernier point intéressant : les spécialistes cités plus haut, Cunnane et Cordain, négligent la forte teneur en sélénium des fruits de mer, qui est également un élément central du développement cérébral *via* son action sur l'activation des HT. On pourrait certes souligner – comme le fait Cordain – que l'exploitation des ressources maritimes ne date que de 110 000 ans (Paléolithique moyen) ; reste que l'apparition des aliments marins pourrait avoir représenté un apport en iode et en AGPI clé, mais aussi en sélénium (et ce en quantités significatives).

Au fil du lent processus de l'évolution du cerveau humain, une rétroaction positive continue entre plusieurs éléments s'est certainement mise en place : une meilleure sélection des gènes permettant le développement cérébral, la cognition et la capacité de développer des outils (Braun *et al.*, 2010). Cela permettrait un meilleur accès aux sources d'alimentation riches en divers éléments favorables au développement cérébral. À l'évidence, les augmentations parallèles dans chaque facteur (gènes/environnement/comportement) sont entrées en synergie pendant le processus, qui – par définition – s'est mis en place par étapes.

Il existe un autre facteur renforçant la théorie selon laquelle la consommation de poisson a joué un rôle central dans l'évolution du cerveau humain (voir Cordain *et al.*, 2005) : nombre des produits végétaux ayant potentiellement constitué les bases du régime des premiers hominidés ont une forte teneur en divers goitrogènes. De nombreuses plantes domestiquées à l'ère néolithique (soja, millet, maïs, navet, choux) contiennent de la génistéine ou des dérivés de propylthiouracile. Ces deux catégories de substances chimiques affectent la fonction thyroïdienne à différents niveaux (voir chapitre 5). De ce fait, dans le cadre d'un régime à base de plantes riches en goitrogènes, les aliments riches en iode facilement accessible (et autres micronutriments, tels que le sélénium et le fer) permettraient de garantir un fonctionnement et un développement cérébraux optimaux. Fait important, cette nécessité de renforcer l'apport en iode dans le cadre d'un régime végétarien riche en

goitrogènes pourrait s'avérer particulièrement intéressante dans le contexte actuel. En effet, dans les pays développés, de plus en plus de végétariens adoptent des régimes similaires, riches en goitrogènes, mais pauvres en iode. De plus, nombre de ces végétariens ont tendance à consommer du sel de mer, en vertu de sa nature théoriquement non altérée – et de l'idée fausse (et fâcheuse) selon laquelle le sel de mer est riche en iode. Ces personnes et leurs enfants pourraient bien ainsi être particulièrement menacés par la carence en iode et par ses conséquences sur la fonction thyroïdienne.

Ce qu'il faut retenir

- La fonction thyroïdienne requiert deux des éléments les plus rares, l'iode et le sélénium. Les apports journaliers recommandés augmentent pendant la grossesse et l'enfance.
- La carence en iode provoque l'hypothyroïdie, car les HT contiennent quatre atomes d'iode lorsqu'elles sont synthétisées en tant que T_4, et trois atomes d'iode lorsqu'elles sont activées par les désiodases contenant du sélénium, pour former la T_3.
- Les poissons marins et les crustacés (moules, palourdes, crevettes, homards) comptent parmi les meilleures sources d'iode et de sélénium. Les poissons marins (notamment les espèces prédatrices proches du sommet de la chaîne alimentaire, comme le thon ou l'espadon) peuvent contenir de fortes concentrations de mercure et de contaminants chimiques, mais de nombreuses autorités sanitaires considèrent que les avantages du poisson surpassent les risques occasionnés. Toutefois, les femmes enceintes devraient limiter leur consommation de poissons gras et de poissons issus de sources tristement connues pour leurs forts niveaux de contamination (comme le hareng de la Baltique).
- Il est nécessaire de réaliser plus de travaux de recherche sur les aspects cliniques et fondamentaux des interactions mercure-sélénium, et ce afin de mieux comprendre la physiologie et de conseiller les décideurs politiques et les consommateurs.
- Il est important d'utiliser du sel iodé en cuisine et comme sel de table. Lorsque le sel iodé est utilisé pendant la préparation de mets, il doit être ajouté après la cuisson (une fois les légumes bouillis ou cuits, par exemple), afin d'éviter la volatilisation de l'iode.
- L'OMS s'était fixée comme mission l'élimination des carences en iode et des déficiences mentales qu'elles provoquaient pour 2000 ; malheureusement, ces carences sont encore largement présentes, et augmentent même dans certains pays industrialisés, y compris en Europe. Les effets néfastes qu'ont les carences légères sur le développement cérébral de l'enfant – et leurs conséquences socio-économiques – soulignent l'importance des compléments iodés chez les femmes enceintes et celles en âge de procréer. Les avantages des compléments d'iode (pour les individus comme pour la société) surpassent de très loin leur coût, surtout lorsqu'on considère les effets potentiels de la pollution chimique sur l'axe thyroïdien.

CHAPITRE 3

Les hormones thyroïdiennes et le développement cérébral

Un lien direct entre l'environnement et l'expression génétique

Le cerveau est l'organe le plus complexe et le plus spécialisé du corps vertébré ; on pourrait même affirmer qu'aucune structure connue n'est plus organisée. Il contient plus de types de cellules que les autres tissus, et exprime plus de 75 % des gènes identifiés dans le génome humain. Tous les principaux types de cellules présents dans le cerveau répondent aux hormones thyroïdiennes (HT) *via* leurs récepteurs (RT). En liant leur ligand, les RT agissent comme des contrôleurs de la transcription. Les RT régulent directement les réseaux de gènes qui contrôlent le développement neuronal. C'est de cette façon que la signalisation thyroïdienne « facilite » la modulation des programmes de développement cérébral par les perturbateurs endocriniens. Les types de cellules cérébrales sensibles aux HT incluent les multiples catégories de neurones, ainsi que les différents types de cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, et microglie). Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, l'action première des HT et des RT est de réguler la transcription génétique. Dans le cerveau en développement, de nombreux processus requièrent une régulation des réseaux de gènes par les HT : division cellulaire, différenciation de types de cellules neuronales spécifiques, synaptogenèse, plasticité neuronale. La plupart de ces processus se poursuivent chez l'adulte, quoiqu'à un rythme plus lent. De ce fait, les HT sont nécessaires à une fonction cérébrale optimale tout au long de la vie. Il existe toutefois des créneaux de développement particulièrement sensibles, où une carence (ou un excès) de HT altère les programmes génétiques

qui sous-tendent le développement du cerveau, affectant la fonction cérébrale de manière permanente. Vis-à-vis des HT, la période périnatale est le créneau sensible du neurodéveloppement qui fait l'objet du plus grand nombre d'études, mais les spécialistes s'intéressent de plus en plus aux premiers mois du développement intra-utérin.

Une carence en hormones thyroïdiennes altère le développement cérébral de manière permanente

Si vous n'aviez pas reçu la bonne quantité de HT au bon moment pendant votre développement et votre croissance, vous ne parviendriez pas à comprendre le sens de cette phrase – sans parler du message que véhicule ce livre. Le manque de HT dû à une carence en iode (voir chapitre 2) est la première cause (la plus facilement évitable) de déficience mentale dans le monde. Selon certaines estimations, la carence en iode, et l'hypothyroïdie qu'elle provoque pendant le développement, représenterait une perte de 10 à 15 points de QI au niveau des populations de l'ensemble de la planète[1]. Comme nous l'évoquons dans les chapitres 1 et 7 (voir figure 1.1 et encadré 7.1), une telle modification du QI des populations est de nature à avoir des conséquences socio-économiques dévastatrices, avec une baisse de la proportion des personnes surdouées et une hausse des personnes socialement dépendantes. Chez l'humain, une carence grave en HT pendant le développement provoque le crétinisme. Grâce au dépistage postnatal de l'hypothyroïdie congénitale, le crétinisme dû à une carence grave en HT appartient au passé médical dans les pays développés. Toutefois, des déficiences plus légères en HT pendant le développement fœtal ou l'enfance dues à une carence en iode (et souvent aggravées par la pollution chimique) sont toujours présentes, et pourraient renforcer divers troubles neurologiques. Les troubles d'origine intra-utérine qui ont été liés à la pollution environnementale comprennent la déficience intellectuelle, les troubles du spectre autistique (TSA), et le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H) ; nombre des substances suspectées influencent la signalisation des HT.

Ce livre traite certes de la manière dont la pollution environnementale peut affecter le contrôle de la fonction et du développement cérébral par

1. Voir http://ign.org/.

les HT, mais il est bon de rappeler que les HT contribuent au développement de nombreux autres organes et tissus. Ce fait devient particulièrement évident face au crétinisme : l'intelligence est sévèrement diminuée, la croissance physique est ralentie et les caractéristiques cranio-faciales sont altérées. Dans les cas les plus graves, les os des membres ne se forment pas correctement, et le malade ne parvient pas à marcher. Ces observations concordent avec les multiples actions qu'a la T_3 sur le métabolisme des os et des muscles, pendant le développement comme chez l'adulte (Basset et Williams, 2008). En outre, malgré le fait que la plupart des travaux traitant de la perturbation endocrinienne se focalisent sur la signalisation œstrogénique et androgénique ainsi que sur la reproduction[1], le nombre de produits chimiques pouvant potentiellement affecter la signalisation thyroïdienne semble être beaucoup plus élevé (Howdeshell, 2002). Par ailleurs, les RT contrôlent une gamme de paramètres physiologiques plus étendue que celle contrôlée par la signalisation œstrogénique.

Nous n'aborderons ici que les effets de la HT sur le cerveau et le système nerveux central. Une grande partie de la discussion portera sur des études qui ont principalement abordé la question des modalités d'action de la signalisation thyroïdienne sur le développement du cerveau – *via* la modulation expérimentale de la disponibilité des HT, et non *via* des modèles animaux privés de RT ou exprimant des RT mutants. Trois arguments clés justifient cette focalisation sur le ligand (la T_3), plutôt que sur les récepteurs qui assurent la transduction du signal. Tout d'abord, les effets de la carence en HT sur le développement sont plus importants que ceux des modifications des principaux isoformes de récepteur, TRα1, TRβ1 ou TRβ2 (figure 3.1A). De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ce résultat – un résultat qui fut un constat extrêmement surprenant pour nombre d'observateurs. Selon le modèle qui correspond aujourd'hui le mieux aux mécanismes qui sous-tendent la signalisation thyroïdienne, les effets induits sur la transcription par le récepteur en l'absence du ligand sont beaucoup plus néfastes que la modification du niveau de transcription qui résulte de l'absence de récepteur, comme on le voit chez les souris privées de l'un ou l'autre des RT. Si nous nous intéressons spécifiquement au ligand dans ce chapitre, c'est également parce que le manque de ligand est beaucoup plus fréquent (cliniquement parlant) que l'absence de récepteur ou qu'une mutation au sein même des récepteurs. La première mutation observée dans

1. En entrant les mots « perturbation endocrinienne de la fonction de reproduction » dans le moteur de recherche PubMed, on obtient 1 748 citations, contre 575 pour « perturbation endocrinienne et thyroïde ».

un TRα humain n'a d'ailleurs été rapportée que récemment (Bochukova *et al.*, 2012). De multiples mutations du TRβ ont été décrites au sein de populations humaines, et ont été introduites chez des souris. Les phénotypes des souris mutantes privées de RT ou porteuses de RT mutants ont été étudiés (Flamant et Samarut, 2003) ; une étude s'est concentrée sur le développement cérébral (Bernal, 2007). Le troisième argument est aussi le plus important : la majorité des produits chimiques perturbant les HT modulent leur disponibilité ; le plus souvent, ils font baisser les niveaux de la T_3 qui atteint des tissus clés (voir chapitre 5). Les produits chimiques qui modifient la disponibilité de la T_3 pendant des périodes clés du développement modifient le moment de déclenchement des programmes génétiques contrôlés par les RT/T_3 ; or ces programmes permettent au cerveau de se développer normalement. Lorsque les facteurs environnementaux interfèrent avec le contrôle qu'ont les RT/T_3 de la transcription génétique, cette interférence produit un mécanisme *via* lequel l'environnement peut influencer les réseaux génétiques ; autrement dit, il peut sous-tendre les effets gènes-environnement, qui seront abordés plus en détail dans le cadre de la discussion sur les troubles du développement tels que les TSA (voir chapitre 7). Pour mieux comprendre ce mode d'action principale des HT sur l'expression génétique *via* leurs récepteurs nucléaires, il est nécessaire d'expliquer brièvement comment les RT régulent la transcription génétique.

Les hormones thyroïdiennes et leurs récepteurs nucléaires

Comme le montre la figure 3.1, la plupart des génomes de vertébrés ont deux gènes qui codent pour des protéines pouvant lier la forme active des HT (la T_3). Ces protéines sont appelées les récepteurs thyroïdiens (RT), et appartiennent à une catégorie plus étendue de récepteurs nucléaires similaires (RN ; voir encadré 1.1, chapitre 1). Tous ces RN sont des facteurs de transcription[1]. Cette famille de facteurs de transcription des RN comprend les récepteurs des hormones stéroïdes (œstrogènes, androgènes, progestérone), ainsi que ceux qui lient les hormones du stress (glucocorticoïdes). Ces récepteurs ont une structure modulaire ; des régions spécifiques de la

1. Un facteur de transcription est une protéine qui se lie à des séquences spécifiques de l'ADN, et qui module ainsi la transcription. Les facteurs de transcription interagissent directement et indirectement avec d'autres protéines, telles que les comodulateurs et les enzymes impliquées dans le processus de transcription (de l'ADN en ARN).

protéine lient l'ADN (domaine de liaison à l'ADN, ou DLA), tandis que d'autres parties lient le ligand (domaine de liaison du ligand, ou DLL) ; la structure d'autres régions définit les interactions avec de multiples protéines impliquées dans le contrôle de la transcription génétique.

Cette structure modulaire permet à une partie du récepteur qui lie une hormone (ou un ligand) de réguler à son tour l'activité transcriptionnelle du récepteur sur des gènes cibles. Ce système de contrôle des gènes dépendant des hormones explique pourquoi les RN de liaison du ligand tels que les récepteurs des œstrogènes (RO), les récepteurs des androgènes (RA) et les RT représentent des voies si sensibles et si directes pour les facteurs environnementaux – des voies qui leur permettent d'interférer avec les fonctions physiologiques qu'ils contrôlent : développement, reproduction et homéostasie.

Quatre protéines principales sont produites à partir des deux gènes exprimant les RT ; d'abord appelées *c-erbAa* et *c-erbAb*, elles ont récemment été rebaptisées récepteur alpha et bêta des hormones thyroïdiennes (*THRA* et *THRB*). Dans la nomenclature internationale des récepteurs nucléaires, ces gènes sont appelés NR1A1 et NR1A2. Le *THRA* engendre deux protéines : TRα1 et TRα2 (TRβ1 et TRβ2 étant produits à partir du *THRB* ; voir figure 3.1A). TRα1, TRβ1 et TRβ2 sont d'authentiques RT, en cela qu'ils peuvent lier la T_3 (et la T_4, avec toutefois beaucoup moins d'affinités) ; ils peuvent donc moduler la transcription du gène cible. À l'inverse, l'isoforme TRα2 ne peut lier la T_3 et la T_4. Toutefois, le DLA de TRα2 est le même que celui de TRα1 ; de ce fait, il peut reconnaître les séquences d'ADN dans les mêmes gènes cibles que les récepteurs capables de lier la T_3. TRα2 peut donc bloquer les réactions dépendantes de la T_3, qui seraient autrement produites par les véritables RT présents dans la cellule.

Le plus souvent, les RT régulent la transcription en formant des hétérodimères avec un récepteur RXR. Ces hétérodimères RT/RXR agissent en se liant aux éléments de régulation des HT (ERT) dans les gènes cibles (figure 3.1B). Dans la plupart des génomes de vertébrés, les RXR sont encodés par trois gènes : RXRα, β et γ. Les trois isotypes de RXR peuvent faire office de partenaires hétérodimériques pour les RT. Comme pour les RT, chaque gène produit deux isoformes principales (RXRα1 et RXRα2, etc. ; Germain *et al.*, 2006). Les trois isotypes de RXR sont présents dans le cerveau ; toutefois, comme les RT, ils présentent des modes d'expression spécifiques en fonction des cellules et des régions concernées. Outre le pouvoir de former des hétérodimères avec les RT, les RXR s'associent

également à d'autres RN, notamment le récepteur de la vitamine D, mais aussi le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR), ce dernier étant lui aussi divisé en trois catégories : α, β et γ. Les poches de liaison du ligand des sous-types du RXR sont plus grandes que celles des RT, et représentent des cibles – confirmées – pour la perturbation endocrinienne (Le Maire *et al.*, 2009), de nombreuses molécules étant capables de s'insérer dans ces poches[1].

Revenons aux RT, capables de lier la T_3 et le ligand : TRα1, TRβ1 et TRβ2. Il est important de comprendre que ces RT, comme d'autres RN, forment des liens physiologiques directs, qui relient les informations depuis l'environnement *via* la production d'hormone, sous le contrôle immédiat de l'activité génétique. Prenons l'exemple de l'effet du froid sur la production de chaleur corporelle. Le froid stimule l'hypothalamus, qui produit alors plus de TRH (voir figure 4.1). Cette TRH stimule à son tour la production de TSH hypophysaire, augmente la production de la thyroïde et la libération de la T_4. La prohormone T_4 est convertie en T_3 dans les tissus cibles par les enzymes désiodases 2 (D2). Certains tissus cibles, comme le tissu adipeux brun (TAB), jouent un rôle central dans la réaction du corps face au froid *via* l'augmentation de la thermogenèse. Dans le TAB riche en mitochondries, la stimulation réalisée par les systèmes adrénergiques activés par le froid augmente la production de signaux (AMPc), qui stimule à son tour la production de D2. L'augmentation de la production de TRH/TSH accroît la disponibilité de la T_4, ce qui a pour effet de stimuler encore plus la production de T_3. La production accrue de D2 et la production de T_3 entraînent la production de chaleur par les mitochondries *via* une expression accrue d'une protéine découplante, UCP1 (Martinez de Mena, Scanlan et Obregon, 2010). La réaction génétique au froid est donc régulée directement et localement par une augmentation de la disponibilité de la T_3, ce qui active la transcription *via* les RT déjà présents dans le tissu cible. Notons que cette régulation locale dépend d'un contrôle central géré par le cerveau. La production de chaleur est également stimulée par l'hyperthyroïdie. Dans ce cas, c'est l'augmentation de la T_3 hypothalamique qui fait office de moteur ; elle stimule là encore le système nerveux sympathique, qui active la D2 (et donc la T_3 et le tissu adipeux brun ; Lopez *et al.*, 2010).

1. Les récepteurs PPAR et RXR possèdent des poches de liaison du ligand beaucoup plus grandes et flexibles que les RT. Des données récentes montrent que le DLL des PPAR peut lier deux ligands simultanément.

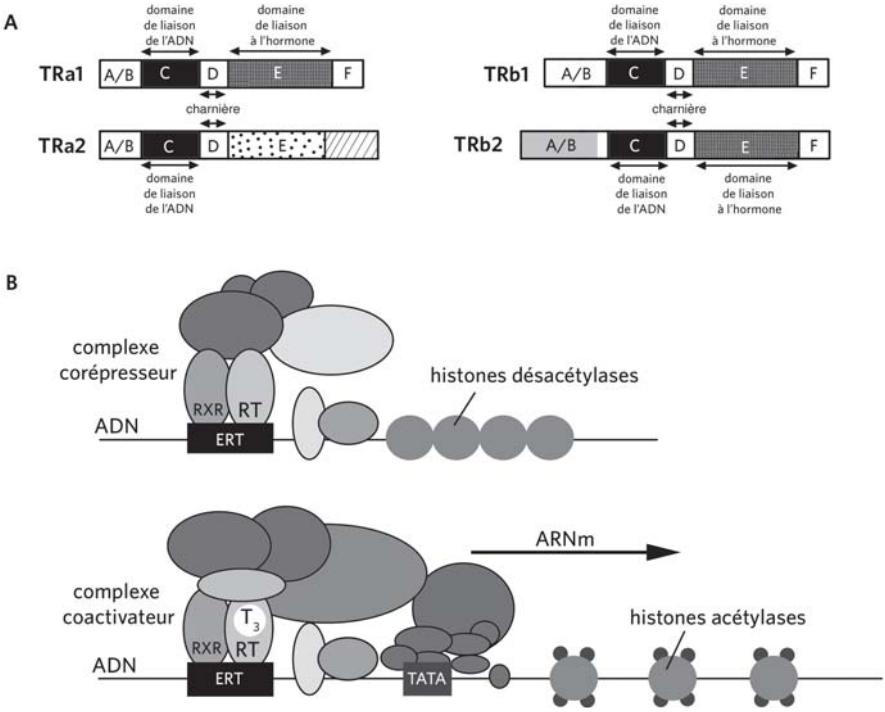


Figure 3.1. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT) et la régulation transcriptionnelle. A) Chez la plupart des vertébrés, deux gènes codent pour les récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes, THRA et THRB. Étant donné que différents sites de promoteurs peuvent être utilisés pour démarrer la transcription et qu'un épissage alternatif de l'ARNm peut se produire, deux isoformes distinctes peuvent être produites à partir de chacun des deux gènes : TRα1 et TRα2 à partir du THRA, et TRβ1 et TRβ2 à partir du THRB. TRα1, TRβ1 et TRβ2 lient tous la T_3 et sont d'authentiques récepteurs. En revanche, TRα2 ne lie pas la T_3, mais il peut se lier aux mêmes sites de l'ADN (éléments de réponses aux hormones thyroïdiennes, ou ERT) que la T_3 qui se lie aux RT. Ces quatre isoformes sont exprimées dans le cerveau, mais leurs domaines d'expression et leurs niveaux de production sont bien distincts. B) Un modèle simplifié de la régulation de la transcription d'un gène régulé positivement par les HT et les TR. Partie supérieure : souvent, le RT et son partenaire hétérodimérique (un RXR) peuvent se lier à des régions de régulation (ERT) dans le gène cible en l'absence de ligand. Dans ce cas – gène régulé positivement par la T_3/le RT –, le récepteur vide est dans une configuration qui s'associe avec des complexes corépresseurs, qui provoquent un compactage de la chromatine autour du gène cible – un état qui réprime la transcription. Partie inférieure : lorsque la T_3 est liée, un changement de conformation survient dans le RT, qui s'associe alors avec un nouvel ensemble de protéines comodulatrices, coactivateurs permettant l'acétylation des histones dans la chromatine, une modification qui change la conformation de la chromatine et permet la transcription active et la production d'ARNm (flèche).

Chez tous les vertébrés, la quasi-totalité des cellules expriment au moins l'un des RT. Le cerveau affiche une expression des RT spécifique à chaque cellule et régulée en fonction du stade de développement. Ainsi, les neurones hypothalamiques exprimant les TRH expriment à la fois le TRβ1 et le TRβ2 – un exemple rare des neurones exprimant deux isoformes TRβ. Certains gènes présentent des réactions hautement spécifiques au RT, tandis que d'autres peuvent être activés ou réprimés par plusieurs RT. Prenons un exemple intéressant de régulation génétique spécifique au RT : la répression de la transcription de la TRH dans l'hypothalamus, où seul le TRβ1 et le TRβ2 induisent la répression transcriptionnelle de ce gène (Dupre *et al.*, 2004). Et ce en dépit du fait que le TRα1 et le TRα2 sont exprimés dans le neurone TRH. D'autres cellules neuronales n'expriment parfois qu'un type de RT. C'est le cas des cellules progénitrices dans la zone sous-ventriculaire du cerveau des mammifères adultes. Ces cellules – qui génèrent de nouveaux neurones tout au long de la vie – n'expriment que le gène THRA, et produisent le TRα1 et le TRα2. Aucun TRβ n'est exprimé dans ces cellules. De ce fait, dans chaque région cérébrale, comme dans chaque cellule, c'est l'association des RT présents et la disponibilité de la T_3 (qui est déterminée localement par l'expression relative des désiodases activantes et désactivantes et des transporteurs) qui détermine la régulation fine des gènes cibles. Selon une théorie, la T_4 peut exercer certaines fonctions biologiques, qui surviennent indépendamment des RT nucléaires et sans que la T_4 soit transformée en T_3 *via* la désiodation. Ces effets sont parfois appelés *effets non génomiques*, et ce parce qu'ils sont visiblement déclenchés *via* une association avec les protéines des membranes cellulaires telles que les intégrines (Davis, Davis, Mousa, Luidens et Lin, 2011). Les expériences *in vitro* démontrent que de tels effets membranaires requièrent des concentrations très élevées de T_4 pour induire ces réactions. Ainsi, dans une étude (Bergh *et al.*, 2005), la T_4 radioactive a été déplacée par de la T_3 ou de la T_4 froide, ce qui l'a empêchée de se lier au récepteur αVβ3 de l'intégrine ; la CI50 (50 % de déplacement du ligand radioactif) correspondait alors à des quantités supraphysiologiques de T_4 proches de 10^{-6} M, et à des quantités de T_3 plus grandes encore (plus de 10^{-4} M). Le fait que des quantités si grandes sont nécessaires indique que pour réaliser de telles fonctions *in vivo*, la concentration de T_4 devrait être maintenue à des niveaux bien supérieurs à la normale. De ce fait, il est peu probable que ces effets non génomiques aient une utilité physiologique, étant donné que la concentration totale de T_4 dans le sang est comprise entre $5{,}10^{-8}$ M et 10^{-7} M chez les humains euthyroïdiens, mais les valeurs de la T_4 libre

(c'est-à-dire non liée aux protéines distributrices) sont proches de 10^{-11} M, soit une concentration inférieure de plus de sept ordres de grandeur à celles utilisées dans de nombreuses études non génomiques *in vitro*. Les valeurs des T_3 libres sont encore plus basses (entre 2 et $6{,}10^{-12}$ M).

À ce stade du chapitre, nous adoptons une approche chronologique et structurelle afin d'examiner les créneaux temporels et les processus cellulaires pouvant être les cibles de la perturbation endocrinienne *via* les mécanismes du développement cérébral dépendants des HT.

Le neurodéveloppement précoce

Pour mieux comprendre – ou du moins passer en revue – les nombreux processus *via* lesquels les HT peuvent être impliquées pendant le développement du système nerveux, il est nécessaire de décrire brièvement ce qu'est le neurodéveloppement.

Chez les vertébrés (groupe qui comprend les poissons, les amphibiens, les reptiles, les oiseaux et les mammifères), le système nerveux est dérivé de l'ectoderme, le feuillet externe des trois feuillets embryonnaires (Gilbert, 2010). L'ectoderme engendre trois grands types de tissus : l'épiderme, la crête neurale et le tube neural (figure 3.2). L'épiderme se différencie en plusieurs tissus dont la peau, le cristallin et la cornée, les ongles, les cheveux et l'émail dentaire. Les dérivés de la crête neurale comprennent le système nerveux périphérique (cellules gliales, cellules de Schwann et les systèmes nerveux autonomes sympathique et parasympathique), la médullosurrénale et la dentine. Le cerveau, la moelle épinière et la rétine dérivent du tube neural.

Le processus de développement qui sépare l'ectoderme en ces trois ensembles de tissus est appelé *neurulation primaire*. Cette série d'événements comprend la formation d'une partie spécialisée du neuroectoderme, la plaque neurale, dans le tube neural et la crête neurale. *Via* ces processus, une structure plate – la plaque neurale – se replie pour former un cylindre : le tube neural. Les anomalies liées à la formation du tube neural (et tout particulièrement à sa fermeture) sont très fréquentes : elles représentent 1 cas pour 1 000 naissances vivantes chez l'humain. La prescription d'acide folique (souvent appelé folate ou vitamine B9) a réduit l'incidence (et le poids économique) des anomalies du tube neural (Obican, Finnel, Mills, Shaw et Scialli, 2010 ; Yi, Lindemann, Colligs et Snowball, 2011). Si les HT ne sont pas impliquées directement dans ce processus, les contaminants environnementaux (tels que les sous-produits de la désinfection de l'eau

ou la contamination fongique des cultures) ont été associés à un risque accru de malformations de la fermeture du tube neural (Klotz et Pyrch, 1999 ; Marasas *et al.*, 2004 ; Ren *et al.*, 2011). Par ailleurs, de récentes études épidémiologiques chinoises montrent que les niveaux d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont particulièrement élevés dans les placentas des fœtus ou chez les nouveau-nés souffrant d'anomalies du tube neural (Naufal *et al.*, 2010 ; Ren *et al.*, 2011). Les composés de HAP comprennent les retardateurs de flamme et les polychlorobiphényles, qui peuvent interférer avec la signalisation thyroïdienne (voir chapitre 5).

Une fois formé, le tube neural se différencie pour former le cerveau et la colonne vertébrale, puis leurs principales régions morphologiques constitutives (figure 3.3). Trois mécanismes contribuent à ce processus de manière simultanée. Tout d'abord, les gonflements et les constrictions sculptent les cavités, tandis que des populations de cellules distinctes sont organisées en zones fonctionnelles. Puis commence, au niveau des cellules individuelles, la différenciation en cellules nerveuses (neurones) ou en glie (cellules ayant un rôle plus dévolu au soutien, mais néanmoins très actives).

Le cerveau humain est constitué d'environ 10^{11} neurones et 10^{12} cellules gliales (voir encadré 3.1). Les différentes étapes de différenciation de cette immense variété de cellules gliales et de catégories neuronales issues d'une cellule précurseur spécialisée dans le neuroectoderme ne sont pas entièrement comprises. Nous savons toutefois qu'au début du développement embryonnaire, les cellules spécialisées de la paroi du tube neural, près du ventricule (lumen) deviennent des cellules gliales radiaires, qui se divisent pour générer des précurseurs neuronaux (qui réagiront à d'autres signaux pour engendrer une immense variété de neurones différents) et des cellules gliales précurseurs. Au fil du développement, ces cellules gliales radiaires sont épargnées par les signaux de différenciation : elles deviennent des cellules souches neurales de la niche neurogénique adulte (Kriegstein et Alvarez-Buylla, 2009 ; Merkle et Alvarez-Buylla, 2006) (figure 3.4).

Pendant des dizaines d'années, les spécialistes ont pensé que la neurogenèse – la naissance des nouveaux neurones à partir des cellules souches – était limitée au début du développement. Mais durant les deux dernières décennies du XX^e^ siècle, de nombreuses études particulièrement originales dans leur démarche ont peu à peu sapé – et ont fini par réfuter – ce dogme. Dès le début 1960, Joseph Altman s'était toutefois (prudemment) demandé si de nouveaux neurones pouvaient être générés dans le cerveau du rongeur adulte (Altman, 1962). Fait intéressant : la plupart des travaux de recherche d'Altman portaient sur les effets de l'hypo- et de l'hyperthyroïdie

sur le cerveau en développement chez le rat (Nicholson et Altman, 1972a, 1972b) ; il n'a pour autant consacré aucune étude aux effets des HT sur la neurogenèse adulte. La principale preuve modifiant les théories sur la neurogenèse des mammifères adultes est venue du groupe de Nottebohm, qui a observé les cycles annuels de la neurogenèse chez des canaris (la testostérone déclenchant l'apprentissage de nouveaux chants chez cet oiseau). Le jeune scientifique qui a poursuivi ces travaux, Alvarez-Buylla, a par la suite démontré que les cellules souches neurales du cerveau des souris adultes constituaient une forme particulièrement spécialisée d'astrocyte (un type de cellule gliale). Ces travaux ont abouti à une publication phare en 1999 (Doetsch, Caille, Lim, Garcia-Verdugo, Alvarez-Buylla, 1999). On sait désormais que deux des principales régions du cerveau des mammifères adultes abritent des cellules souches : l'hippocampe (essentiel pour l'apprentissage et la mémoire) et la zone sous-ventriculaire (ZSV) du ventricule latéral. La signalisation des HT joue un rôle prépondérant dans le contrôle de la division et de la différenciation au sein de ces deux niches de cellules souches neurales chez la souris adulte, comme l'affirment de plus en plus d'études (Kapoor *et al.*, 2010 ; Kapoor, Ghosh, Nordstrom, Vennstrom et Vaidya, 2011 ; Lemkine *et al.*, 2005 ; Lopez-Juarez *et al.*, 2012).

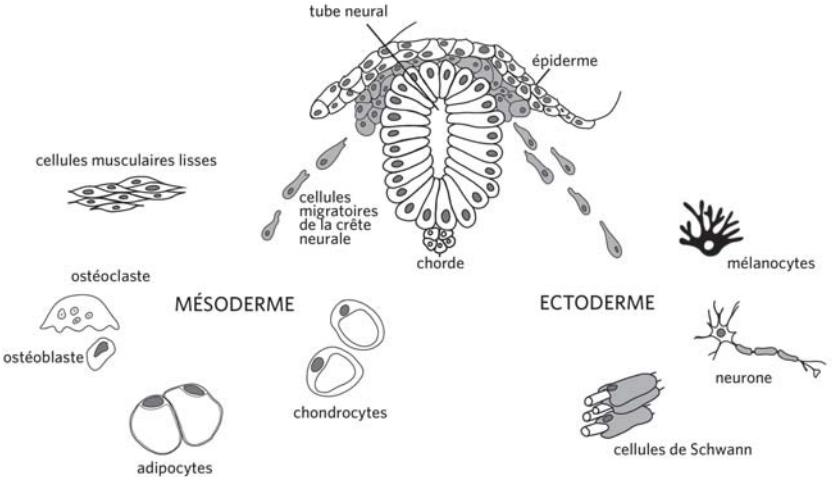


Figure 3.2. L'ectoderme des vertébrés et ses dérivés. L'ectoderme est le feuillet externe des trois feuillets embryonnaires. Les deux autres feuillets sont le mésoderme et l'endoderme (non représentés). Après la différenciation (qui forme l'épiderme, la crête neurale et le tube neural), l'ectoderme devient la source de multiples types de cellules neuronales et non neuronales. À gauche de la figure, une partie des dérivés du mésoderme sont représentés.

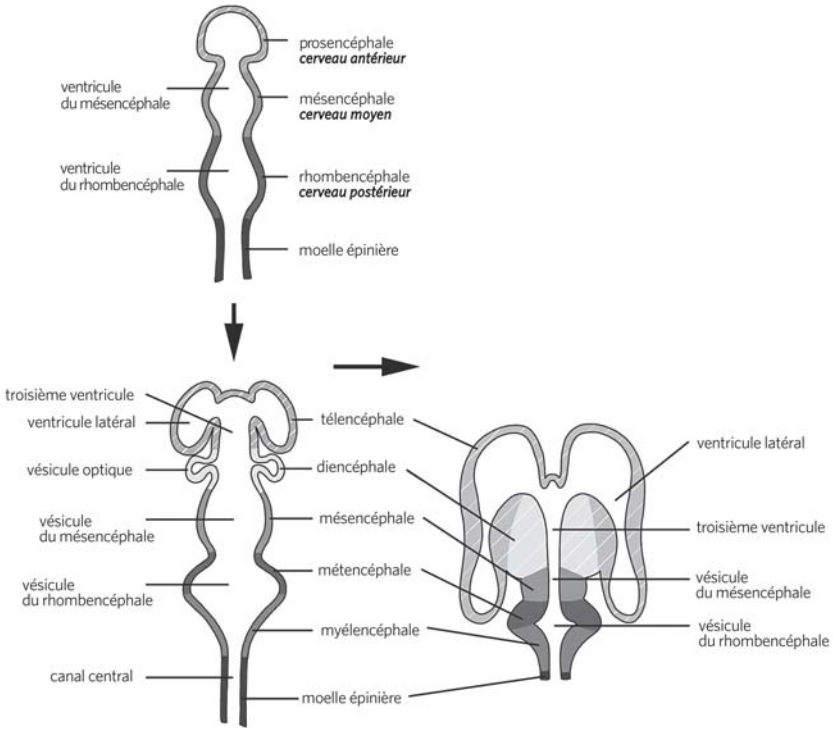


Figure 3.3. Schéma de la différenciation du tube neural en structures principales du cerveau. Au fur et à mesure du développement, à la suite de la fermeture du tube neural, les gonflements et les constrictions du lumen sculptent les ventricules cérébraux.

Encadré 3.1. Les neurones et la glie

Le cerveau et le système nerveux périphérique sont composés de deux grandes catégories de cellules neurales : les neurones et la glie. Les neurones sont les cellules spécialisées qui transmettent les impulsions électriques. Ils reçoivent les signaux envoyés par d'autres neurones *via* les dendrites et étendent des axones qui font synapse avec d'autres neurones. Les cellules gliales sont souvent qualifiées de cellules de soutien ayant pour but d'alimenter les neurones en énergie – mais de plus en plus d'études affirment qu'elles jouent un rôle plus actif (modulation de la transmission neurale). On distingue trois grands types de cellules gliales : les astrocytes et les deux types de cellules qui produisent la myéline, les oligodendrocytes dans le système nerveux central et les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique (moelle épinière comprise). Il existe un quatrième type de cellule gliale, la cellule microgliale, dont l'origine cellulaire est complètement différente. Ces cellules immunitaires du cerveau proviennent en fait de

cellules myélo-monocytaires (dérivant elles-mêmes de la moelle osseuse) qui traversent la barrière hémato-encéphalique et se différencient en microglie. À l'image des macrophages, les microglies ont une fonction phagocytaire : ils engloutissent les cellules mortes. Ils produisent également des signaux inflammatoires : les cytokines.

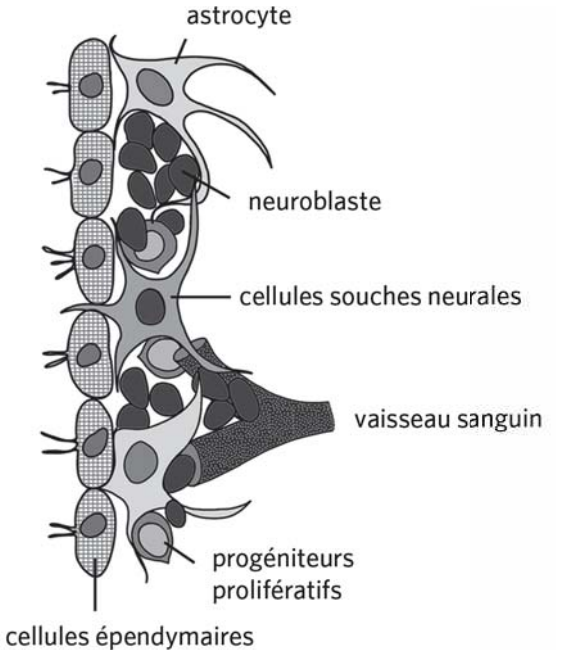


Figure 3.4. La niche des cellules souches neurales chez l'adulte. Dans le cerveau adulte, les cellules souches neurales dérivées de cellules gliales radiaires sont entourées de progéniteurs prolifératifs (PP) dans les cellules parenchymateuses et épendymaires qui recouvrent le ventricule. Les cellules souches neurales entrent toutefois en contact avec le ventricule et le liquide céphalo-rachidien *via* leurs cils, qui se projettent dans le lumen du ventricule.

Nous avons moins d'informations quant à la manière dont la signalisation par les HT est impliquée dans les tout premiers stades du développement neural chez l'embryon. Les données des travaux de recherche fondamentale menés sur les oiseaux et les amphibiens, de même que les preuves épidémiologiques mises au jour par les études humaines, montrent toutefois que les HT peuvent jouer plusieurs rôles importants pendant cette période. Ainsi, en utilisant un embryon de poussin comme modèle expérimental, Flamant et Samarut (1998) ont démontré que différentes zones du très jeune embryon et des tissus qui l'entourent possèdent des concentrations

distinctes de la forme active des HT (la T_3), mais également différentes capacités lui permettant de dégrader ou de générer la T_3 – *via*, sans doute, l'expression différentielle des désiodases. De la même manière, notre laboratoire a récemment montré – en utilisant l'embryon de *Xenopus* – que plusieurs gènes impliqués dans les premiers stades de la neurogenèse sont régulés par les HT (Fini *et al.*, 2012). *Sox2* est l'un des gènes clés régulés par les HT dans les régions neurogéniques du jeune cerveau embryonnaire. *Sox2* est un gène pluripotent qui contrôle la division des cellules souches neurales et l'engagement neuronal dans la ZSV de l'adulte (Lopez-Juarez *et al.*, 2012). Le fait que *Sox2* est une cible des HT est particulièrement important : en effet, *Sox2* est un gène clé, qui détermine l'identité des cellules souches – non seulement chez les cellules souches neurales, mais aussi dans d'autres lignées cellulaires. *Sox2* a notamment fait partie des quatre gènes qui ont servi pour induire la pluripotence chez les fibroblastes dans l'étude initiale et révolutionnaire de Takahashi et Yamanaka (2006) – une découverte récompensée par le prix Nobel. Ces travaux ont ouvert des perspectives aussi larges qu'originales pour la recherche fondamentale et appliquée en biologie des cellules souches. Une autre idée importante découle de ces résultats. *Sox2* est un gardien de la pluripotence des cellules souches réprimé par les HT dans les régions neurogéniques des souris et des amphibiens – ce qui souligne l'importance de la disponibilité des HT en fonction des périodes du développement neuronal. Un excès de HT limite la production de précurseurs neuronaux en induisant la différenciation rapide des progéniteurs – et ce avant qu'ils puissent amplifier le réservoir de progéniteurs *via* de multiples divisions. Une trop petite quantité de HT restreint la production neurale en bloquant la progression du cycle cellulaire, et affecte la différenciation et l'engagement neuronaux.

L'importance de la signalisation des hormones thyroïdiennes dans les premiers stades du développement du cerveau fœtal

Les conclusions relatives au rôle des HT pour réguler l'expression génétique et déterminer l'équilibre de la prolifération cellulaire pendant la neurogenèse du jeune embryon de vertébré sont retrouvées dans les études épidémiologiques qui montrent l'importance, au début de la grossesse, de la concentration de HT maternelles pour le neurodéveloppement et le

comportement futur de l'enfant. Nous connaissions certes le caractère vital des HT pour le développement cérébral du rongeur et de l'humain pendant les derniers stades de la grossesse et au début de la période postnatale ; en revanche, ce n'est que récemment que l'importance d'une concentration suffisante en HT au début de la grossesse a été mise au jour. De même, leur rôle dans la détermination du neurodéveloppement futur de l'enfant n'a été que récemment accepté. Le fait que les concentrations maternelles en HT soient liées au QI et au neurodéveloppement a été établi et mis en évidence par de nombreuses études épidémiologiques approfondies (voir par exemple Haddow *et al.*, 1999). Toutefois, le rôle central des HT pendant les premiers stades du développement cérébral a pour l'essentiel été établi par des études récentes (voir par exemple Henrichs *et al.*, 2010). Et ce en dépit du fait que l'une des pionnières de ce domaine de recherche, Gabriela Escobar del Rey, affirmait depuis longtemps que les HT maternelles pouvaient avoir une influence fonctionnelle sur le fœtus en développement pendant les premiers mois de la grossesse, soit avant la formation de la thyroïde fœtale (Contempre *et al.*, 1993 ; de Escobar, Ares, Berbel, Obregon et del Rey, 2008 ; de Escobar, Obregon et del Rey, 2007). Une partie des premières données épidémiologiques est venue d'un groupe de chercheurs néerlandais (Pop *et al.*, 1995, 1999), qui a montré que plus la concentration en HT maternelles était basse pendant le premier trimestre de grossesse, plus les risques de retard dans le développement psychomoteur de l'enfant étaient élevés. Ces constatations ont été appuyées par de nouvelles données, là encore collectées aux Pays-Bas (Henrichs *et al.*, 2010). Cette dernière étude insiste sur la nécessité de réunir plus de données, de mettre en place une meilleure prophylaxie de la carence en iode et un meilleur suivi du statut thyroïdien pendant les premiers stades de la grossesse, dans différentes populations et zones géographiques. Ces lacunes sont particulièrement frappantes ; si les données sur l'iode, la concentration en HT (et même la contamination chimique) maternelles dans d'autres pays s'accumulent peu à peu, il n'existe que peu de données épidémiologiques à grande échelle sur les associations entre la concentration en HT maternelles et le neurodéveloppement futur de l'enfant.

Il est possible que le fait d'examiner les niveaux maternels d'iodure soit une méthode plus sensible d'évaluation du statut materno-fœtal en matière d'iodure et de HT que l'analyse des niveaux maternels de HT ou de TSH. Le rapport le plus récent montrant des associations claires entre la concentration maternelle en iodure (durant le premier trimestre de grossesse) et le futur neurodéveloppement de l'enfant provient des travaux du groupe de recherche de Margaret Rayman (Bath, Steer, Golding, Emmett et Rayman,

2013). Comme l'affirment les auteurs, le Royaume-Uni présente aujourd'hui une carence en iodure de plus en plus prononcée, notamment chez les jeunes femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes. Cette carence peut avoir un impact sur le neurodéveloppement. Les enfants nés de mères ayant des concentrations urinaires moyennes inférieures à 150 µg/g au début de la grossesse (moyenne de dix semaines) étaient plus susceptibles d'appartenir au quartile inférieur (en matière de QI, de compréhension et de précision de lecture) à 8 ans (Bath *et al.*, 2013 ; Bath et Rayman, 2013).

Ce résultat statistiquement significatif a été obtenu à partir d'une cohorte relativement modeste (1 040 femmes), mais il est le produit d'une étude longitudinale de plus de dix ans analysée avec soin. Il tranche avec les résultats moins concluants obtenus par une autre étude longitudinale britannique, qui s'est penchée sur les liens entre les paramètres des HT maternels et le neurodéveloppement des enfants. Cette étude (Lazarus *et al.*, 2012) a porté sur un grand nombre de femmes (plus de 20 000). On a prélevé un échantillon sanguin sur chacune des participantes à douze semaines de grossesse environ. Les chercheurs ont immédiatement évalué leurs niveaux de T_4 et de TSH, et ils leur ont administré de la T_4 en cas de besoin. Les niveaux de T_4 et de TSH des autres femmes ont été évalués plus tard. Puis le développement intellectuel de l'ensemble des enfants a été évalué l'année de leurs 3 ans. Contrairement à leur hypothèse de départ, les auteurs n'ont constaté aucune différence entre les deux groupes. Ils évoquent différents facteurs susceptibles d'avoir faussé l'analyse ; l'une de leurs conclusions est que les futures études devraient se pencher sur les premiers stades de la gestation, et évaluer simultanément les concentrations en iode. Cette suggestion est cohérente vis-à-vis des résultats de nombreuses autres études récemment publiées, qui ont montré les effets significatifs de la carence en iode sur les facultés cognitives de l'enfant (voir plus haut, ainsi que Bath *et al.*, 2013 ; Hynes, Otahal, Hay et Burgess, 2013 ; Loewenthal, 2013). Elle est également en adéquation avec la conception actuelle du rôle (non reconnu par le passé) des HT sur les premiers stades de la neurogenèse – les trois premiers mois de grossesse chez l'humain. Une étude longitudinale américaine a examiné les paramètres thyroïdiens au début de la gestation (à partir de huit semaines de grossesse). Son but : corréler la concentration en HT maternelle pendant cette période avec le neurodéveloppement futur de l'enfant (à différentes étapes) avec une dernière évaluation à cinq ans[1]. Les résultats de ce travail devraient être publiés prochainement.

1. http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00388297/.

Une autre étude consacrée à l'apport en iode et au neurodéveloppement se distingue par son caractère prémonitoire comme par la richesse de ses constatations, malgré la modestie – là encore – du nombre des participants (Vermiglio *et al.*, 2004). Les auteurs se sont penchés sur les conséquences que pouvaient avoir les variations relativement mineures de l'apport en iode et des concentrations en HT sur les risques de souffrir d'un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H) chez l'enfant. Les concentrations maternelles en HT et en TSH à huit, treize et vingt semaines de grossesse ont été mesurées en Sicile, à l'intérieur des terres (région présentant une carence en iode modérée), et ont été comparées à celles d'un groupe vivant sur la côte (niveaux d'iode tout juste satisfaisants). Les auteurs ont alors constaté de grandes différences entre les deux groupes, avec un QI moyen inférieur de 18 points chez les enfants nés de mères ayant souffert d'une légère hypothyroïdie pendant les premiers stades de leur grossesse dans les régions manquant d'iode, avec une incidence plus élevée de TDA/H (nous y reviendrons au chapitre 7).

L'expression des transporteurs d'hormones thyroïdiennes en fonction des types de cellules

Les signaux extrinsèques et intrinsèques interagissent pour générer la vaste diversité de différents neurones et de cellules gliales, qui interagissent à leur tour et composent, ensemble, le cerveau. Ces signaux contrôlent une série de processus cellulaires : différenciation, migration et division cellulaire ; mort cellulaire sélective ; synaptogenèse ; plasticité. Nombre d'études ont constaté que les HT et les RT affectent chacun de ces processus dans différentes régions du cerveau à tous les stades du développement, de même que chez l'animal adulte en pleine maturité. Il n'existe aucune analyse exhaustive des manières dont les HT affectent chacun de ces procédés dans différentes régions du cerveau, et ce parce que les chercheurs se sont principalement concentrés sur les régions qui présentent les réactions les plus marquées. C'est pourtant bien l'ensemble de la croissance et du développement cérébral qui est affecté en profondeur, et ce tout particulièrement par l'hypothyroïdie. Nous nous intéresserons ici aux régions et aux processus cérébraux clés, et tout particulièrement aux principales

étapes du développement cérébral, qui pourraient être les cibles des effets irréversibles de la perturbation endocrinienne.

L'un des premiers éléments de la génération de différents types de cellules neurales, que ce soit dans le tube neural embryonnaire ou dans une niche des cellules souches neurales adultes, est une division asymétrique suivie par une phase d'amplification d'un réservoir de cellules progénitrices. Dans le tube neural embryonnaire, la division asymétrique d'une cellule précurseur dans la zone ventriculaire engendre une autre cellule précurseur et un neurone qui migre de façon radiaire vers les feuillets externes. Dans la niche des cellules souches neurales adultes, la division asymétrique d'une cellule souche neuronale engendre une nouvelle cellule souche (fille) ainsi qu'une cellule appelée « progéniteur prolifératif » (PP ; voir figure 3.4). Les effets des HT sur la population cellulaire des progéniteurs prolifératifs ont récemment été analysés dans des cerveaux de souris adultes (Lopez-Juarez *et al.*, 2012), où la T_3 et son récepteur alpha, TRα, assurent l'aiguillage neurogénique et permettent aux cellules précurseurs de se différencier en neuroblastes migratoires (figure 3.5).

Ces observations appellent deux interrogations : comment la disponibilité de la T_3 et de la T_4 est-elle gérée (1) en termes de pénétration dans le cerveau et (2) au sein de différentes structures cérébrales, telle que la niche des cellules souches ? Une grande partie de la réponse nous est parvenue *via* la découverte de transporteurs spécifiques situés dans la membrane plasmique, capables de transporter activement la T_4 et la T_3 à l'intérieur et à l'extérieur des cellules (Friesema, Jansen et Visser, 2005 ; Heuer, 2007). C'est Theo Visser et son équipe de Rotterdam qui, à partir de la fin des années 1990, ont été les pionniers de ce domaine de recherche. Leurs travaux ont mis fin à un énième faux dogme : l'idée selon laquelle les HT, étant donné leur nature lipophile, pouvaient pénétrer les cellules par diffusion. En utilisant une étude classique pour exprimer de l'ARNm recueilli sur un foie de rat dans des œufs de *Xenopus* et pour repérer les clones qui affectent la prise des iodothyronines, ils ont identifié plusieurs transporteurs des acides aminés présentant des sélectivités différentes en termes de iodothyronines (dont la T_4 et la T_3 ; Friesema *et al.*, 2004). Plusieurs transporteurs différents sont exprimés dans le cerveau, et chacun d'entre eux a des domaines d'expression particuliers déterminant en partie (avec l'expression variable selon les types cellulaires des désiodases) la disponibilité variable selon le type cellulaire des HT actives.

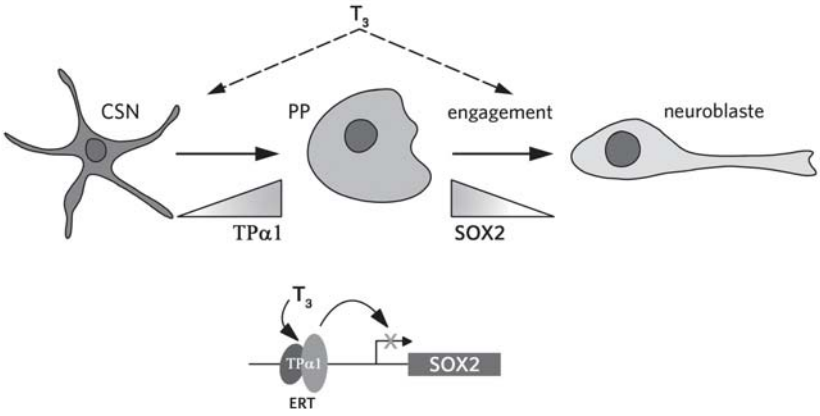


Figure 3.5. La T_3 et le TRα1 forment un aiguillage neurogénique dans la niche neurogénique des cellules souches. Lorsque les cellules souches neurales (CSN) commencent à exprimer le TRα1, ce récepteur (et la T_3) régule à la baisse l'expression d'un facteur de pluripotence, Sox2. Cette association TRα1/T_3 transforme le progéniteur prolifératif (PP) en neuroblaste migratoire et engagé. (Adapté à partir de Lopez-Juarez *et al.*, 2012.)

Parmi les transporteurs identifiés, deux des plus importants pour le développement cérébral des mammifères sont le transporteur du monocarboxylate (MCT)8 et le transporteur polypeptide des anions organiques (OATP)14 (OAT1C1 chez l'humain). Le cerveau exprime également le MCT10 et les transporteurs hétérodimériques des acides aminés de type L, Lat1 et Lat2. MCT8 est exprimé dans le plexus choroïde (qui fait partie de la barrière hémato-encéphalique), sur les cellules formant la barrière sang/liquide céphalo-rachidien et sur les neurones. Lat1 et Lat2 sont également exprimés sur les neurones dans le cerveau du rat ayant atteint leur maturité. OATP14 est également exprimé dans les plexus choroïdes du rat, mais il n'est pas exprimé sur les neurones, seulement sur les astrocytes. MCT8 facilite – comme MCT10 – l'absorption et l'efflux de la T_4 et de la T_3, tandis qu'OATP14 a une affinité plus grande pour la T_4. Étant donné que la plupart des neurones ne semblent pas exprimer la désiodase activante, le D2, et que la T_4 est présente en plus grandes quantités que la T_3 dans la circulation, les neurones dépendent en grande partie de la production de T_3 (à partir de la T_4) dans les astrocytes (figure 3.6).

L'importance de MCT8 pour le développement neural chez l'humain est démontrée par la grave déficience mentale que provoque la mutation de ce gène chez les garçons (Friesema *et al.*, 2004). Aucune anomalie comportementale n'a été constatée dans les analyses phénotypiques des

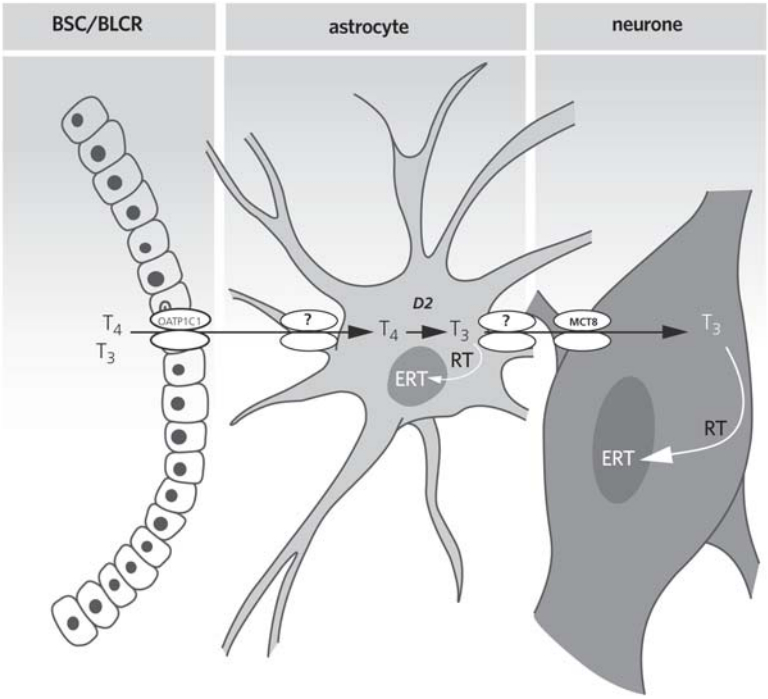


Figure 3.6. Schéma des transporteurs contrôlant l'action et la disponibilité des hormones thyroïdiennes dans le cerveau en développement. Les transporteurs sont représentés sous la forme d'homodimères (paires d'ovales). Les transporteurs déterminent l'entrée et la sortie de la T_4 et de la T_3 depuis le sang jusque dans le cerveau et entre les différents types cellulaires du parenchyme cérébral. La T_4 (et, dans une moindre mesure, la T_3) est transportée dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) ou la barrière (plexus choroïde) du liquide céphalo-rachidien (LCR). Dans les astrocytes, la désiodase 2 (D2) produit de la T_3 active à partir de la T_4. La sortie de la T_3 depuis les astrocytes et son absorption par les neurones est nécessaire à son action au sein des neurones. Les transporteurs exprimés dans les astrocytes ne sont pas encore complètement caractérisés (ils sont représentés par un « ? »). Tous les principaux composants cellulaires du cerveau, des neurones et des cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes) sont sensibles à la T_3. La fixation de la T_3 à ses récepteurs module l'expression des gènes cibles *via* les éléments de réponses (ERT) situés dans les régions régulatrices du gène (voir figure 3.1). (Adapté à partir de Visser *et al.*, 2011.)

souris privées de ce transporteur, ce qui indique que d'autres transporteurs peuvent transporter la T_3 dans les neurones pendant le développement cérébral des souris. De fait, comme le suggère Visser (Visser, Friesema

et Visser, 2011), étant donné la complexité du cerveau, la découverte de nouveaux transporteurs ne serait guère surprenante. Les spécialistes de ce domaine de recherche se trouvent aujourd'hui face à plusieurs interrogations. Des transporteurs spécifiques assurent-ils la pénétration des HT dans les mitochondries ? Quels transporteurs sont responsables de la pénétration des hormones dans les oligodendrocytes ? Quels facteurs contrôlent l'expression (variable selon les types cellulaires) des transporteurs pendant le développement ? Certains produits chimiques peuvent-ils affecter l'expression des transporteurs pendant le développement cérébral ? Dans ce contexte, étant donné le rôle essentiel que joue MCT8 dans le développement cérébral, certains ont avancé l'hypothèse selon laquelle les mutations ou la modulation des transporteurs neuronaux des HT pourraient être impliquées dans les troubles comportementaux tels que le TDA/H.

Les hormones thyroïdiennes permettent la maturation de toutes les cellules gliales

Les HT modulent le processus de différenciation et de maturation de tous les types de cellules gliales cérébrales (cellules non neuronales), les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie. Chez les animaux souffrant d'hypothyroïdie, toutes les populations de cellules gliales sont réduites. Les microglies sont des phagocytes du cerveau, et y sont largement distribuées. Pendant l'embryogenèse, ces cellules dérivent depuis les lignées de cellules sanguines et peuplent le cerveau en développement. Après la naissance, une deuxième vague de monocytes pénètre dans le cerveau, contribuant à une augmentation rapide des cellules de la microglie (Ginhoux, Lim, Hoeffel, Low et Huber, 2013), après quoi la production de microglies (qu'on peut par exemple observer pendant l'inflammation) repose sur l'expansion de la population résidente. De plus en plus de données montrent l'importance du rôle de ces cellules dans la défense immunitaire et dans le contrôle de l'homéostasie du système nerveux central dans les états normaux et pathologiques, y compris dans le cadre des TSA (Tetreault *et al.*, 2012). On observe une inflammation gliale dans la plupart des pathologies cérébrales, ainsi qu'en réaction aux blessures, lorsque les microglies migrent vers le site touché, libèrent des signaux inflammatoires et phagocytent

les cellules en dégénérescence et les débris (Kettenmann, Hanisch, Noda et Verkhratsky, 2011). Les microglies participent également à des processus cérébraux normaux – notamment la synaptogenèse et le remodelage des réseaux neuraux dans le cerveau postnatal. Durant les trois premières semaines de vie postnatale de la souris, les microglies forment des réseaux complexes *via* leurs processus, et la formation de ces réseaux est réduite de manière significative chez les souriceaux souffrant d'hypothyroïdie (Mallat, Lima, Gervais, Colin et Moura Neto, 2002). L'administration de HT aboutit à une plus grande production de microglies, et augmente la densité de leurs ramifications. Nous savons que les effets des HT sur la maturation microgliale sont directs, car ces cellules expriment à la fois TRα et TRβ et qu'elles sont sensibles à la T_3 lorsqu'elles sont mises en culture, en l'absence de tout autre type de cellules neurales.

Quant aux cellules astrocytaires, elles expriment également les RT (Lebel, L'Herault, Dussault et Puymirat, 1993). La maturation des astrocytes dépend des HT, et leur production de protéines de la matrice extracellulaire est sous le contrôle des HT. De manière plus importante, les astrocytes (y compris les tanycytes spécialisées dans les parois des ventricules cérébraux) expriment la désiodase activante, D2. Les astrocytes sont donc la source principale de la forme active des HT, T_3, dans le cerveau. Fait surprenant : la plupart des neurones n'expriment pas la D2 et sont donc dépendants d'un apport en T_3 assuré par les astrocytes. En revanche, les neurones sont capables d'exprimer la désiodase inactivante, D3 (Mohacsik, Zeold, Bianco et Gereben, 2011).

Les oligodendrocytes – le troisième type de cellules gliales – sont les cellules myélinisantes du système nerveux central ; elles constituent la matière blanche. Les axones non myélinisés conduisent les impulsions à un rythme directement proportionnel au diamètre de l'axone, généralement entre 0,5 et 30 µm, avec des taux de propagation d'environ 1 mètre par seconde (m/s). Il est possible d'accroître la vitesse de propagation en augmentant la taille des axones – on pense notamment aux axones géants de certains invertébrés, comme le calmar. La myélinisation isole les axones et empêche la dispersion du signal électrique, ce qui permet d'atteindre des taux de propagation compris entre 50 et 100 m/s. Certains paléontologues et certains biologistes considèrent que l'apparition des axones myélinisés (qui augmentent la vitesse de la conduction nerveuse, réduisant ainsi les temps de réponse) et des mâchoires articulées a doté – de manière synergique – les vertébrés d'un avantage sans pareil en matière de prédation. En examinant de manière approfondie la structure crânienne

et la taille du nerf optique (entre autres cavités cérébrales) de fossiles de poisson datant du Paléozoïque, Zalc et ses collaborateurs ont développé la théorie selon laquelle la gaine de myéline aurait évolué avec la crête neurale (qui a engendré la structure de la mâchoire, voir figure 3.1), conférant ainsi aux vertébrés un avantage évolutif notable (Zalc, Goujet et Colman, 2008).

Grâce à une longue série de travaux consacrés aux effets des HT sur la myélinisation (Valcana, Einstein, Csejtey, Dalal et Timiras, 1975), ces mécanismes sont en train de devenir l'une des actions cérébrales dépendant de la T_3 les mieux caractérisées. Dans les premières études consacrées aux effets des HT et la myélinisation, les chercheurs provoquaient une hypothyroïdie chez des rats dès leur naissance et examinaient l'accumulation de myéline entre la deuxième et la sixième semaine postnatale, soit la période pendant laquelle la formation et l'accumulation de myéline sont le plus rapides. Ces approches ont montré que les souriceaux souffrant d'hypothyroïdie pendant cette étape clé avaient des cerveaux plus petits et disposaient d'une concentration de myéline plus faible (et ce que ce soit par rapport aux protéines totales ou par rapport au poids du cerveau ; Walters et Morell, 1981). Ces expériences *in vivo* avaient été précédées par des travaux *in vitro* utilisant des cultures de cellules cérébrales prélevées sur des embryons de souris lors du quinzième jour de développement embryonnaire. En comparant la synthèse des lipides de la myéline dans des cultures à base de sérum de veau souffrant d'hypothyroïdie, ou avec le même sérum enrichi en T_3, les chercheurs ont constaté que la T_3 accélérait la synthèse des glycolipides associés à la myéline. Ce travail a donc montré que la T_3 avait un effet sur la production des composés variables dépendant de la myéline pendant le développement embryonnaire (Bhat, Sarlieve, Rao et Pieringer, 1979), et donc bien avant la principale phase postnatale d'accumulation de la myéline.

Depuis ces études, de nombreux autres auteurs ont analysé l'influence des HT sur la formation des protéines et les lipides de la myéline, montrant que la T_3 régule la différenciation des oligodendrocytes et la production de myéline – principalement *via* des contrôles transcriptionnels, notamment sur des gènes qui encodent les protéines structurales, y compris la protéine basique de la myéline (PBM), la protéine protéolipide (PPL) et la glycoprotéine associée à la myéline (GAM ; Ibarrola et Rodriguez-Pena, 1997 ; Rodriguez-Pena, 1999 ; Strait, Carlson, Schwartz et Oppenheimer, 1997).

Outre l'importance des HT dans la production des lipides et des protéines oligodendrocytes et pour le processus de différenciation en lui-même, de nombreux chercheurs se sont penchés sur la façon dont les HT déterminent le moment du déclenchement de la différenciation des oligodendrocytes. Dans ce domaine de recherche, une grande partie des études pionnières ont été réalisées dans les années 1990 par l'excellente équipe londonienne de Martin Raff. Dans une étude phare publiée en 1994 (Barres, Lazar et Raff, 1994), l'équipe a utilisé une méthode immunologique pour dissocier et purifier des cellules précurseurs d'oligodendrocytes prélevées sur le nerf optique de rats lors du huitième jour postnatal. Ils ont choisi ce stade de développement après avoir constaté qu'un petit nombre d'oligodendrocytes commençaient à apparaître dans le nerf optique peu après la naissance, mais que leur présence se renforçait tout particulièrement vers le cinquième jour postnatal – parallèlement à l'augmentation des niveaux de HT. Afin de tester l'hypothèse selon laquelle les HT influençaient la production d'oligodendrocytes, les auteurs ont comparé le parcours des cellules précurseurs mises en culture avec ou sans T_3, puis quantifié les oligodendrocytes différenciés ou les cellules précurseurs non différenciées dans les clones ainsi produits. Les chercheurs ont alors constaté que la T_3 avait un effet (plus ou moins grand en fonction de la dose) sur la différenciation. Une analyse plus approfondie a révélé que cette induction de la différenciation était quelque peu indirecte, les HT influençant principalement le moment où le précurseur se retire du cycle cellulaire, activant la différenciation. Par ailleurs, la T_3 pourrait passer outre les effets de la signalisation mitogénique en favorisant le cycle et en forçant les cellules précurseurs à s'orienter vers la voie de différenciation. Cette caractéristique – mettre fin au cycle cellulaire des précurseurs et permettre la progression vers un phénotype différencié – rappelle la démonstration (citée plus haut) des effets permissifs qu'a la T_3 sur la progression des cellules souches neurales et progénitrices vers un neuroblaste migratoire dans la ZSV (Lopez-Juarez *et al.*, 2012). Fait intéressant : dans les deux cas, le récepteur TRα est responsable de la transduction des effets de la T_3 sur le processus de différenciation (Billon, Jolicœur, Tokumoto, Vennstrom et Raff, 2002 ; Lopez-Juarez *et al.*, 2012). Signalons toutefois que dans le cas de la ZSV, TRα/T_3 a également un effet dans la population des cellules progénitrices, favorisant certaines phases du cycle cellulaire.

Plus récemment, Ben Barres, qui a débuté ses travaux aux côtés de Martin Raff, a cherché à savoir quels gènes cibles étaient modulés par le TRα et la T_3 pendant la différenciation des oligodendrocytes (Dugas, Ibrahim et

Barres, 2012). Ses collègues et lui ont opté pour une approche génomique à grande échelle pour identifier les gènes modulés dans les précurseurs d'oligodendrocytes en présence de T_3. Ils ont identifié une série des gènes en question, mais se sont concentrés sur un gène précédemment classé parmi ceux réagissant le plus vivement et de manière la plus précoce à l'action des HT dans le cerveau des souris et des amphibiens (Denver *et al.*, 1999) : *klf9* (ou *BTEB*). Les études précédentes n'avaient pas identifié d'anomalies majeures dans la myélinisation pendant le développement des souris privées de ce gène, mais leurs auteurs avaient constaté qu'il jouait un rôle clé dans la remyélinisation (déclenchée par une démyélinisation induite chimiquement ; Dugas *et al.*, 2012). Cette découverte est importante : en effet, étant donné que la T_3 favorise la remyélinisation dans ce modèle (entre autres), une hypothèse veut désormais que la T_3 soit un facteur possible dans les stratégies de remyélinisation permettant de contrer les maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques (Silvestroff, Bartucci, Pasquini et Franco, 2012). Des complications cardiaques empêchent toutefois pour l'heure d'adopter une telle approche thérapeutique ; en outre, de récentes constatations faites par notre équipe montrent que – du moins chez la souris adulte – les stades initiaux de l'engagement des oligodendrocytes requièrent un créneau sans T_3 et sans TRα. Chez les précurseurs d'oligodendrocytes précoces, ce statut (absence d'hormones thyroïdiennes variable en fonction des cellules) est obtenu *via* un fort niveau d'expression de la désiodase active (D3) associé à une absence (à tout le moins) transitoire d'expression du récepteur TRα dans la population cellulaire.

Les hormones thyroïdiennes et le développement du cervelet

Le processus de division et de migration neuronale dans différentes structures au sein du cerveau de mammifères en développement a été analysé de manière approfondie dans de nombreux systèmes de modèles, mais le cortex cérébral, le cervelet, l'hippocampe, la cochlée (oreille interne) et la rétine des rongeurs comptent parmi les plus étudiés. Chacune de ces structures est hautement spécialisée, avec des fonctions dépendant d'une organisation complexe et des interactions de nombreux types cellulaires. La signalisation des HT contribue à l'organisation développementale de chacune de ces structures. Le cervelet est une des

structures les mieux étudiées dans ce contexte. Au sein de cette structure, ce sont probablement les effets des HT sur le développement des cellules de Purkinje hautement spécialisées et la population de cellules granulaires qui ont été étudiés avec le plus d'attention ; il n'en reste pas moins que les HT affectent la différenciation et le développement de la structure dans son ensemble. De plus, on observe fréquemment des modifications dans le développement et la fonction du cervelet chez les personnes souffrant d'un TSA (Fatemi *et al.*, 2012). C'est pourquoi nous avons choisi ici de nous concentrer sur les effets des HT sur le développement du cervelet.

On estime généralement que le cervelet est le principal centre de contrôle de la coordination et de la planification du mouvement et de l'apprentissage moteur. Toutefois, de plus en plus de données montrent que cette structure placée à la base du cerveau a aussi un impact majeur sur de nombreux autres aspects du comportement. Les projections neuronales qui partent du cervelet atteignent beaucoup d'autres régions cérébrales, notamment le néocortex – elles contribuent donc au contrôle des comportements non moteurs tels que l'attention, la mémoire, la douleur et l'accoutumance (Miquel, Toledo, Garcia, Coria-Avila et Manzo, 2009 ; Sacchetti, Scelfo et Strata, 2009 ; Strick, Dum et Fiez, 2009). Chez l'humain, le cervelet se développe à partir de la plaque cérébelleuse pendant la septième et huitième semaine de gestation (Muller et O'Rahilly, 1990), soit au milieu du premier trimestre de grossesse. Au fur et à mesure du développement, le cortex cérébelleux (ou matière grise) se divise en trois couches : la couche cellulaire externe (ou moléculaire), la couche cellulaire de Purkinje et la couche granulaire (voir figure 3.7A). Chaque couche abrite différents types de neurones, ainsi que leurs dendrites et leurs axones en interconnexion. À l'interface de la couche moléculaire, de la couche du fond et de la couche intermédiaire se trouvent les cellules en panier. Ces cellules représentent une catégorie principale d'interneurones inhibiteurs GABAergiques, que l'on trouve principalement dans le cervelet. Elles doivent leur nom au réseau en forme de panier constitué par leurs productions axonales sur les cellules de Purkinje. Les cellules de Purkinje (voir figure 3.7B) comptent parmi les plus gros neurones du cerveau, et représentent le principal type cellulaire du cervelet. Elles sont les coordinatrices de la fonction cérébelleuse. Ces neurones présentent une arborisation dendritique massive, et plus de connexions synaptiques qu'aucun autre neurone identifié. Ils représentent par ailleurs les seuls neurones de sortie (autrement dit, les seuls qui envoient des

informations vers les autres régions cérébrales) du cervelet (Strick *et al.*, 2009). De ce fait, leur développement, leur maturation et leurs fonctions sont de toute première importance pour d'innombrables fonctions du cerveau supérieur, et pas seulement pour le contrôle et la coordination des mouvements.

De nombreux facteurs extrinsèques, tels que le moment de la mise en place des synapses et des innervations afférentes, affectent la différenciation des cellules de Purkinje. Les HT sont un autre facteur extrinsèque affectant de manière significative la maturation de ces cellules. Chez le rongeur, la carence en HT durant les premières semaines de la période postnatale réduit sensiblement le développement des synapses et de la morphologie des cellules de Purkinje (voir également chapitre 7 et figure 7.3). L'hypothyroïdie provoque elle aussi un retard de la différenciation des cellules granulaires qui innervent les cellules de Purkinje. De ce fait, pendant le développement cérébelleux de l'humain et du rongeur, l'hypothyroïdie est associée à des difficultés de coordination motrice et à d'autres symptômes neurologiques, tels que l'ataxie. La T_3 accroît (en fonction de la dose) les ramifications des cellules de Purkinje ; le TRα est le principal récepteur impliqué dans le processus. Outre leur développement interdépendant, les interneurones granulaires et les neurones de Purkinje expriment tous deux les RT ; il est donc extrêmement difficile de faire la part entre les contributions relatives de la T_3 et celles des différents récepteurs quant à la différenciation de chaque type cellulaire. Toutefois, lorsqu'un des deux récepteurs subit des mutations, celles-ci provoquent d'importantes anomalies neurologiques. Introduites chez des souris, les mutations du TRβ provoquent d'importantes déficiences locomotrices et réduisent la masse cérébelleuse ainsi que la couche cellulaire de Purkinje et la couche moléculaire. Le nombre de cellules de Purkinje baisse, et les embranchements sont réduits (Hashimoto *et al.*, 2001). De la même manière, les souris porteuses de mutations du TRα divisant par dix la liaison du ligand présentent des problèmes neurobiologiques et comportementaux généraux tels qu'une anxiété extrême et des troubles de la mémoire (Venero *et al.*, 2005). Au niveau anatomique et moléculaire, ces souris présentaient des modifications dans la structure cérébelleuse et dans le développement des cellules de Purkinje, mais ces modifications ont pu être corrigées juste après la naissance *via* une administration quotidienne de T_3 ; par ailleurs, les modifications étaient moins importantes que celles provoquées par les mutations du TRβ.

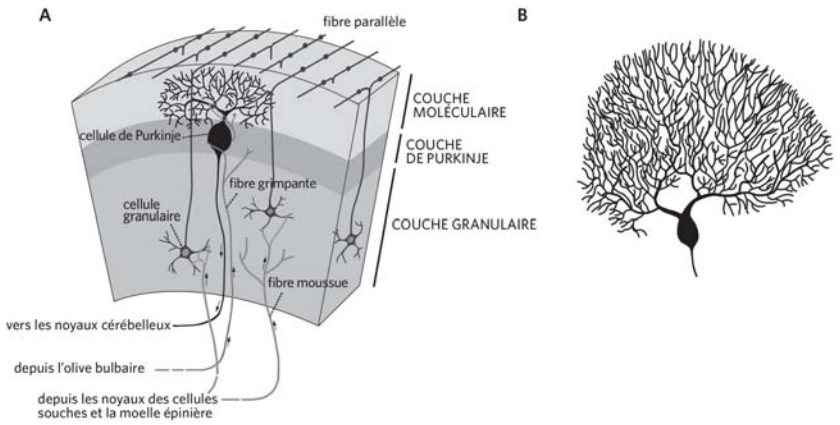


Figure 3.7. Schéma de la structure du cortex cérébelleux (A) et de la morphologie de la cellule de Purkinje (B). A) Le cortex cérébelleux est composé de trois couches : la couche granulaire (composée des cellules granulaires et des interneurones), à sa base ; la couche de Purkinje ; et la couche moléculaire, la plus externe (où se trouvent les neurones inhibiteurs, les cellules en panier et les cellules étoilées). B) La cellule de Purkinje, qui compte parmi les plus gros neurones du cerveau, reçoit de multiples entrées synaptiques, et notamment de multiples afférents GABAergiques inhibiteurs. La cellule de Purkinje constitue la seule sortie du cervelet : elle envoie des informations vers les autres régions du cerveau, y compris le cortex cérébral. Le développement et la morphologie des cellules de Purkinje (notamment le système dendritique et ses grandes ramifications) sont très marqués par les carences en hormones thyroïdiennes.

Un autre groupe de neurones cérébelleux est impacté négativement par l'hypothyroïdie : la population des interneurones GABAergiques. L'acide γ-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Trois types d'interneurones exprimant le GABA peuvent être distingués dans le cortex cérébelleux : les cellules en panier et les cellules étoilées dans la couche moléculaire et un autre groupe, Golgi II, qui est situé dans la couche granulaire. Chacun d'entre eux est généré par des précurseurs exprimant le Pax-2 dans la zone ventriculaire cérébelleuse vers le treizième jour de gestation chez le rat. Les cellules en panier et les cellules étoilées subissent toutefois une seconde phase de prolifération dans la matière blanche cérébelleuse. En utilisant des souris privées de TRα et un agoniste spécifique du Trβ, le groupe de Juan Bernal a montré que les deux récepteurs étaient requis pour une capacité proliférative et une différenciation optimales des précurseurs exprimant Pax-2 en interneurones GABAergiques (Manzano, Cuadrado, Morte et Bernal, 2007).

Sans surprise, les HT régulent de multiples gènes impliqués dans le développement et les fonctions du cervelet. L'un des premiers à avoir été étudié fut celui codant pour la protéine spécifique des cellules de Purkinje, Pcp-2 (Zou, Hagen, Strait et Oppenheimer, 1994), mais beaucoup d'autres ont été identifiés depuis, notamment ceux qui encodent les facteurs de croissance nerveuse NGF et BDNF (Koibuchi, Yamaoka et Chin, 2001) et la cycline D2 (Poguet *et al.*, 2003). Deux autres protéines cérébelleuses clés sont encodées par des gènes (tels que BNDF) impliqués dans les TSA et qui sont des cibles des HT : RORα et reeline (voir chapitre 7, section « Les points de convergence »).

Une partie des premières études consacrées aux effets de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie sur le cerveau en développement a conclu que la synaptogenèse était l'un des processus du développement cérébral qui dépendaient fortement des HT (Nicholson et Altman, 1972a) (encadré 3.2). D'après leurs conclusions, le cerveau des animaux souffrant d'hypothyroïdie depuis la naissance avait environ moitié moins de synapses que les animaux de contrôle. Là encore, le cervelet fut identifié comme étant l'une des principales structures dans lesquelles ce processus était impacté négativement par les deux états (Nicholson et Altman, 1972b), soulignant ainsi le fait que l'excès et le manque d'hormones peuvent s'avérer aussi néfastes l'un que l'autre à ce moment précis du développement. Les effets néfastes du manque de HT sont facilement compréhensibles ; ceux de l'excès de HT sont moins bien compris. Une concentration excédentaire de nombreux signaux endocriniens provoque des réactions physiologiques amoindries, en partie *via* la régulation à la baisse des récepteurs ou l'accroissement du métabolisme de ligands. La complexité de ces rapports dose-réponse est illustrée par les courbes dose-réponse non monotones (voir chapitre 6). Parmi les régions cérébrales dans lesquelles les modifications des périodes de disponibilité des HT affectent profondément la différenciation et la synaptogenèse, on peut également citer les composants du système nerveux sensoriel – la cochlée (Uziel, Pujol, Legrand et Legrand, 1983), la rétine (Forrest et Swaroop, 2012) ou encore l'hippocampe (Rami et Rabie, 1990).

La disponibilité des hormones thyroïdiennes dans le temps et le développement de la rétine et de la cochlée

L'examen du phénotype des malades souffrant du crétinisme indique que les HT agissent sur de nombreux aspects du développement cérébral, depuis l'acquisition du langage et des fonctions motrices jusqu'à la mémoire et l'apprentissage, mais aussi qu'elles jouent un rôle dans la maturation et la fonction du système nerveux sensoriel. La surdité a été associée à une réduction de la fonction thyroïdienne chez les enfants et les adultes (Trotter, 1960). Chez les rongeurs, le créneau de sensitivité maximale correspond à l'étape du développement postnatal (Rusch *et al.*, 2001). Dans une série d'études particulièrement élégantes couvrant de nombreuses années et exploitant de nombreuses lignées de souris mutantes, le groupe de Doug Forrest s'est penché sur la façon dont les désiodases activantes et inactivantes – ainsi que les différents isoformes de RT – contribuent au développement de la cochlée (Forrest, Erway, Ng, Altschuler et Curran, 1996 ; Ng *et al.*, 2004, 2009 ; Rusch *et al.*, 2001). Leurs travaux ont montré que les vagues successives de D3 (puis de D2) caractérisent le développement de la cochlée. Dans la cochlée immature, les cellules sont tout d'abord protégées des effets différenciateurs précoces de la T_3 et du TRβ par les actions inactivantes de la D3. Plus tard, au fil de la progression du développement, l'expression de la désiodase activante (D2) prend le contrôle, permettant l'action de la T_3 et la maturation de la cochlée. Les souris privées de D2 sont sourdes. Ces expériences sur les souris soulignent qu'un strict contrôle de la disponibilité de la T_3 (pendant de courts laps de temps de développement) est nécessaire à la bonne mise en place de processus dépendant de la T_3 dans le système nerveux. Ces expériences permettent également d'expliquer les problèmes d'audition des enfants souffrant d'une hypothyroïdie congénitale non traitée.

Encadré 3.2.
Exemples de processus du développement cérébral qui dépendent des hormones thyroïdiennes

Prolifération. La neurogenèse requiert une amplification de réserves de cellules précurseurs neurogéniques, avant l'engagement à la sortie du cycle cellulaire. Des études menées sur des rats et des amphibiens ont montré que les HT affectent la prolifération pendant les stades embryonnaire et fœtal de la neurogenèse (Mohan *et al*., 2012 ; Zhang, Blomgren, Kuhn et Cooper-Kuhn, 2009) ainsi que pendant la neurogenèse postnatale et adulte (Zhang *et al*., 2009).

Choix de destin cellulaire. La T_3 est requise dans de nombreux contextes (sortie du cycle cellulaire, entrée dans un programme de différenciation). On a ainsi montré que la T_3 était nécessaire au choix de destin cellulaire de différentes populations de neurones (Lopez-Juarez *et al*., 2012) et d'oligodendrocytes (Gao, Apperly et Raff, 1998).

Migration. Dans de nombreuses régions neuronales, les précurseurs neuronaux migrent sur de longues distances pour atteindre leur dernier site de différenciation. On a montré que les HT étaient nécessaires à la migration de précurseurs dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet (Bernal 2005).

Différenciation et maturation. On a plusieurs fois démontré que les HT jouaient plusieurs rôles de toute première importance dans la différenciation de multiples types de neurones (Nunez, Couchie, Aniello et Bridoux, 1992) : notamment les neurones de Purkinje cérébelleux (Boukhtouche *et al*., 2010), les oligodendrocytes (Billon, Tokumoto, Forrest et Raff, 2001), les astrocytes (Aizenman et de Vellis, 1987) et les cellules microgliales (Mallat *et al*., 2002). Les mécanismes sous-jacents impliquent (entre autres choses) l'induction de protéines structurelles et cytosquelettiques spécifiques.

Synaptogenèse. Une grande partie des premières études consacrées au cerveau postnatal ont montré que l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie impactaient toutes deux négativement la formation des synapses (Nicholson et Altman, 1972a et 1972b) ; des études ultérieures ont montré l'importance des HT maternelles pour ces processus pendant la croissance fœtale (Berbel *et al*., 2010 ; Madeira et Paula-Barbosa, 1993).

Myélinisation. La présence nécessaire des HT dans le processus de myélinisation est l'un des premiers rôles des HT dans le cerveau à avoir été identifié. De nombreux composants de la myéline sont des cibles directes de la T_3 : toutefois, certains mécanismes indirects sont également impliqués (Schoonover *et al*., 2004). L'hypothyroïdie retarde la myélinisation de manière significative dans la plupart des modèles étudiés.

Si les anomalies rétiniennes ne sont généralement pas associées à des modifications de la disponibilité des HT pendant le développement dans les études cliniques, les expériences menées sur des rongeurs ont révélé que les modèles d'expression des désiodases activantes et désactivantes sont

sujets à une régulation stricte pendant le développement rétinien, et que des modifications de leur concentration affectent la croissance rétinienne et la composition des photorécepteurs (Brown, 2005 ; Ng *et al.*, 2010). Ainsi, la désiodase désactivante, D3, et le récepteur TRβ sont spécifiquement indispensables au développement d'un certain type de cônes (Ng *et al.*, 2001), les photorécepteurs permettant la vision diurne. En outre, chez le rat, les HT permettent la maintenance de l'expression des opsines (un type de récepteur de lumière) dans les cellules des cônes de la rétine adulte (Glaschke *et al.*, 2011).

Les hormones thyroïdiennes contrôlent le développement et la fonction de l'hippocampe

L'hippocampe est l'une des principales structures cérébrales associées à différentes formes d'acquisition et de récupération de la mémoire. Les problèmes de mémoire sont l'une des principales caractéristiques de l'hypothyroïdie de l'adulte (Burmeister *et al.*, 2001), ce qui illustre le besoin constant en HT nécessaire au maintien d'une fonction cérébrale optimale, même dans le cerveau mature. Toutefois, comme dans d'autres structures cérébrales, les effets d'un déficit ou d'un excès en HT sur la fonction hippocampique sont plus prononcés pendant le développement.

Comme le cervelet (et de nombreuses autres zones cérébrales), les populations de neurones GABAergiques sont impliquées dans la coordination de la fonction hippocampique. Toutefois, leur fonction dans l'hippocampe n'est pas limitée aux synapses inhibitrices : ils peuvent également avoir une série d'effets stimulants sur la neurogenèse adulte (Tozuka, Fukuda, Namba, Seki et Hisatsune, 2005). Étant donné les effets de l'hypothyroïdie sur les populations de ce type d'interneurones dans le cervelet, il n'est guère surprenant de constater que la mutation du TRα (qui divise la liaison de la T_3 par 10) affecte profondément la population des interneurones GABAergiques dans la région CA-1 de l'hippocampe (Venero *et al.*, 2005). Un fait s'avère toutefois encore plus étonnant à première vue : chez des souris adultes, non seulement l'administration de T_3 a pu corriger ce déficit, mais elle a également pu corriger les troubles comportementaux associés aux anomalies cellulaires (anxiété, problèmes de mémoire). Ces neurones peuvent être identifiés dans les coupes de tissu par l'immunochimie, avec

des anticorps contre la parvalbumine (PV), une protéine fixant le calcium exprimée dans les interneurones GABAergiques de l'hippocampe comme dans ceux du cortex cérébral. L'immunochimie a montré que la T_3 administrée aux souris mutantes adultes permettait de restaurer la densité des terminaux synaptiques de ces interneurones hippocampiques : démonstration de l'importance des HT pour l'hippocampe adulte. L'hippocampe adulte est également l'un des sites de la neurogenèse continue, un processus qui (tout comme la neurogenèse adulte de la ZSV) dépend des HT (Kapoor *et al.*, 2011).

L'hypothyroïdie (légère ou grave) du rat *in utero* et au début de sa vie postnatale affecte de manière permanente les capacités de stimulation et la transmission synaptique dans l'hippocampe en développement. Autant de modifications sans doute liées aux réductions observées dans les populations d'interneurones GABAergiques sensibles à la PV (Gilbert, 2004 ; Gilbert *et al.*, 2007) dans l'hippocampe et le néocortex (lobe frontal). Comme dans le cas des souris chez qui le TRα est en mutation, une restauration partielle est possible si la concentration en HT est normalisée pendant le développement postnatal, mais les effets sur les cellules à PV persistent, montrant qu'une modification (même légère) de la disponibilité des HT pendant le développement peut avoir des effets permanents sur l'anatomie et la fonction cérébrales, notamment la fonction comportementale (capacités d'apprentissage et de mémoire comprises).

Les hormones thyroïdiennes, les épines dendritiques et la déficience intellectuelle

Les dendrites sont les fines extensions des cellules nerveuses qui établissent des contacts synaptiques avec les axones des autres neurones. Différents types neuronaux sont caractérisés par des morphologies et des densités dendritiques distinctes ; ainsi, comme nous l'écrivions, les neurones cérébelleux de Purkinje disposent des ramifications dendritiques les plus complexes. La densité dendritique d'un neurone est le reflet direct de sa complexité synaptique. La fonction cérébrale optimale dépend de la bonne formation de stimuli synaptiques précis. La synaptogenèse et la croissance dendritique commencent pendant le développement fœtal et augmentent sensiblement pendant la période postnatale. Il n'est guère surprenant de constater que les

deux processus sont modulés par les HT et sont particulièrement sensibles face aux perturbations. Les importants dérèglements de la croissance dendritique ont été associées à certaines formes de retard mental. Ce sont des études consacrées aux enfants souffrant d'un retard mental provoqué par des anomalies chromosomiques qui ont, les premières, démontré l'existence de structures dendritiques anormales. À la suite de ces études (et en ayant recours à différentes techniques morphologiques pour étudier en détail les cerveaux d'enfants souffrant de retard mental, mais possédant le nombre normal de chromosomes – autrement dit, en mettant de côté les enfants souffrant de trisomie 21), Purpura (1974) a utilisé la coloration de Golgi, qui révèle les fines structures morphologiques des neurones sur une biopsie ou sur des échantillons d'autopsie. Il a tout d'abord remarqué que les dendrites étaient couvertes de petites excroissances tronquées (ou « épines ») ; leur fine morphologie variait en fonction de la région cérébrale, du type de neurone et de la partie de la dendrite examinée (partie apicale ou proximale du corps cellulaire). Son étude a révélé que les dendrites des enfants souffrant d'un grave handicap mental (dont l'origine était inconnue) étaient très différentes. Elles étaient souvent fines, entremêlées et moins denses (voir figure 3.8). Il a aussi noté que le degré d'anormalité des épines était plus lié à la gravité du retard mental qu'à l'âge développemental de l'enfant.

Les premières études consacrées aux effets de la carence en HT sur le développement cérébral ont rapidement révélé les effets qu'elle avait sur la densité des épines. Dans une étude sur l'embryon de poussin en développement qui a fait date, Jacques Legrand et son groupe (Bouvet, Usson et Legrand 1987) ont observé qu'une seule injection de thiourée (qui inhibe la synthèse des HT) impactait négativement l'arborisation dendritique des cellules de Purkinje et la densité des épines dendritiques. Ce groupe a été l'un des premiers à démontrer l'existence de liens entre le statut thyroïdien de l'embryon et/ou du jeune animal, et le degré de développement des neurones de Purkinje. Leurs observations ont été suivies par des travaux menés sur des rongeurs, qui ont révélé les effets néfastes, dans plusieurs types de neurones, de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie sur la formation des dendrites pendant le développement (Gould, Allan et McEwen, 1990). En outre, les modifications de la structure des épines dendritiques induites par une modification transitoire du statut thyroïdien néonatal persistaient dans les cerveaux adultes (Gould *et al.*, 1990). Certains auteurs ont abordé la question des mécanismes pouvant sous-tendre ces anomalies morphologiques développementales. Ayant remarqué que l'organisation des neurotubules était défectueuse dans le cervelet des rats souffrant d'hypothyroïdie,

Silva et ses collègues ont examiné l'expression d'une protéine associée aux microtubules (MAP2) (Silva et Rudas, 1990). Ils ont alors montré que l'hypothyroïdie retardait l'expression des MAP2, et qu'elle affectait la distribution intracellulaire de ces protéines au sein de la cellule de Purkinje, limitant leur distribution aux corps cellulaires (rien au-delà de la partie la plus proximale de la dendrite). Ces découvertes peuvent être rattachées aux effets plus généraux des HT sur les protéines du cytosquelette. En utilisant ces cultures primaires de neurones tirées du cortex cérébral de cerveaux embryonnaires de rats à un stade embryonnaire avancé, Biswas *et al*. (1997) ont montré que les HT agissaient principalement sur la morphologie neuronale (et non gliale) et sur la croissance axonale, mais aussi sur les niveaux relatifs de différentes catégories de composants cytosquelettiques.

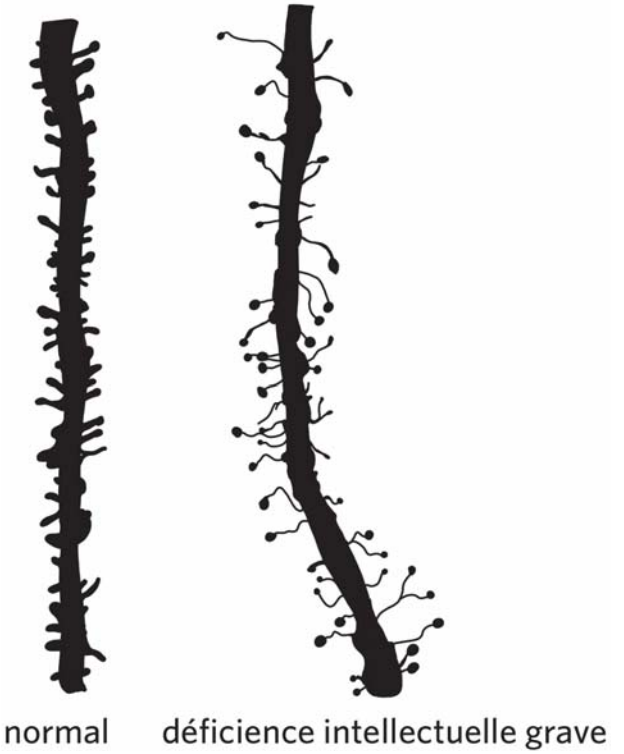


Figure 3.8. La structure des épines dendritiques sur les dendrites des neurones du cortex d'enfants normaux et d'enfants souffrant de déficiences intellectuelles graves. On remarque que la dendrite de l'enfant normal est couverte de nombreuses épines fongiformes, tronquées et relativement épaisses, tandis que les épines de l'enfant souffrant d'une déficience mentale sont allongées et moins denses. (Redessiné et adapté à partir de Purpura, 1974.)

Le métabolisme cérébral et les hormones thyroïdiennes

Pour comprendre comment différents composés chimiques peuvent perturber la fonction thyroïdienne, il pourrait être important de s'intéresser à un dernier aspect des rapports entre les HT et les fonctions cérébrales : les effets qu'ont les HT sur le métabolisme du cerveau. Peu de chercheurs se sont penchés sur cette question par le passé, mais elle pourrait bien revenir sur le devant de la scène : de plus en plus de méthodologies perfectionnées (telles que la spectrométrie de masse) permettent de mieux comprendre la façon dont le métabolome (l'ensemble de métabolites dans un tissu donné ou une population cellulaire à un point donné dans le temps) réagit face à différents signaux physiologiques. Le fait que les HT modifient les profils lipidiques dans les oligodendrocytes en maturation a déjà été souligné. Toutefois, des études plus récentes montrent que le statut thyroïdien peut avoir des effets frappants sur les profils métaboliques dans des régions cérébrales distinctes. On peut prendre l'exemple des profils d'acides gras dans l'hypothalamus de rats souffrant d'hyperthyroïdie, ou de rats ayant reçu une injection intrahypothalamique de T_3 (Lopez *et al.*, 2010). Peu de chercheurs se sont intéressés aux conséquences de la modification du statut thyroïdien (pendant le développement) sur le métabolisme cérébral. On peut toutefois citer une étude plus ancienne, qui a montré que l'hypothyroïdie réduit l'utilisation du glucose par le cerveau (Dow-Edwards, Crane, Rosloff, Kennedy et Sokoloff, 1986), tandis que des analyses plus récentes ont montré qu'on constatait une modification du métabolisme dans le cerveau des souris exprimant un récepteur TRα mutant – mais aucun effet chez les souris présentant des mutations ciblées dans le TRβ (Esaki *et al.*, 2003). Les modifications des profils métaboliques ont de multiples effets en aval. Ainsi, les modifications des profils d'acides gras (dans des régions cérébrales précises) peuvent affecter la signalisation *via* d'autres voies de récepteurs nucléaires (isoformes de récepteurs LXR et PPAR, par exemple). Elles peuvent également affecter les propriétés membranaires au niveau local et les réactions métaboliques dans l'ensemble de l'organisme de l'animal, de la même manière que l'augmentation des concentrations de T_3 hypothalamique stimule, comme on l'a vu, la production de chaleur par le TAB (Lopez *et al.*, 2010).

L'accouchement prématuré, l'hypothyroïdie et le neurodéveloppement

L'accouchement prématuré (moins de 32 semaines d'aménorrhée) est fréquemment associé aux troubles du neurodéveloppement chez l'enfant, notamment chez les bébés nés avant la 26e semaine de gestation (Leversen *et al.*, 2011). De nombreuses études ont associé d'une part le faible poids à la naissance (< 1,5 kilo) et/ou la naissance prématurée et, d'autre part, les TSA et le TDA/H (Johnson et Marlow, 2011). Les faibles concentrations transitoires de T_4 et de T_3 sont caractéristiques chez les nouveau-nés prématurés. Ce n'est pourtant que récemment que l'on a montré que ces faibles concentrations, en dépit de leur nature transitoire, perturbaient durablement les fonctions motrices et les performances cognitives à la fin de l'enfance (voir Williams *et al.*, 2004, et les références citées dans ce document). Étant donné les progrès continus réalisés en matière de viabilité des nouveau-nés prématurés (23 semaines de gestation dans certains pays), l'immaturité de l'axe thyroïdien et ses conséquences sur le neurodéveloppement futur de l'enfant doivent être prises en compte dans les options de soin. En outre, une hypothyroïdie maternelle (même mineure) peut avoir des effets néfastes sur le neurodéveloppement des enfants nés avant la 34e semaine d'aménorrhée (Williams *et al.*, 2012) ; de petites augmentations de la concentration maternelle en TSH ont par ailleurs été associées à une diminution significative des capacités cognitive et verbale de l'enfant.

Ce qu'il faut retenir

- La modification de la disponibilité et de l'action des HT a des effets prononcés sur le développement cérébral chez les mammifères pendant la période postnatale, qui est également celle de la croissance cérébrale la plus rapide.
- Les facteurs environnementaux qui interfèrent avec la disponibilité des HT, et donc avec le contrôle de la transcription génétique par T_3/RT, démontrent à quel point les effets environnementaux peuvent se manifester aux niveaux des programmes génétiques (effets gènes-environnement).
- Les études expérimentales animales et les données épidémiologiques indiquent que le début du développement cérébral est une autre période de sensibilité aux HT ; chez l'homme, cette période correspond aux trois premiers mois de grossesse.
- La carence en iode pendant la grossesse affecte la capacité maternelle à synthétiser suffisamment de HT pour assurer le développement optimal du cerveau de l'enfant. Chez la femme enceinte, une carence en iode, même légère, peut

augmenter les risques de troubles de l'apprentissage et de QI diminué chez l'enfant.

• Au sein de ces périodes de développement, certaines régions présentent une sensitivité prononcée à l'excès ou au manque de HT pendant des laps de temps très courts. Dans certains cas, l'excès peut s'avérer plus néfaste que le manque (c'est le cas de la cochlée). Cette caractéristique souligne le fait qu'il existe d'autres raisons de s'inquiéter, outre les substances chimiques qui inhibent les HT : il faut également s'intéresser aux produits dont l'action imite celle des HT, qui peuvent s'avérer tout aussi redoutables.

• La forme active des HT (la T_3) et ses récepteurs agissent sur tous types de cellules cérébrales, sur les neurones, sur les trois formes de cellules gliales, ainsi que sur les populations de cellules souches neuronales et de cellules progénitrices. Les HT affectent de multiples processus neuronaux ; la carence en HT affecte tout particulièrement la croissance générale du cerveau, les structures cérébelleuses et hippocampiques, la myélinisation, la morphologie dendritique, la synaptogenèse et les propriétés électriques des neurones.

• Il serait important que les futures recherches en termes de perturbation endocrinienne et de signalisation thyroïdienne s'intéressent à deux domaines ne suscitant aujourd'hui que peu (ou pas) d'intérêt : l'examen des effets de la modification de la signalisation des HT sur le développement des sorties cérébelleuses vers le néocortex, et l'analyse de la manière dont la carence en iode survenant pendant des périodes clés du développement affecte la disponibilité des HT et la vulnérabilité face aux perturbations chimiques.

CHAPITRE 4

La signalisation par les hormones thyroïdiennes, cible de multiples polluants

Ce chapitre met en place un cadre physiologique permettant de comprendre pourquoi les produits chimiques qui interfèrent avec la signalisation par les hormones thyroïdiennes (HT) constituent une telle source de préoccupation. L'importance des HT pour le développement cérébral et le fait qu'elles forment un pont direct entre l'environnement et l'expression génétique ont été soulignés dans le chapitre précédent. Nous expliquerons ici les différents niveaux de régulation de la production, de la distribution, du métabolisme, de la pénétration cellulaire et de l'activation des HT. Chacun de ces niveaux peut être la cible d'une perturbation. Une priorité de recherche est l'identification des produits chimiques qui interfèrent avec la signalisation des HT pendant les créneaux vulnérables du développement, lorsque les mécanismes de contrôle sont en train d'être élaborés et que la modulation des réseaux génétiques s'avère particulièrement nocive. Nous nous concentrerons d'abord sur le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui régule la production de HT par la thyroïde, en identifiant les composants des mécanismes de régulation sensibles aux perturbations. La régulation de l'équilibre énergétique et du poids constitue l'un de ces systèmes physiologiques clés, et dépend fortement de l'homéostasie des HT. Un deuxième niveau est représenté par la complexité de la thyroïde en elle-même, et les nombreux processus requis pour l'absorption et l'incorporation de l'iode en HT. Un troisième niveau regroupe les protéines avec lesquelles interagissent les HT lorsqu'elles sont distribuées et transportées à travers le corps, fournissant alors plus de cibles aux perturbateurs. La signalisation des HT est affectée par plus de produits

chimiques qu'aucune autre voie endocrinienne – état de fait particulièrement inquiétant, qui s'explique par deux points principaux. Le premier facteur est la complexité de la signalisation des HT, depuis l'absorption de l'iode, la synthèse et l'activation des HT jusqu'aux multiples voies de régulation contrôlant la production et le métabolisme des HT. Le deuxième point est la similarité structurelle entre les HT et de multiples catégories de produits chimiques halogénés dans l'environnement. Les principales catégories chimiques qui affectent la signalisation des HT sont abordées dans le prochain chapitre.

Le contexte

Au chapitre 1, nous nous sommes intéressés à la manière dont le développement cérébral peut être affecté par une série de polluants environnementaux bien connus. Parmi les exemples choisis figuraient une série d'empoisonnements au mercure chez des enfants japonais vivant dans des communautés de pêcheurs, les conséquences d'une consommation maternelle de poissons contaminés aux polychlorobiphényles (PCB) dans la région des Grands Lacs d'Amérique du Nord et l'exposition au plomb. Dans le cas des PCB et de la contamination au plomb, nous avons vu que de légères modifications des niveaux d'exposition avaient des conséquences significatives sur le neurodéveloppement et la capacité intellectuelle. De la même manière, nous savons que l'hypothyroïdie (même transitoire) survenue pendant la gestation peut avoir des effets irréversibles sur le développement cérébral. Ces données soulignent l'extrême sensibilité des programmes génétiques qui sous-tendent la mise en place du système neuronal. Une sensibilité aux quantités déterminées de HT dans des phases spécifiques – mais aussi à l'influence environnementale. Le couplage de la disponibilité des HT aux récepteurs thyroïdiens (RT) – facteurs de transcription dépendant d'un ligand – est un point d'entrée direct pour la modulation environnementale des réseaux génétiques.

Nous cherchons ici à faire la part entre les multiples niveaux de régulation mis en place par l'évolution pour garantir un contrôle étroit de l'apport en HT : la bonne quantité doit être libérée dans le bon tissu au bon moment. Les communautés scientifique et médicale ne le savent que trop bien : toute interférence avec ce système de régulation des apports bien réglé, qu'il s'agisse d'un manque ou d'un excès, est associée à des pathologies graves. Notre objectif : permettre de mieux comprendre la physiologie de la signalisation des HT, et pourquoi ses particularités en font l'une des principales cibles de la pollution chimique et de la perturbation endocrinienne. De nombreux

facteurs devront être évoqués au fil de la discussion. La première préoccupation majeure a été abordée dans le chapitre 3 : la signalisation thyroïdienne est impliquée dans de multiples systèmes de régulation génétique, eux-mêmes liés aux processus cellulaires qui contrôlent le développement et la maturation du cerveau. La deuxième préoccupation est au centre de ce chapitre : il s'agit de la complexité de la physiologie et de la biochimie de la signalisation thyroïdienne. Elle est composée de nombreux niveaux de régulation et d'action, et chacun d'entre eux est susceptible d'être déréglé par des perturbateurs endocriniens (PE). Troisième préoccupation : il existe de nombreuses catégories de produits chimiques capables d'interférer avec différents aspects de la signalisation thyroïdienne, probablement plus qu'avec tout autre système endocrinien. Ces catégories chimiques seront abordées dans le prochain chapitre. Un dernier point, d'une importance cruciale : les effets des produits chimiques sont exacerbés par la carence en iode, une menace continuelle – et même une préoccupation de plus en plus présente dans certains pays occidentaux (Stagnaro-Green et Pearce, 2013).

On peut ajouter à cette liste le fait que les HT sont encore nécessaires pendant l'adolescence et l'âge adulte pour maintenir de nombreux aspects de la fonction cérébrale – et la santé dans son ensemble, notamment l'équilibre énergétique et le poids. Comme nous l'avons vu, l'hypothyroïdie (manque de HT) du nouveau-né touche avant tout le cerveau, qui ne parvient pas à se développer normalement. Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, l'hypothyroïdie est associée à un ensemble de troubles, qui peut inclure au moins l'un des problèmes suivants : dépression, anxiété, troubles de l'humeur ou de la mémoire, prise de poids, sensibilité au froid, peau sèche et constipation. À l'inverse, l'hyperthyroïdie (ou une thyroïde hyperactive) est associée à des troubles cardiaques, des pertes de poids, de la nervosité et des troubles du sommeil. Ainsi, toute modification de la disponibilité et de l'action des HT module la transcription génétique et les réactions cellulaires dans l'ensemble des organes, depuis le cerveau jusqu'aux muscles, à l'intestin, aux tissus adipeux et au cœur. Ces effets étendus s'expliquent en partie par le fait que la quasi-totalité des cellules du corps humain expriment les récepteurs nucléaires des HT (les RT). Comme nous l'avons vu, les RT sont des facteurs de transcription dépendants du ligand, qui modulent la fonction de nombreux réseaux génétiques.

De ce fait, étant donné le rôle central des HT à toutes les étapes de notre vie, et le besoin de maintenir les taux sériques dans une fourchette physiologique, l'évolution a mis en place un système de contrôles pour contrebalancer l'activation venant de l'hypothalamus et de l'hypophyse, qui maintiennent la

production. Ces contrôles de la production et des réponses génétiques peuvent être ajustés à toutes les étapes de notre vie par des facteurs environnementaux tels que la température et l'apport alimentaire. Ainsi, l'exposition au froid stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, qui stimule à son tour les réseaux génétiques qui produisent la chaleur. À l'inverse, le manque de nourriture ou le jeûne répriment la production de HT, ce qui préserve les réserves d'énergie. La signalisation des HT a donc évolué en tant que voie de communication naturelle pour permettre à l'expression génétique et aux réactions physiologiques de s'adapter aux signaux environnementaux. Le problème auquel nous sommes aujourd'hui confrontés est le suivant : certains produits chimiques étrangers présents dans notre corps troublent ces systèmes de communication et d'adaptation ; ils modifient les niveaux de HT et brouillent les réactions génétiques et physiologiques pendant le développement, mais aussi à l'âge adulte.

La régulation de la production des hormones thyroïdiennes : l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

Au sein d'un organisme donné, les taux sériques de HT sont maintenus dans des limites étroites. Un manque ou un excès prolongé de T_3 peuvent être fatals, mais des variations même modérées des taux sériques peuvent avoir d'importances conséquences physiologiques. Les principaux acteurs qui régissent la production de HT dans les limites physiologiques normales sont les neurones à hormone thyréotrope (TRH) de l'hypothalamus et les cellules productrices de thyréostimuline (TSH) de l'antéhypophyse (voir figure 4.1).

L'excès ou le manque de HT (à n'importe quelle étape de la vie) sont associés à plusieurs caractéristiques pathologiques. En outre, étant donné la contribution essentielle qu'apportent les HT à de nombreux processus du développement (notamment en matière de développement cérébral), le besoin de maintenir les niveaux sériques et tissulaires des HT dans des limites étroites est crucial. Nous avons décrit les conséquences qu'avaient les carences en HT sur le développement cérébral dans le chapitre précédent ; nous passerons donc ici rapidement en revue, respectivement, les tableaux cliniques de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie.

L'hyperthyroïdie, l'hyperthyroxinémie ou la thyrotoxicose (pour employer les termes cliniques) est le plus souvent le résultat d'une maladie de

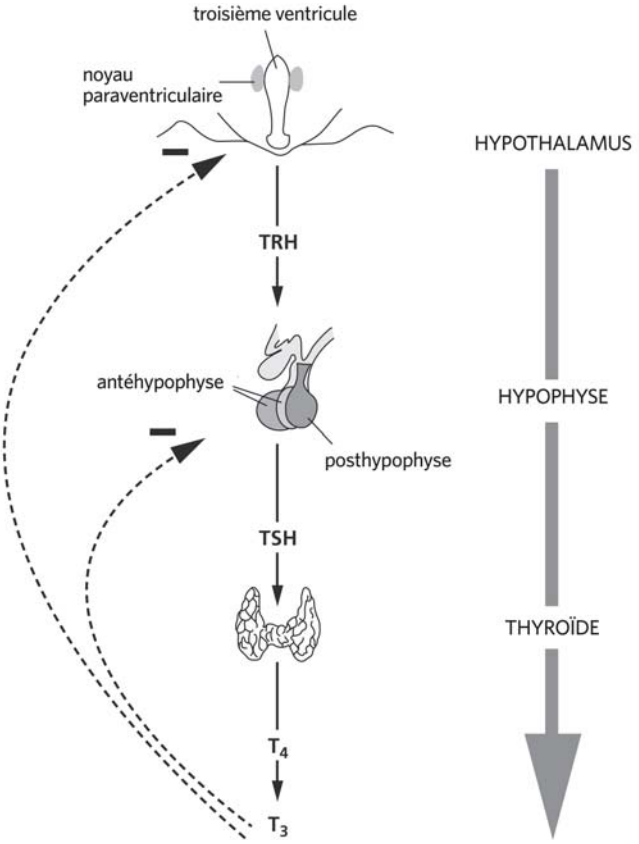


Figure 4.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT). La production des HT (T_4 et T_3) par l'iodation de résidus de tyrosine dans la thyroïde est stimulée par la thyréostimuline (TSH) produite et secrétée par les cellules spécialisées (cellules thyréotropes) dans l'antéhypophyse. La production de TSH est stimulée par un peptide, l'hormone thyréotrope (TRH), produite dans un petit ensemble de neurones situés dans le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus. Afin d'équilibrer ces deux mécanismes de stimulation et de maintenir les niveaux sériques de HT dans des limites physiologiques, la T_3 exerce un rétrocontrôle négatif sur la transcription de la TRH et de la TSH. Chacun de ces niveaux centraux de régulation, l'hypothalamus et l'hypophyse, intègre aussi l'information depuis les tissus périphériques et le cerveau.

Basedow non traitée. La maladie de Basedow, forme la plus courante de l'hyperthyroïdie, est une maladie auto-immune[1]. Les anticorps produits lors

1. Une maladie auto-immune est une pathologie provoquée par la production d'anticorps agissant contre l'organisme du malade. On répertorie environ 150 maladies auto-immunes ; une grande majorité d'entre elles sont beaucoup plus fréquentes chez la femme que chez

de la maladie activent les récepteurs de la TSH ; ils stimulent la production et la sécrétion de HT de la même manière que la TSH, mais sans être sujets au rétrocontrôle négatif qui régule à la baisse la TSH. De nombreuses formes d'hypothyroïdie sont également dues à des maladies auto-immunes ; les anticorps sont alors produits contre les protéines spécifiques de la thyroïde.

L'hyperthyroïdie est facilement diagnostiquée de par ses multiples symptômes (perte de poids rapide et yeux globuleux) ; elle est donc généralement traitée rapidement *via* des traitements permettant de bloquer la thyroïde et la production de HT. Dans les cas graves ou récurrents, on procède à une ablation de la thyroïde et on met en place un traitement à base de T_4 de substitution. Toutefois, si elle n'est pas traitée, l'hyperthyroïdie peut se transformer en état grave ; la médecine parle de crise thyréotoxique (Nayak et Burman, 2006), qui peut s'avérer mortelle. Fait intriguant : les crises thyréotoxiques peuvent également – à de rares occasions – être provoquées par un traumatisme aigu (Yoshida, 1996). Les causes de décès par excès de T_3 (qui caractérise la crise thyréotoxique) les plus communes demeurent les complications cardiaques telles que la tachycardie (rythme cardiaque trop rapide) et la fibrillation auriculaire (problème de conduction cardiaque et arythmie). Un point doit être souligné : les complications cardiaques sont la raison pour laquelle la T_3 ne doit pas être prescrite aux patients obèses qui souhaitent faciliter leur perte de poids grâce aux propriétés de cette hormone (stimulation du métabolisme, combustion des graisses). Dans certains pays, des médecins sans scrupule continuent toutefois de prescrire cette hormone, et les conséquences sont souvent néfastes (Kaufman, Gross et Kennedy, 1991).

De la même manière, une hypothyroïdie importante et prolongée peut – dans des circonstances exceptionnelles – s'avérer mortelle si elle n'est pas traitée en urgence. Le coma myxœdémateux est un (rare) état clinique caractéristique d'une carence importante en HT (Mathew *et al.*, 2011). Ses symptômes comprennent l'œdème (accumulation de fluides dans les membres), troubles cardiaques, détresse respiratoire, hypothermie et coma (perte de conscience) ; une administration immédiate de T_3 ou de T_4 est nécessaire.

De nos jours, les comas myxœdémateux sont généralement provoqués par le non-respect d'un traitement à base de thyroxine (T_4). Il existe toutefois un cas pour le moins intéressant de cette pathologie dans l'histoire médicale. Il

---

l'homme. Parmi ces maladies, on peut citer le diabète de type 1 (destruction des cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas) ou différentes formes de maladie de la thyroïde, telles que la maladie de Basedow (hyperthyroïdie) ou la thyroïdite de Hashimoto (hypothyroïdie), chacune d'entre elles étant provoquée par différents types d'anticorps qui influencent diverses protéines exprimées dans (ou sur) la thyroïde.

s'agit de la description de l'état clinique d'une femme qui avait pour habitude de manger plus d'un kilo par jour de chou cru (Chu et Seltzer, 2010) ! Les auteurs du rapport soulignent que le chou chinois (et de nombreux autres légumes de la famille des brassicacées) contient une enzyme, la myrosinase, qui est libérée dans l'organisme lorsque les légumes sont consommés crus, mais qui est détruite par la cuisson. Cette enzyme provoque la dégradation d'autres substances que l'on trouve dans le chou, les glucosinolates, qui peuvent générer une série de composés (thiocyanates, nitriles et oxazolidines) inhibant l'absorption de l'iode par la thyroïde. Ce cas médical fait écho à des expériences réalisées il y a près d'un siècle : après avoir nourri de choux des lapins, les chercheurs ont constaté que les animaux développaient des goitres (références citées dans Chu et Seltzer, 2010, et Webster, Marine et Cipra, 1931). « Goitre » est un terme médical, qui désigne un élargissement pathologique de la thyroïde. Les goitres peuvent être le symptôme d'une hypothyroïdie et d'une carence en iode : en effet, la croissance du tissu thyroïdien est stimulée par une forte concentration en TSH (et celle-ci est produite lorsque la concentration thyroïdienne est faible). On a longtemps cherché à comprendre comment le chou pouvait inhiber la thyroïde (Altamura, Long et Hasselstrom, 1959) ; des études ont conduit à l'isolation de goitrines et de goitrogènes (substances pouvant inhiber la fonction de la thyroïde) dans plusieurs aliments (Elfving, 1980).

La maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien chez l'humain et chez le rongeur : le développement de l'hypophyse

Chez les mammifères, la thyroïde est une structure bilobée, avec un lobe de chaque côté du larynx. La thyroïde, qui est la plus grande glande endocrine du corps humain, est principalement composée de cellules folliculaires dérivées de l'endoderme embryonnaire. Dans la glande mature, ces cellules folliculaires (ou thyréocytes) forment une seule couche autour des colloïdes contenant les HT (voir figure 4.4). La thyroïde contient également quelques cellules dérivées de la crête neurale, les cellules parafolliculaires (ou cellules C), qui sécrètent de la calcitonine, une hormone qui contrôle l'absorption et la minéralisation du calcium. Il faut toutefois souligner que ces cellules C représentent moins de 10 % de la masse thyroïdienne totale.

Les principaux événements déterminant la morphogenèse thyroïdienne surviennent au début de la gestation, au cours des deux premiers mois chez l'humain et des quinze premiers jours chez le rongeur (voir figure 4.2). Chez l'humain, la thyroïde commence à se développer pendant la troisième semaine d'aménorrhée (Shepard, 1967, 1968). Au départ, la thyroïde n'est qu'une excroissance de l'endoderme dans la cavité buccale primitive (qui deviendra le pharynx). Depuis le site initial du développement, entre le premier et le deuxième arc branchial, la glande en développement migre en direction caudale. La thyroïde en développement est étroitement liée (de par son emplacement et sa migration) avec le cœur en développement. Dans certains cas (plus rares), on trouve du tissu extrathyroïdien dans certains sites intracardiaques, et plus communément dans d'autres sites le long de la voie migratoire, y compris sous la langue.

Entre la 7e et la 14e semaine (chez l'humain), les thyréocytes s'organisent pour former la structure folliculaire caractéristique de la thyroïde. C'est pendant ces étapes que commence l'expression d'un certain nombre de protéines spécifiques ou caractéristiques de la thyroïde impliquées dans la synthèse et la sécrétion des HT (T_4 et T_3). Outre la principale protéine stockeuse de HT de la substance colloïde, la thyroglobuline (TG), la synthèse démarre également du transporteur sodium/iodure (Na^+/I^-), ou NIS (*sodium iodide symporter* en anglais), la protéine responsable du transport de l'iodure depuis le sang jusqu'aux cellules thyroïdiennes. La NIS est située sur la face baso-latérale de la membrane des cellules folliculaires. D'autres transporteurs, comme la pendrine (transporteur iodure/chlorure), qui sont situés sur la face colloïde des cellules folliculaires, sont requis pour transporter l'iodure dans la substance colloïde. Dans le colloïde, l'iodure est oxydé et lié aux résidus de tyrosine de la TG. Cette réaction (et celle du couplage des iodotyrosines pour former la T_3 et la T_4) est catalysée par la thyroperoxydase (TPO). La TPO requiert du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pour fonctionner. L' H_2O_2 est généré dans la thyroïde par deux enzymes, les oxydases thyroïdiennes THOX1 (DUOX1) et THOX2 (DUOX2), situées sur la face apicale de la membrane cellulaire (qui jouxte la substance colloïde).

La TSH est le principal déclencheur de la production et de la sécrétion de HT. Les récepteurs de la TSH sont les récepteurs couplés aux protéines G, qui sont liés à la production d'AMP cyclique (ou AMPc). L'AMPc stimule un certain nombre de voies ainsi que la différenciation du tissu thyroïdien. La TSH et son récepteur ne sont toutefois pas requis pour le développement initial de la thyroïde, et n'apparaissent que le 16e jour embryonnaire chez le rongeur. L'association de deux facteurs de transcription spécifiques des

cellules folliculaires est nécessaire au développement des cellules folliculaires embryonnaires : *Nkx2-1*, un facteur de transcription à homéodomaine (les premières études parlaient de facteur de transcription thyroïdien-1, *TTF-1* ou *Titf1*), et le gène *Paired-box 8* (*Pax8* ; De Felice et Di Lauro, 2011). Deux autres facteurs de transcription sont coexprimés avec le *Nkx2-1* et Pax8 ; *Hhex* et *Foxe1*. La perte de *Nkx2-1* ou de *Pax8* compromet la différenciation et la survie des cellules folliculaires pendant l'organogenèse. Tous les facteurs sont exprimés dans d'autres tissus, mais leur coexpression détermine la différenciation thyroïdienne. Une démonstration élégante et innovante de l'importance du rôle que jouent deux de ces facteurs (*Nkx2-1* et *Pax8*) dans la détermination de la lignée thyroïdienne a eu recours à l'ingénierie génétique pour stimuler l'expression simultanée et transitoire de leurs ARNm dans les cellules souches embryonnaires (Antonica *et al*., 2012). La surexpression de *Nkx2-1* et *Pax8* a induit l'expression de Foxe1, puis des marqueurs fonctionnels de la différenciation thyroïdienne, y compris les récepteurs de la TSH, le NIS et la TG. La différenciation complète (en structures folliculaires) a requis la présence de TSH.

Chez l'embryon de souris, *Nkx2-1* est tout d'abord exprimé entre le jour 8,5 et le jour 10 dans les cellules de l'endoderme du pharynx primitif, emplacement de la formation de la thyroïde : les placodes thyroïdiennes. Son expression n'est toutefois pas limitée à cette zone : on détecte son expression dans des régions générant des parties de l'hypophyse et de l'hypothalamus. *Pax8* apparaît également à cette période. On détecte son expression dans ce qui deviendra la thyroïde, les reins et une partie du tissu neural. L'expression de *Pax8* continue dans la thyroïde adulte. Les cellules mutantes privées de *Pax8* ne possèdent presque pas de tissu thyroïdien, et la petite quantité restante est largement composée de cellules C.

La contribution qu'apportent les facteurs maternels au développement thyroïdien du fœtus est difficilement analysé chez les mammifères. On estime que, dans la plupart des circonstances, la TRH et la TSH ne pénètrent pas la barrière placentaire en quantités suffisantes pour affecter la croissance fœtale embryonnaire. Toutefois, en dépit de la forte expression des désiodases désactivantes (D3) dans le placenta, la T_4 et la T_3 atteignent toutes deux l'embryon en développement, car même les enfants nés sans thyroïde ont une concentration en HT pouvant atteindre la moitié des niveaux moyens (Vulsma, Gons et de Vijlder, 1989) ; par ailleurs, la T_3 et la T_4 sont toutes deux détectées dans le liquide amniotique avant le développement de la thyroïde embryonnaire (Calvo *et al*., 2002). De telles constatations soulignent le fait que les tissus fœtaux sont exposés à des niveaux de HT significatifs sur le plan physiologique

bien avant l'activation de la thyroïde fœtale (voir également le chapitre 3 et la section sur les premiers stades du neurodéveloppement). Le placenta joue un autre rôle important : il constitue une provision d'iodure suffisante pour la synthèse des HT une fois la thyroïde fœtale formée. L'iodure est activement transporté à travers le placenta. Des études plus anciennes menées sur des rongeurs montrent que l'administration d'iodure inorganique à des lapins, rats et cochons d'Inde femelles gestantes aboutissait à des concentrations sériques plus importantes chez le fœtus que chez la mère. Les chercheurs sont parvenus à inhiber le mouvement de l'iodure à travers le placenta à l'aide de thiocyanate, ce qui indique l'existence d'un mécanisme de transport (Logothetopoulos et Scott, 1956). Depuis lors, on a constaté que ce mécanisme de transport était dépendant du NIS, et qu'il pouvait être inhibé par le perchlorate et le nitrate en plus du thiocyanate (Blount *et al.*, 2009) chez les modèles humains et animaux. Étant donné les niveaux élevés de nitrate et de perchlorate présents dans l'eau potable, certaines études se sont intéressées à leurs effets sur le transport et l'accumulation de l'iodure dans le compartiment fœtal pendant la grossesse. Dans l'étude citée (Blount *et al.*, 2009), les auteurs ont constaté, en dépit des fortes concentrations de différents inhibiteurs de la thyroïde dans l'urine maternelle, une accumulation d'iodure dans le compartiment fœtal (mesuré dans le liquide amniotique pendant la césarienne). À l'inverse, ils ont constaté que les concentrations de perchlorate étaient plus basses dans le fœtus que dans le liquide maternel. Les évaluations ont été récoltées auprès d'une petite cohorte de 150 femmes originaires d'une population du New Jersey ne souffrant d'aucune carence en iode – cette absence de carence étant probablement due à un apport prénatal en vitamines. Ces facteurs – la petite taille de la cohorte et les compléments d'iode – permettent certainement d'expliquer pourquoi les chercheurs n'ont détecté aucune association entre les inhibiteurs thyroïdiens et les paramètres physiques des nouveau-nés ; toutefois, aucune évaluation du neurodéveloppement n'a été réalisée par la suite.

Le développement insuffisant de la thyroïde fœtale aboutit à une concentration de HT beaucoup moins importante à la naissance – un état appelé hypothyroïdie congénitale (HC). La plupart des cas de HC sont dus à des problèmes de développement de la thyroïde, mais certains d'entre eux sont le résultat de mécanismes de synthèse des hormones défaillants. Moins de 2 % des cas de HC peuvent être attribués à des mutations de gènes impliqués dans la morphogenèse de la thyroïde, et on estime que pas plus de 15 % des cas sont dus à des mutations de gènes affectant le développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. Comme nous l'évoquons dans les chapitres 2 et 7, de nombreux auteurs considèrent que la proportion restante

(qui est beaucoup plus conséquente) des cas ne pouvant être directement liés à des causes génétiques pourrait être due à des facteurs environnementaux modulant les gènes impliqués dans le développement thyroïdien. Ainsi, aux États-Unis, l'incidence de la HC a augmenté de 138 % entre 1978 et 2005, et de plus de 70 % en quinze ans, de 1987 à 2002 (Harris et Pass, 2007).

Le développement de l'hypothalamus et des cellules thyréotropes de l'hypophyse

Le développement de l'hypophyse et de l'hypothalamus sont étroitement liés, ce qui reflète la coordination intrinsèque de leurs fonctions tout au long de la vie (voir figure 4.2). Toutefois, en dépit de nombreux travaux de recherche (qui ont pour la plupart exploité des modèles de souris mutantes ; voir, pour revue, Andersen et Rosenfeld, 2001), les détails de leur détermination embryonnaire complexe n'ont pas été pleinement mis au jour. L'antéhypophyse contient six principaux types de cellules qui produisent et sécrètent différentes hormones trophiques en réaction aux signaux hypothalamiques. Les cellules thyréotropes produisent de la TSH (en réponse à la TRH), les cellules somatotropes produisent de l'hormone de croissance, ou somatotropine (ST), et les cellules lactotropes produisent de la prolactine. Le quatrième groupe important de cellules hypophysaires est celui des gonadotropes, impliquées dans la reproduction, qui produisent l'hormone folliculo-stimulante (HFS) ou l'hormone lutéinisante (LH). Enfin, deux types de cellules hypophysaires expriment la pro-opiomélanocortine (POMC), qui est modifiée pour produire principalement de l'adrénocorticotrophine (ACTH) dans les corticotropes et l'hormone mélanotrope alpha (α-MSH) dans les cellules mélanotropes.

L'antéhypophyse se développe depuis une excroissance d'un groupe de cellules ectodermiques (poche de Rathke) dans la cavité buccale, en dessous de la région du cerveau moyen (diencéphale), qui engendre l'hypothalamus. Chez l'humain, ce processus survient vers la quatrième semaine de grossesse, tandis que la différenciation cellulaire se met en place au cours des trois ou quatre semaines suivantes ; les cellules thyréotropes sont détectées vers la huitième semaine de gestation. La morphogenèse hypophysaire est déterminée par l'expression successive d'une série de facteurs de transcription (Andersen et Rosenfeld, 2001). Pour la détermination thyréotropique et l'expression de la TSH, les plus importants d'entre eux demeurent Pit-1, Prophet of Pit-1 (Prop-1) et le facteur embryonnaire thyréotrope (FET).

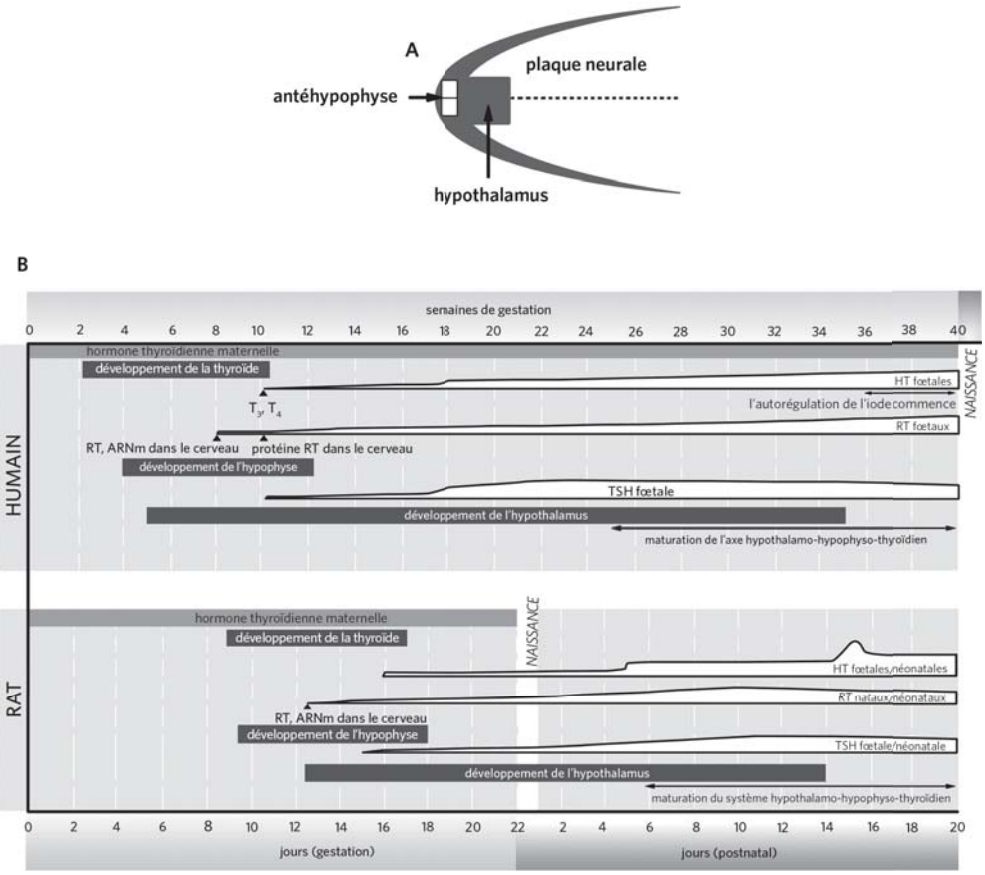


Figure 4.2. Le développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. A) L'hypothalamus et l'hypophyse sont intimement liés, à la fois en termes de développement et de fonctionnement (voir texte pour plus de détails). B) Schémas parallèles des étapes du développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien chez l'humain et le rongeur. Chez l'humain et le rongeur, la formation de la thyroïde est vite suivie par celle de l'hypophyse, après quoi les contrôles hypothalamiques commencent leur maturation. La période de maturation de l'axe couvre la période intra-utérine chez l'humain et le rongeur (principalement basée sur les modèles de rat, mais qui correspond pour l'essentiel à celle de la souris). Chez les rongeurs, cette période dure de la moitié de la gestation jusqu'au sevrage (20-21^{e} jour postnatal). On peut souligner que pendant le premier tiers de la grossesse (soit avant la formation de la thyroïde embryonnaire), chez le rongeur comme chez l'homme, l'embryon est entièrement dépendant de l'apport en hormones thyroïdiennes maternelles. (Schéma B adapté à partir de Howdeshell, 2002.)

L'expression du FET coïncide avec l'expression de la sous-unité β de la TSH, suivie par l'expression de Pit-1. L'expression continue de Pit-1 est nécessaire à la survie des cellules thyréotropiques et à l'entretien de l'expression de la TSH. Pit-1 est également requis pour la différenciation des cellules somatotropes et lactotropes, respectivement.

Comme nous l'évoquions plus haut, le développement hypothalamique est intimement lié à celui de l'hypophyse ; la juxtaposition de leurs zones présomptives suggère que des signaux mutuellement inductifs sont nécessaires à leur développement et à leur différenciation. Chez l'humain, l'hypothalamus dérive depuis le diencéphale vers la cinquième ou sixième semaine de grossesse. Deux principaux systèmes neuroendocriniens sont organisés au sein de ce qui va devenir le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus en développement : les neurones magnocellulaires (qui produisent l'ocytocine et la vasopressine, et dont les axones forment l'hypophyse postérieure) et les neurones parvocellulaires (qui comprennent les neurones produisant la TRH, dont les axones projettent vers l'éminence médiane, et qui stimulent la production de TSH).

Toute perturbation du développement de l'hypophyse affectant les thyréotropes producteurs de TSH peut être un facteur causal dans la HC. Toutefois, contrairement à l'augmentation de l'incidence de la HC (potentiellement due dans certains cas à une carence en iode maternel ; Harris et Pass, 2007), aucune preuve épidémiologique ne permet d'affirmer que l'environnement peut influencer le développement hypophysaire.

De la même manière, il existe trop peu d'informations et de travaux sur le développement hypothalamique et le réseau neuronal complexe qui contrôle le métabolisme et l'alimentation – notamment les populations de neurones qui régissent la production de HT : les neurones thyréotropes. Un certain nombre d'énigmes demeurent. Ainsi, pendant le développement de la souris, les taux sériques de T_3 et de T_4 augmentent graduellement au cours des deux premières semaines postnatales (Hadj-Sahraoui, Seugnet, Ghorbel et Demeneix, 2000), puis baissent peu à peu pour atteindre les taux adultes vers la période de sevrage, à la fin de la troisième semaine. Le mode de régulation de la transcription de *Trh* (et de *Tsh*) pendant cette période, avant la maturation du système de rétrocontrôle négatif, demeure inconnu. Certains auteurs se sont penchés sur la question en ayant recours à des outils pharmacologiques (Taylor, Gyves et Burgunder, 1990) ou à des cultures de neurones embryonnaires (Carreon-Rodriguez, Charli et Perez-Martinez, 2009), mais il existe très peu de données disponibles sur l'ontologie du rétrocontrôle. Théoriquement parlant, la hausse des taux de T_3 et de T_4 devrait inhiber la production des

HT et rééquilibrer la production de T_3 et de T_4, mais le rétrocontrôle n'est pas mis en place avant le sevrage, où les bornes de consigne sont établies. Étant donné l'importance de ces bornes de consigne pour l'homéostasie future des HT (et de l'organisme dans son ensemble), il est important de prendre en considération les mécanismes moléculaires qui sous-tendent leur contrôle, pour mieux comprendre par quelles voies la perturbation endocrinienne pourrait agir sur leurs processus, pendant le développement comme à l'âge adulte.

Une seule étude – issue de notre laboratoire – s'est intéressée à l'impact des produits chimiques sur l'hypothalamus en développement chez la souris nouveau-née (Decherf et Demeneix, 2011 ; Decherf, Seugnet, Fini, Clerget-Froidevaux, Demeneix, 2010). Nous avons examiné les effets de deux polluants associés à l'accumulation des graisses périphériques. Ces deux produits chimiques – un retardateur de flamme, le tétrabromobisphénol A (TBBA), et un agent de peinture antisalissure marine (tributylétain, TBT) – sont considérés comme de potentiels obésogènes. On a constaté qu'ils modifiaient tous deux les bornes de consigne de gènes métaboliques dans les neurones thyréotropes. Leurs actions sont abordées dans la section sur le neurone thyréotrope.

La thyroïde mature

La synthèse *de novo* des iodothyronines T_3 et T_4 résulte du couplage de deux iodotyrosines, un processus limité à la thyroïde chez la plupart des vertébrés. Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 2, sans iode (ou sans iodure, I^-, sa forme ionisée), aucune synthèse des HT n'est possible ; de ce fait, plusieurs mécanismes hautement complexes et efficaces permettant l'absorption, la concentration et l'organification de l'iode dans la thyroïde ont évolué. La thyroïde est composée de follicules, qui contiennent le colloïde ; ils représentent la sous-unité fonctionnelle du tissu thyroïde. Un follicule est composé d'une seule couche de cellules épithéliales (voir figure 4.3A) ; ce sont ces cellules folliculaires spécialisées (les thyréocytes) qui sécrètent le colloïde (où est stockée la thyroglobuline, ou TG). La hauteur de la couche de cellules folliculaires et la densité du colloïde changent en fonction de l'activité thyroïdienne. Les histologistes expérimentés peuvent s'en servir pour déterminer l'état général de la fonction thyroïdienne. Un réseau de capillaires très dense irrigue chaque follicule individuellement afin d'assurer un apport sanguin adéquat. La prise de l'iodure depuis la circulation sanguine est une étape limitante dans la biosynthèse de l'iodotyrosine. Cette vascularisation dense a sans doute évolué pour assurer une prise maximale de l'iodure : en effet, la thyroïde compte parmi les

tissus disposant de la vascularisation la plus dense. L'iodure, ou I^-, est concentré dans les thyréocytes par un système de transport actif qui fonctionne contre le gradient électrochimique, la concentration en I^- dans la thyroïde étant 20 à 40 fois plus élevée que celle du plasma sanguin (Dohan *et al.*, 2003). Un certain nombre d'études physiologiques réalisées dans les années 1960 et 1970 (voir analyse de Dohan *et al.*, 2003) ont permis aux chercheurs de comprendre qu'une enzyme était responsable de ce processus actif. Le transporteur en tant que tel, NIS, a été identifié à la fin des années 1980 (Vilijn et Carrasco, 1989) et cloné en 1996 (Dai, Levy et Carrasco, 1996). L'emplacement de la glycoprotéine NIS sur la membrane baso-latérale du follicule fait qu'elle est intimement liée aux capillaires ; elle assure donc la première étape (cruciale) de l'alimentation en I^- de la thyroïde (influx de I^-). L'étape suivante est la translocation de I^- à travers la membrane apicale dans le lumen (ou espace) folliculaire (efflux de I^-). Un certain nombre de chercheurs ont essayé d'identifier le facteur responsable de l'efflux de I^-. Deux candidats ont été suggérés : la pendrine et le transporteur apical d'iodure, ou AIP – mais aucune preuve concluante n'a démontré qu'ils étaient responsables de l'efflux physiologique de I^-. L'organification de l'iodure a lieu à l'interface du colloïde sur la membrane apicale des thyréocytes, et elle est réalisée par une autre enzyme spécialisée, la thyroperoxydase (TPO). La TPO catalyse l'iodation des résidus de tyrosine au sein de la chaîne polypeptidique de la thyroglobuline, produisant la monoiodotyrosine (MIT) et la di-iodotyrosine (DIT) (figure 4.3C). La TG est une grosse (660 kDa) glycoprotéine dimérique ; elle est produite par les cellules folliculaires et secrétée dans le lumen, où elle sert de matrice pour la synthèse des HT par la TPO. La TPO (outre son rôle d'oxydation de I^-, qui permet son incorporation dans l'iodotyrosine) est également responsable du couplage des résidus de iodotyrosine (MIT ou DIT) qui s'ensuit sur la matrice de la TG pour former la T_3 et la T_4. En plus de la TG et de I^-, la TPO requiert le cofacteur peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), sans lequel elle n'a aucune activité biologique. La production d'H_2O_2 est donc certainement une étape limitante pour la synthèse des HT (Song *et al.*, 2007). La production d'H_2O_2 est assurée par deux oxydoréductases dépendant du DADPH et spécifique de la thyroïde (communément appelés THOX1 et THOX2 – ou DUOX1 et DUOX2 selon la nomenclature officielle). Les cellules des follicules thyroïdiens expriment d'importants niveaux de la sélénoenzyme glutathion peroxydase, GPx. On estime que la production thyroïdienne de H_2O_2 pourrait provoquer d'importants dommages *via* les radicaux libres s'il n'était pas réduit en H_2O par la GPx et d'autres enzymes protectrices, telles que les superoxydes dismutases. La GPx est – au même titre que les désiodases – une cible sensible à la pollution au

mercure. En effet, le mercure interagit intensément avec le sélénium (voir chapitre 2, section « Sélénium et mercure », et chapitre 5, section « Mercure »).

La TG iodée est stockée de manière extracellulaire dans le compartiment colloïdal, mais suite à la stimulation par la TSH et à la production consécutive d'AMPc, la TG est transportée par endocytose depuis le colloïde jusqu'à l'intérieur des thyréocytes, où elle est dégradée par les enzymes ; elle libère alors des HT sécrétées dans le sang (Dunn et Dunn, 2001). La TSH stimule également l'expression du NIS, de la TG, de la TPO et de son propre récepteur (TSH-R) *via* la production de l'AMPc. Récemment, un processus lié au recyclage de l'iodure intrathyroïdienne a été décrit au niveau moléculaire. L'iodotyrosine déhalogénase (DEHAL) modère la désiodation de la MIT et de la DIT, deux iodotyrosines libérées dès la protéolyse lysosomale de la TG mature. En réalité, en dépit du fait qu'il y a plus de MIT et de DIT que de T_3 et de T_4 dans le colloïde, seules des quantités minimes de MIT et de DIT sont libérées dans le sang. Pour cette raison, la récupération de I^- dans ces iodotyrosines pendant la dégradation de la TG fournit un important moyen physiologique de sauvegarde et de recyclage de l'iodure intracellulaire.

De ce fait, un certain nombre de processus enzymatiques spécialisés sont impliqués dans la voie de biosynthèse des HT permettant une absorption et une organification efficace de l'iodure, ce qui garantit la biosynthèse des HT. Les personnes porteuses de mutations de gènes codant différentes enzymes impliquées dans la biosynthèse des HT (NIS, TPO, DUOX2, DEHAL ou encore TSHR) souffrent de différentes formes d'hypothyroïdie et de goitre.

Un certain nombre de produits chimiques affectent différents aspects de la physiologie de la thyroïde. Parmi les principales substances étudiées, on peut citer le perchlorate et le nitrate (qui inhibe le NIS et – par extension – la prise d'iodure), ou les médicaments à base de thiocarbamide utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie, tels que le carbimazole (CBZ), le méthimazole (MMI) ou le propylthiouracile, qui inhibent la TPO. Il est donc logique de penser qu'outre ces produits chimiques bien caractérisés (et abondamment utilisés), d'autres molécules pourraient bien provoquer des dysfonctionnements de la glande thyroïde. Outre la synthèse enzymatique complexe des HT, deux autres facteurs rendent la thyroïde particulièrement vulnérable à la perturbation chimique. Le premier est un système vasculaire particulièrement riche, déjà mentionné, et extrêmement sensible à la stimulation de la TSH. Cette riche irrigation, qui augmente pour répondre à une carence en iode (Gerard, Poncin, Audinot, Denef et Colin, 2009), signifie que les thyréocytes sont relativement plus exposés aux perturbateurs endocriniens que les autres tissus dans le sang. Le second facteur aggravant

est la production (spécifique de la thyroïde, et à long terme) du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et ses sous-produits, les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), une situation qui, là encore, est exacerbée par les apports fluctuants en iode (Poncin *et al.*, 2008). Cette activité endogène des peroxydases rend la thyroïde particulièrement vulnérable à l'action des agents de bas poids moléculaire, qui peuvent être des substrats pour l'oxydation et l'activation par catalyse du H_2O_2 (Köhrle, 2008).

Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre 1, le brome peut inhiber l'absorption d'iode par la thyroïde (Pavelka, 2004), et ce particulièrement dans les situations de carence en iode. Étant donné que le brome est encore présent dans l'environnement de certains pays (*via* le plomb dans l'essence) et que sa présence se renforce sous la forme de multiples retardateurs de flamme bromés (RFB), le potentiel de perturbation des HT – et les effets consécutifs sur le neurodéveloppement – de cet élément s'amplifient continuellement.

Autre fait inquiétant, que bien des personnes ignorent : dans de nombreux pays, l'industrie de la boulangerie-pâtisserie ajoute du brome au pain en lieu et place de l'iode. Aux États-Unis, le brome est utilisé en tant qu'additif pour levure, et peut être ajouté à la farine à raison de 24 mg/kg, jusqu'à 36 mg/kg dans les produits de boulangerie et de 75 mg/kg dans l'orge maltée (Anderson, 2009). Les problèmes de santé publique générés par la réduction consécutive de l'utilisation du sel iodé et par l'utilisation accrue d'additifs bromés dans les produits de l'industrie alimentaire doivent être réexaminés dans le contexte de l'utilisation amplifiée des RFB. L'urgence de ce problème apparaît encore plus clairement à la lumière des récentes données sur les populations souffrant de carences en iode, et sur les effets d'une carence (même légère) sur le neurodéveloppement de l'enfant (Bath, Steer, Golding, Emmett, Rayman, 2013).

Le thyréotrope mature et la production de thyréostimuline

Les cellules productrices de thyréostimuline (TSH) de l'hypophyse humaine ne représentent qu'entre 1 et 5 % du nombre total de cellules, mais elles sont toutes regroupées dans une région antérieure distincte de la glande. Ces cellules synthétisent les sous-unités α– et β–, qui composent la TSH. Certaines cellules contenant de la TSH contiennent également de petites

quantités de somatotropine, signe des origines communes des somatotropes et des thyréotropes. Ce développement commun peut permettre une transdifférenciation des somatotropes en thyréotropes ; des progressions de ce type ont été observées chez des malades souffrant d'une hypothyroïdie prolongée. Le nombre des thyréotropes ne diffère pas selon les sexes, mais on constate une légère augmentation au cours du vieillissement (chez l'humain). Cette augmentation pourrait refléter le fait que l'incidence de l'hypothyroïdie latente est plus élevée parmi une population vieillissante – un problème soulevant plusieurs difficultés tant au niveau du diagnostic qu'à celui du traitement.

La production et la sécrétion de la TSH – tout comme celle de la TRH – est particulièrement sensible au rétrocontrôle de la T_3 ; de fortes concentrations de T_3 inhibent la transcription. Cette répression transcriptionnelle diffère de celle du gène *Trh*, qui dépend fortement du TRβ, dans la mesure où TRα et TRβ sont tous deux impliqués dans la répression de *Tsh* par la T_3 (Gauthier *et al.*, 1999).

Du point de vue de la perturbation endocrinienne de la fonction thyréotrope hypophysaire et de l'extrême sensibilité de la régulation de la TSH par les niveaux de T_3, il s'ensuit que toute modification de la disponibilité de la T_4 ou de la T_3 pourrait avoir des répercussions très importantes sur la production de TSH. En outre, étant donné que de nombreuses sélénoprotéines sont exprimées dans l'hypophyse (Köhrle, Jakob, Contempré et Dumont, 2005), la contamination au mercure peut potentiellement interférer avec la fonction thyréotrope, comme tout polluant affectant l'action des RXR, les partenaires hétérodimériques des RT, qui sont essentiels au rétrocontrôle négatif de la T_3 sur la production de TSH.

Le neurone TRH, un régulateur central de l'équilibre énergétique et de l'homéostasie thyroïdienne, et un lien vers l'hypothèse obésogène

En remontant depuis l'hypophyse vers l'hypothalamus, on ne trouve les neurones TRH qui contrôlent les thyréotropes de l'hypophyse producteurs de TSH que dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, des deux côtés du troisième ventricule cérébral (voir figure 4.4). Les neurones TRH régissent la production des HT (et, par extension, le rythme du métabolisme et du développement), mais ils jouent également un rôle d'importance dans

la détermination de l'appétit et de l'activité alimentaire. Résumons les choses de manière succincte : l'homéostasie métabolique et la production de TRH sont régies par un certain nombre de facteurs impliqués dans l'intégration des informations relatives à l'équilibre énergétique (autrement dit, les réserves et les dépenses en énergie). Le neurone TRH reçoit des informations provenant de la circulation et d'un réseau d'afférents neuronaux dense. Les principaux réseaux périphériques sont la T_4 (qui est convertie en T_3 par les cellules couvrant le troisième ventricule) et la leptine (produite par le tissu adipeux).

La T_3 exerce un rétrocontrôle négatif sur la transcription et la traduction de *Trh*. L'effet de la T_3 se manifeste au niveau transcriptionnel *via* son interaction avec TRβ1 ou TRβ2 (Guissouma *et al.*, 2002 ; Guissouma, Ghorbel, Seugnet, Ouatas et Demeneix, 1998 ; Lezoualc'h *et al.*, 1992). Le TRβ2 et le TRβ1 induisent tous deux la répression (dépendante de la T_3) de la transcription du gène *Trh*. Le TRα1 et le TRα2 sont certes exprimés dans le neurone TRH, mais ils n'occupent pas de rôle prédominant dans le rétrocontrôle négatif qu'exerce la T_3 sur la transcription de *Trh*. Il est toutefois bon de souligner que le neurone TRH n'exprime pas la désiodase désactivante, D2, qui convertit la T_4 en T_3. La T_3 (qui détermine la régulation de la production de *Trh via* le TRβ2) est générée dans les tanycytes voisins qui, eux, expriment la D2. Les tanycytes sont des cellules spécialisées qui entourent le troisième ventricule. Ils entrent en contact avec le liquide céphalo-rachidien et la vascularisation du cerveau. La T_3 produite dans les tanycytes atteint le neurone TRH *via* les transporteurs membranaires (OATP14 et MCT8 ; voir chapitre 3). Dans le reste du cerveau, le rôle principal de la D2 est d'assurer la production locale de la T_3 (à partir de la T_4), étant donné que la T_4 pénètre le cerveau plus rapidement que la T_3. Une baisse dans la concentration de T_4 accroît l'activité de la D2, notamment dans les zones les plus sensibles à la T_3 telles que le cortex cérébelleux et l'hippocampe, ce qui garantit une production suffisante de T_3 pendant les crises d'hypothyroïdie (Hollenberg, 2008). Toutefois, dans les tanycytes hypothalamiques, l'expression de la D2 n'est pas régulée à la hausse par une faible concentration de T_4 (contrairement à la D2 d'autres régions cérébrales ; Broedel *et al.*, 2003). Cette absence de régulation dans l'hypothalamus est bien évidemment cruciale : elle permet de garantir que les neurones hypothalamiques intègrent correctement les informations reflétant directement l'activité périphérique de la thyroïde et qu'ils réagissent en conséquence. Si les tanycytes stimulaient la production de D2 en réaction à la faible concentration de T_4, les neurones du NPV ne seraient pas « informés » des modifications dans les taux sériques de HT.

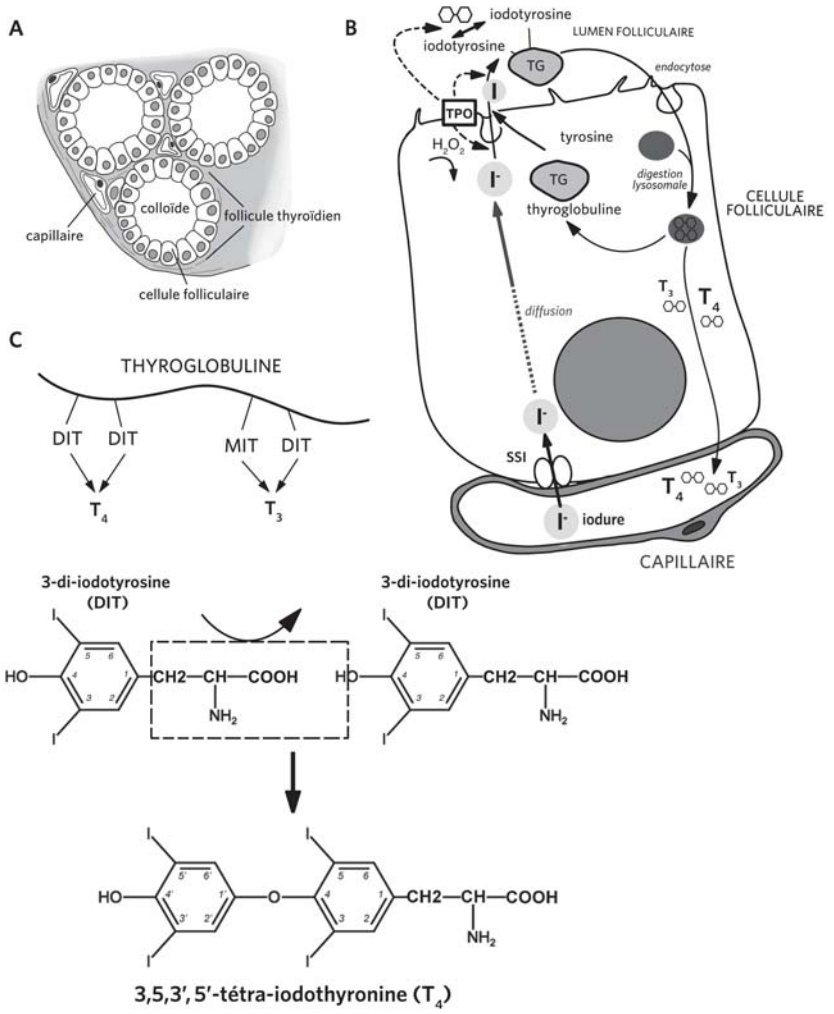


Figure 4.3. Schéma de la structure et de la fonction de la thyroïde. A) Structure de la thyroïde. B) Représentation schématique de la synthèse des hormones thyroïdiennes dans la thyroïde. La cellule folliculaire thyroïdienne, ou thyréocyte, exprime le transporteur sodium/iodure (Na^+/I^-) (NIS) sur la membrane baso-latérale qui transporte l'iodure non organique (I^-). À la suite de l'efflux de I^- dans le colloïde, la thyroperoxydase (TPO) assure l'organification des résidus de tyrosine de la thyroglobuline ; les hormones thyroïdiennes sont alors produites, puis stockées dans le colloïde. C) La dimérisation de la thyroglobuline puis l'iodation des résidus de tyrosine par la TPO sont suivies par la condensation et la dégradation, qui aboutissent à la production de T_4 (ou de T_3). Lorsqu'elle est soumise à la stimulation de la thyréostimuline, la thyroïde synthétise et sécrète des hormones thyroïdiennes ; principalement de la T_4, mais aussi (dans une moindre mesure) de la T_3.

Il existe un autre signal périphérique de grande importance métabolique (outre la T_3), pour lequel les neurones TRH reçoivent des entrées directes et indirectes : la leptine (figure 4.4). La leptine est produite par des adipocytes ; son taux sérique reflète directement la quantité de tissus adipeux. L'entrée directe se fait *via* l'expression des récepteurs de la leptine sur le neurone TRH en lui-même ; toutefois, on estime que la contribution apportée par ces récepteurs à la régulation de la leptine est moins importante que la voie indirecte (Fekete et Lechan, 2007). L'entrée indirecte se fait *via* les récepteurs de la leptine qui sont exprimés sur les corps cellulaires des neurones qui se projettent sur les neurones TRH depuis le noyau arqué (NA).

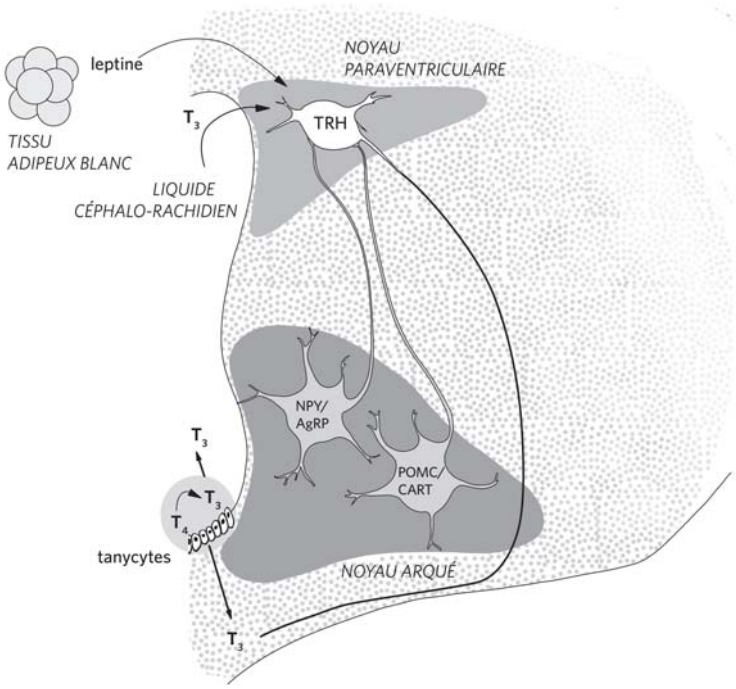


Figure 4.4. Schéma simplifié du neurone de l'hormone thyréotrope (TRH) en tant qu'intégrateur d'informations relatives à l'équilibre énergétique. Les deux entrées principales provenant de la circulation sont la T_4 (convertie en T_3 dans les tanycytes) et la leptine (produite dans le tissu adipeux blanc). On estime que la leptine agit *via* des mécanismes directs et indirects. Les principaux afférents neuronaux sont générés dans le noyau arqué (NA). Ils comprennent deux classes de neurones : ceux qui expriment la pro-opiomélanocortine (POMC) et le peptide CART, d'une part ; de l'autre, ceux qui expriment le neuropeptide y (NPY) et la protéine Agouti (AgRP). Ces sorties neuronales affectent l'appétit et les habitudes alimentaires.

L'exposition au froid fait également partie des facteurs de stress physiologique augmentant la production de *Trh* et l'activité de l'axe thyroïdien. Dans ce cas de figure, le signal stimulateur qui modifie les bornes de consigne provient des entrées ascendantes des neurones adrénergiques du tronc cérébral. L'adrénaline libérée par les terminaux de ces neurones stimule la production d'AMPc intracellulaire. Puis ce signal phosphoryle le facteur de transcription de la CREB qui se lie au promoteur du *Trh* au niveau d'un élément de réponse à la CREB (CRE) proche du site de l'élément de réponse du récepteur des HT (ERT), au niveau duquel se lie la TRβ (Decherf *et al.*, 2010b).

Étant donné le rôle important des neurones TRH en tant que capteurs métaboliques (Hollenberg, 2008), il n'est guère étonnant de constater que les perturbateurs endocriniens (PE) qui interfèrent avec la signalisation des HT dans les différentes régions du corps pourraient également avoir des effets néfastes sur l'homéostasie énergétique et sur le poids. Ces produits chimiques pourraient être impliqués dans l'épidémiologie de l'obésité actuelle : on les appelle les « obésogènes » (Grün et Blumberg, 2006). Lorsqu'il a été créé, ce terme désignait un groupe de PE connus pour leur action sur la production de tissu adipeux (graisse). De ce fait, la plupart des travaux réalisés au cours des dix dernières années ont souligné l'activité des obésogènes dans la périphérie, à l'extérieur du cerveau. On a toutefois récemment étendu le concept aux substances susceptibles de modifier l'équilibre énergétique au niveau central, hypothalamique (Decherf et Demeneix, 2011 ; Grün, 2010), notamment en agissant sur la production de TRH, directement ou indirectement (Decherf *et al.*, 2010a). Comme nous l'expliquions plus haut, la production et la sécrétion de la TRH sont les mécanismes fondamentaux du contrôle central : outre la production de T_3, ils participent à la régulation de l'apport alimentaire. Pour présenter les choses de manière succincte, le concept d'obésogène part du principe que l'épidémie d'obésité – et ses pathologies liées, notamment les troubles du métabolisme tels que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les maladies cardio-vasculaires – pourrait être aggravée par plusieurs contaminants environnementaux.

Le concept d'obésogène est apparu au début des années 2000, et il a fait l'objet d'une revue en 2009 (Grün et Blumberg, 2009). L'hypothèse de base est que la corrélation observée entre l'incidence croissante de l'obésité et celle de la production de substances chimiques industrielles n'est pas une coïncidence, et qu'il existe un potentiel lien de causalité entre elles. Comme nous l'avons mentionné, le terme « obésogène » a d'abord fait référence aux polluants environnementaux affectant le lien le plus direct

avec l'obésité (autrement dit, l'accumulation de graisse). Les chercheurs ont donc tenté de mettre au jour l'existence de liens entre les polluants susceptibles d'affecter divers aspects de la fonction du tissu adipeux, et ce particulièrement lors du développement (Janesick et Blumberg, 2011 ; Newbold, Padilla-Banks, Snyder et Jefferson, 2007). En tant que facteurs de transcription inductibles par un ligand, les récepteurs nucléaires ont toujours été en première ligne des cibles potentielles. On a mis l'accent sur les substances qui interfèrent avec – ou imitent – la signalisation des œstrogènes ou des RO, mais étant donné le rôle central de PPARγ dans la détermination du tissu adipeux, l'accent a également été mis sur les substances chimiques pouvant interagir avec les voies de signalisation. Il convient de souligner que les deux voies de signalisation sont aussi des voies privilégiées de communication croisée avec la signalisation des HT, en périphérie comme dans le cerveau. On peut trouver des exemples d'interactions avec les récepteurs des œstrogènes (RO) et les RT au niveau de la physiologie intégrée : ainsi, la concentration en HT module le comportement reproducteur chez les rongeurs et les oiseaux (Morgan, Dellovade et Pfaff, 2000). On peut également en trouver à l'autre extrémité, au niveau de la régulation de la transcription des gènes individuels (Pfaff *et al.*, 2000 ; Vasudevan, Ogawa et Pfaff, 2002). Les mêmes arguments valent pour les interactions avec PPARγ et les RT : les interférences entre ces voies de signalisation modulent les processus physiologiques qui affectent les aiguillages métaboliques présents aussi bien en périphérie (Mishra, Zhu, Ge et Cheng, 2010) que dans l'hypothalamus (Kouidhi *et al.*, 2010). Dans le cas de PPARγ et des RT, les interactions ne sont pas uniquement observées au niveau des gènes et des processus physiologiques qui sont corégulés : on en trouve également au niveau des partenaires moléculaires. Tous les RT et les PPAR font des isotypes RXR leurs partenaires hétérodimériques dans la régulation génétique, et chacun d'entre eux peut partager des complexes coactivateurs ou comodulateurs. En outre, PPARγ et certains isotypes RXR peuvent devenir la cible des mêmes PE (comme le trybulétain [Le Maire *et al.*, 2009] ; voir également chapitre 5, section « D'autres exemples de perturbateurs endocriniens »). De ce fait, de plus en plus de données montrent que les obésogènes peuvent affecter de multiples voies de signalisation des récepteurs nucléaires, y compris celles qui dépendent des RT.

La régulation périphérique de la distribution et de l'activité des hormones thyroïdiennes

Au fil de l'évolution, un certain nombre de processus ont été soumis à une sélection permettant de s'assurer que les concentrations de l'hormone précurseur (T_4) et de l'hormone biologiquement active (T_3) soient maintenues dans des limites étroites. Ces systèmes de régulation comprennent des rhéostats de rétrocontrôle positif et négatif déterminant la production et la sécrétion d'hormones, au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse (processus décrit plus haut, voir figure 4.1) ; la régulation de l'absorption et de l'organification de l'iode (requise pour former la T_4 et la T_3) ; la production des protéines distributrices dans le sérum, qui se lient aux hormones, garantissant une distribution égale à travers le corps ; les désiodases qui activent et dégradent la T_4 et la T_3 en tissus cibles ; les protéines de transport exprimées sur la membrane plasmique qui permettent l'entrée (et la sortie) de la T_4 et de la T_3 (voir chapitre 3), et les enzymes hépatiques qui permettent le métabolisme et la sécrétion des excédents d'hormones (voir figure 4.5). Chacun de ces systèmes est soumis à des ajustements effectués par différents paramètres physiologiques ; les HT en font souvent partie.

Les sélénoenzymes, désiodases activantes et désactivantes, jouent plusieurs rôles centraux dans le maintien de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes au niveau local et dans l'ensemble de l'organisme. Nous avons évoqué leurs rôles, et leur propension à être perturbées par la contamination au mercure, dans le chapitre 2 (section « Les désiodases et le sélénium »). Les protéines membranaires de transport, dont MCT8 et OATP14, ont été présentées dans le chapitre 3, où nous avons évoqué les rôles qu'elles jouent dans le développement cérébral. Nous nous intéresserons ici aux principales protéines distributrices de HT dans le sang, puis aux enzymes hépatiques qui effectuent la conjugaison des HT et facilitent leur excrétion dans la bile.

Trois protéines distributrices transportent les HT dans le sang : la transthyrétine (TTR), la globuline liant la thyroxine (TBG) et l'albumine. Il convient de souligner un premier point au sujet de ces protéines, principalement dans le but d'éviter toute confusion : elles ont d'abord été baptisées « protéines de transport des HT », ou « protéines de liaison [des

hormones] thyroïdiennes » (Richardson, 2007). Elles ont été rebaptisées pour deux raisons principales. Il s'agissait tout d'abord de leur trouver un nom plus directement lié à leur fonction première, qui est d'assurer une distribution uniforme des HT dans l'ensemble du corps ; le terme « distributeur » est donc plus approprié. Il s'agissait également de faire la distinction entre ces protéines sériques et les transporteurs membranaires (MCT8, par exemple) découverts au début des années 2000. On pourrait ajouter à ces arguments le besoin de les distinguer d'une autre classe de protéines de liaison des hormones thyroïdiennes, les protéines de liaison cytosoliques (Osty, Rappaport, Samuel et Lennon, 1988 ; Yamauchi, Nakajima, Hayashi, Horiuchi et Tata, 1999). Les fonctions de ces protéines intracellulaires n'ont pas encore suscité beaucoup d'intérêt. Toutefois, un certain nombre d'observations soulignent leur importance physiologique et, potentiellement, leur perturbation par les PE. Ces informations comprennent des données relatives à leur affinité de liaison de la T_3 (entre autres iodothyronines), qui s'inscrit dans une fourchette physiologique (de l'ordre de 10^{-8} M) et des données relatives à leurs niveaux d'expression, qui – tout comme leur capacité maximale de liaison – varient en fonction de l'état, du développement et du tissu thyroïdiens (Osty *et al.*, 1988).

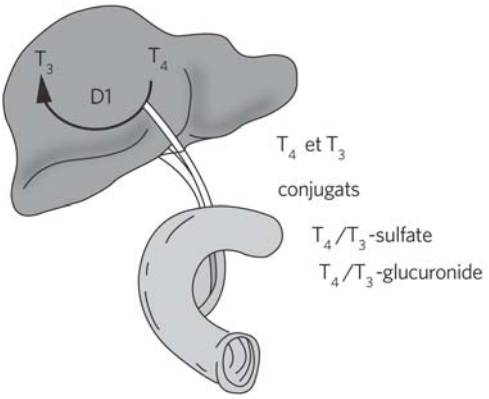


Figure 4.5. Le foie est l'un des principaux sites du métabolisme des hormones thyroïdiennes. Il est également le site principal de l'expression de la désiodase 1, qui fonctionne comme une désiodase activante contribuant à la T_3 sérique. Le foie est également le site des dernières étapes du métabolisme de la T_3 *via* la conjugaison (sulfatation et glucuronidation) et la sécrétion biliaire.

Dans le sang humain, 99,97 et 99,7 % de la T_4 et de la T_3 (respectivement) sont liés à l'une des trois protéines distributrices : la TTR, la TBG ou l'albumine (Mendel, 1989). Chacune d'entre elles est synthétisée par le foie, mais la TTR est également synthétisée dans le plexus choroïde (la barrière du liquide céphalo-rachidien [LCR]), où elle joue un rôle dans le transfert de la T_4 vers le cerveau. Comme l'ont montré les élégantes démonstrations expérimentales de Mendel il y a plus de trente ans (Mendel, 1989) (figure 4.6), le principal rôle physiologique des protéines distributrices est de maintenir une réserve circulante de T_4 dans les fluides physiologiques tels que le sang ou le LCR, permettant par là même une distribution uniforme des HT à travers le corps.

Chacune des protéines distributrices a des affinités différentes pour la T_4 et la T_3. La TBG possède les plus fortes affinités pour celles-ci ; les affinités de la TTR sont intermédiaires, et celles de l'albumine sont les moins importantes. Chez les mammifères, chacune de ces protéines distributrices possède une plus grande affinité pour la T_4 que pour la T_3. Pour la T_4, elle est de l'ordre de $1{,}0 \times 10^{10}$ M^{-1} pour la TBG, de $7{,}0 \times 10^{7}$ M^{-1} pour la TTR et de $7{,}0 \times 10^{5}$ M^{-1} pour l'albumine. Les oiseaux, les reptiles, les amphibiens et les téléostéens ne possèdent pas de TBG ; au sein de ces groupes, la TTR jouit d'une plus grande affinité pour la T_3 que pour la T_4.

Chez tous les vertébrés, les quantités relatives de protéines distributrices peuvent être assez distinctes. Toutefois, l'importance physiologique de leurs contributions relatives à l'homéostasie des HT dépend des taux de dissociation des HT dans les protéines et des temps de transit des capillaires (Richardson, 2007). En prenant ces facteurs en compte, on constate que, chez l'humain, la TTR est le premier acteur du transport direct des HT dans les tissus, tandis que la TBG fonctionne plus comme une réserve.

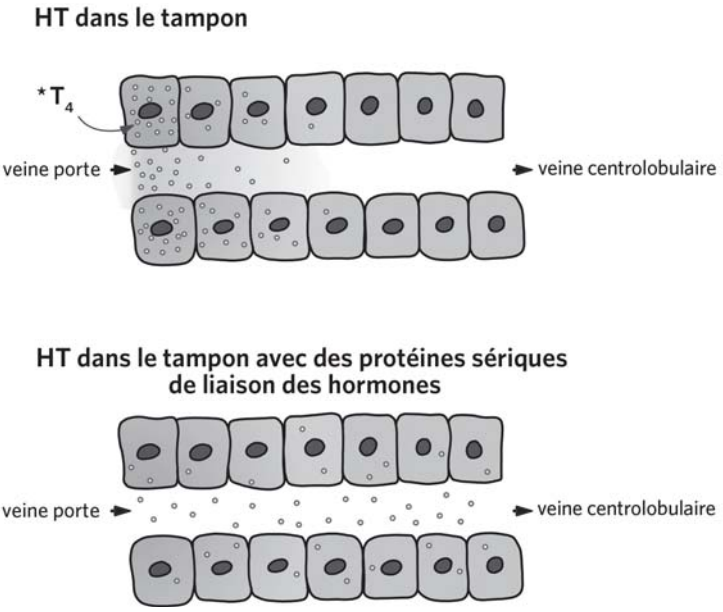


Figure 4.6. Représentation schématique de l'importance des protéines distributrices pour la répartition uniforme des hormones thyroïdiennes (HT). Comme l'ont démontré les expériences rapportées par Mendel *et al.* (1987) (partie supérieure), lorsque le foie du rat est perfusé avec de la $*T_4$ radioactive dans une solution tampon, la majeure partie de la $*T_4$ se répartit dans les premières cellules qu'elle atteint ; (partie inférieure) lorsque le foie est perfusé avec de la $*T_4$ radioactive dans une solution tampon à laquelle on a ajouté un mélange de protéines de transport (voir texte), la $*T_4$ est distribuée de manière uniforme à travers le lobule hépatique et dans le perfusat. Cette démonstration souligne le rôle que jouent les protéines distributrices dans le maintien d'une réserve circulante de HT dans les liquides physiologiques tels que le sang ou le liquide céphalo-rachidien, et donc dans la distribution uniforme des HT à travers l'organisme. $*[^{125}I]T_4$ radioactive. (Adapté à partir de Schreiber, 2002.)

Outre sa synthèse dans le foie et le plexus choroïde, la TTR est également produite dans le placenta (Mortimer *et al.*, 2012 ; Richardson, 2009), où elle prend part au transport mère-fœtus des HT. De ce fait, l'interférence de xénobiotiques avec la TTR placentaire pourrait avoir d'importantes répercussions sur l'apport materno-fœtal de HT, mais également de rétinol/protéines liant le rétinol, et donc d'AR. La TTR placentaire peut aussi être impliquée dans le transfert de xénobiotiques vers le compartiment fœtal (Mortimer *et al.*, 2012).

Malheureusement, de nombreux métabolites hydroxylés de polluants organiques persistants témoignent d'une forte affinité de liaison pour la TTR, affinité qui peut même être plus grande que celle du ligand endogène T_4 (Hamers *et al.*, 2006 ; Lans *et al.*, 1993 : Meerts *et al.*, 2002). Cela se traduit par une inhibition de la liaison entre la T_4 et la TTR, par une perturbation du complexe TTR-protéine de liaison du rétinol (RBP), et donc par un accroissement de la concentration des HT dans le plasma ainsi que par une baisse de la concentration de rétinol. À première vue, l'augmentation de la concentration sérique des HT pourrait sembler moins inquiétante qu'une baisse ou une carence – mais outre l'accroissement de l'absorption cellulaire et le renforcement de l'action intracellulaire (qui peut être néfaste pendant le développement, quand les créneaux de disponibilité des HT sont bien déterminés, comme pendant la maturité, ou elle peut provoquer une hyperthyroïdie locale), l'accroissement du taux sérique des HT libres active le métabolisme des HT dans le foie et les reins, et stimule l'excrétion des HT par les voies biliaire, fécale et urinaire. C'est pourquoi la présence de (et tout particulièrement l'exposition prolongée aux) produits chimiques perturbant les HT (et il en existe des dizaines), qui déplacent l'hormone en l'éloignant de la TTR, ne fait pas que perturber la signalisation périphérique et centrale de la T_3 : elle amplifie également l'élimination des HT, et peut potentiellement contribuer à un bilan iodé négatif (Köhrle, 2008 ; van der Heide, Kasteljin et Schroder-van der Elst, 2003). La charge xénobiotique peut également affaiblir le transfert (dépendant de la TTR) des HT à travers la barrière hémato-encéphalique ou le placenta, mais stimule de manière réciproque celui des autres substances (Köhrle, 2008 ; Meerts *et al.*, 2002 ; Morse, Wehler, Wesseling, Koeman et Brouwer, 1996 ; Schreiber, Southwell et Richardson, 1995).

Abordons maintenant les enzymes hépatiques qui métabolisent les HT. La désiodation est le principal processus de métabolisation pour les iodothyronines, et la D1 hépatique en est l'un des principaux contributeurs (en compagnie de la D1 et de la D3 exprimées dans la plupart des tissus) ; l'expression du D1 est cependant limitée dans le cerveau. Le métabolisme des HT dispose toutefois de plusieurs autres voies, notamment pour la sulfatation et la glucuronidation (dans le foie). Ces deux systèmes enzymatiques facilitent l'excrétion biliaire, fécale et urinaire *via* une production accrue de dérivés hydrophiles des HT. Une autre modification aboutit à la production de dérivées actives du point de vue métabolique : la décarboxylation de la chaîne latérale alanine des HT. Cette réaction produit des iodothyronamines, 3-iodothyronamine (T_3AM) et 4-iodothyronamine

(T_4AM). Quelques articles consacrés aux effets physiologiques d'iodothyronamines de ce type ont été publiés entre 1950 et les années 1980, mais ce n'est que récemment (soit depuis 2004) que des expériences plus rigoureuses ont montré qu'ils pouvaient s'avérer potentiellement intéressants. Ces effets pourraient ainsi ralentir l'ensemble du métabolisme : réduction de la température corporelle, ralentissement du rythme cardiaque et baisse du quotient respiratoire (voir analyse de Piehl, Hoefig, Scanlan et Köhrle, 2011). Ce domaine de recherche étant relativement nouveau, on ne sait que peu de chose de leur potentielle dérégulation par les PE.

Nous en savons plus en revanche quant aux effets des xénobiotiques sur le métabolisme hépatique des HT. Toutefois, une grande partie des informations disponibles proviennent d'études menées sur des rongeurs ; on ignore souvent leur degré de pertinence quant à la physiologie humaine. Le métabolisme hépatique par glucuronidation de la T_4 est stimulé par diverses familles médicamenteuses, telles que les barbituriques, les antiépileptiques et les fibrates, ainsi que par les polychlorobiphényles et leurs dérivés (Hood, Allen, Liu, Liu et Klaassen, 2003 ; Morse *et al.*, 1996 ; Visser *et al.*, 1993).

Les iodothyronines qui contiennent deux atomes d'iode sur chaque noyau phénolique (il s'agit donc principalement de la T_4) sont généralement conjugués à l'acide glucuronique, tandis que ceux qui ne disposent que d'un atome d'iode par noyau phénolique (la T_3 et la rT_3, ou encore la T_2 et la T_1) sont généralement sulfatés. La glucuronidation est la première étape du recyclage entéro-hépatique des HT (principalement de la T_4) *via* le foie et la bile, où elles peuvent être excrétées dans les excréments ou réabsorbées dans le côlon.

Ce qu'il faut retenir

- L'évolution a élaboré plusieurs systèmes de contrôle pour régir la signalisation et la disponibilité des HT, depuis la production de TRH dans l'hypothalamus, à l'hypophyse, puis jusqu'à la thyroïde elle-même. Peu d'études ont cherché à comprendre comment les bornes de consigne centrales hypothalamiques sont établies pendant le développement, et il existe encore moins d'études analysant la manière dont elles pourraient être modifiées par une exposition intra-utérine ou périnatale aux PE. Ces domaines doivent à l'évidence faire l'objet de plus de travaux de recherche.
- Les régulateurs périphériques comprennent les distributeurs et les transporteurs qui assurent la distribution des hormones vers les tissus cibles, là où les désiodases et les enzymes métaboliques déterminent la concentration précise d'hormone active (T_3) disponible dans les tissus. Les PE peuvent affecter le fonctionnement de chacun de ces systèmes, souvent en induisant des effets prononcés sur la concentration de HT dans le sang et le cerveau. Il faudra conduire plus de

travaux pour comprendre comment les produits chimiques modifient leur activité, influençant par là même l'homéostasie des HT, notamment dans les cas d'une exposition précoce ou prolongée – qui pourraient respectivement altérer les bornes de consigne hypothalamiques et outrepasser les mécanismes d'adaptation homéostatiques.

• De nombreux PE délogent les HT de la protéine distributrice, TTR. La TTR placentaire joue un rôle crucial dans le transfert des HT (et des AR) vers le fœtus. De nombreux produits chimiques modifient ce processus, mais certains d'entre eux peuvent également être transportés au sein du compartiment fœtal par ce même mécanisme.

En conclusion, tout produit chimique qui interfère avec un processus nécessaire au maintien de la concentration de HT dans des limites étroites (y compris le rétrocontrôle central, la synthèse, la distribution à travers le corps, l'activation et même la dégradation des hormones) sera potentiellement capable de déséquilibrer le système, de manière aiguë ou sur le long terme. Une telle interférence environnementale pourrait moduler les réseaux génétiques et les réactions physiologiques régulées par les HT, pendant le développement comme chez l'adulte.

CHAPITRE 5

La pollution chimique et les hormones thyroïdiennes

Schématiquement parlant, la structure des hormones thyroïdiennes (HT), T_4 et T_3, peut être comparée à une paire de lunettes (voir figure 3.1). Cette similarité est due au fait que les iodothyronines sont composées de deux noyaux phénoliques. Certaines formes de HT possèdent des associations d'un ou deux atomes d'iode sur chaque noyau. Les chimistes ont toujours considéré les noyaux phénoliques comme des bases de synthèse extrêmement polyvalentes, notamment avec les halogènes (outre l'iode) tels que le chlore, le brome, le fluor. De ce fait, l'environnement est désormais fortement pollué par d'innombrables produits chimiques dont la structure ressemble à celle des HT. On peut citer plusieurs exemples, parmi lesquels les retardateurs de flamme bromés, les polychlorobiphényles et les tensioactifs fluorés. Ces produits chimiques peuvent interférer avec l'homéostasie des HT en déplaçant les HT de leurs partenaires physiologiques, ce qui revient à bloquer, saper, voire amplifier leur action sur les gènes cibles. L'inhibition et l'activation sont tous deux problématiques, car pendant le développement, la disponibilité des HT est réglée afin d'agir pendant des intervalles, et dans des concentrations très précises. La compétition chimique avec les HT peut avoir lieu au niveau des protéines distributrices et transporteuses, mais aussi avec les enzymes qui métabolisent les hormones. Peu de produits chimiques agissent directement au niveau des récepteurs des HT, et ce principalement en raison de la sélectivité élevée des poches de liaison du ligand des récepteurs thyroïdiens (RT). Toutefois, étant donné la nature complexe de la synthèse des HT et les nombreux mécanismes impliqués

dans la prise et l'organification de l'iode, de nombreux produits chimiques sans aucune homologie avec la structure des HT peuvent interférer avec la production de HT au niveau de la thyroïde. De plus, étant donné le nombre de processus du développement cérébral qui sont influencés par les HT, une modulation de la disponibilité en HT peut exacerber les effets des produits chimiques affectant d'autres voies et mécanismes. La synthèse des HT et la structure précise de la T_4 et de la T_3 sont toutes deux conservées parmi tous les vertébrés. De ce fait, les effets de la perturbation de la signalisation des HT dépassent la santé humaine, et ont des répercussions à long terme sur la biodiversité et l'écologie.

Le contexte

Avant toute chose, un mot d'avertissement et d'excuses : la présentation qui va suivre n'est pas exhaustive et ne peut aborder l'ensemble des classes de produits chimiques possédant des propriétés perturbatrices des HT établies, ni l'ensemble de celles suspectées de les posséder. L'accent a été mis sur les catégories de substances chimiques dont les effets perturbateurs ont été prouvés, ou sur celles qui s'avèrent être les plus néfastes (en raison d'importants volumes de production et/ou d'effets prononcés).

D'un point de vue conceptuel, il est possible de structurer une discussion portant sur la perturbation chimique de la signalisation des HT de deux manières. La première serait d'examiner les différents niveaux physiologiques impliqués dans la synthèse, le contrôle, l'action et le métabolisme des HT, tels que nous les avons décrits dans le chapitre précédent, puis de passer en revue les éléments démontrant l'implication des différents produits chimiques mis en cause dans la perturbation de ces processus. La seconde serait de prendre en compte les produits chimiques pertinents sur le plan environnemental, et de décrire l'étendue des connaissances actuelles quant à leurs effets sur l'homéostasie des HT et, lorsque cette information est connue, leur mode d'action et leur impact. Toutefois, si certains produits chimiques modulent les concentrations de HT circulantes, nous ne possédons, pour l'heure, aucune information quant aux mécanismes sous-tendant leurs effets. De ce fait, étant donné nos lacunes quant aux modes d'action, nous avons privilégié cette seconde approche : les catégories de produits chimiques les plus intéressantes.

Avant de plonger dans ce mélange moléculaire, il convient de souligner qu'au-delà des substances chimiques prises individuellement (qui modulent

la signalisation des HT à différents niveaux) décrites dans ces lignes, il existe un second ordre de préoccupation : les effets potentiels de composés qui n'affectent pas en eux-mêmes la signalisation des HT. Il s'agit des effets additifs ou synergiques que peut avoir la diminution de la disponibilité des HT (qui peut être provoquée par une carence en iode) et de l'action d'un produit chimique ne modulant pas par lui-même la concentration des HT. Cette théorie veut que l'association d'une carence nutritionnelle (iode) et d'une exposition à un produit chimique (que ce produit affecte directement la signalisation des HT ou non) ait un plus grand impact sur le développement cérébral que chacun de ces deux facteurs pris individuellement. On pourrait prendre comme exemple certains pesticides, qui n'ont apparemment aucun effet direct sur la production ou la signalisation des HT, mais dont les effets sur, par exemple, la synaptogenèse ou sur la fonction synaptique seraient aggravés dans un environnement hypothyroïdien ou dans un contexte où d'autres produits chimiques moduleraient l'action des HT. Et – comme cela est bien établi dans de nombreux cas de figure – plus les effets sont précoces, plus les conséquences sont graves (Barouki, Gluckman, Grandjean, Hanson et Heindel, 2012).

La liste des produits chimiques affectant au moins un niveau de signalisation des HT est longue et comporte plusieurs centaines de suspects faisant l'objet d'enquêtes. Un certain nombre d'analyses ont souligné l'étendue du problème (Brucker-Davis, 1998 ; Howdeshell, 2002 ; Zoeller, 2007) et la propension des perturbateurs des HT à interférer avec le développement cérébral (Colborn, 2004 ; Porterfield, 1994). La plupart des substances peuvent être classées par catégorie d'utilisation (retardateurs de flamme, filtres UV, etc.) ou en familles chimiques (composés perfluorés notamment). Nombre de ces produits chimiques sont des noyaux biphényles substitués par des halogènes. Les halogènes sont un groupe d'éléments non métalliques, qui comprend l'iode, le brome, le fluor et le chlore. Les chimistes ont régulièrement exploité la haute réactivité des halogènes, et de nombreux perturbateurs des HT sont des molécules organiques comportant des substituts halogénés. Parmi eux se trouvent les retardateurs de flamme bromés et les polychlorobiphényles (PCB). C'est avec ce dernier groupe – l'un des plus étudiés et des plus omniprésents dans l'environnement – que nous allons commencer. Nous procéderons de la même manière pour chaque catégorie : nous commencerons par une description de sa structure, puis nous décrirons son accumulation dans l'environnement ; enfin, nous étudierons ses effets sur la signalisation des HT.

Les dioxines et les polychlorobiphényles

Les polychlorobiphényles

Les polychlorobiphényles (PCB) sont un grand groupe de produits chimiques d'origine industrielle, qui s'avèrent particulièrement persistants. Ils sont composés de deux noyaux phénoliques, comme les HT – mais en lieu et place d'atomes d'iode sur chaque noyau, ils possèdent différents nombres d'atomes d'un autre halogène, le chlore (voir figure 5.1). La structure des PCB est très proche de celles des dioxines (voir prochaine sous-section) – qui sont produites pendant le traitement des déchets (notamment au cours de l'incinération). Ces deux grandes catégories de produits chimiques, qui couvrent plus de 400 molécules basées sur le biphényle, sont souvent regroupées et étudiées en groupe sous le terme générique « substance de type dioxine » (ou DLC, pour *dioxine-like chemicals*). Nous distinguons les PCB des produits chimiques conçus et produits par l'industrie chimique des dioxines, qui constituent pour la plupart des déchets. Une grande partie de ces substances (les dioxines, notamment) se lient directement à un facteur de transcription, le récepteur des hydrocarbures aromatiques (ou AhR, pour *aryl hydrocarbon receptor* ; Barouki, Aggerbeck, Aggerbeck et Coumoul, 2012). L'AhR est un membre de la famille des facteurs de transcription hélice-boucle-hélice à domaine PAS (HLH-PAS) ; son mécanisme d'action ressemble à celui des récepteurs nucléaires, bien qu'il n'y ait aucune homologie structurelle entre ces deux familles ; le terme « récepteur nucléaire » est parfois utilisé à tort pour évoquer l'AhR.

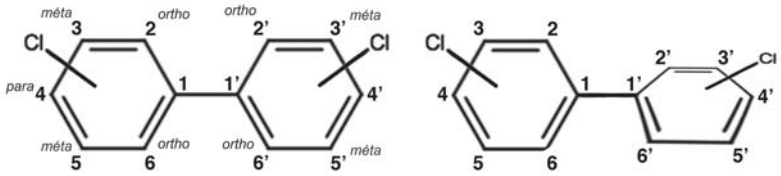


Figure 5.1. Structure générale d'un PCB planaire (à gauche) et non planaire (à droite).

La production des PCB a commencé pendant les années 1930, avec l'accélération de la production et la diversification de l'équipement électronique. Leur grande stabilité chimique et leur résistance à la chaleur

élevée ont conduit à leur utilisation à grande échelle dans de nombreux composants : liquides diélectriques (liquides de refroidissement ou lubrifiants), condensateurs et transformateurs, mais aussi en tant que solvants pour encre, plastifiants ou retardateurs de flamme. C'est précisément leur résistance à la chaleur et leur grande stabilité chimique qui font d'eux des polluants particulièrement persistants dans l'environnement. Leur concentration dans l'atmosphère commence à peine à baisser lentement, en dépit des interdictions de production prononcées il y a plus de trente ou quarante ans. Cette persistance rappelle les problèmes provoqués par l'accumulation du pesticide DDT et de son principal métabolite, le DDE. Depuis, étant donné les quantités de PCB encore présentes sous différentes formes (stocks et matériaux manufacturés), il sera difficile d'obtenir des réductions en deçà d'un certain niveau (Diamond, Melymuk, Csiszar et Robson, 2010). Chez l'humain, les demi-vies varient en fonction des PCB étudiés, de l'âge et de l'état physiologique (allaitement ou quantité de tissu adipeux, les PCB étant lipophiles), en plus d'autres facteurs (tels que le tabagisme). Selon le PCB analysé, la durée des demi-vies des PCB présents dans le corps humain est variable : entre quelques mois et plus de quinze ans (Milbrath *et al.*, 2009).

Les PCB existent sous plusieurs formes ou configurations chimiques (congénères, voir figure 5.1). Deux catégories principales peuvent être distinguées : les PCB planaires ou non planaires, en fonction de l'orientation de chaque noyau phénolique par rapport à l'autre. Il existe 209 congénères de PCB répertoriés (McFarland et Clarke, 1989). Les PCB étaient généralement commercialisés sous la forme de mélanges complexes de congénères coplanaires et non planaires : les Aroclors, auxquels on ajoutait différents chiffres et appellations commerciales (Aroclor 1254, etc.). Dans les années 1970, l'Europe et les États-Unis ont interdit la production de nouveaux PCB. La production a toutefois continué dans le reste du monde jusqu'en 1993. La convention de Stockholm, qui vise (avec le soutien des Nations unies) à protéger la santé humaine des polluants organiques persistants (POP)[1], les a classés parmi les groupes de produits chimiques particulièrement persistants dans l'environnement, et devant être éliminés. Selon cet organisme, environ 1,7 million de tonnes de PCB ont été produits entre 1929 et 1989, et une grande partie de cette production est encore dans l'environnement, sous la forme de stocks

1. On trouve de plus amples renseignements sur les mesures de la convention de Stockholm visant les PCB à cette adresse : http://chm.pops.int/Implementation/PCBs/Overview/tabid/273/.

devant être éliminés ou d'équipements électriques encore utilisés. Breivik *et al.* ont publié une analyse détaillée de la production au fil des années. Leur estimation de la production totale des PCB est du même ordre de grandeur que celle de la convention des Nations unies sur les POP : une production mondiale de 1,3 million de tonnes entre 1930 et 1993, dont près de la moitié (48 %) a été produite par Monsanto sur le territoire des États-Unis.

La convention de Stockholm s'est fixé un objectif : la gestion et l'élimination écologiques des PCB d'ici 2028. Elle a été ratifiée par 159 États membres ; toutefois, en 2010, seuls 35 d'entre eux avaient fait état de leurs progrès réalisés en la matière (Diamond *et al.*, 2010). Le Canada en fait partie : le gouvernement a voté des lois favorisant cet objectif, et a mis en place un calendrier de réduction des stocks. Toutefois, en dépit de l'interdiction, les PCB sont encore présents dans les chaînes alimentaires terrestres et aquatiques ; pire, leur concentration est aujourd'hui stable, malgré le déclin assez rapide enregistré pendant la première décennie qui a suivi le passage des lois interdisant leur production. Il est impossible de passer en revue toutes les données portant sur la concentration des PCB et sur leur contamination par zone géographique. Une chose est sûre : en dépit de l'interdiction qui les a frappés dans de nombreux pays à la fin du XX^{e} siècle, les stocks de PCB sont encore massifs, et la contamination de l'air, de l'eau et des aliments affectent les populations du monde entier.

L'un des exemples les plus emblématiques demeure la contamination des ours polaires dans l'Arctique. En plus du changement climatique et de la fonte des glaces, les ours polaires pâtissent de leur position proéminente dans la chaîne alimentaire des prédateurs ; les contaminants (et notamment les POP) s'accumulent dans leur organisme. En 2002, on a constaté que la concentration en congénères de PCB était 4 fois plus importante chez les ours polaires (3,3 mg par gramme de graisse) que chez les phoques annelés (0,7 mg/g), qui font partie de leurs proies (Kucklick *et al.*, 2002). La forte concentration des POP parmi la faune de l'Arctique surprend de nombreux non-spécialistes, notamment en raison du fait que leur habitat naturel est très éloigné des sites industriels – mais les chiffres soulignent le niveau de pollution aux PCB extrêmement élevé de l'eau et de l'air. Non seulement les PCB peuvent diffuser *via* la chaîne alimentaire et l'eau, mais ils le peuvent également *via* l'atmosphère ; ils disposent donc de moyens de transport leur permettant d'atteindre les régions les plus reculées du globe (von Waldow, Macleod, Scheringer et Hungerbühler,

2010). D'ailleurs, la capacité de transport à longues distances est l'un des quatre critères utilisés par la convention de Stockholm pour déterminer si une substance doit ou non être inscrite sur la liste des produits devant faire l'objet d'une régulation internationale. À l'évidence, les PCB satisfont à ce critère.

Deux exemples urbains de la distribution atmosphérique sont détaillés dans des études consacrées aux stocks de PCB et à leur distribution atmosphérique à Toronto (Diamond *et al.*, 2010), ainsi qu'à Chicago et Cleveland (Persoon, Peters, Kumar et Hornbuckle, 2010). Diamond et ses collègues fournissent des données historiques relatives à la législation, à la production, à l'importation et à l'utilisation des PCB au Canada. On estime que Toronto abrite entre 300 et 800 tonnes de PCB (hors décharges et usines de traitement des déchets), pour une population de 2,5 millions d'habitants. Les auteurs se sont demandé si les politiques actuelles pourraient réduire les émissions quotidiennes et la concentration dans l'air de cinq congénères de PCB (qui est comprise, selon leurs estimations, entre 35 et 350 mg par personne et par an pour un seul de ces congénères). Les plus forts niveaux d'exposition ont été enregistrés dans des zones d'activité économique intense, abritant par exemple des gratte-ciel utilisant beaucoup d'électricité. Ils soulignent, non sans une certaine dose d'ironie, que les plus fortes concentrations s'observent dans le quartier d'affaires de la ville, qui dispose en principe des plus grands moyens financiers permettant de se débarrasser des polluants. À Chicago et à Cleveland (Persoon *et al.*, 2010), la somme des 151 congénères de PCB présents dans l'air (Aroclor 1242 et 1254) ont été quantifiés *via* un échantillonnage passif. Les valeurs des deux villes ont été comparées le même mois (août 2008), et les chercheurs ont constaté qu'elles étaient comprises dans la même fourchette, mais que la concentration était sensiblement plus haute à Cleveland (1,73 ± 1,16 $ng \cdot m^{-3}$) qu'à Chicago (1,13 ± 0,58 $ng \cdot m^{-3}$). À Toronto, les auteurs ont découvert des « points chauds », qui sont selon eux la conséquence de sources d'émission hautement localisées. Ils soulignent également que ces sources d'émission contribuent à la contamination des poissons des Grands Lacs (Hanrahan *et al.*, 1999 ; Humphrey *et al.*, 2000).

De nombreuses études épidémiologiques[1], environnementales et expérimentales établissent un lien entre la présence des PCB et des effets néfastes

1. Nous évoquons ici les données épidémiologiques sur les associations entre produit chimique ou groupe de produits chimiques et fonction thyroïdienne. Les données épidémiologiques relatives à l'exposition aux mélanges (et au fait qu'ils soient associés à un retard du développement neurologique) seront abordées dans les chapitres 6 et 7.

sur la fonction et l'action thyroïdiennes. Commençons par les données épidémiologiques chez l'humain. Un certain nombre de rapports montrent que la concentration en PCB est associée à une modification de la fonction thyroïdienne (Langer *et al.*, 2005 ; 2007), à une réduction des taux sériques de HT, et/ou à une augmentation des concentrations de TSH (Hagmar, 2003 ; Langer *et al.*, 2003). Toutefois, si un certain nombre de rapports mettent en évidence des corrélations semblables, d'autres ne mettent au jour aucune association ; il est donc difficile de tirer des conclusions à partir de ces études dans leur ensemble (Hagmar, 2003). Un certain nombre de raisons (approches expérimentales, PCB mesurés, taille et sélection des cohortes) participent de cette hétérogénéité ; nous les évoquerons plus tard. Nous nous intéressons ici à la pollution environnementale, ainsi qu'au potentiel de neurodéveloppement et au comportement des enfants ; c'est pourquoi l'accent est mis sur les études épidémiologiques qui incluent les femmes enceintes, les nouveau-nés et les enfants. Il faut toutefois souligner que les études épidémiologiques ont montré une corrélation négative entre la concentration en PCB et celle de la T_4 chez l'adulte, avec une corrélation particulièrement prononcée chez les femmes (Turyk, Anderson et Persky, 2007). Cette dernière information est également la plus troublante, car les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer une maladie thyroïdienne auto-immune (une femme sur huit développant un trouble thyroïdien au cours de sa vie).

Takser et ses collègues ont examiné les corrélations d'un certain nombre de contaminants environnementaux, dont quatorze PCB différents, avec trois mesures de statut thyroïdien – TSH, T_3 totale (TT_3) et T_4 libre (T_4L) – chez des femmes enceintes et dans le sang du cordon ombilical (Takser *et al.*, 2005). Ces auteurs ont constaté l'existence de corrélations négatives entre certains PCB présents chez la mère et son TT_3. Ils n'ont constaté aucune corrélation entre la concentration *totale* de PCB et différents paramètres des HT, soulignant le fait que certains PCB perturbaient plus les HT que d'autres – soulignant aussi que le grand nombre de PCB dotés de plusieurs types d'actions pouvaient dissimuler les effets individuels des contaminants sur la concentration et l'action des HT. Dans cette étude, aucune association significative entre les PCB présents dans le sang du cordon et la concentration en HT n'a été constatée. Toutefois, de nombreuses études ont mis en évidence des associations négatives entre les concentrations de PCB placentaires et la T_4L du cordon (Wang *et al.*, 2005), ou encore entre les PCB du sang du cordon et les valeurs de HT ou de TSH (Chevrier, Eskenazi, Bradman,

Fenster et Barr, 2007 ; Chevrier, Eskenazi, Holland, Bradman et Barr, 2008 ; Herbstman *et al.*, 2008). D'autres auteurs ont constaté des associations positives entre les PCB et la T_4L (Otake *et al.*, 2007), tandis que certains (tels que Takser et ses collègues) ont observé des associations, mais seulement avec certains PCB.

Outre le problème des effets différentiels provoqués par le grand nombre de molécules de PCB et la présence potentielle d'autres contaminants affectant les niveaux de HT, il se peut que le mode d'accouchement représente en lui-même un facteur de confusion (Herbstman *et al.*, 2008). Herbstman et ses collègues ont enquêté sur les associations entre la TT_4 mesurée dans du sang néonatal (goutte prélevée ou cordon) et les niveaux de PCB ou d'un retardateur de flamme, le polybromodiphényléther (PBDE). Ils ont constaté que les PCB étaient associés de manière significative avec une TT_4 et une T_4L plus basse dans le sang du cordon ombilical des enfants nés par accouchement par voie basse. En revanche, aucune association significative n'a été constatée chez les bébés nés par césarienne non élective. Les auteurs ont choisi de comparer les résultats des enfants nés par césarienne non élective ou de manière naturelle, car la césarienne non élective peut représenter un stress *intra-partum* – or on sait que ce dernier influence les niveaux de HT dans le sang du cordon. Ces facteurs (stress *intra-partum* et méthodes d'accouchement), qui sont rarement pris en compte dans les autres études, montrent à quel point de tels paramètres peuvent dissimuler certains effets dans les études associatives. Par ailleurs, la gamme des congénères de PCB et des différentes matrices (tissu placentaire ou sang du cordon ; sérum, plasma ou lait maternel) pourrait bien participer à la variabilité des associations constatées dans les différentes études. Toutefois, comme nous le verrons en évoquant les études animales, une grande partie des données épidémiologiques montre que la charge des PCB maternelles et fœtales réduit les niveaux de HT circulantes.

La plupart des études animales consacrées aux effets des PCB sur le statut thyroïdien ont utilisé des modèles de rongeurs – des rats, principalement ; des souris, parfois. Ces études permettent de déterminer les effets des substances sur les HT en évitant des facteurs de confusion rencontrés dans l'épidémiologie humaine. L'une des premières études consacrées aux effets des PCB sur l'homéostasie thyroïdienne fut celle de Collins *et al.*, en 1977. Ces auteurs ont étudié les effets d'un mélange commercial de PCB : Aroclor 1254, de Monsanto. Ils l'ont mélangé à la nourriture de rats adultes à raison de 50 et 500 parties par million (ppm) (les rats

contrôles ont été nourris avec leur alimentation habituelle et de l'huile de maïs) pendant douze semaines, suivies par trente-cinq semaines de régime de contrôle. Après six semaines, les 500 ppm ont dû être réduits à 250 ppm en raison des effets toxiques et de la perte de poids occasionnés. Les taux sériques de T_4 et l'histologie de la thyroïde ont été étudiés pendant l'administration des PCB et après cette période. Les niveaux de T_4 ont été réduits chez tous les groupes traités aux PCB, et ce jusqu'à douze semaines postadministration ; elle n'est revenue à la normale que trente-cinq semaines après la fin des traitements. On a constaté des effets significatifs à quatre semaines chez les animaux recevant les deux doses de PCB, les valeurs étant réduites d'environ 30 % et 70 % parmi les groupes respectivement les moins et les plus dosés. À douze semaines, la baisse était plus marquée ; dans les deux groupes traités aux PCB, les valeurs représentaient à peu près le quart de celles des groupes contrôle. Les glandes thyroïdes des rats traités aux PCB présentaient par ailleurs des modifications structurelles indiquant une activité accrue. À la fin du traitement, les chercheurs ont constaté que le dosage le plus élevé avait provoqué des lésions ultra-structurelles plus graves, et certaines anomalies étaient encore présentes au bout des trente-cinq semaines post-traitement. En replaçant leurs résultats dans le contexte d'autres données ayant démontré les effets des PCB sur le métabolisme hépatique, les auteurs ont déterminé que l'exposition aux PCB induisait une diminution (variable en fonction du temps et de la dose) de la T_4 circulante résultant d'une action en deux temps : tout d'abord, un renforcement du métabolisme périphérique ; ensuite, une dégradation des HT induisant une stimulation de l'activité sécrétoire de la thyroïde (qui n'était pas parvenue à compenser la baisse des niveaux de HT circulantes).

Depuis ces premières études, de nouveaux travaux ont été consacrés à l'exposition pendant les premiers stades du développement (et tout particulièrement pendant les périodes intra-utérine et postnatale) ; d'autres ont analysé lesquels des PCB présents dans les différents mélanges produisaient les effets les plus néfastes sur l'homéostasie des HT, et ont étudié la façon dont ils affectaient les HT. Ce domaine compte deux groupes phares : celui d'Abraham Brower (Pays-Bas) et celui de Tom Zoeller (Université du Massachusetts). En 1996, l'équipe de Brower a administré différentes doses (5 ou 25 mg/kg) de PCB sous la forme d'Aroclor 1254 à des rates pendant une semaine au milieu de leur gestation : elle a observé une basse du plasma fœtal et de la concentration de T_4 dans le cerveau au 20^{e} jour de gestation (Morse, Wehler, Wesseling, Koeman et Brouwer, 1996).

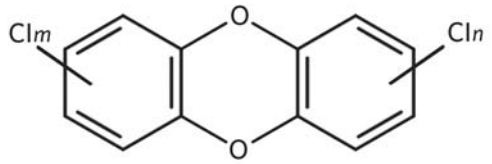
Dans le cervelet des ratons nés des mères ayant reçu la dose maximale, la concentration de T_4 était tombée en dessous du niveau de détection, tandis que ceux nés des mères ayant reçu la dose la plus faible affichaient une concentration diminuée de moitié (par rapport à celle du groupe contrôle).

L'équipe de Zoeller est elle aussi partie de l'Aroclor 1254, avant de sélectionner des congénères au sein de ce mélange. Ils ont montré que l'exposition aux PCB affecte directement l'expression génétique dans les cerveaux fœtaux – un effet qui pourrait être dû à l'hypothyroïdie maternelle (Gauger *et al.*, 2004). Ils ont toutefois montré que certains PCB pouvaient être métabolisés dans le foie, pour y produire des agonistes du récepteur TRβ (Gauger *et al.*, 2007). Dans cette dernière étude, les chercheurs ont confirmé que l'exposition aux PCB réduit fortement la TT_4 circulante chez les rates gestantes – un effet accompagné par une stimulation de l'activité de certaines enzymes hépatiques, parmi lesquelles CYP1A1. En adoptant une approche pharmacologique, ils ont montré que certains PCB n'agissaient pas directement *via* un RT, mais par l'intermédiaire du récepteur de la dioxine classique, l'AhR (voir plus haut). L'AhR activait alors CYP1A1, produisant des métabolites capables d'activer un T_3/ERT-contenant une construction génique dans une lignée cellulaire dérivée de l'hypophyse. Un groupe japonais (Miyazaki, Iwasaki, Takeshita, Tohyama et Koibuchi, 2008) a mis en évidence un lien plus direct entre les effets de certains PCB et la transcription dépendant des RT. En étudiant les effets de TRβ1 sur la transcription depuis une construction contenant des ERT dans différents systèmes de culture cellulaire, ils ont déterminé que certains PCB non semblables à la dioxine (et notamment un PCB hydroxylé) pouvaient interférer avec l'interaction entre le TRβ1 et un ERT – et que cette interférence nécessitait la présence d'un domaine de liaison de l'ADN du RT.

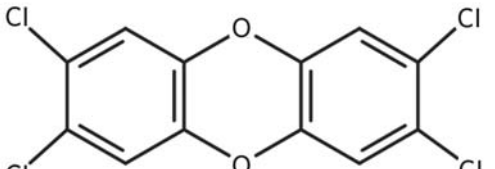
Les dioxines

Les dioxines, comme les PCB, ont une structure proche de celle des HT (voir figure 5.2) ; et comme les PCB, elles constituent une grande famille d'environ 200 composés. Collectivement, ce groupe recouvre deux principaux types de molécules : les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) et leurs cousins, les polychlorodibenzo-furanes (PCDF). La plus étudiée (et la plus toxique) demeure la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (2378-TCDD,

plus communément appelée TCDD), dont la dose létale compte parmi les plus basses jamais enregistrées (DL_{50}, ou dose létale pour 50 % de la population) : 0,6 µg/kg chez des cochons d'Inde (Hites, 2011). La TCDD doit sa triste célébrité à la guerre du Vietnam : elle comptait parmi les contaminants de l'agent orange, un défoliant employé par l'armée américaine (Hites, 2011). De ce fait, la proportion des cancers (Beaulieu et Fessele, 2003) et des maladies thyroïdiennes (Spaulding, 2011) est plus élevée parmi les vétérans américains que dans les populations contrôles. Il faut toutefois souligner que certaines autorités contestent ces données (Young, Giesy, Jones et Newton, 2004). L'Institut de médecine de l'Académie nationale des sciences (États-Unis) publie régulièrement des mises à jour et des rapports de consensus relatifs aux effets sanitaires de l'exposition à l'agent orange[1] ; Hites (2011) explique que les vétérans peuvent désormais déclarer une invalidité (inférieure ou égale à 50 %) relative à certains problèmes de santé lorsque les preuves d'une association avec l'agent orange sont jugées suffisantes. Les effets produits sur la population vietnamienne font, eux aussi, l'objet d'un débat. Certaines associations locales ont intenté un procès aux fabricants américains d'agent orange, sans succès ; elles ont toutefois fait appel de cette décision (rendue en 2005).



dioxines



TCDD

Figure 5.2. La structure générale des dioxines et de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (2378-TCDD). La TCDD est la plus toxique de toutes les dioxines répertoriées.

1. http:// www.iom.edu/Reports/.

Outre les scandales liés à l'agent orange, plusieurs raisons permettent d'expliquer la triste célébrité qu'ont acquise les dioxines auprès du grand public au fil des dernières années. On pense tout d'abord à l'accident de Seveso[1] (Italie, 1976) et à l'empoisonnement qui a défiguré le président ukrainien Viktor Iouchtchenko en 2005 (Sterling et Hanke, 2005) (lui qui était, comme l'ont souligné certains avec une sombre ironie, arrivé au pouvoir au lendemain de la « révolution orange »). Avant ces événements, une série d'accidents impliquant l'alimentation animale ou de l'huile industrielle recyclée ont touché les États-Unis, provoquant la mort de millions de poulets à la fin des années 1950, de plusieurs chevaux en 1971, et l'évacuation d'une ville entière dans le Missouri entre 1972 et 1976 (Hites, 2011 ; Powell, 1984).

Il existe deux sources principales de production de dioxines : la production industrielle de phénols chlorés et la combustion. Dans les années 1980, à la suite de l'incident de Seveso (Bertazzi, Bernucci, Brambilla, Consonni et Pesatori, 1998) et d'un certain nombre d'accidents américains liés à la TCDD, l'opinion publique a régulièrement sollicité les autorités pour obtenir des informations relatives aux niveaux de dioxine. Au final, ces démarches ont fait chuter la production industrielle de phénols chlorés et les concentrations de TCDD dans le sérum et les tissus humains (voir figure 5.3). Hites (2011) explique que la dioxine n'a jamais fait l'objet de réglementations approfondies, mais l'engagement citoyen contre son action et sa toxicité a joué un grand rôle dans la mise en place de régulations encadrant d'autres produits chimiques présents dans l'environnement.

De nombreuses études ont analysé les associations entre l'exposition précoce à la dioxine et les niveaux de HT, mais là encore, les conflits d'intérêts ont pu colorer l'interprétation des données. On regroupe souvent les concentrations de dioxines dans leur totalité (on parle alors généralement de PCDD/PCDF) et les PCB (niveaux et charge chimique) sont calculés sous la forme d'équivalents toxiques (TEQ)[2] ; il est donc difficile d'isoler les effets des différents composés. L'une des études récentes les plus détaillées en termes de gamme de substances étudiées a été réalisée à Taïwan (Wang *et al.*, 2005) ; nous l'avons déjà évoquée dans le cadre des données relatives aux PCB. Ces auteurs ont mesuré les PCDD/PCDF

1. La cohorte de Seveso (Italie) a été exposée à des niveaux élevés de TCDD à la suite d'un accident industriel survenu en 1976. L'usine concernée fabriquait des pesticides et des herbicides. Un nuage de vapeur contenant de la TCDD s'est échappé d'un réacteur produisant du trichlorophénol.
2. Les équivalences toxiques (TEQ) sont calculées pour chaque composé individuel : la concentration présente dans l'échantillon est mise à l'échelle du facteur d'équivalence toxique de la TCDD correspondant à ce composé. Puis toutes les TEQ de tous les composés du mélange sont additionnées.

et certains PCB dans le tissu placentaire, ainsi que la TSH, la T_4L et la T_3L dans le sérum du cordon prélevés chez 118 mères et leurs nouveau-nés. Ils ont, d'une part, analysé les données pour trouver des associations reliant les paramètres des HT à la charge chimique totale, ou, d'autre part, la concentration comparée de PCDD/PCDF et de PCB. Outre l'existence de corrélations négatives entre les niveaux de PCB et la T_4L (déjà mentionnées), leurs analyses multiples ont montré que les niveaux de TSH baissaient en fonction de la concentration en PCDD/PCDF, et que cette diminution était plus prononcée chez les femmes. Ils ont également démontré l'existence de corrélations positives significatives entre les niveaux de PCDD/PCDF et les niveaux de TBG (indiquant un renforcement de la capacité de liaison de la TT_4). Ces effets différentiels des PCB et des dioxines pourraient constituer des facteurs de confusion dans les études qui n'examinent pas les effets individuels des différentes catégories de produits chimiques. Dans une étude de suivi, le même groupe de chercheurs a examiné la croissance et le statut thyroïdien de 92 paires mère-enfant de 2 et 5 ans (Su, Chen, Chen et Wang, 2010). Un certain nombre de différences ont été signalées dans les concentrations liées aux HT chez les petites filles comme chez les petits garçons ; les auteurs en ont conclu que l'exposition aux PCDD/PCDF *in utero* affectait la croissance et les niveaux de HT chez les jeunes enfants.

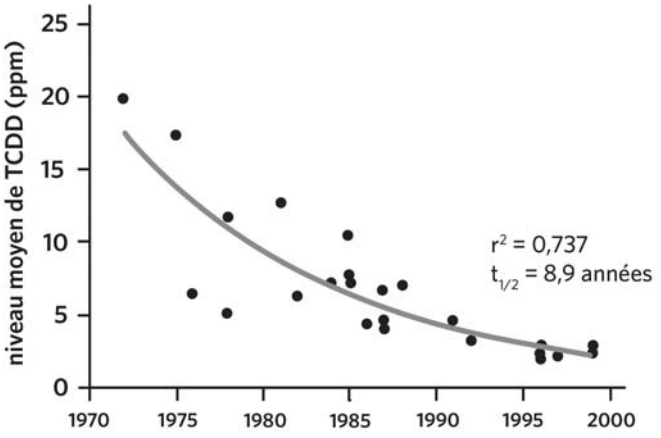


Figure 5.3. Les concentrations de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) dans les échantillons humains ont presque été divisées par 10 en trente ans. Les concentrations de TCDD dans les échantillons de tissu humain et de plasma sont réparties en fonction de la période d'échantillonnage. (Adapté à partir de Hites, 2011.)

Cette étude taïwanaise en complète une autre, réalisée aux Pays-Bas au milieu des années 1990 par Koopman-Esseboom *et al*. (1994). Ces auteurs ont analysé les niveaux de quatre PCB non planaires dans le plasma maternel à la fin de la gestation, ainsi que dix-sept PCDD/PCDF, trois PCB planaires et vingt-trois non planaires dans le lait maternel. Ils ont testé ces valeurs afin de déceler d'éventuelles associations avec les niveaux de T_4, de T_3 et de TSH chez les mères et leurs enfants (à deux semaines et à trois mois). Chez les enfants, les concentrations de contaminants les plus importantes correspondaient à des taux plasmatiques de T_4L et de TT_4 en dessous de la moyenne et aux niveaux de TSH les plus élevés. Des corrélations négatives similaires entre les niveaux de HT circulantes et les équivalences toxiques de TCDD ont été constatées chez une cohorte de nouveau-nés japonais (Nagayama *et al*., 1998).

En dépit de ces rapports provenant de trois pays différents, les auteurs d'un examen des travaux de recherche (réalisé par un cabinet de conseil privé) sont tout de même parvenus à conclure leur résumé en ces termes : « L'absence de corrélation claire entre l'exposition de fond aux dioxines/DLC et différents biomarqueurs de la fonction thyroïdienne pendant le développement ne corrobore pas l'hypothèse selon laquelle l'exposition générale à ces substances chimiques aurait un effet sur la fonction thyroïdienne pendant le développement » (Goodman, Kerper, Boyce, Prueitt et Rhomberg, 2010, p. 79). Les auteurs font l'impasse sur les preuves solides fournies par les cas d'expositions accidentelles, tels que celui de Seveso (Baccarelli *et al*., 2008), où l'on observe une persistance des niveaux de TCDD vingt ans après l'accident et des corrélations significatives avec une augmentation des niveaux de TSH néonatale. En février 2012, l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a mis à jour son évaluation des risques liés à la dioxine, et a utilisé les données relatives à l'exposition à la TCDD et à la TSH de Baccarelli *et al*. (2008) pour recalculer la dose minimale pour un effet nocif observable de la TCDD, soulignant ainsi la validité des ensembles de données qui n'utilisent qu'un paramètre des HT pour analyser les associations. En utilisant les données de Seveso, l'EPA a calculé une dose orale de référence[1] pour les expositions non liées aux cancers (risques principalement associés à la reproduction et à la thyroïde) afin de contribuer à l'évaluation des risques. Ce chiffre, 7×10^{-10} mg/kg par jour, constitue la limite supérieure pour l'exposition chronique. Les personnes exposées

1. http://www.epa.gov/iris : *EPA's Reanalysis of Key Issue*.

de manière continue à des niveaux supérieurs sont considérées comme étant à risque.

Afin d'examiner de manière plus approfondie l'approche adoptée par Goodman *et al.* (2010), il convient de passer en revue les rapports qu'ils ont inclus dans leur étude. Ces derniers ont montré des liens inverses sur le plan statistique entre les niveaux de TCDD et l'augmentation de la TSH ou la baisse de la T_4, mais rarement les deux (sans doute en raison des variations individuelles). Les auteurs estiment que ce simple fait prouve l'inconsistance (ou le manque de cohérence) des résultats de l'étude. Il existe pourtant de nombreuses études épidémiologiques qui constatent des effets sur un élément de la fonction thyroïdienne, sans observer d'autres modifications parmi les autres composants. Cela peut être dû à une plus grande variation dans un paramètre, ou à une modification des bornes de consigne. De plus, comme nous le mentionnions plus tôt au sujet des PCB, les facteurs de confusion dans les cohortes comparant les effets de la dioxine sur le statut des HT comprennent différentes matrices biologiques et différentes associations de DLC et de PCB.

En outre, d'autres études ayant examiné le comportement neurodéveloppemental des enfants ont également révélé l'existence d'associations significatives entre les niveaux de dioxine et/ou de DLC. Ainsi, un groupe néerlandais (Huisman *et al.*, 1995a, 1995b) a comparé des nourrissons nourris au sein à d'autres, nourris au lait maternisé ; il a constaté que les laits maternels contenant les plus hauts niveaux de PCB et de PCDD/PCDF étaient associés à une réduction de la performance neurologique néonatale, et même à l'hypotonie (apathie) lorsque les niveaux de PCB étaient très importants. Toutefois, à 18 mois, les différences n'étaient plus significatives, sans relation entre le statut neurologique et les niveaux de dioxines et de PCB dans le lait. Précisons néanmoins que les auteurs ont pu comparer leurs données à celles de Rogan *et al.* (1986), qui avaient étudié le passage transplacentaire de PCB et le développement neurologique ; ils en ont conclu que le passage transplacentaire était plus néfaste que le passage dans le lait maternel. Les études des modèles animaux soutiennent ces données épidémiologiques et renforcent l'hypothèse selon laquelle la dioxine fait baisser la fonction thyroïdienne et les processus physiologiques et neurologiques associés. Ainsi, de nombreuses études réalisées sur des rongeurs adultes ont rapporté une baisse de la fonction thyroïdienne suite à une exposition à la dioxine (voir par exemple Sewall *et al.*, 1995), tandis que d'autres sujets ont présenté des

anomalies neurologiques (démyélinisation, remyélinisation) à la suite d'une seule injection de TCDD (Fernandez *et al.*, 2010). Il n'existe toutefois – à la connaissance de l'auteure – qu'une étude expérimentale ayant réellement exploré *via* l'expérimentation les effets produits par l'exposition à la TCDD (tout au long de la gestation ou de la lactation) sur les niveaux de HT, à la fois chez la mère et chez le raton. L'auteur de cette étude particulièrement détaillée (Ahmed, 2011) a utilisé deux doses de 2,3,7,8-TCDD (0,2 et 0,4 µg/kg par jour *via* intubation gastrique) depuis le premier jour de gestation jusqu'à la fin de la lactation, au 30e jour postnatal (JPN). L'auteur a suivi la TSH, la T_3 et la T_4 maternelles pendant la gestation (G) (16e et 18e jours) et pendant la lactation (10e, 20e et 30e JPN). Il est allé encore plus loin : il a mesuré leurs niveaux dans les échantillons fœtaux (sang du cordon ombilical au 16e et au 19e jour de G) et chez les ratons (10e, 20e et 30e JPN). À la fin de l'expérience, de nombreuses analyses biochimiques supplémentaires ont été réalisées sur des homogénats cérébelleux prélevés dans les cerveaux des ratons des deux groupes (contrôles, traités à la TCDD) à la même période. En guise de conclusion succincte, on pourrait dire que tous les paramètres étaient affectés de manière significative : comparées aux rates de contrôle, les mères traitées à la TCDD présentaient une baisse (dépendant de la dose et du temps de traitement) des niveaux de T_3 et de T_4 et une augmentation de la TSH ; comparée aux ratons contrôles, leur progéniture présentait des baisses similaires.

En ce qui concerne le mécanisme d'action, on estime aujourd'hui que la plupart des actions des dioxines impliquent des interactions directes avec le récepteur AhR. Il est donc probable que des effets indirects sur le métabolisme induisent ces baisses des niveaux de HT circulantes. Soulignons toutefois que dans les cultures de cellules Hela, la TCDD peut modifier la transcription dépendant de la T_3 et augmenter l'expression (dépendant de la T_3) d'un ensemble de gènes (Yamada-Okabe, Aono, Sakai, Kashima et Yamada-Okabe, 2004). Le CYP1A1 (inductible par AhR) compte parmi les gènes cibles de la T_3 induits par la TCDD. L'équipe de Zoeller a montré que ce gène était impliqué dans la production de métabolites de PCB interagissant avec l'action de la T_3 (Gauger *et al.*, 2007). Étant donné que les lignées de cellules Hela utilisées dans le cadre de ces études expriment le récepteur AhR (Ruegg *et al.*, 2008), les actions des TCDD sur cette lignée cellulaire pourraient bien impliquer les métabolites formés par l'action de CYP1A1 – ou d'autres effets indirects *via* l'AhR.

Les retardateurs de flamme bromés

Les retardateurs de flamme bromés (RFB) (parfois appelés retardateurs de flammes polybromés, ou RFP) ont été utilisés pendant des décennies sous plusieurs formes dans divers produits : équipement électronique, plastiques, peintures et textiles (mousses, rembourrage, rideaux, tapis, etc.). Selon une estimation, leur production mondiale se serait élevée à 150 000 tonnes dans les années 1990. Pour présenter les choses de manière succincte, les RFB peuvent influencer la signalisation des HT de multiples manières – mais on peut mettre en lumière deux actions principales : l'interférence des RFB avec le métabolisme, la distribution et l'action des HT, et l'inhibition (par le brome) de la prise de l'iode par la thyroïde (et, par là même, la réduction de la synthèse des HT). Cette dernière action est exacerbée par la carence en iode.

Les classes de RFB incluent (en ordre chronologique d'apparition) les biphényles polybromés (PBB), les polybromodiphényléthers (PBDE), l'hexabromochlorodécane (HBCD, voir figure 5.4) et le plus récent, le tétrabromobisphénol A (TBBPA, voir figure 5.5). Chacune de ces catégories de retardateurs de flamme ont au moins un atome de brome lié de manière covalente à un atome de carbone (dans le noyau phénolique). Le lien brome-carbone est facilement brisé par la chaleur, et les atomes de brome libérés ralentissent la progression du feu. Leur histoire est émaillée d'anecdotes aussi semblables que troublantes : commercialisations hâtives avant les tests adéquats, suivies par des retraits tardifs. On peut citer l'exemple d'un organo-phosphate bromé, le phosphate de tris(2,3-dibromopropyle), qui est entré dans la composition de vêtements de nuit pour enfant jusqu'en 1977. Lorsque des études menées sur des rats ont prouvé qu'il s'agissait d'un mutagène puissant, il a été remplacé par son analogue chloré ; plus tard, on s'est rendu compte que ce dernier engendrait encore plus de métabolites mutagènes (Hakk et Letcher, 2003). On l'utilise aujourd'hui dans la fabrication de mobilier !

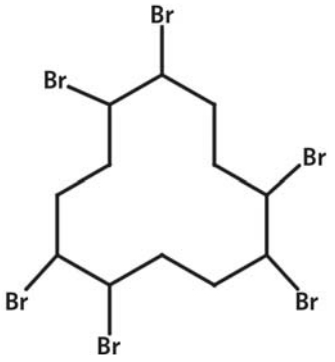


Figure 5.4. La formule structurelle de l'hexabromochlorodécane (HBCD). Il s'agit ici du 1,2,5,6,9,10-HBCD. La bromation des cyclododéca-1,5,9-trienes génère 16 stéréo-isomères. Trois stéréo-isomères de l'HBCD dominent dans les produits techniques : α, β et γ. Mais la présence de différentes formes complique particulièrement l'étude de leur biodistribution et de leur persistance.

Le premier rapport montrant qu'un PBB (utilisé comme retardateur de flamme) affectait la production thyroïdienne est apparu en 1978 (Ringer, 1978), mais il a fallu attendre le début des années 2000 pour voir les chercheurs s'intéresser réellement aux effets des RFB sur la signalisation des HT (Kitamura, Jinno, Ohta, Kuroki et Fujimoto, 2002 ; McDonald, 2002). Ce manque d'intérêt est particulièrement surprenant étant donné la similitude structurelle frappante qui existe entre les deux principales catégories de RFB, les PBDE et le TBBPA (avec leurs groupes biphényles portant du brome) et les HT (portant de l'iode ; voir figure 5.5).

Les PBDE sont utilisés depuis les années 1960. Leur production a augmenté rapidement à la fin des années 1970, avec la suppression progressive des additifs bromés présents dans l'essence au plomb. Comme pour les PCB, il existe de nombreuses variantes de la structure fondamentale ; 209 congénères sont répertoriés et commercialisés sous différentes formes afin de limiter l'inflammabilité des résines et des polymères utilisés dans l'équipement électronique et dans le mobilier. C'est aux États-Unis et au Canada que la majorité des PBDE destinés aux meubles (mousse polyuréthane) ont été fabriqués. Trois mélanges principaux ont été commercialisés ; on les a classés en fonction du nombre moyen de leurs substitutions d'atomes de brome : 5 (penta-BDE), 8 (octa-BDE) ou 10 (déca-BDE). En 2001, la production mondiale s'élevait à environ 66 000 tonnes (Birnbaum et Cohen Hubal, 2006). Leur persistance et leur accumulation rapide dans l'environnement ont été reconnues au début des années 2000.

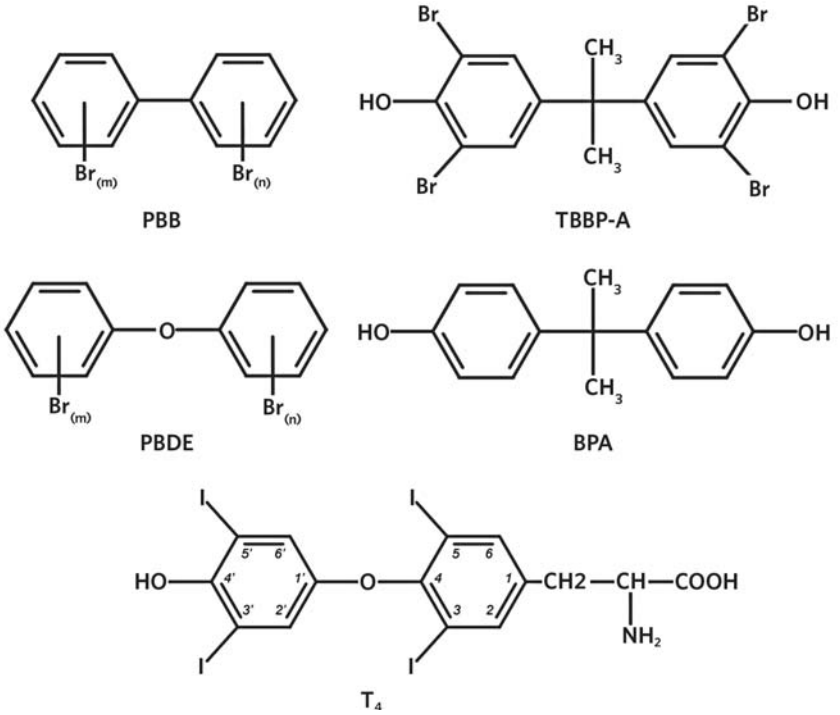


Figure 5.5. Les polybromobiphényles (PBB), les polybromodiphényléthers (PBDE), le tétrabromobisphénol A (TBBPA) et le bisphénol A (BPA). On remarque que tous ces composés sont unis par une forte similitude structurelle avec l'hormone thyroïdienne (la T_4 est ici représentée). Il est également bon de rappeler que la TBBPA se dégrade en BPA dans l'environnement, ce qui augmente la charge en BPA.

Cette découverte fut suivie par l'interdiction des formes penta- et octa- dans l'Union européenne (2004), puis par celle du déca-BDE en 2008 (il est toutefois agréé ; son utilisation est donc autorisée dans certains cas). Certaines régions des États-Unis ont interdit les congénères penta- et octa- vers 2003, et leur production a été interdite sur l'ensemble du territoire américain en 2004 ; mais en 2008, les déca-BDE étaient encore produits aux États-Unis, et ce n'est qu'à la fin de l'année 2009 que l'on a convenu d'un retrait progressif étalé sur trois ans. Toutefois, malgré les interdictions – et en raison de leurs propriétés élevées de bioaccumulation –, on trouve encore de fortes concentrations de congénères de PDBE (et notamment de mélanges de penta-BDE) dans les tissus humains, et ce tout particulièrement parmi les populations de jeunes Américains. Les concentrations les plus élevées semblent résulter d'une exposition plus

importante des jeunes enfants aux poussières domestiques contaminées par les PBDE. Un rapport récent (Stapleton, Eagle, Sjödin et Webster, 2012) fait état de concentrations significatives retrouvées chez tous les jeunes enfants (12-36 mois) testés en Caroline du Nord, avec un taux sérique moyen de 43,3 ng/g de lipide. Les chercheurs estimaient que la source de contamination principale était le transfert de la poussière domestique de la main à la bouche – mais ils ont également mis au jour un lien de corrélation entre l'allaitement maternel et les taux sériques d'une forme de PBDE (congénère BDE-153), dont la demi-vie est particulièrement longue.

On retrouve des quantités significatives de PDBE dans le lait maternel, et ce dans le monde entier ; là encore, les concentrations les plus élevées sont relevées aux États-Unis. En 2003, une étude américaine a rapporté des taux de PBDE compris entre 6,2 et 419 ng/g de lipide, avec une moyenne de 74 ng/g (Schecter *et al.*, 2003). Des études semblables ont été réalisées en Europe et en Asie ; elles révèlent des taux moyens de contamination inférieurs (d'un ordre de grandeur environ). Une étude rapporte ainsi (Kalantzi *et al.*, 2004) que du lait maternel collecté entre 2001 et 2003 présentait un taux de PDBE compris entre 0,3 et 69 ng/g de lipide (moyenne de 6,6 ng/g). Au Japon, les taux moyens présents dans le sérum et le lait maternels s'élevaient – respectivement – à 1,56 et à 2,89 ng/g de lipide (Inoue *et al.*, 2006). Des niveaux similaires ont été relevés chez des mères suédoises habitant en zones urbaines au cours des années 2000 et 2001 (Guvenius, Aronsson, Ekman-Ordeberg, Bergman et Norén, 2003).

Il convient de souligner qu'en général, ces niveaux de PBDE présents dans le lait maternel représentent environ un dixième des valeurs des PCB qui ont été interdits plusieurs dizaines d'années avant la réalisation des tests. Mais au cours des premières années du XXI^e^ siècle, les niveaux de PBDE n'ont cessé d'augmenter parmi la jeune génération, qui était tout particulièrement exposée. La principale source de contamination semble être les poussières domestiques, avec une très légère contribution du régime alimentaire. On a ainsi constaté que, dans les communautés autochtones du nord du Canada, les valeurs sériques augmentaient au même rythme que l'accès aux biens manufacturés (Liberda *et al.*, 2011).

Les effets des polybromodiphényléthers sur la signalisation des hormones thyroïdiennes

Les études expérimentales et épidémiologiques montrent que les PBDE interfèrent avec la signalisation des HT, et ce à de nombreux niveaux. Étant donné la cocontamination systématique des échantillons de sang contenant d'importants taux de PCB et de PBDE, il est difficile d'isoler et d'évaluer l'impact des seuls effets des PBDE ; il est toutefois possible d'établir certaines corrélations. On peut prendre l'exemple de femmes enceintes californiennes à bas revenus et non fumeuses chez lesquelles on a trouvé de fortes charges en PBDE. Ces dernières étaient clairement liées à une augmentation du taux de TSH (indiquant une disponibilité amoindrie des hormones thyroïdiennes ; Zota *et al.*, 2011). Selon les auteurs, ces fortes concentrations de PBDE pourraient être dues à l'intransigeance de la Californie quant aux critères d'inflammabilité des meubles.

Les études menées sur des animaux corroborent ces conclusions et montrent que l'exposition aiguë aux PBDE fait baisser les niveaux de HT, probablement *via* des effets sur le métabolisme hépatique. Le groupe de Kevin Crofton (États-Unis) a consacré une étude novatrice aux PBDE. Après avoir traité des rats sevrés pendant quatre jours seulement avec différents mélanges commerciaux, ils ont constaté jusqu'à 80 % de réduction des niveaux de T_4 circulante (Zhou, Ross, DeVito et Crofton, 2001). L'activation du métabolisme hépatique pourrait être due à un déplacement de la T_4 de ses principales protéines distributrices, la transthyrétine (TTR) et la globuline liant la thyroxine (TBG) – et on sait que ce déplacement est particulièrement renforcé par les métabolites de PBDE hydroxylés (Meerts *et al.*, 2000). Par ailleurs, dans les données épidémiologiques citées plus haut (Zota *et al.*, 2011), les corrélations les plus significatives avec les PBDE individuels ont été constatées chez ceux interagissant le plus intensément avec la TTR. Par ailleurs, le brome libéré pendant la métabolisation pourrait théoriquement affecter la prise de l'iode par la thyroïde – et pourrait donc constituer l'un des effets antithyroïdiens générés par ces composés. Outre ces effets sur la distribution et le métabolisme, les métabolites de PBDE modulent également les effets transcriptionnels de la T_3 et des RT. En ayant recours à différentes approches *in vitro*, les chercheurs ont observé les effets sélectifs de PBDE individuels sur la transcription dépendant de la T_3, ainsi que sur la différenciation des cellules de Purkinje ; des effets significatifs ont été produits par des doses relativement faibles (à partir de 10^{-11} M pour le déca-BDE, BDE 209 ; Ibhazehiebo *et al.*, 2011).

Étant donné leurs nombreux effets sur la signalisation des HT, du niveau du récepteur jusqu'à celui du métabolisme général, il n'est guère surprenant de constater que les PBDE ont des effets neurotoxiques directs et indirects. Une grande partie des processus de développement affectés par les PBDE dépendent des HT, y compris la prolifération neuronale, la migration, la différenciation des neurones de Purkinje, la synaptogenèse, la plasticité synaptique et la myélinisation. Dingemans et ses collègues (2011) ont réalisé une analyse de données épidémiologiques et de données expérimentales tirées d'études *in vitro* et *in vivo*. Elle brosse un inquiétant portrait des conséquences neurologiques de la perturbation thyroïdienne induite par les PDBE. Les auteurs citent des données épidémiologiques (Herbstman *et al.*, 2010 ; Roze *et al.*, 2009) qui montrent d'importantes corrélations entre, d'une part, l'exposition fœtale et postnatale aux PBDE et, d'autre part, le développement psychomoteur et les performances en termes de QI des jeunes enfants âgés de 2 et 3 ans. Ils ont également analysé de multiples ensembles de données expérimentales chez les rongeurs ; elles montrent que l'exposition à diverses associations de PBDE dans différents schémas retrouvés en posologie (le fait d'administrer une unique dose par voie orale à un nouveau-né) peut amoindrir les performances (apprentissage des tâches, coordination) tout en stimulant l'activité locomotrice (hyperactivité induite). Les effets produits sur l'apprentissage pourraient être liés aux actions néfastes sur les processus de l'hippocampe : en effet, une exposition au BDE-47 ou au BDE-209 pendant le développement peut altérer la potentialisation à long terme de l'hippocampe (la plasticité synaptique nécessaire à l'apprentissage et à la mémoire). Depuis cette analyse, les preuves des effets néfastes de l'exposition intra-utérine ou infantile aux PBDE sur le neurodéveloppement et les niveaux de QI se sont accumulées (Eskanazi *et al.*, 2013).

L'hexabromochlorodécane

L'hexabromochlorodécane (HBCD) est commercialisé depuis la fin des années 1960. En 2008, près d'un demi-siècle plus tard, la Norvège a pris l'initiative de proposer qu'il soit classé parmi les POP. À la fin 2011, la convention des Nations unies sur les POP a donc publié un rapport évaluant les risques de l'HBCD[1] ; un rapport qui conclut que le HBCD

1. Voir les instructions spécifiées à cette adresse : http://saferinsulation.greensciencepolicy.org/wp-content/upl/.

« se propage sur de longues distances dans l'environnement, ce qui le rend susceptible de provoquer des effets néfastes significatifs sur la santé humaine et/ou l'environnement ; une action internationale est donc justifiée ». L'Union européenne l'avait déjà inscrit sur la liste des substances extrêmement préoccupantes (SVHC) en raison de sa nature persistante, bioaccumulative et toxique (substance PBT). Le rapport souligne qu'elle est particulièrement toxique pour l'environnement aquatique, et que les concentrations en HBCD s'approchent du seuil de toxicité dans de nombreuses régions. Depuis l'année 2015, le HBCD ne peut plus être utilisé dans l'Union européenne. Auparavant, son utilisation régulière dans les matériaux d'isolation, les vêtements de protection, le mobilier (et divers textiles) a fait qu'il s'est accumulé de manière significative chez l'humain, ainsi que parmi la faune et la flore. Cette accumulation a été démontrée en dépit du fait que la présence de différentes formes de HBCD complique sensiblement l'étude de leur biodistribution et de leur persistance (Law *et al.*, 2005). Des concentrations de HBCD pouvant atteindre 260 ng/g de lipide ont été relevées dans le foie de phoques de l'Atlantique nord (Shaw, Berger, Weijs et Covaci, 2012). Une récente étude réalisée en Belgique a étudié les POP présents dans des échantillons de lait maternel, et les a comparés aux valeurs relevées six ans auparavant, ainsi qu'aux concentrations présentes dans le lait maternel d'autres pays de l'Union européenne (Croes *et al.*, 2012). En 2009-2010, les valeurs de HBCD relevées dans la Flandre belge (la région rurale étudiée) étaient une fois et demie supérieures au niveau général des mères belges tel qu'il était rapporté en 2005-2006. Les auteurs indiquent que cette augmentation pourrait être due au fait que la HBCD a remplacé la plupart des PBDE interdits en 2006. Les valeurs étaient de l'ordre de 3,8 ng/g de lipide, soit inférieures d'un ordre de grandeur à celles relevées dans du lait maternel par une étude espagnole (27 ng/g), mais supérieures à celles relevées dans des échantillons français, suédois ou norvégien recueillis six ans plus tôt.

Les effets de nombreux RFB ont fait l'objet de travaux fouillés – mais aussi incroyable que cela puisse paraître, peu d'études se sont penchées sur les effets du HBCD sur la fonction thyroïdienne et le neurodéveloppement. En revanche, une publication d'importance montre les effets inhibiteurs de faibles doses (10^{-10} M) de HBCD sur les réactions transcriptionnelles de la T_3 ainsi que sur le développement des dendrites des cellules de Purkinje dans les cultures cérébellaires (Ibhazehiebo *et al.*, 2011).

Le tétrabromobisphénol A

Lorsque les PBDE ont été retirés du marché (entre 2004 et 2010), il a fallu découvrir et produire de nouveaux retardateurs de flamme pour satisfaire aux strictes législations relatives à l'inflammabilité des tissus d'ameublement et de l'équipement électrique. Parmi les remplaçants potentiels, le tétrabromobisphénol A (TBBPA) faisait figure de favori. Il s'agissait d'un énième RFB, qui entrait déjà dans la composition de certains polymères en tant que réactif et qui était utilisé en tant qu'additif ignifugeant. Il est rapidement devenu le RFB le plus répandu. En 2003, il était déjà le RFB faisant l'objet du plus grand volume de production, avec 200 000 tonnes par an – soit quatre fois plus que dix ans auparavant. Ce succès était en grande partie dû à sa faible toxicité apparente. Les premiers tests (réalisés à la fin des années 1980) avaient constaté une absence (trompeuse) de dangerosité : il provoquait peu de mutations génétiques chez les bactéries ; sa tératogénicité et sa toxicité étaient faibles chez les rongeurs et les lapins – certains tests faisant toutefois état de troubles rénaux et d'effets immunogènes (Darnerud, 2003). On pouvait injecter jusqu'à 10 g/kg aux lapins sans constater de toxicité aiguë. Le TBBPA provoquait peu d'irritations lors des tests cutanés, et il semblait non accumulatif chez l'humain comme chez les rongeurs ; chez les mammifères, on constatait une demi-vie courte. Des études (menées principalement sur des rats) ont montré qu'il était rapidement absorbé, mais métabolisé presque aussi rapidement dans le foie ; les métabolites étaient excrétés dans les matières fécales *via* la bile. Par ailleurs, une étude réalisée chez des ouvriers exposés au TBBPA a estimé que la durée de sa demi-vie chez l'humain était d'environ deux jours – ce qui indiquait que la substance était rapidement évacuée.

Toutefois, dans ce cas comme dans bien d'autres, l'histoire nous a appris que le TBBPA n'a pas été soumis à la gamme entière des tests – et qu'il a notamment échappé aux tests de perturbation endocrinienne. En 2003, le TBBPA n'a pas été classé parmi les perturbateurs endocriniens – décision prise sur la seule base d'une poignée d'analyses (Hakk et Letcher, 2003). Et ce en dépit du fait qu'en 2000 un premier rapport avait montré que le TBBPA déplaçait les HT, les séparant de la protéine distributrice de la T_4 sérique, la TTR, dans les tests *in vitro* (tout comme certains métabolites hydroxylés des PBDE ; Meerts *et al.*, 2000). À la même époque commencent à paraître de nombreux rapports faisant état d'une forte contamination environnementale dans les sédiments, la faune et la flore, ainsi que des données

montrant de fortes concentrations de TBBPA dans des échantillons de tissus humains, y compris dans le sang de cordons ombilicaux (Kawashiro *et al.*, 2008) ainsi que chez les bébés nés par césarienne (preuve de l'existence d'un passage placentaire). Des chercheurs ont étudié l'exposition chez les enfants et les adultes en fonction de l'âge, et, là encore, les concentrations les plus importantes ont été constatées chez les plus jeunes, dans le groupe des enfants âgés de 0 à 4 ans (Thomsen, Lundanes et Becher, 2002). Ces résultats contredisaient la théorie de « l'évacuation rapide » ; on en a conclu qu'en dépit de cette vitesse d'élimination la contamination environnementale était si importante que la faune, la flore et les humains – tout particulièrement les fœtus et les jeunes enfants – étaient continuellement exposés à des quantités significatives de TBPPA. Ces constatations ont convaincu les autorités de réexaminer avec plus d'attention les effets du TBBPA (la perturbation thyroïdienne qu'ils provoquent et les effets neurotoxiques qui s'ensuivent) ; et, comme d'habitude, ces mesures ont été mises en place avec un retard aussi caractéristique que regrettable. À cet égard, il faut souligner que l'un des principaux produits de la dégradation du TBPPA dans l'environnement est un plastifiant à l'activité œstrogénique tristement célèbre : le bisphénol A (nous l'aborderons plus tard).

Les effets du TBBPA sur le neurodéveloppement et sur la signalisation des hormones thyroïdiennes

La littérature traitant du TBBPA est moins conséquente que celle qui a été consacrée aux autres RFB, qui comporte des études épidémiologiques sur l'exposition pendant les premiers stades de la vie et ses conséquences neurocomportementales. De même, il existe peu d'études de longue durée sur l'animal consacrées aux stades de développement précoces. Une étude menée sur des rongeurs a exposé des rats nouveau-nés au TBBPA sur une courte durée ; selon ses constatations, cette substance n'aurait (contrairement à certains PBDE) aucun effet sur le comportement. Ce résultat négatif pourrait être dû au stade de développement étudié ou à la longueur d'exposition. Comme nous le mentionnions plus haut, nous savons que le TBBPA déplace la T_4 de sa protéine distributrice TTR, augmentant ainsi la prise et le métabolisme de la T_4 par le foie, ce qui aboutit à une réduction des niveaux de T_4 circulante, parfois accompagnée d'une augmentation de la T_3. Ces effets ont été constatés lors d'expériences à court et long terme chez les rongeurs, y compris au terme

d'une étude portant sur une génération de rats (les chercheurs ont administré des doses de TBBPA à des rates gestantes et allaitantes ainsi qu'à leur progéniture ; Van der Ven *et al.*, 2008). Les auteurs en concluent que la marge d'exposition doit être assez étroite (environ 2,6)[1] parmi certaines populations humaines. Il va sans dire que dans un contexte quotidien d'exposition à divers produits chimiques, parmi lesquels d'autres RFB et des PCB résiduels, cette marge d'exposition est réduite en conséquence – si bien qu'elle en devient parfois insignifiante. Pour examiner les effets du TBBPA sur les HT et sur le développement neurologique, le même groupe s'est intéressé à l'ouïe : en effet, le développement normal de la cochlée requiert des niveaux de HT étroitement contrôlés au sein de créneaux de développement bien délimités. Des effets néfastes (variables en fonction de la dose) ont été constatés chez les hommes comme chez les femmes (Lilienthal *et al.*, 2008). Ces deux études ont été critiquées par des auteurs payés par l'industrie chimique (Banasik, Hardy, Harbison, Hsu et Stedeford, 2009), critiques auxquelles les chercheurs ont opposé des réponses convaincantes.

D'autres études expérimentales ont démontré que le TBBPA avait des effets inhibiteurs sur la transcription dépendant de la T_3, lors de la métamorphose amphibienne, ainsi que sur la signalisation de la T_3 chez des embryons de *Xenopus*. Ces données ont également mis en évidence les effets négatifs de l'exposition au TBBPA sur la prolifération neuronale dans le système nerveux central (Fini, Le Mével *et al.*, 2012) et ceci à des concentrations correspondant à des niveaux d'exposition représentatifs de l'environnement (Fini, Riu *et al.*, 2012). Ces expériences ont été réalisées à un stade du développement équivalent au premier trimestre de gestation chez l'humain, un stade où les HT ont un effet particulièrement important sur le développement cérébral et le comportement neurologique de l'enfant à naître. Face à de telles constatations, force est d'admettre que nous avons besoin de données épidémiologiques relatives aux niveaux de TBBPA (et de HT/iodure) maternels au début de la grossesse ; données associées à des études longitudinales sur les caractéristiques et les capacités des enfants en matière de neurodéveloppement.

Selon le Bromine Science and Environment Forum[2], aucune autorité nationale ou internationale n'a encore limité la production et l'utilisation du TBBPA – une inaction qui s'explique peut-être par la quantité limitée de données expérimentales et épidémiologiques.

1. La marge d'exposition est le rapport entre l'absorption humaine estimée et la dose à laquelle les premiers effets sont observés dans les études expérimentales.
2. http://www.bsef.com/.

Les retardateurs de flamme non bromés et de remplacement

Les retardateurs de flamme ne contiennent pas tous du brome ; nombre d'entre eux contiennent un autre halogène – le chlore. L'un des groupes de composés de cette catégorie demeure sous-étudié du point de vue de la perturbation endocrinienne : il s'agit des organophosphorés, qui comprennent le phosphate de tris(1,3,-chloro-2-propyle) (TDCPP ou « tris »). Ils entrent dans la composition des mousses polyuréthanes, dont celles utilisées dans les produits pour bébés. Fait intéressant : leur structure est proche de celle d'un pesticide organophosphoré répandu, le chlorpyriphos, qui sera évoqué dans la section « Pesticides ». Il est incroyable de constater que le TDCPP a pu être si largement utilisé alors qu'il s'agit de l'un des premiers retardateurs de flamme à avoir été classé parmi les substances transformées en mutagènes par le métabolisme (Gold, Blum et Ames, 1978). À l'époque, il entrait dans la composition de pyjamas pour enfants ! En 2013, deux rapports ont simultanément annoncé que cette substance génératrice de mutagènes, le TDCPP, était désormais un contaminant urbain presque omniprésent. Une étude a trouvé du TDCPP dans 99 % des poussières présentes dans les bureaux, les véhicules et les domiciles, et a constaté que son principal métabolite était présent dans 100 % des échantillons d'urine (Carignan *et al.*, 2013). L'autre a retrouvé le métabolite dans 91 % des échantillons et à des niveaux en corrélation avec ceux présents dans la poussière domestique (Meeker, Cooper, Stapleton et Hauser, 2013). Le TDCPP n'est pas bromé, mais on a prouvé qu'il interfère avec la signalisation des HT et leur action, à la fois avec des méthodes *in vitro* et des modèles animaux (voir, à titre d'exemple, Farhat *et al.*, 2013). Les études consacrées à l'exposition humaine montrent également des associations entre des niveaux accrus de TCDPP dans la poussière domestique et des niveaux de HT réduits chez les hommes (Meeker et Stapleton, 2010).

En dépit des problèmes récurrents de perturbation thyroïdienne caractérisant différentes catégories de retardateurs de flamme contenant du brome, les derniers ajouts aux mélanges commerciaux semblent tout aussi inquiétants. Une nouvelle préparation du Firemaster 550 contient un composé bromé de remplacement, le bis-(2-éthylexyl)tétrabromophtalate (TBPH). On retrouve déjà des quantités significatives de cette substance dans la poussière domestique, dans les bureaux ou les habitations. Une fois de plus, le produit se caractérise par des actions perturbant les HT. Des tests *in vitro* ont montré qu'un métabolite du TBPH inhibe la désiodase 1 et active

l'adipogenèse ; après seulement deux jours d'exposition de rates gestantes, les chercheurs ont observé des cas d'hypothyroïdie maternelle accompagnée d'effets hépatotoxiques (Springer *et al.*, 2012).

En mars 2013, l'EPA a publié une liste de vingt-trois substances chimiques devant être évaluées en priorité en 2014. Vingt d'entre elles étaient des retardateurs de flamme ; le TCDPP et le TCPP faisaient partie de la liste (et ils auraient pu y être inscrits bien plus tôt). La liste inclut également quelques phtalates bromés entrant dans la composition du Firemaster. Étant donné les actions perturbatrices pour les HT des phtalates et des composés bromés, il sera important de tester leur influence à tous les niveaux de la production et de la signalisation des HT.

Compte tenu de la liste des vingt retardateurs de flamme nécessitant de nouveaux tests d'évaluation des risques, il existe une inquiétude manifeste quant à la dangerosité des produits déjà commercialisés, et une volonté de découvrir les substituts les moins nuisibles possible pour remplacer les plus néfastes.

Le bisphénol A

Dans l'environnement, l'activité bactérienne transforme le TBBPA en bisphénol 1 (BPA, voir figure 5.5), tristement célèbre pour ses effets perturbateurs sur les œstrogènes, associés à des cancers des organes reproducteurs et à l'obésité. Ses activités œstrogéniques ont fait l'objet d'une première série de tests dans les années 1930, mais le diéthylstilbestrol (DES) s'est avéré un agent plus puissant ; le BPA a donc été relégué à la production de plastiques (Vandenberg, Maffini, Sonnenschein, Rubin et Soto, 2009). Selon de récentes estimations, la production de BPA devrait excéder les 6,3 millions de tonnes en 2015, avec environ 100 tonnes relâchées dans l'atmosphère pendant la fabrication. Il entre dans la composition des polymères époxydes et des résines de polycarbonate (PC). Le PC entre dans la composition des CD et des DVD ; il se substitue au verre et au métal dans l'industrie, et il est bien évidemment utilisé par l'industrie alimentaire (emballages), y compris dans les revêtements de canettes et dans les bouteilles en plastique. La production de biberons contenant du bisphénol A n'a été interdite que récemment, après que le Canada a ouvert la voie en 2010.

La majorité des tests dont a fait l'objet le BPA ont porté sur ses propriétés œstrogéniques, mais il a aussi des propriétés de perturbateur thyroïdien (selon la plupart des études, ces dernières sont toutefois observées avec des doses plus importantes que celles déclenchant les effets œstrogéniques). Ainsi, dans

les essais sur la liaison des récepteurs, le BPA se lie aux deux sous-types de récepteurs des œstrogènes (ERα et ERβ) avec une affinité 10 000 fois moins puissante (environ 10^{-5}) que celle des œstrogènes (17β œstradiols). Le Ki de la liaison avec le TRβ est de 10^{-4} M (Moriyama *et al.*, 2002). En dépit de cette faible affinité, des études *in vitro* de cellules de gènes rapporteurs ont montré que le BPA était un antagoniste de la transcription dépendant de la T_3/TR à des concentrations inférieures (de l'ordre de 10^{-6}). Ces concentrations ne sont certes pas considérées comme significatives d'un point de vue environnemental en termes de niveaux sériques observés chez l'humain, mais il faut prendre en compte les effets d'une exposition constante pouvant entraîner une forte accumulation de BPA dans les tissus, y compris chez l'humain, avec une accumulation encore plus importante dans les compartiments placentaire et fœtal (Schonfelder *et al.*, 2002)[1]. En outre, des études de l'exposition au BPA chez des rates gestantes ont mis en évidence une altération des gènes contrôles par les HT dans le cerveau des ratons (Zoeller, Bansal et Parris, 2005). Ces facteurs sont d'une importance essentielle, étant donné l'omniprésence de la contamination au BPA. D'autres points entrent en ligne de compte : les effets combinatoires du BPA avec d'autres PE et l'éventail des autres cibles potentielles du BPA, qui pourraient renforcer la complexité des effets du BPA. Dans ce contexte, nous savons déjà que le BPA peut agir *via* des mécanismes non génomiques des RO et sur un récepteur nucléaire étroitement lié, le récepteur relié aux œstrogènes (ERRγ), chacun d'entre eux pouvant interférer avec la signalisation des RO et des RT.

Étonnamment, ce n'est que récemment que des études épidémiologiques consacrées à l'exposition humaine aux BPA ont examiné les associations potentielles avec la fonction thyroïdienne. Une étude publiée en 2013 a mis au jour des associations néfastes significatives entre les concentrations sériques de BPA et les niveaux de T_4 chez des hommes thaïlandais, mais pas chez les sujets féminins (Sriphrapradang, Chailurkit, Aekplakorn et Ongphiphadhanakul, 2013). Aucune variation dans les niveaux de TSH n'a été constatée. Cette découverte fait écho aux résultats obtenus par des études menées sur des animaux, dans lesquelles d'intéressants phénotypes de signalisation thyroïdienne ressemblaient à un état pathologique connu, le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes : les niveaux de T_4 circulante peuvent être modifiés sans effet apparent sur les niveaux de TSH. En prenant ces effets en compte,

1. Dans cette publication, les auteurs montrent que les concentrations sériques de BPA sont plus importantes chez les fœtus mâles et qu'il s'accumule moins chez les fœtus de sexe féminin. Ce facteur doit être pris en compte en abordant la question de la fréquence de plus en plus élevée des troubles du spectre autistique et des troubles du neurodéveloppement chez les garçons.

il est surprenant que les premières données sur les associations entre le BPA, la fonction thyroïdienne et la grossesse ne commencent à s'accumuler que maintenant. Un rapport du groupe californien qui travaille sur la pollution chimique dans la vallée de la Salinas, l'étude CHAMACOS (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas), a mis au jour de multiples modifications significatives des marqueurs fœtaux et maternels de la fonction thyroïdienne – des modifications associées à l'exposition maternelle au BPA (Chevrier *et al*., 2013). Par ailleurs, peu d'études ont à ce jour analysé les liens potentiels existant entre les niveaux maternels ou fœtaux de BPA et les HT quant au risque de développer un trouble du neurodéveloppement chez l'enfant. Une étude (Miodovnik *et al*., 2011) a examiné les phtalates et les niveaux de BPA maternels au troisième trimestre (mais pas les marqueurs endocriniens) chez 400 femmes enceintes ; plus tard, les chercheurs ont examiné les comportements constituant des handicaps sociaux chez leurs enfants (âgés de 7 à 9 ans). L'étude a mis au jour des corrélations positives entre les niveaux de phtalates (voir la section « Phtalates ») et les troubles du comportement social, mais pas entre ces derniers et les PBA.

Les composés perfluorés

Les composés perfluorés (PFC ; voir figure 5.6) partagent un certain nombre de propriétés tensioactives ou de protection de surface ; ils sont particulièrement intéressants aux yeux des industriels, qui les utilisent de mille et une manières. On les retrouve dans les revêtements antitaches ou antihuile, y compris dans le revêtement des emballages en carton des fast-foods ; dans les matériaux antitaches et imperméables, les encaustiques et les mousses extinctrices. L'une de leurs utilisations les plus répandues demeure le fluoropolymère, qui entre dans la composition des poêles antiadhésives. Autre utilisation notoire : le revêtement des sachets de pop-corn micro-ondable. Deux principales catégories de PFC à longue chaîne, les perfluoroalkyles sulfonates (PFAS) et les perfluoroalkyles carboxylates (PFAC) sont particulièrement inquiétants : ils ont des taux de production élevés et s'avèrent persistants. Ils s'accumulent largement dans l'environnement. Deux d'entre eux ont été étudiés avec une attention particulière, au vu des niveaux présents dans l'environnement et de leurs effets sur la biodiversité et la santé humaine : l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et l'acide perfluoro-octanesulfonique (PFOS). L'acide perfluorononanoïque (PFNA) est lui aussi présent dans l'environnement. Dans chaque cas de

figure, les études doivent prendre en compte les homologues de ces substances, mais aussi les molécules précurseurs, parmi lesquelles les alcools fluorotélomériques (FTOH), les acrylates (FTA) ainsi que des dérivés. Le PFOA et le PFOS ont tous deux été répertoriés chez l'humain, dans la faune et dans la flore du monde entier, au pôle Nord comme au pôle Sud (Dreyer, Weinberg, Temme et Ebinghaus, 2009). Les PFC, et notamment les précurseurs les plus volatils, pénètrent dans l'atmosphère pendant leur fabrication, leur utilisation et leur élimination. La distribution mondiale se fait à la fois *via* les phases atmosphérique et aqueuse (rivières et océans). Les niveaux de PFC ont été mesurés dans des échantillons à l'état de gaz et de particules prélevés dans les hémisphères Nord et Sud (Dreyer *et al.*, 2009) ; on a constaté qu'ils variaient entre 4,5 et 335 picogrammes par mètre cube d'air (pg/m³), les niveaux les plus élevés se trouvant dans les régions européennes. Dans les zones résidentielles, les concentrations sont plus fortes en intérieur qu'en extérieur ; un rapport fait état de niveaux particulièrement élevés dans les magasins vendant des équipements d'extérieur, du mobilier ou des tapis (Langer, Dreyer et Ebinghaus, 2010).

Des études humaines ont mis au jour des niveaux de contamination significatifs. Certaines d'entre elles – menées sur des femmes enceintes au Danemark et au Canada – ont fait état de niveaux sériques remarquablement similaires ; dans une cohorte danoise, les niveaux moyens de PFOS et de PFOA étaient respectivement de 33 ng/ml et de 5 ng/ml (Andersen *et al.*, 2010). Certaines études ont examiné les niveaux sériques maternels et du cordon ombilical ; elles ont constaté un passage placentaire significatif, mais aussi d'importantes corrélations négatives entre les valeurs des PFC maternels et les niveaux de la T_3 fœtale (Kim, Choi *et al.*, 2011). Dans une étude suédoise (Karrman *et al.*, 2007), la moyenne totale des PFC relevés chez les mères allaitantes était de 32 ng/ml dans le sérum, les niveaux du lait maternel étant équivalents à environ 1 % des niveaux sériques. Des études chez des rongeurs ont également mis en évidence un passage placentaire et lacté, associé à des effets néfastes sur l'homéostasie fœtale des HT (Yu *et al.*, 2009). En dépit de ces données, il n'existe à ce jour aucune étude ayant étudié les associations entre les niveaux de PFC maternels et le neurodéveloppement futur des enfants à naître. Soulignons toutefois que certaines études ont étudié la charge de PCF et le poids à la naissance, mais qu'elles ont obtenu des résultats contradictoires, sans doute dus à des facteurs de confusion. L'étude danoise citée plus haut a fait état de niveaux maternels de PFOA et de PFOS inversement associés au poids des enfants pendant leur première année de vie, avec des effets plus marqués chez les garçons.

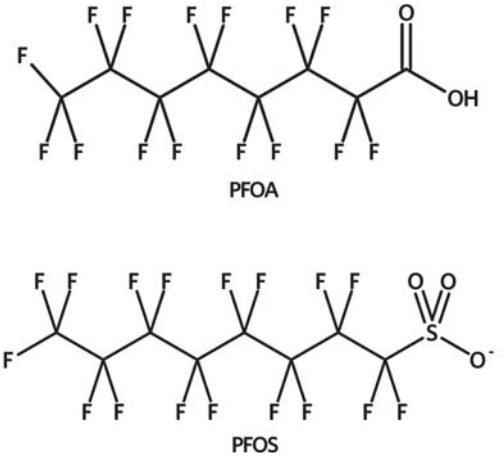


Figure 5.6. La structure chimique de deux des composés perfluorés (PFC) les plus courants : l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et l'acide perfluoro-octanesulfonique (PFOS). Il convient de noter que la structure de ces perturbateurs des hormones thyroïdiennes n'a rien de similaire à celle de l'hormone en elle-même.

La contamination continue après la naissance, et les polluants s'accumulent avec l'âge. Une étude approfondie a examiné les associations entre la fonction thyroïdienne et la charge des acides perfluoroalkyles (PFAA) chez près de 11 000 enfants vivant non loin des usines de production de Téflon (Lopez-Espinosa, Mondal, Armstrong, Bloom et Fletcher, 2012). Le Téflon entre dans la composition des poêles antiadhésives. Des habitants des zones jouxtant les usines de Virginie-Occidentale et du milieu de l'Ohio avaient engagé une action judiciaire en recours collectif à l'encontre des producteurs, leur reprochant d'avoir contaminé l'eau potable avec du PFOA. Les taux sériques des enfants vivant près de l'usine de l'Ohio étaient presque huit fois supérieurs aux niveaux nationaux. Les risques d'hypothyroïdie augmentaient en fonction des concentrations de PFOA.

Une étude coréenne s'est intéressée à une large population d'adultes ; elle a relevé des niveaux mesurables de treize PFC chez tous les sujets examinés, avec des concentrations plus élevées chez les hommes âgés, ce qui semble indiquer que la contamination est liée à certains aliments. Un PFC en particulier, l'acide perfluorotridecanoïque (PFTrDA) a été associé à une baisse de la T_4 et à une augmentation de la TSH (Ji *et al.*, 2012). Des chercheurs ont enquêté sur la contamination au PFC parmi une population de pêcheurs américains ; la consommation de poissons de pêche sportive pourrait en être l'une des causes. De hauts niveaux

moyens de PFC ont été relevés, avec des moyennes de PFOS atteignant 19,6 ng/ml – mais étant donné la petite taille de l'échantillon, l'étude n'a mis en évidence aucune corrélation significative avec les niveaux de HT (Bloom *et al.*, 2010). Toutefois, une étude portant sur les ouvriers d'un site de fabrication de PFC a mis au jour une corrélation inverse entre les niveaux de contaminants et les niveaux de T_4L ; dans une autre étude, les fortes concentrations présentes dans l'organisme des personnes vivant non loin de sites semblables étaient associées à des modifications de la fonction thyroïdienne, ainsi qu'à une probabilité accrue de voir apparaître une maladie thyroïdienne (voir références dans Lopez-Espinosa *et al.*, 2012). Les données relatives à l'exposition dans la population obtenues par l'étude NHANES ont également mis en évidence des associations significatives entre les charges de PFOA/PFOS et des maladies thyroïdiennes chez les femmes, ainsi qu'entre la charge de PFOS et des maladies thyroïdiennes chez les hommes (Melzer *et al.*, 2010). Quant aux mécanismes impliqués, des études animales *in vivo* et *in vitro* font état d'effets sur le métabolisme des HT, avec une stimulation de la glucuronidation hépatique (Yu, Liu et Jin, 2009) ; ce qui rappelle les effets du PBDE, qui déplace aussi la T_4 de la TTR et augmente la clairance hépatique des HT.

Les phtalates

Les phtalates (différents esters de benzène-1,2-dicarboxylique, ou acide phtalique) représentent un groupe de substances chimiques extrêmement répandues. Il existe plus de vingt-cinq esters, et leur éventail d'applications est extrêmement vaste : plastifiants pour appareils médicaux (tout particulièrement dans les matériels jetables, tels que les tubes et les sacs en plastique), jouets, produits de soin (shampoings, savons, cosmétiques), certaines formes d'emballages alimentaires (carton notamment), production de polychlorure de vinyle (PVC)… On en retrouve même dans les capsules de certains médicaments. Le PVC entre dans la composition d'une gamme de plastiques industriels utilisés dans le bâtiment et l'industrie automobile (cadres de fenêtres, revêtements muraux ou de sol – dans des peintures, par exemple, etc.). Les phtalates ne sont pas chimiquement liés aux principaux composants, et peuvent se diffuser jusqu'à l'environnement domestique, ce qui en fait des polluants d'intérieur courants (notamment présents dans les poussières des habitations). Les propriétés des phtalates varient en fonction de leurs chaînes latérales ; un groupe central d'environ neuf phtalates a été

utilisé à de nombreuses reprises en tant que plastifiant par des chimistes dans le but d'améliorer la flexibilité, la durabilité et l'extensibilité des polymères. Ces esters courants sont le di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP, voir figure 5.7), le di-isononyl-phtalate (DINP), le dibutyl-phtalate (DBP), benzyle-butyle-phtalate (BBP), le di-isodécyl-phtalate (DIDP), le di-n-octyl-phtalate (DNOP), le di-n-hexyl-phtalate (DNHP), le diéthyl-phtalate (DEP) et le diméthyl-phtalate (DMP).

L'utilisation des phtalates dans l'industrie du plastique remonte aux années 1920, lorsque leurs esters ont commencé à faire office de plastifiants, préférés au camphre et à sa puissante odeur (Graham, 1973). En 2010, les phtalates représentaient 70 % du marché américain des plastifiants (Halden, 2010). La production de plastiques était alors estimée à 300 millions de tonnes ; quant au DEHP, le principal phtalate, sa production internationale était comprise, selon les estimations, entre 1 et 4 millions de tonnes[1].

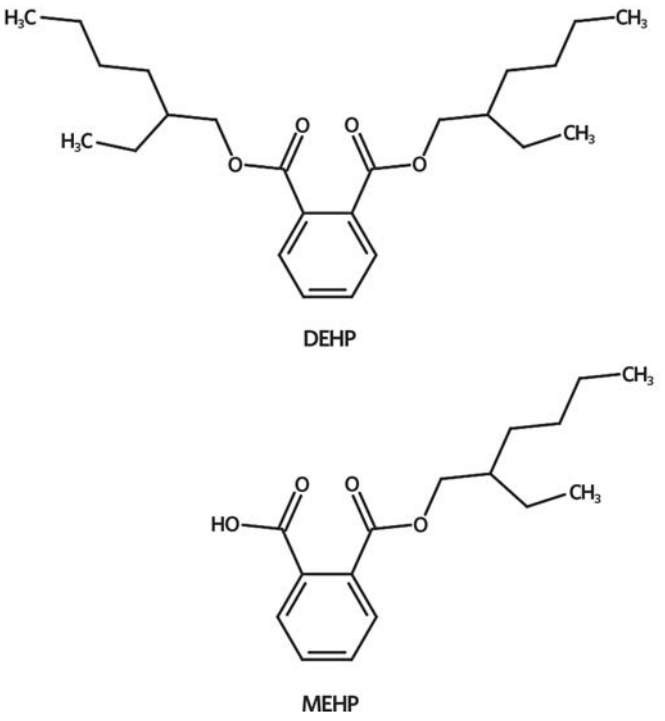


Figure 5.7. La structure chimique du di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) et de son principal métabolite mono-(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP).

1. http://www.cpsc.gov/about/cpsia/pthalexp.pdf et http://www.epa.gov/opptintr/existingchemicals/pubs/actionplans/phthalates.html/.

Les sources de contamination sont nombreuses (Meeker, Sathyanarayana et Swan, 2009), et leurs voies principales multiples : l'ingestion (poussières domestiques, aliments), la peau (produits d'hygiène) ou encore l'inhalation (peintures et autres matériaux de construction). Les produits en vinyle sont particulièrement riches en DEHP, et pourraient constituer une source de contamination pour les humains (Dodson *et al.*, 2012). C'est avant tout les opérations de traitement du PVC (incinération, décharge) et d'autres matériaux contenants du DEHP qui conduisent au rejet de DEHP dans l'environnement, notamment dans les rivières, les eaux de surface et l'eau potable. Une série d'études portant sur des rivières chinoises ont mis au jour des activités antagonistes systématiques pour les HT. Elles ont aussi montré que les phtalates (notamment le dibutyl-phtalate) représentaient la principale source d'action antagoniste pour les HT – une action qui n'était pas dissipée par le traitement de l'eau potable (Li *et al.*, 2010). Par ailleurs, comme nous l'expliquerons en détail plus tard, des études épidémiologiques montrent que les phtalates traversent le placenta, et qu'on les retrouve dans le lait maternel, ainsi que dans les laits maternisés – ce qui laisse redouter une exposition continue tout au long du développement, et ce dès la conception. Étant donné que le DEHP n'est pas lié de façon covalente à la base PVC utilisée pour fabriquer certains dispositifs médicaux, il peut migrer et contaminer les produits sanguins stockés dans les matériaux contenant du PVC ; en outre, il peut directement polluer l'air et les liquides passant dans les tubulures à base de PVC. Les sources de contamination de ce type sont tout particulièrement préoccupantes pour les nourrissons placés en soins intensifs.

Les tout-petits ont tendance à porter leurs mains et leurs jouets à leur bouche ; c'est pourquoi leurs niveaux d'exposition sont souvent plus élevés que ceux des personnes des autres tranches d'âge. Il va sans dire que les phtalates qui migrent depuis les jouets constituent une source de contamination majeure qui pourrait être évitée. Ce constat a récemment mobilisé l'appareil législatif aux États-Unis, au Canada et dans l'Union européenne. En 1998, cette dernière a tout d'abord déconseillé aux constructeurs de l'Union d'intégrer des phtalates à leurs jouets pour enfants ; en 2005, elle a interdit le DEHP, le DBP et le BBP, tout en maintenant ses mises en garde à l'encontre du DINP, du DIDP et du DNOP. Les États-Unis ont adopté des dispositions similaires en 2009 avec le *Consumer Protection Safety Improvement Act* (section 108), qui interdit le DEHP, le DBP et le BBP et qui prévoit des dispositions temporaires pour les trois autres. En 2011, le Canada a limité les quantités de six esters de phtalates majeurs

pouvant entrer dans la composition des jouets destinés aux jeunes enfants. Plus précisément, les concentrations autorisées en DEHP, en DBP et en BBP ont été limitées à moins de 1 000 mg/kg (0,1 %) dans le vinyle souple des jouets et des articles de puériculture. En outre, les quantités autorisées de DINP, de DIDP et de DNOP ont elles aussi été limitées dans les mêmes proportions pour les produits en vinyle souple pouvant entrer en contact avec la bouche des enfants de moins de 4 ans.

Ces restrictions ont conduit à une baisse de la production, mais les niveaux d'exposition demeurent élevés et omniprésents. En 2004, une publication du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) américain a permis de mieux appréhender les niveaux de contamination aux phtalates à travers différents groupes (à partir de 6 ans). Sept métabolites monoesters de phtalates couramment utilisés ont été mesurés dans 2 540 échantillons d'urine. Comme souvent, les jeunes populations ont présenté les plus hauts niveaux de contamination, et ce pour trois des sept métabolites de phtalates mesurés (Silva *et al.*, 2004) : le monobutyl-phtalate (MBP), le mono-(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP, le premier métabolite de DEHP produit)[1], et le monobenzyl-phtalate (MbzP). Les valeurs moyennes étaient respectivement de 5 et 180 µg/l pour le MEHP et le MEP. En Allemagne, des niveaux de MEP dix fois supérieurs ont été rapportés chez des personnes qui n'étaient pas exposées professionnellement (Koch, Rossbach, Drexler et Angerer, 2003).

Compte tenu de l'inquiétude générée par les effets de la perturbation endocrinienne sur le développement, de nombreuses études ont récemment été consacrées à l'exposition des femmes enceintes et allaitantes et de leurs nourrissons. Meeker et ses collègues (2009) ont constaté différentes associations de neuf métabolites de phtalates dans les échantillons d'urine fournis par 242 femmes lors de consultations pré- et postnatales. Les valeurs les plus élevées étaient celles du mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (MEHHP), du MEHP et du monoéthyl-phtalate (MEP). Les concentrations moyennes étaient réparties comme suit : MEP : 816 µg/l ; MEHHP : 50 µg/l ; et MEHP : 15 µg/l. Des niveaux similaires ont été rapportés chez des femmes enceintes américaines ainsi que dans des groupes de populations taïwanaises (Huang *et al.*, 2007).

La contamination phtalique de l'environnement fœtal est démontrée par les niveaux de métabolites présents dans le liquide amniotique et le

1. Le MEHP est alors métabolisé en mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)-phtalate (MEHHP et en mono(2-éthyl-5-oxohexyl)-phtalate (MEOHP), entre autres produits oxidatifs.

méconium. Une récente étude menée sur des échantillons danois de liquide amniotique collectés entre 1980 et 1996 a examiné les niveaux de PFOS et de certains métabolites de phtalates. Les niveaux des deux catégories de contaminants augmentaient avec l'âge gestationnel et atteignaient des niveaux moyens d'environ 1 g/ml (soit 1 µg/l) pour le PFOS et de 0,27 ng/ml pour le MEPP (Jensen *et al.*, 2012). Le méconium (les premières selles de l'enfant après la naissance) constitue un indicateur particulièrement utile de l'exposition : il est composé des éléments ingérés par le fœtus pendant la gestation. Zhang et ses collègues ont mesuré les métabolites de phtalates présents dans le méconium et le sérum du cordon ombilical d'enfants nés à Shanghai entre 2005 et 2006 (Zhang *et al.*, 2009). Les niveaux de MEHP et de DBP présents dans le sérum du cordon étaient compris entre 1 et 6 ng/ml ; dans le méconium, ceux du MBP et du MEHP se situaient entre 1 et 6 mg/g. Les auteurs ont également constaté des associations négatives entre l'exposition aux phtalates et le poids à la naissance ; les niveaux de phtalates les plus élevés ont été retrouvés chez les enfants dont le poids à la naissance était nettement inférieur à la moyenne. Les nourrissons de faible poids de naissance (en dessous de 2,5 kilos dans les études de l'Union européenne et des États-Unis) sont plus susceptibles de développer une obésité et des maladies métaboliques au cours de leur vie ; les liens entre ces différents facteurs devraient faire l'objet de recherches plus poussées et d'évaluations plus approfondies.

Pour ce qui est des niveaux présents dans le lait maternel et le lait maternisé, des études successives se sont penchées sur la question en étudiant des populations européennes, asiatiques et américaines. En 2006, Main et ses collègues (2006) se sont intéressés à des mères danoises et finlandaises. Ils font état de niveaux moyens d'environ 1 µg/l de lait maternel (échantillons prélevés entre le 1er et le 3e mois postnatal) pour le MEP et le MbzP, de niveaux dix fois plus importants pour le MEHP et le MBP – et environ cent fois supérieurs pour le mono-isononyl-phtalate (MINP), ce qui s'avère particulièrement inquiétant. Une étude réalisée par le même groupe (Mortensen, Main, Andersson, Leffers et Skakkebaek, 2005) a également constaté des concentrations mesurables de certains métabolites dans du lait maternisé. Une étude plus récente a analysé l'urine, la salive et le lait maternel de femmes américaines en recherchant quatre métabolites de phtalates (Hines, Calafat, Silva, Mendola et Fenton, 2009). Elle a obtenu des résultats différents : les métabolites étaient présents dans la plupart des échantillons d'urine, mais seulement dans 10 % des échantillons de lait maternel.

L'immense majorité des travaux consacrés aux effets des phtalates sur le développement se sont concentrés sur ses effets antiandrogéniques dans le cadre du système reproducteur masculin. Nombre d'excellentes analyses ont été consacrées à ce sujet (voir par exemple Fisher, 2004 ; Hu, Lian, Ge, Hardy et Li, 2009 ; Talsness, Andrade, Kuriyama, Taylor et vom Saal, 2009). Parmi les découvertes clés, on peut citer l'association de l'exposition et de l'incidence accrue du syndrome de dysgénésie testiculaire, qui peut inclure la réduction de la distance ano-génitale et un risque accru de cancer testiculaire (Jobling, Hutchison, van den Driesche et Sharpe, 2011). Ces constatations ont conduit à une interdiction de l'utilisation de phtalates spécifiques dans les jouets d'enfants, comme nous l'avons mentionné plus haut. Toutefois, en dépit de leur utilisation universelle, fort peu d'études ont analysé les effets des phtalates sur la signalisation des HT ; et moins de travaux encore ont cherché à mettre en évidence des associations entre les niveaux de phtalates maternels (pendant la grossesse et l'allaitement) et les problèmes ultérieurs de développement ou de comportement chez l'enfant.

Abordons maintenant les effets des phtalates sur la signalisation des HT. Peu d'études ont eu recours à des méthodes *in vitro* pour déterminer si ces substances pouvaient ou non interférer avec la transcription dépendant des HT, ou avec les effets produits par les HT sur la prolifération cellulaire. On a ainsi découvert qu'une série d'esters de phtalates inhibait l'induction (dépendante des HT) de la prolifération dans une lignée cellulaire (Ghisari et Bonefeld-Jorgensen, 2009). Les chercheurs ont ici étudié les principaux phtalates, et non leurs métabolites, dans un système à la capacité métabolique limitée (une lignée de cellules hypophysaires) ; les effets ont donc été constatés à des concentrations relativement élevées ($> 10^{-6}$ M), à l'exception du DINP dont les effets ont été observés dès 10^{-8} M. Ce type de contraintes (on pense également à l'utilisation de précurseurs en lieu et place des métabolites, biologiquement plus actifs) limite la portée et l'intérêt de nombreuses études *in vitro*. En utilisant des lignées cellulaires qui ne réalisent pas les processus métaboliques caractéristiques des cellules hépatiques (et que l'on retrouve par définition dans les études *in vivo*), la plupart des auteurs ne détectent les effets des phtalates tels que le DEHP qu'à des doses très élevées, presque toxiques (voir par exemple Wenzel, Franz, Breous et Loos, 2005). Cette contrainte est également présente dans les expériences qui ont recours à un gène rapporteur : Hu et ses collaborateurs (2013) ont prélevé des échantillons contenant des phtalates dans différentes régions situées le long du fleuve Yangtsé ; ils ont mis en

évidence une inhibition des réponses transcriptionnelles dépendant des RT – mais, là encore, à de très hautes concentrations.

Il est surprenant de constater qu'en dépit du grand corpus de recherches consacrées aux phtalates et à la reproduction, notamment chez les personnes de sexe masculin (pendant le développement et à l'âge adulte), peu d'études ont utilisé des modèles animaux pour déterminer si (et *via* quels mécanismes potentiels) l'exposition aux phtalates peut ou non affecter d'autres systèmes endocriniens, notamment le statut thyroïdien et l'action des HT. L'inquiétude générée par les effets plus facilement observables sur la santé reproductive a peut-être détourné l'attention des effets affectant le développement cérébral et le comportement – effets qui ne peuvent être mis en lumière qu'au prix d'approches plus détaillées. Cette disparité est particulièrement stupéfiante lorsqu'on pense que, dans une étude relativement ancienne (O'Connor, Frame et Ladics, 2002), qui avait examiné les effets de différents antiandrogènes potentiels chez le rat (parmi lesquels la vinclozoline et le DBP), les auteurs avaient sagement décidé de se pencher sur d'autres paramètres endocriniens, dont les niveaux de HT circulantes. Ils ont constaté que les DBP avaient des effets significatifs sur les niveaux de T_3 circulante, et qu'ils étaient observables à des niveaux inférieurs de moitié à ceux requis pour observer les effets produits sur la testostérone circulante.

Comme nous l'avons fait remarquer plus haut, les phtalates affectent le métabolisme du foie et des lipides[1] ; certains auteurs ont donc enquêté sur l'existence de liens entre l'exposition aux phtalates, l'altération de la fonction hépatique et le statut thyroïdien. Ainsi, Howarth et ses collègues (2001) ont eu recours à l'histologie pour suivre l'activité thyroïdienne chez le rat ; ils ont observé des signes d'augmentation de l'activité thyroïdienne à la suite des modifications hépatiques induites par l'ingestion de DEHP et de DNHP (*via* l'alimentation).

Fait intrigant : bon nombre d'études se sont penchées sur la corrélation entre l'exposition aux phtalates et la fonction thyroïdienne chez l'humain, et si ces études ne nous ont rien appris sur l'aspect mécanique de ce lien, elles ont mis en évidence les effets néfastes de la présence des phtalates sur la fonction thyroïdienne. Ainsi, une étude menée auprès de 208 hommes adultes a mis en lumière des corrélations inverses entre le MEHP et les niveaux de T_4L et de T_3L circulantes. Le même groupe a réalisé une étude

1. Nous savons désormais que les récepteurs PPAR sont pris pour cible par les métabolites des phtalates, et notamment par le MEHP. Les PPAR (comme les RT) sont des exemples de récepteurs nucléaires qui sont étroitement impliqués dans la gestion du métabolisme et – pour ce qui est de PPARγ – dans le contrôle de l'adipogenèse.

plus approfondie en utilisant les données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) recueillies entre 2007 et 2008 auprès de 1 300 adultes et 329 adolescents (Meeker et Ferguson, 2011). Là encore, ils ont mis en évidence des corrélations inverses (et variables en fonction de la dose) entre les niveaux de quatre métabolites de DEPH parmi lesquels le MEHP, et les concentrations totales de T_4 chez les adultes. La taille plus modeste de l'échantillon du groupe d'adolescents n'a pas permis de mettre en lumière des liens aussi significatifs, mais certains métabolites ont été corrélés avec une baisse de la T_4, et l'un d'entre eux l'a été avec une hausse de la T_3. Des résultats similaires (montrant une baisse des HT circulantes coïncidant avec une exposition accrue aux phtalates) ont été observés chez des enfants danois âgés de 4 à 9 ans. Dans cette étude (Boas *et al.*, 2010), des métabolites de phtalates ont été retrouvés dans tous les échantillons d'urine (> 800) recueillis ; les corrélations négatives les plus significatives ont été constatées chez les petites filles.

Récemment, une étude sud-coréenne a étudié les niveaux urinaires moyens d'un certain nombre de métabolites de phtalates présents dans l'urine de plusieurs femmes enceintes, afin de déterminer s'il y avait corrélation avec le développement de leur enfant à 6 mois (Kim, Ha *et al.*, 2011). On a observé une corrélation négative entre les indices de développement mental ou psychomoteur des nourrissons et certains métabolites présents dans les échantillons d'urine, parmi lesquels le MEHHP et le MEOHP (mono-(2-éthyl-5-oxohexyl)phtalate). Selon les auteurs, l'exposition prénatale aux phtalates pourrait affecter négativement le neurodéveloppement futur de l'enfant, et ce notamment chez les garçons. D'autres études ont mis en lumière l'existence d'associations négatives entre la contamination phtalique maternelle (notamment le MBP, métabolite du DBP) et la concentration maternelle en HT (Huang *et al.*, 2007) ; on peut donc envisager qu'étant donné l'importance des niveaux de HT maternels pour les premiers stades du développement cérébral du fœtus (voir chapitre 3), les effets négatifs de l'exposition phtalique maternelle et le développement futur du nourrisson impliquent l'axe des HT.

Le perchlorate et autres anions inhibant la thyroïde

Les effets antithyroïdiens du perchlorate sont bien connus. Le perchlorate inhibe le transporteur sodium-iodure, ce qui bloque la prise de l'iode par la thyroïde. En médecine, on utilise des substances apparentées au perchlorate pour traiter l'hyperthyroïdie en bloquant la production de HT. Étant donné cet évident effet antithyroïdien et l'exposition généralisée dont fait l'objet une partie de la planète, la question urgente n'est pas de savoir s'il est actif ou non. L'urgence est bien, en revanche, de déterminer la gravité de l'exposition humaine, notamment chez les enfants et les femmes enceintes – et de déterminer si la contamination au perchlorate est l'un des facteurs contribuant à la hausse du nombre de cas de troubles du spectre autistique et de troubles du neurodéveloppement. La majorité de l'eau potable est contaminée au perchlorate et au nitrate, et les niveaux urinaires de ces substances comptent parmi les plus élevés, tous contaminants chimiques confondus (voir chapitre 6, « Les données des CDC pour 2013 quant à l'exposition aux substances chimiques environnementales aux États-Unis »).

Le perchlorate est un oxydant puissant, qui entre dans la composition d'agents propulseurs pour fusées, de munitions, de fusées éclairantes, de feux d'artifice, ainsi que dans des systèmes de déclenchement d'airbags. La prévalence de son usage et son extrême stabilité ont fait de lui un contaminant particulièrement répandu dans les eaux d'irrigation et de consommation – ainsi, par extension, que dans la nourriture. Les données d'exposition montrent que la contamination au perchlorate est généralisée dans la population américaine (Blount, Valentin-Blasini, Osterloh, Mauldin et Pirkle, 2007). Dans cette étude, on a mesuré les niveaux urinaires de perchlorate chez des enfants de 6 ans ou plus et chez des adultes. On a retrouvé le perchlorate dans tous les échantillons ; les concentrations les plus élevées ont été constatées chez les enfants. La concentration urinaire moyenne était d'environ 3,6 µg/l (avec une valeur maximale de 14 µg/l) ; les auteurs en ont conclu que l'absorption quotidienne était d'environ 0,23 µg/kg dans la population générale. Cette valeur est inférieure à la dose de référence actuelle de l'EPA (0,7 µg/kg par jour). Cependant, les niveaux urinaires supérieurs (moyenne de 5,4 µg/l) des enfants âgés de 6 ans et plus seraient plus proches de la limite d'ingestion quotidienne établie par

l'EPA, et pourraient refléter une augmentation de l'absorption par rapport au poids corporel dans ce groupe – ce qui souligne toute l'importance qu'il y a à identifier la source de la contamination. Quelques études ont montré que ces faibles taux d'exposition affectaient tout de même les niveaux de HT chez les femmes, et particulièrement celles souffrant d'une carence en iode (Blount *et al.*, 2006). Cette étude a mis en évidence un fait intéressant : les taux urinaires de perchlorate étaient associés à une augmentation de la TSH quel que soit le bilan iodé des sujets – et que la T_4 était aussi affectée lorsque l'iode urinaire était inférieur à 100 µg/l. L'association d'une contamination universelle des réserves d'eau et de fréquentes carences en iode devient donc un facteur de risque manifeste dans les populations vulnérables. Cette association est susceptible d'affecter la signalisation des HT chez les femmes, et plus particulièrement – et de manière beaucoup plus inquiétante – chez celles qui sont en âge de procréer.

Le début de la grossesse et la période périnatale constituent les étapes du développement pendant lesquelles le fœtus et l'enfant sont le plus vulnérables ; il faut donc multiplier les évaluations des taux de perchlorate dans le sérum et l'urine des femmes enceintes, dans le lait maternel et dans le lait maternisé. Les données de ce type sont particulièrement significatives : non seulement le perchlorate traverse la barrière placentaire, mais il peut aussi bloquer la prise de l'iodure dans le sein, qui exprime – comme la thyroïde – le transporteur sodium-iodure. De ce fait, la majorité des études bien conçues consacrées aux niveaux de perchlorate se penche également sur la teneur en iode de ces fluides – car, à l'évidence, l'absence de l'iode exacerbe les effets du perchlorate. Les études incluent souvent des mesures du thiocyanate, un autre oxydant que l'on trouve dans la fumée de cigarette. Le thiocyanate inhibe lui aussi le transporteur sodium-iodure, mais dans une moindre mesure que le perchlorate.

Des études ont été menées auprès de cohortes de femmes enceintes aux États-Unis, en Europe et en Asie. En Grèce (Pearce *et al.*, 2012), des niveaux mesurables de perchlorate et de thiocyanate ont été découverts chez les 134 femmes du groupe examiné ; l'étude a également mis en évidence quelques associations entre les niveaux de HT ou de TSH, mais pas de simple corrélation d'ensemble avec la fonction thyroïdienne, et ce en dépit d'une légère carence généralisée en iode. De la même manière, une étude menée auprès de femmes de la région de Boston (dont la majorité utilisait du sel iodé ou des compléments multivitaminés contenant de l'iodure) n'a détecté aucune corrélation entre le perchlorate

et l'iodure du lait maternel – mais le statut thyroïdien n'a pas été évalué (Pearce *et al.*, 2007). Le perchlorate est un contaminant universel ; il est donc présent dans le lait maternisé. Toutefois, une récente étude (Valentin-Blasini *et al.*, 2011) ayant étudié les niveaux de perchlorate et de substances assimilées dans l'urine des nourrissons a constaté que les concentrations les plus élevées se trouvaient chez les enfants nourris au sein (moyenne de 9 µg/l), et non chez ceux nourris au lait maternisé ; 9 % des nourrissons absorbaient des doses supérieures au niveau de référence. Les niveaux rapportés pour le lait de vache et le lait maternisé au Japon et en Corée du Sud sont soit du même ordre, soit plus élevés (valeurs moyennes de 7,8 µg/l pour le lait maternisé et de 4,6 µg/l pour le lait de vache). Toutefois – et nous le soulignerons à plusieurs reprises –, les multiples avantages de l'allaitement au sein l'emportent sur le fait que certains échantillons de lait maternel s'avèrent légèrement plus contaminés en perchlorate que le lait maternisé.

Le nitrate et le thiocyanate

Le nitrate compte parmi les substances polluantes anioniques qui inhibent la thyroïde. Il contamine l'eau de nombreuses régions agricoles (voir figure 5.8), et pour cause : c'est l'un des principaux constituants de nombreux engrais. Selon les dernières données des CDC, les valeurs urinaires du nitrate sont d'environ 48 mg/l d'urine dans la population générale. Le nitrate inhibe la prise de l'iode thyroïdienne par le transporteur sodium-iodure. Le thiocyanate inhibe lui aussi la prise de l'iode – et à de plus fortes concentrations, il interfère également avec son organification. Certains légumes, comme la famille du chou (*Brassicaceae* : chou, chou de Bruxelles, chou-fleur, chou kale, bok choy et broccoli) sont une source de thiocyanates ; il faut toutefois les consommer de manière excessive (plus de 1 kilo par jour de façon régulière) pour atteindre des niveaux physiologiques de nature à inhiber la fonction thyroïdienne. En revanche, dans certaines régions d'Afrique, la consommation de manioc a été associée aux goitres et au crétinisme (Thilly *et al.*, 1993). La fumée de cigarette est une autre source de thiocyanate.

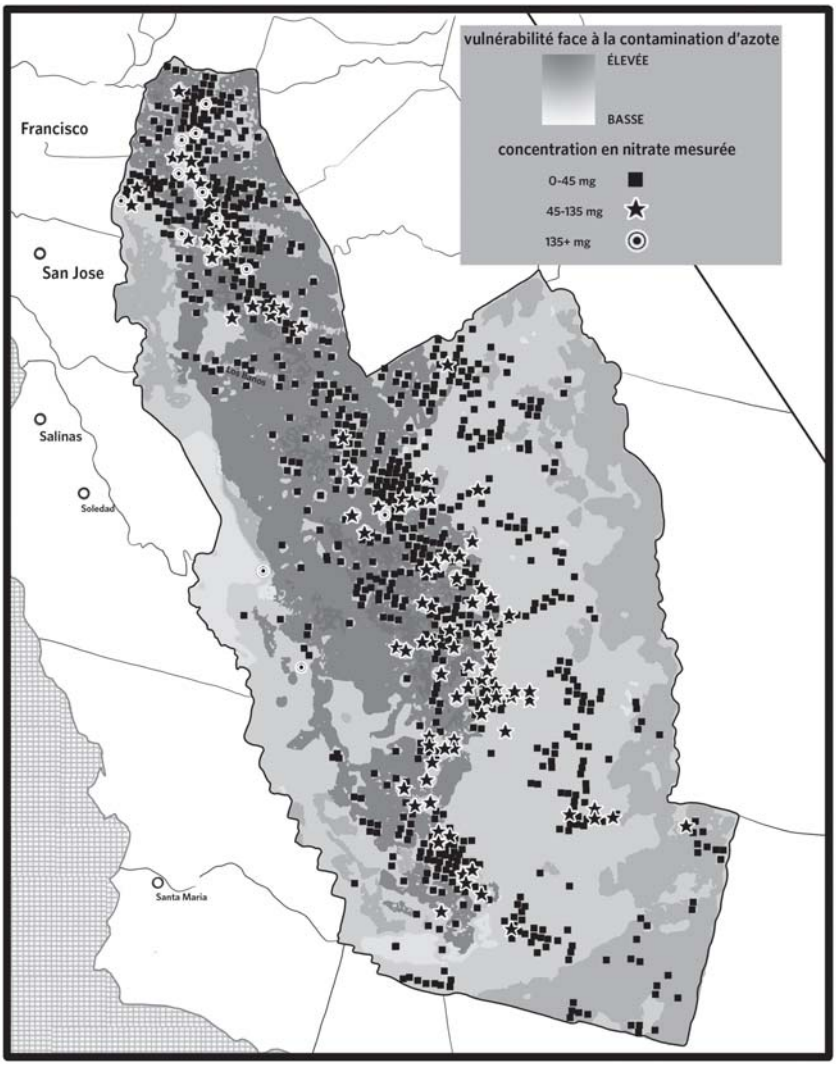


Figure 5.8. La distribution des nitrates dans la vallée de San Joachin, en Californie (adaptation de ressources provenant de la bibliothèque de l'Université Stanford). La Central Valley de Californie compte parmi les zones d'agriculture intensive les plus importantes au monde ; elle comprend les vallées de Sacramento et de San Joachin. On constate divers niveaux de pollution dans l'ensemble de la région ; on y trouve notamment de l'arsenic, des nitrates et différentes catégories de pesticides. La représentation de la distribution des nitrates est ici répartie en trois niveaux de contamination : de 0 à 45 mg/l, de 45 à 135 mg/l, et plus de 135 mg/ml.

Les résultats d'une grande étude bibliographique ont permis de calculer qu'étant donné leur prévalence dans l'eau et dans la nourriture, le nitrate et le thiocyanate s'avèrent à terme plus néfastes pour la prise d'iodure par la thyroïde que le perchlorate (De Groef, Decallonne, Van der Geyten, Darras et Bouillon, 2006). Face au transporteur sodium-iodure, les puissances d'inhibition du nitrate et du thiocyanate sont respectivement 240 et 15 fois moins importantes que celle du perchlorate. Mais le nitrate est présent dans les échantillons urinaires à raison de 50 mg/l et le perchlorate à 5 µg/l – ce qui signifie que les capacités d'inhibition thyroïdienne du nitrate sont quarante fois supérieures à celles du perchlorate. L'apport général en perchlorate étant égal à un tiers ou à la moitié de la dose de référence américaine établie par l'EPA, la forte exposition aux nitrates brouille la marge de sécurité.

La contamination au perchlorate et au nitrate de l'approvisionnement en eau est universelle. L'élimination de ces anions est coûteuse et souvent incomplète. En France, une grande partie de l'eau courante contient du nitrate, à raison de 20 mg/l (rapport du WWF sur l'eau de boisson, 2011). Il n'existe aucune donnée équivalente pour le perchlorate en France comme dans de nombreux États membres de l'Union européenne, sans doute parce qu'à ce jour, le perchlorate ne fait l'objet d'aucune régulation relative aux eaux de surface ou aux eaux potables.

En outre, les niveaux de perchlorates présents dans les eaux de surface peuvent être particulièrement élevés dans les régions ayant connu une activité militaire, et notamment près des anciens champs de bataille (on observe une contamination au perchlorate sur certains sites de la Première Guerre mondiale, un siècle après les faits). Soulignons toutefois que la majeure partie de la contamination contemporaine provient de l'activité aérospatiale. C'est le cas aux États-Unis, où les données montrent qu'un tiers du perchlorate utilisé l'est en Californie, principalement par l'industrie aérospatiale. Par ailleurs, au sein d'un pays ou d'un État donné, on remarque d'assez grandes disparités sociales dans la contamination au perchlorate ou au nitrate au sein de zones géographiques assez restreintes. C'est ce qu'ont constaté les auteurs d'une étude de la vallée de San Joaquin, en Californie : les niveaux de nitrates étaient plus élevés dans les réseaux alimentant en eau les communautés abritant les populations avec une plus grande proportion de Latino-Américains. Un phénomène potentiellement lié à la proximité de ces communautés avec les sources agricoles (Balazs, Morello-Frosch, Hubbard et Ray, 2011).

La teneur en nitrate de l'eau du robinet a été associée à une augmentation des taux de TSH et du volume de la thyroïde chez l'humain (van Maanen *et al*., 1994) ; autrement dit, à une inhibition de l'axe thyroïdien et par conséquent avec une hypertrophie thyroïdienne semblable au goitre provoqué par la déficience en iodure. Pourtant, les effets antithyroïdiens du nitrate et du thiocyanate (et leur interaction potentielle avec d'autres substances polluantes) sont rarement pris en compte dans les études épidémiologiques. Il existe toutefois une exception notable : l'étude de Cao *et al*. (2010), qui a étudié les corrélations existant entre chacun de ces anions goitrogènes et la TSH. Ils ont constaté que les enfants présentant d'importants niveaux de nitrate et de thiocyanate présentaient également des niveaux de TSH plus élevés que la moyenne. Le perchlorate a lui aussi été associé à une hausse de la TSH, mais uniquement en présence d'une carence concomitante en iodure.

Les pesticides

Le terme « pesticide » recouvre les insecticides (utilisés pour limiter les populations d'insectes nuisibles), les fongicides (substances chimiques dirigées contre les mycoses ou les moisissures) et les poisons antirongeurs. Le terme « biocides » comprend les pesticides et les herbicides ou les désherbants d'utilisation courante. La convention de Rotterdam, adoptée en 1998 (par 152 pays) et mise en application en 2004, a dressé la liste de 47 substances dangereuses ; 33 d'entre elles sont des pesticides. Les pesticides chimiques peuvent être répartis sommairement dans quatre catégories : les organophosphates et les carbamates, qui ciblent l'acétylcholine (neurotransmetteur conservé lors de l'évolution, que l'on retrouve dans l'ensemble du règne animal) ; les composés organochlorés tels que le DDT ; enfin, le chlordane et les pyréthrinoïdes, qui peuvent agir en tant que neurotoxiques. Plusieurs lignes de recherche œuvrent aujourd'hui au développement de plantes transgéniques modifiées génétiquement pour exprimer des protéines ou des ARN interférents ciblant un nuisible en particulier ou des métabolites spécifiques, tels que le pyréthrinoïde, qui provient à l'origine des chrysanthèmes.

Depuis la publication des travaux prémonitoires de Rachel Carson en 1962, de nombreuses nations ont produit des efforts pour réduire et restreindre l'utilisation des pesticides. L'action la plus significative demeure sans doute l'interdiction générale de l'utilisation du dichlorodiphényltrichloroéthane

(DDT) par l'EPA américaine en 1972, suivie par l'Union européenne en 1980. Le DDT est toutefois encore utilisé (principalement) en pulvérisation domestique pour contrôler la population de moustiques porteurs du parasite du paludisme dans les zones à risque. Selon les estimations de l'EPA, entre l'époque de son introduction à grande échelle (Seconde Guerre mondiale) et la restriction généralisée de son utilisation, plus de $1{,}3 \times 10^9$ livres de DDT ont été utilisés aux États-Unis. Outre l'utilisation domestique, une grande partie de la production a été destinée à l'exportation. En dépit de son utilisation restreinte, on retrouve aujourd'hui le DDT et son principal métabolite (dichlorodiphényldichloroéthylène, ou DDE) en grandes quantités dans l'environnement, y compris chez l'humain dans des fluides tels que le sang, le liquide folliculaire ovarien et le liquide amniotique (Petro *et al.*, 2012).

Pendant les débats sur l'utilisation du DDT, on a commencé à le remplacer par une large gamme d'insecticides. Cette volonté nouvelle de remplacer le DDT n'était pas uniquement due à l'inquiétude croissante et aux procédures réglementaires : il s'avérait de moins en moins efficace, les insectes ayant peu à peu développé une résistance. L'EPA estime que les États-Unis utilisent aujourd'hui autour d'un peu plus d'un demi-million de tonnes de pesticides par an. Il existe pourtant de nombreux arguments permettant d'expliquer les avantages d'une réduction de l'utilisation de tous types de pesticides. En Suède, une réduction de 63 % de leur utilisation a donné lieu à une importante diminution des coûts de santé publique. Des chercheurs ont passé en revue 286 interventions conçues pour améliorer la protection de l'environnement dans 57 pays. Dans les pays disposant de données relatives aux pesticides, l'utilisation dans son ensemble a été réduite de 71 %, et les récoltes ont augmenté de 42 % (Pretty *et al.*, 2006). En Indonésie, les données montrent qu'une réduction similaire des pesticides (65 %) dans la production rizicole a été associée à une augmentation des récoltes et à une réduction des coûts de production. De la même manière, au Vietnam, des réductions de l'utilisation (voire l'arrêt complet, dans certains cas) des pesticides ont permis d'accroître les rendements de production du riz (Normile, 2013).

Étant donné le nombre de catégories différentes de pesticides et leur utilisation généralisée, il est impossible d'étudier en détail tous les produits et mélanges pouvant potentiellement influencer la thyroïde[1]. Cependant,

1. En 2013, l'Autorité européenne de sécurité des aliments a rapporté que 103 des 287 pesticides analysés affectaient la signalisation thyroïdienne à différents niveaux (*EFSA Journal*, 2013, 11 [7], 3293-3414).

de nombreux pesticides organochlorés (OC) au phénol halogéné (dont le DDT et le DDE), l'hexachlorobenzène (HCB), le chlordane et le lindane ont des capacités établies de perturbation des HT – tout comme certains pesticides organophosphates (OP). Il est bon de souligner que des études épidémiologiques (Eskenazi *et al.*, 2008 ; London *et al.*, 2012) et des expériences animales ont établi un lien entre ces deux catégories principales de pesticides (OC et OP) et les troubles du spectre autistique. Les liens existant entre l'exposition aux pesticides et le neurodéveloppement ont été analysés par Theo Colborn (2004). Brucker-Davis a étudié l'influence qu'avaient les pesticides sur les HT en 1998. L'une des analyses les plus récentes livre quelques données relatives aux pesticides et à la signalisation des HT (Boas, Feldt-Rasmussen et Main, 2012), mais il s'agit d'un vaste domaine, et il est difficile de l'explorer en détail. On peut souligner un facteur de complication, déjà rencontré dans le cadre des PCB : les études épidémiologiques mettent en lumière une large gamme de produits chimiques différents dans les échantillons. Il est donc difficile d'isoler et de déterminer les contributions précises apportées par chaque pesticide, et les analyses se contentent souvent d'établir des associations.

Examinons tout d'abord le cas des produits chimiques de type OC. Le pesticide le plus longtemps utilisé de cette catégorie, le DDT, constitue sans doute la meilleure porte d'entrée dans le domaine. Comme nous le disions plus haut, en dépit des restrictions toujours plus lourdes qui pèsent sur son utilisation depuis les années 1970, on retrouve encore le principal métabolite du DDT dans les tissus humains aux quatre coins du monde, quarante ans plus tard – et sa présence a été associée de manière répétée à des altérations du neurodéveloppement et du comportement chez l'enfant. Quant aux effets sur la signalisation des HT, des études menées sur deux cohortes de femmes enceintes espagnoles réalisées entre 2004 et 2006 ont montré que le DDE était présent dans la quasi-totalité des échantillons examinés, et que les niveaux constatés mettaient en évidence une association négative avec la T_3 (Alvarez-Pedredol *et al.*, 2009). On a toutefois constaté qu'une série de PCB (et notamment un autre pesticide OC, le HCB) avaient des effets significatifs plus importants, et ce en dépit du fait qu'ils étaient présents en plus petites quantités que le DDE. Reste que des niveaux importants d'exposition au DDE pendant le premier trimestre de la grossesse ont été associés à une réduction significative du neurodéveloppement psychomoteur des nourrissons (Torres-Sanchez *et al.*, 2007).

Dans une étude japonaise, les échantillons de lait maternel ont été utilisés comme des indicateurs d'une contamination précédente pouvant

être liée à une hypothyroïdie congénitale et au crétinisme. Quatre catégories majeures de substances chimiques présentes dans le lait maternel ont montré des associations significatives avec la dysfonction thyroïdienne chez les nouveau-nés (Nagayama *et al.*, 2007). Les associations les plus fortes ont été observées pour les composés de type dioxine, suivis par les PCB, puis par les pesticides DDT et HCB. Une étude espagnole a également mis en évidence une association significative entre les niveaux de HCB présents dans le sang du cordon ombilical et une augmentation des niveaux de TSH (qui indique une baisse de la disponibilité des HT) chez les nouveau-nés de sexe masculin (Alvarez-Pedrerol *et al.*, 2008). Certaines études se sont penchées sur le mécanisme d'action du HCB. Ce dernier fonctionne comme les dioxines ; il se lie au AhR. Les effets qu'il produit sur les niveaux de HT ressemblent donc probablement à ceux des dioxines – une stimulation indirecte du métabolisme des HT aboutissant à une réduction du taux de HT circulantes.

L'herbicide nitrofen (ou « NIT » ; 2,4-dichlorophényl-p-nitrophényle) compte également parmi les pesticides OC ; il a été utilisé dans le monde entier jusqu'à 1996, date à laquelle il a été interdit aux États-Unis et dans l'Union européenne en raison de ses propriétés cancérigènes. Toutefois, il a également d'importants effets antithyroïdiens (Manson, Brown et Baldwin, 1984). Nombre des associations les plus fortes existant entre l'exposition aux OC et la modification du statut thyroïdien proviennent d'études consacrées aux niveaux d'OC chez des ouvriers agricoles en Europe comme aux États-Unis (voir par exemple Goldner *et al.*, 2010). Soulignons à cet égard que les populations vivant non loin de zones d'agriculture intensive peuvent également être exposées à une hausse des niveaux de nitrates (voir section « Le perchlorate, et autres anions inhibant la thyroïde »), qui peuvent amplifier les effets des pesticides sur la signalisation des HT et compromettre encore plus le neurodéveloppement des enfants.

Lorsqu'on a constaté que le DDT (entre autres OC) s'avérait moins efficace contre les populations d'insectes et/ou qu'il s'avérait néfaste pour la santé ou la biodiversité, on s'est mis à la recherche d'alternatives potentielles, notamment au sein de la catégorie des OP. Deux publications récentes établissant un lien entre l'exposition prénatale aux pesticides et l'autisme (ou la perte de QI) nous fournissent des données sur l'utilisation des pesticides. Comme on pouvait s'y attendre, les OP ne représentaient qu'environ 20 % des pesticides utilisés aux États-Unis en 1964 – contre 90 % en 2000 (Shelton, Hertz-Picciotto et Pessah, 2012). Plus spécifiquement, environ 27 produits chimiques OP entrent dans la composition de

centaines de préparations pesticides aux États-Unis : 1,6 million de kilos (soit 1 600 tonnes) utilisés en 2008 pour la seule Californie, et dix fois plus aux États-Unis l'année précédente (voir données citées dans Bouchard *et al.*, 2011). Pourtant, les OP ne représentent que 36 % des insecticides utilisés (Bouchard *et al.*, 2011), et les insecticides ne représentent eux-mêmes que moins d'un dixième du volume de pesticides utilisés annuellement (estimations du marché de l'EPA, 1998-2007).

De nombreux OP agissent *via* l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme qui métabolise le neurotransmetteur acétylcholine (ACh). Étant donné le rôle qu'occupe l'ACh dans la neurotransmission pendant le développement – et dans de nombreuses fonctions cérébrales à tout âge (apprentissage, attention, mémoire) –, il n'est guère surprenant que cette classe de pesticides ait été suspectée de contribuer à l'incidence des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H). Des troubles de la signalisation cholinergique ont été corrélés avec des symptômes des troubles du spectre autistique (Shelton *et al.*, 2012). Toutefois, de nombreuses études animales ont montré que les OP pouvaient exercer des effets neurotoxiques à des niveaux inférieurs à ceux requis pour l'inhibition de l'AChE.

L'une de ces études a eu recours à l'administration prénatale et postnatale de chlorpyriphos, l'OP le plus fréquemment employé (Fortenberry, Hu, Turyk, Barr et Meeker, 2012), avec près de 5 millions de kilos utilisés chaque année aux États-Unis. L'inhibition de l'AChE demeure le principal site d'action du chlorpyriphos. Toutefois, le fait d'exposer des souris (en plein développement) à des niveaux de chlorpyriphos n'ayant pas eu d'effet sur l'activité de l'AChE des souris affecte tout de même les niveaux de HT (De Angelis *et al.*, 2009). Dans cette étude, les niveaux de chlorpyriphos administrés étaient supérieurs à l'ingestion quotidienne estimée des enfants (*via* l'alimentation) ; toutefois, les auteurs expliquent qu'une exposition prolongée pourrait également conduire à une accumulation chez l'humain. La pollution de l'air pourrait constituer un autre facteur d'exposition (*via* la poussière, par exemple). Trois groupes différents ont démontré que le chlorpyriphos affecte la signalisation des HT dans les modèles animaux (voir citations dans Fortenberry *et al.*, 2012). En outre, les données collectives du NHANES (Fortenberry *et al.*, 2012) ont été utilisées pour étudier les liens entre les concentrations urinaires d'un métabolite du chlorpyriphos et les paramètres des HT. Les auteurs ont constaté des associations significatives (variables en fonction du sexe) avec les niveaux de T_4 et de TSH. La TSH a été associée positivement à l'exposition au

chlorpyriphos chez les femmes, et associée négativement chez les hommes. Dans une autre étude, les chercheurs ont eu recours à l'imagerie pour examiner les structures de différentes régions cérébrales chez des enfants exposés au chlorpyriphos *in utero*. Ces enfants étaient issus d'une cohorte communautaire ; le sang de leur cordon avait été échantillonné entre six et douze ans auparavant. Les participants les plus exposés présentaient un élargissement de certaines structures, des couches corticales plus fines et une modification de certaines structures cérébrales en fonction du sexe (Rauh *et al.*, 2012). Des travaux précédents menés auprès de la même cohorte avaient mis en évidence certains effets négatifs qu'exerçait l'exposition sur la cognition, et notamment sur la mémoire de travail (Rauh *et al.*, 2011). La publication de 2012 a fait référence à des études animales portant sur le chlorpyriphos ayant utilisé des niveaux plus élevés que ceux spécifiés dans les données relatives à l'exposition humaine – et un représentant d'une société produisant le pesticide a jugé opportun de critiquer ce fait (Juberg, 2012). Il est toutefois intéressant de souligner que selon le site de l'EPA[1], en 2000, des sociétés produisant ou utilisant le chlorpyriphos ont accepté – à la demande des autorités – de le retirer des préparations de leurs pesticides domestiques (hormis les pièges pour fourmis et cafards dont les emballages sont « à l'épreuve des enfants »). Les raisons de cet accord ne sont pas claires, mais il pourrait avoir été motivé par des preuves (ou une inquiétude) relatives à des effets toxiques sur le neurodéveloppement et/ou la signalisation thyroïdienne. À l'heure où nous écrivons ces lignes, les autorités européennes sont en train de réévaluer l'utilisation du chlorpyriphos ; c'est l'une des premières fois qu'un pesticide agréé fait l'objet d'un examen approfondi.

D'autres études mettent en évidence les effets significatifs des concentrations d'OP sur la signalisation des HT, et font entrer en ligne de compte une enzyme impliquée dans la métabolisation des OP : la paraoxonase 1 (PON1). Chez les personnes présentant une faible activité de la PON1, et qui ont donc une capacité plus réduite de métabolisation de ces pesticides, les effets des OP sur la fonction des HT étaient plus prononcés (Lacasana *et al.*, 2010). Étant donné ces liens entre les niveaux d'OP et la signalisation des HT, il serait pertinent de signaler qu'une récente étude de grande envergure a montré que les corrélations les plus marquées entre les niveaux d'OP et le développement intellectuel infantile étaient observées *via* les niveaux présents dans l'urine maternelle prénatale, et non dans ceux de l'urine postnatale de

1. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/chlorpyrifos_fs.htm/.

l'enfant (Bouchard *et al.*, 2011). Ces constatations soulignent une nouvelle fois à quel point le neurodéveloppement prénatal est une période de grande vulnérabilité face à l'exposition aux substances chimiques.

Les filtres ultraviolets

Outre leur utilisation la plus évidente – la crème solaire –, les filtres ultraviolets (UV) entrent dans la composition d'aliments pour en retarder la décoloration. Des études animales ont montré que certains filtres UV avaient des effets perturbant les HT, aucune étude épidémiologique n'a, à ce jour, cherché à savoir s'ils affectent la signalisation des HT chez l'humain. L'absence de données épidémiologiques est d'autant plus surprenante que la crème solaire en contient d'importantes quantités (jusqu'à 10 % du poids total). La plupart d'entre eux ont subi des tests relatifs à leurs propriétés œstrogéniques – mais on sait aujourd'hui que trois filtres ont des propriétés de modulation de la thyroïde établies : le benzophénone-2 (BP2), le 3-4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC) et l'octylméthoxycinnamate (OMC) ; les effets de BP2 et de l'OMC sont plus marqués (Klammer *et al.*, 2007 ; Schmutzler *et al.*, 2004).

Le BP2 est interdit d'utilisation dans les crèmes solaires en Europe, mais il est utilisé dans d'innombrables produits cosmétiques et d'hygiène corporelle aux États-Unis[1], notamment dans les parfums, les lotions après-rasage et les baumes. L'équipe berlinoise de Josef Köhrle a mené des études *in vitro* et *in vivo* afin d'enquêter sur les effets qu'avaient quatre écrans UV sur l'efficacité de l'activité de la TPO humaine, et sur les niveaux de HT circulantes chez le rat (Schmutzler *et al.*, 2007). Seul le BP2 inhibait l'activité de la TPO humaine, mais en l'absence d'iode, cette inhibition était cent fois plus efficace que deux inhibiteurs bien connus, le méthimazole (MMI) et le propylthiouracile (PTU). Sans surprise – au vu de la puissance de la réponse inhibitrice *in vitro* –, l'étude *in vivo* a montré que l'exposition au BP2 réduisait (à des degrés variables en fonction de la dose) les niveaux de T_4, mais pas ceux de T_3, et qu'elle faisait augmenter les valeurs de la TSH.

Bien qu'aucune étude prospective associative portant sur l'utilisation des UV et sur le statut des HT n'ait été réalisée chez l'humain, de nombreuses études se sont intéressées aux niveaux d'exposition. Janjua et ses collaborateurs (2004) ont étudié l'exposition transdermique des crèmes solaires chez des

1. http://householdproducts.nlm.nih.gov/cgi-bin/household/brands?tbl=chem&id=488/.

participants volontaires. Ils ont montré que le fait d'utiliser pendant cinq jours de la crème comportant 10 % d'un mélange d'OMC, de BP3 et de 4-MBC (proportion conforme aux restrictions établies par les autorités européennes) aboutissait à des taux sériques de 200 ng/ml de BP3 et de 20 et 10 ng/ml – respectivement – pour le 4-MBC et l'OMC. Plusieurs études animales ont montré que l'OMC affectait la signalisation des HT à de multiples niveaux, occasionnant notamment une baisse des niveaux de HT circulantes et une stimulation de l'expression du récepteur de la TSH dans la thyroïde après cinq jours d'exposition, ou moins, chez le rat (Klammer *et al.*, 2007).

D'autres exemples de perturbateurs endocriniens : les antimicrobiens, le triclosan et les parabènes

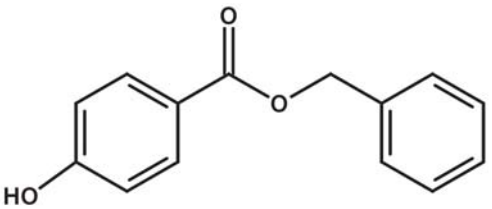
L'utilisation généralisée des composés antimicrobiens dans les produits de soins d'hygiène corporelle (savons, déodorants, dentifrices, bains de bouche, crèmes pour le visage et pour le corps et cosmétiques) signifie que la plupart des populations humaines sont très largement exposées aux parabènes et/ou au triclosan de manière régulière. Ces substances ont fait leur entrée sur le marché dans les années 1970, et leur utilisation s'est vite popularisée. Il est difficile de trouver des données sur la fabrication de parabènes, mais certaines sociétés s'enorgueillissent de capacités annuelles de production de plus de 2 500 tonnes. Dans l'Union européenne, la production de triclosan est estimée à environ 1 000 tonnes ; on pense qu'il pourrait constituer l'un des principaux facteurs contribuant au phénomène (de plus en plus inquiétant) de la résistance aux antimicrobiens[1].

Kevin Crofton et ses collaborateurs ont été parmi les premiers à suggérer que le triclosan (5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol) pouvait avoir des propriétés perturbatrices pour les HT, et à conduire des tests pour valider cette hypothèse (inspirée par la grande similarité structurelle entre les HT et le triclosan ; Crofton, Paul, Devito et Hedge, 2007) (voir figure 5.9). À la même époque, d'autres commençaient à suspecter les parabènes d'agir de la même manière (Janjua *et al.*, 2007). Auparavant, aucune étude ou presque n'avait enquêté sur ces interactions potentielles ; pourtant, plus de trente ans plus tôt, des rapports isolés utilisant des méthodes *in vitro*

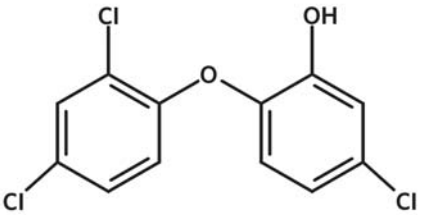
1. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_023.pdf

démontraient déjà l'existence d'effets antithyroïdiens – par exemple d'un parabène, le dérivé méthylé (Rousset, 1981).

Les parabènes sont des esters de l'acide *p*-hydroxybenzoïque ; on les trouve dans les produits dermocosmétiques qui représentent sans doute la principale voie d'exposition, mais aussi dans les aliments (ils permettent de prolonger les durées de conservation) et dans certains produits pharmaceutiques. Les humains peuvent y être exposés *via* l'ingestion ou l'inhalation, mais surtout par absorption cutanée. La longueur de la chaîne alkyle modifie leur solubilité dans l'eau et dans l'huile. Quatre parabènes différents sont utilisés à grande échelle et peuvent être retrouvés dans l'urine humaine : l'éthyle parabène (EP), le méthylparabène (MP), le propylparabène (PP) et le butylparabène (BP). Selon le National Biomonitoring Program des Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), ils peuvent entrer dans la composition des cosmétiques ou des produits alimentaires (confitures, conserves, pâtisseries, etc.) dans la limite de 0,8 % pour les mélanges de parabènes et de 0,4 % pour un parabène unique. La plupart des études consacrées aux parabènes se sont intéressées aux effets produits sur les paramètres reproductifs ; des études animales ont en effet mis en évidence une baisse des niveaux de testostérone et du nombre de



benzyle-parabène



triclosan

Figure 5.9. Les structures d'un parabène classique (benzylparabène) et du triclosan. On remarque leurs similitudes globales avec les hormones thyroïdiennes. On retrouve le triclosan et les parabènes dans une large variété de produits de soins personnels, dans des concentrations variables (de 0,3 à 2 %), telles que spécifiées sur les étiquettes de dentifrices ou de déodorants.

spermatozoïdes à la suite d'une exposition prénatale ou périnatale (Janjua *et al.*, 2007). Mais les parabènes ont également été suspectés d'exercer des effets perturbateurs sur les HT, et de nombreuses études animales ont mis en lumière l'existence d'effets produits sur la fonction de la thyroïde (Vo, Yoo, Choi et Jeung, 2010) ; toutefois, la majorité des travaux se sont concentrés – et se concentrent encore – sur les effets concernant l'endocrinologie de la reproduction.

Une récente étude épidémiologique portant sur les concentrations urinaires d'antimicrobiens et le lien avec la fonction thyroïdienne a été réalisée par le National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) américain et ceci sur une large population de référence d'hommes et de femmes. Cette étude s'est concentrée sur les paramètres thyroïdiens et sur les associations avec les concentrations de parabènes et de triclosan dans les échantillons urinaires de 1 831 personnes âgées de 12 ans ou plus (Koeppe, Ferguson, Colacino et Meeker, 2013). Leur analyse a révélé que l'on retrouvait ces deux catégories de substances chimiques dans des concentrations plus importantes chez les jeunes filles et les femmes, phénomène sans doute lié au fait que les personnes de sexe féminin utilisent plus de cosmétiques et de produits d'hygiène corporelle. Chez les hommes et les femmes, adolescents et adultes, les plus fortes valeurs constatées étaient celles des parabènes MP et PP, les valeurs moyennes des MP urinaires étant six fois plus importantes chez les femmes que chez les hommes.

Les valeurs du triclosan ne différaient pas autant entre les groupes. Les plus basses ont été constatées chez les garçons adolescents : 12 µg par gramme de créatine (un marqueur urinaire utilisé à fin de normalisation), mais un garçon du groupe présentait une concentration supérieure à 500 µg par gramme de créatine, et la concentration maximale (constatée chez une adolescente) était deux fois supérieure, avec plus de 1 112 µg/g (environ 1,1 mg/g). Chez les adultes, les concentrations maximales étaient encore plus importantes, avec plus de 2 mg/g de créatine dans les deux sexes, pour des niveaux moyens de 13,5 et 19,9 µg/g – respectivement – chez les hommes et les femmes. Quant aux parabènes, les concentrations les plus importantes étaient celles du MP, avec, respectivement, 26,9 et 151,4 µg par gramme de créatine pour les hommes et les femmes. Les niveaux de PP étaient environ dix fois moins importants. En termes d'effet sur la signalisation des HT, on remarque – avec intérêt – que les données ont mis en évidence une association positive entre les niveaux de triclosan et les valeurs de T_3 chez

les adolescents, et des associations négatives avec les produits à base de parabènes chez les adultes, notamment chez les femmes (Koeppe *et al.*, 2013). Ces résultats viennent appuyer les données des études animales (majorité d'amphibiens et de rongeurs), qui mettent en lumière les effets perturbateurs thyroïdiens du triclosan (Crofton *et al.*, 2007 ; Helbing, Propper et Veldhoen, 2011 ; Rodriguez et Sanchez, 2010). Des effets dus (au moins chez le rat) à une stimulation du métabolisme hépatique des HT. Il demeure toutefois une lacune de taille dans ce domaine de recherche : le manque de données relatives aux parabènes et la fonction des HT – manque d'autant plus gênant que d'importants niveaux de parabènes et de filtres UV (et de nombreux autres polluants) sont retrouvés dans le lait maternel, et que les femmes sont les principales utilisatrices des cosmétiques.

Dernier point : ces substances pourraient être présentes dans les cosmétiques « alternatifs », certains d'entre eux ne les faisant même pas figurer sur la liste des ingrédients (Dodson *et al.*, 2012) – ce qui indique qu'un meilleur encadrement légal de la composition des produits est aujourd'hui nécessaire.

Le mercure

L'histoire et l'épidémiologie de la neurotoxicité du mercure ont été décrites dans le chapitre 1, et les principaux mécanismes lui permettant d'interférer avec la signalisation des HT *via* l'inhibition des désiodases dans les tissus cibles et les glutathions peroxydases dans la thyroïde (entre autres organes) l'ont été dans le chapitre 3. L'histoire de la contamination au mercure à Minamata est un exemple glaçant (parmi tant d'autres) de l'extrême lenteur de la mise en place des régulations : beaucoup de temps peut s'écouler entre la publication de données démontrant l'existence d'une neurotoxicité développementale et l'inclusion de ces données dans les analyses de risques. Récapitulons brièvement. On retrouve le mercure sous trois formes principales dans l'environnement : le méthylmercure de sources industrielles qui s'accumule dans la chaîne alimentaire, notamment *via* la consommation de poissons ; l'éthylmercure utilisé dans certaines préparations vaccinales ; et, enfin, les amalgames au mercure utilisés dans les plombages dentaires. Les effets de la vapeur de mercure des amalgames dentaires (que ce soit sur les dentistes ou sur leurs patients) font l'objet de débats intenses depuis plusieurs décennies (Clarkson, 2002), mais peu de

preuves permettent d'affirmer que les plombages au mercure maternels peuvent affecter le cerveau en développement des fœtus. La contamination au méthylmercure *via* l'alimentation (notamment les poissons de mer) demeure la principale source d'inquiétude.

Nous ne connaissons pas toute l'étendue des processus cellulaires et sous-cellulaires du neurodéveloppement affectés par le mercure ou le méthylmercure. Toutefois, une récente analyse souligne le nombre troublant de parallèles pouvant être établis entre les effets du mercure sur la fonction et le développement neuronal et certaines caractéristiques de l'autisme (Kern *et al.*, 2012). Les auteurs dressent une liste des éléments démontrant que pas moins de vingt processus sont affectés (ou induits) par l'exposition au mercure comme ils le sont dans l'autisme – depuis la dégénération des microtubules jusqu'au stress oxydant et à l'activation des voies inflammatoires *via* un ensemble de mécanismes.

Étant donné l'étendue des actions des HT sur le développement cérébral, il n'est guère surprenant de constater que la plupart de ces mécanismes sont vulnérables face à la synergie négative de la perturbation thyroïdienne et de l'empoisonnement au mercure. Nombre d'études épidémiologiques montrent que l'exposition au mercure a des effets généralisés faisant baisser les niveaux de HT. Une étude a analysé les associations entre les concentrations sanguines en PCB, en pesticides chlorés et en mercure, ainsi que les niveaux de HT circulantes chez des femmes enceintes et dans des échantillons de sang de cordon (Takser *et al.*, 2005). Les trois catégories présentaient des associations négatives – indépendantes et significatives – avec les concentrations totales en T_3 maternelle ; mais seuls les niveaux de mercure présentaient une association négative avec les niveaux de T_4 totale dans le sang du cordon. Quant aux effets du mercure sur les actions cellulaires des HT, nous nous contenterons de rappeler que le mercure (lorsqu'il est présent à des doses significatives du point de vue de l'environnement) agit principalement *via* son interaction forte avec le sélénium et la sélénocystéine dans les enzymes désiodases – ce que Kern *et al.* (2012) omettent de mentionner, en dépit du caractère approfondi de leur analyse. Dans les modèles animaux, l'exposition au mercure inhibe l'activité de la D3 dans le cerveau fœtal, et peut donc perturber les concentrations en HT et interférer avec le développement cérébral lors des fenêtres de vulnérabilité. Elle peut également inhiber l'activité de la D2 dans les lignées de cellules neuronales mises en culture (Mori *et al.*, 2006a, 2006b). Le mercure peut donc affecter la production des HT, mais

également son activation dans les tissus cibles. Ce simple fait place la signalisation des HT au centre des préoccupations, et justifie l'analyse des effets de la neurotoxicité du (méthyl)mercure et sa relation avec les troubles du neurodéveloppement tels que l'autisme et le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité.

Le cas du tributylétain

Les poches de liaison au ligand des RT étant très sélectives, peu de substances chimiques peuvent s'y lier. Cependant, les partenaires hétérodimériques des RT – les RXR – possèdent des domaines de liaison du ligand plus flexibles, qui permettent de lier une grande variété de molécules. L'une de ces molécules est l'agent antisalissure tributylétain (TBT ; Le Maire *et al.*, 2009). Cet organoétain et d'autres molécules similaires sont utilisés comme additifs dans les peintures marines depuis les années 1960 pour limiter la croissance de différents organismes, tels que les cirripèdes, les moules et les algues sur la coque des bateaux, les filets de pêche et les bouées. Des centaines de publications scientifiques ont fait état des effets imprévus du TBT sur l'environnement marin au cours des vingt dernières années. Il provoque notamment l'imposex – le changement de sexe ou l'hermaphrodisme – chez les mollusques marins tels que les huîtres ; c'est ce phénomène qui a alerté les autorités et les utilisateurs de ce produit quant à ses effets néfastes. Dans certaines régions côtières, les concentrations ont été multipliées par 100 entre 1960 et 1980, et on estime que cette contamination en augmentation constante est responsable de l'effondrement de l'ostréiculture dans le bassin d'Arcachon, dans la région de Bordeaux (Ruiz, Bachelet, Caumette et Donard, 1996) entre 1977 et 1981. On a peu à peu limité son utilisation ; la France a interdit son application sur les bateaux de petite taille dès 1982, au lendemain de l'effondrement de l'industrie ostréicole. L'Organisation maritime internationale (OMI) a fini par demander son interdiction généralisée, qui est entrée pleinement en vigueur en 2008 (Antizar-Ladislao, 2008). Toutefois, même si cette décision a conduit à une diminution significative des quantités de TBT qui s'accumulaient dans l'environnement, son utilisation – ou celle des molécules apparentées – continue sous différentes formes, notamment dans les industries du papier et de la bière (Antizar-Ladislao, 2008). Sa demi-vie dans l'environnement est comprise entre quelques mois dans l'eau douce et plusieurs décennies dans les

sédiments, et il est rapidement capté par le plancton, où il entre dans la chaîne alimentaire et fait l'objet d'une bioaccumulation ; dès lors, on peut aisément entrevoir les conséquences qu'il peut avoir sur l'environnement et la santé humaine.

De récents éléments ont montré qu'en se liant au RXR, le TBT peut affecter la signalisation de PPARγ, un événement initiateur dans l'adipogenèse, la formation de tissu adipeux. C'est pour cette raison que Bruce Blumberg a qualifié le TBT d'« obésogène », ses actions favorisant l'obésité (Kirchner, Kieu, Chow, Casey et Blumberg, 2010). Il y a plus inquiétant : la plupart des travaux récents de l'équipe de Blumberg montrent que si l'on expose des souris à des quantités faibles (nM) de TBT tout au long de la gestation, les trois générations suivantes présentent des quantités de dépôts de tissus adipeux blancs significativement supérieures à celles rencontrées chez les souris contrôle (Chamorro-Garcia *et al.*, 2013). L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) considère que la dose journalière tolérable (DJT) est de 0,1 µg/kg si elle est calculée sur la base de l'étain ou de 0,27 µg/kg si elle est calculée sur la base du sel de TBT. Ces valeurs sont elles-mêmes basées sur la dose sans effet nocif observable (NOAEL) publiée, qui est de 25 µg/kg. Le régime d'exposition utilisé par le groupe de Blumberg était de deux à cinquante fois moins important que la NOAEL, et les doses les moins importantes étaient comprises dans la même fourchette que la DJT. On ne peut que se demander si des effets transgénérationnels similaires affectent les humains. Si c'est le cas, nous ne sommes pas près de voir la fin de l'épidémie d'obésité et du combat contre la graisse.

Le TBT ne se manifeste peut-être pas seulement par les actions des PPAR dans le tissu lui-même ; d'autres mécanismes pourraient impliquer des effets plus généralisés sur le contrôle métabolique et les bornes de consigne établies pendant le développement. Les expériences sur des modèles animaux ont montré que le TBT pouvait également affecter l'homéostasie des HT. Ainsi, Adeeko *et al.* ont administré l'organoétain TBT à des souris gestantes et rapportent des niveaux de HT sensiblement réduits chez les mères. Les auteurs estiment que ces concentrations de HT maternelles réduites pourraient être liées aux effets prononcés de l'exposition au TBT sur la croissance des ratons, la taille des ratons les plus exposés étant inférieure de 25 % à celle des contrôles (Adeeko *et al.*, 2003). Chez l'humain, le faible poids à la naissance (< 2,5 kilos) peut être lié à un certain nombre de pathologies métaboliques ; notamment l'obésité (Casey *et al.*, 2012) et les troubles du spectre autistique (Lampi *et al.*, 2012).

D'autres mécanismes promouvant l'obésité et affectant la signalisation des HT indiquent que le TBT se lie à la fois à PPARγ et au RXR, son partenaire hétérodimérique (Le Maire *et al.*, 2009). Et de fait, le TBT se lie à PPARγ et au RXR avec une grande affinité (20 et 5 nM, respectivement), bien plus affine que les ligands naturels du récepteur PPARγ. En outre, et en dépit du fait que le TBT ne se lie pas aux RT, les RXR sont les partenaires hétérodimériques des RT, et on observe des interférences moléculaires et physiologiques significatives entre la signalisation de PPARγ et des RT, en périphérie comme dans l'hypothalamus. De ce fait, les régulations corégies par PPARγ et les RT peuvent être prises pour cible par la perturbation générée par le TBT. On peut citer l'exemple des souris nouveau-nées traitées avec des doses aiguës de TBT, qui présentent des altérations des bornes de consigne (dépendant de la T_3) du *Trh* hypothalamique, le contrôleur central du métabolisme général et de la concentration des HT (Decherf et Demeneix, 2011 ; Decherf *et al.*, 2010). Les effets obésogènes du TBT dans l'hypothalamus exacerbent les effets périphériques au niveau du tissu adipeux, et pourraient être impliqués dans le faible poids à la naissance des ratons nés de mères exposées au TBT.

Fait surprenant : il n'existe à ce jour que très peu de données relatives à l'exposition au TBT dans les populations humaines, et à l'heure où nous écrivons ces lignes, il n'existe aucune publication analysant les associations avec la fonction des HT dans quelque tranche d'âge que ce soit, ni d'analyses du neurodéveloppement des enfants en fonction de l'exposition maternelle aux organoétains.

Last, but not least : *la génistéine représente-t-elle un risque particulier pour les bébés nourris au lait de soja ?*

Comme nous l'avons déjà souligné dans la section « Le perchlorate, et autres anions inhibant la thyroïde » à propos des légumes contenant des thiocyanates, tous les composés perturbant la thyroïde ne sont pas produits par l'industrie chimique. La génistéine, un phyto-œstrogène, compte parmi les produits végétaux qui interfèrent avec la production de HT. La recherche a mis en évidence deux de ses activités perturbatrices : l'inhibition de la TPO au niveau de la thyroïde (Schmutzler *et al.*, 2007)

et le déplacement des HT et de la TTR (Radovic, Mentrup et Köhrle, 2006). La disponibilité de la T_4 est alors réduite par deux mécanismes, la baisse de la production et la stimulation du métabolisme hépatique des HT (conséquence du déplacement de la TTR).

La génistéine est une isoflavone (ou flavonoïde) appartenant au groupe plus répandu des polyphénols, qui comprend également le resvératrol. On retrouve ce dernier dans le vin rouge ; ses propriétés antivieillissement potentielles font l'objet de nombreuses études. La génistéine et une autre isoflavone, la daidzéine, sont considérées comme des phyto-œstrogènes en raison de leur activité œstrogénique sur les récepteurs des œstrogènes des vertébrés. L'évolution de la production des phyto-œstrogènes est fascinante ; on la retrouve notamment dans les légumineuses capables de fixer le nitrate, telles que le soja et le trèfle des prés. Ces plantes et les bactéries qui leur sont associées produisent des flavones ; plusieurs sont actives au niveau des récepteurs des œstrogènes. Si ces éléments ont été conservés, c'est sans doute parce qu'ils constituent un avantage évolutif pour ces plantes. John McLachlan a publié un exposé bien argumenté traitant des mécanismes symbiotiques complexes sous-tendant leur production et les avantages potentiels qu'ils fournissent à la plante (McLachlan, 2001), ainsi que des effets épigénétiques potentiels sur les molécules œstrogéniques des organismes vertébrés.

La majeure partie de l'activité de la génistéine et de la daidzéine semble être exercée *via* la liaison au récepteur ERβ. C'est pour cette raison que les produits phyto-œstrogènes sont vendus sous différentes formes, dans des produits s'adressant presque tous aux femmes en périménopause ou en postménopause, mais aussi sous forme de mesures préventives du cancer de la prostate et du sein, ainsi que de l'ostéoporose. On met également en avant leurs prétendues vertus nutritionnelles : ils permettraient de réduire l'apport en cholestérol et en lactose. En termes de perturbation de l'activité des TTR-HT, la daidzéine est beaucoup moins puissante que la génistéine (Radovic *et al.*, 2006), mais les auteurs d'une étude menée sur des rats disposant d'un apport en iode adéquat ont constaté que les deux composés, administrés à raison de 10 mg/kg, étaient équipotents, et réduisaient la concentration totale de T_4 circulante d'environ 20 % (Sosic-Jurjevic *et al.*, 2010). Les effets produits sur la T_3 totale étaient moindres, mais s'avéraient tout de même significatifs. Les niveaux de TSH ont augmenté de manière significative avec les deux isoflavones. Fait intéressant : les effets produits sur la sécrétion de TSH étaient plus importants chez les rats traités à la daidzéine. Ces résultats,

qui mettent en évidence les effets antithyroïdiens de deux isoflavones courantes, correspondent aux observations réalisées pendant les études humaines. Dans leur discussion consacrée aux effets goitrogènes de la génistéine, Doerge et Sheehan (2002) citent une série de cas où l'apport en soja chez l'humain a été associé au goitre ou à une réduction des niveaux de HT circulantes.

Les phyto-œstrogènes sont présents en quantité significative dans tous les produits à base de soja : la graine de soja crue contient en moyenne 60 à 80 mg/100 g de chaque isoflavone, et un contenu total d'environ 150 mg/100 g (département américain de l'Agriculture, USDA, 2008[1]). La génistéine est généralement le principal composant des isoflavones présentes. Dans les graines germées, ces quantités sont légèrement moindres – environ 12 mg/100 g de chaque isoflavone (daidzéine et génistéine). Les extraits d'une autre plante, le trèfle des prés, sont eux aussi souvent vendus (sans ordonnance) sous la forme de traitements contre les symptômes de la ménopause. Le trèfle des prés contient – comme le soja – une proportion égale de daidzéine et de génistéine, avec une quantité totale de 20 mg de phyto-œstrogènes pour 100 grammes de produit.

Il va sans dire que les produits à base de soja – lait, lait maternisé ou produits dérivés de type tofu – contiennent des quantités élevées de ces phyto-œstrogènes. Les tableaux du département américain de l'Agriculture fournissent des données sur la teneur en génistéine et en daidzéine de trois groupes de lait maternisé, avec les valeurs pour la poudre et pour le mélange reconstitué. Dans tous les cas, la teneur en génistéine (le plus puissant perturbateur des HT) est deux fois supérieure à la teneur en daidzéine, avec entre 12 et 14 mg de génistéine pour 100 g de lait en poudre, et entre 1,5 et 2,5 mg de génistéine pour 100 g de mélange reconstitué (entre 2 et 5 mg/100 g pour le lait de soja).

Dans le grand public, de nombreuses personnes estiment que le lait de soja ne représente aucun risque pour les bébés et les enfants ; pour preuve, pensent-elles, les enfants des pays asiatiques (tels que le Japon) doivent être exposés *via* le lait maternel de leur mère, et aucun effet néfaste n'a été rapporté. Cette conception n'a pourtant aucune base scientifique. Le lait maternel des consommatrices de soja contient bien moins de phyto-œstrogènes que le lait de soja en poudre (Franke, Custer et Tanaka, 1998). Setchell et ses collaborateurs ont comparé les niveaux d'isoflavones présents dans le lait humain et dans la poudre

1. http://www.ars.usda.gov/.

de soja. À l'image des ensembles de données du département américain de l'Agriculture, ils ont constaté que le lait de soja en poudre pouvait en contenir jusqu'à 47 mg/l, tandis que les niveaux des laits maternels étaient près de dix mille fois inférieurs, avec 5 µg/l (Setchell, Zimmer-Nechemias, Cai et Heubi, 1998). Selon les calculs des auteurs (et d'autres chercheurs), les bébés nourris au lait de soja en poudre consomment entre quatre et six fois plus (à poids égal) de génistéine et de daidzéine que les adultes consommant régulièrement des produits à base de soja, les nourrissons ayant une biodisponibilité accrue envers les isoflavones (Franke *et al.*, 1998 ; Setchell *et al.*, 1998). Setchell et ses collègues concluent leur résumé en insistant sur le fait que, chez les bébés nourris au soja, les niveaux d'isoflavones circulantes sont entre dix et mille fois plus importants que les œstrogènes endogènes pendant la même période de développement. Ils déclarent ensuite que ces concentrations « pourraient représenter des avantages sanitaires à long terme pour les personnes souffrant de pathologies hormono-dépendantes ». Une affirmation outrageusement infondée, qui s'explique sans doute par le fait que Wyeth Laboratories, l'un des producteurs du lait maternisé au soja, a financé cette étude[1]. Et c'est loin d'être le seul exemple. Malgré l'existence de ce type de données, et malgré les données relatives aux effets goitrogènes du soja, de nombreux auteurs considèrent que le fait que le lait de soja représente entre 20 et 25 % du marché du lait maternisé aux États-Unis ne constitue aucun risque sanitaire (voir par exemple Badger *et al.*, 2009). L'article cité se réfère à une étude vieille de cinq ans, qui compare les statistiques de croissance d'enfants de l'Arkansas initialement nourris au lait maternel, au lait maternisé ou au lait infantile au soja. La publication ne fournit toutefois aucune donnée relative aux enfants, mais en fournit sur des porcelets. Elle ne fait état d'aucun risque pour la fonction thyroïdienne, et ne mentionne pas la nécessité de compléter une alimentation à base de soja par des compléments d'iode. L'un des auteurs de la publication est membre du Conseil consultatif scientifique du Soy Nutrition Institute ; c'est peut-être pour cela que l'extrait s'achève par une déclaration ambiguë et sans fondement affirmant que le lait infantile au soja « pourrait même favoriser la croissance osseuse ».

1. Données du département américain de l'Agriculture.

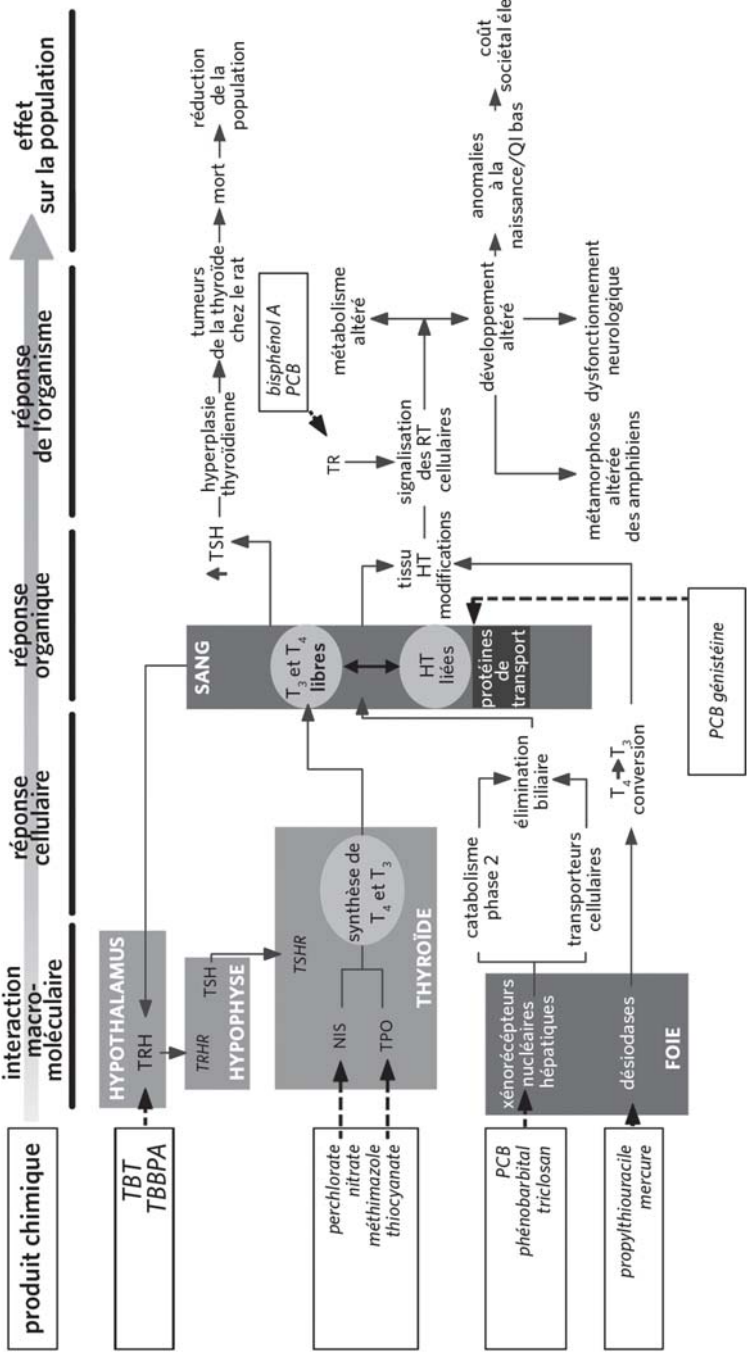


Figure 5.10. Principales voies de perturbation thyroïdienne, avec quelques exemples des substances chimiques pouvant affecter la signalisation des hormones thyroïdiennes (HT) chez l'humain et dans la faune. Le nombre des produits chimiques pouvant affecter chaque voie est bien plus important que ce qu'indique ce schéma simplifié. Le compartiment sanguin est au centre. On mesure souvent les taux sanguins de HT : ils sont faciles à établir et permettent d'obtenir quelques informations sur la perturbation. Les cases grisées indiquent les principaux systèmes de régulation : l'hypothalamus, l'hypophyse, le foie et le sang, où peuvent interagir les polluants et les molécules contribuant à la gestion de la disponibilité des HT (interactions macromoléculaires). Précisons que les désiodases sont également exprimées dans *tous* les tissus cibles, et non uniquement dans le foie. Les effets du mercure sur l'activité des désiodases affectent donc tous les tissus, cerveau compris. PCB : polychlorobiphényles. TBT : tributylétain. TBBPA : tétrabromobisphénol A. TRH : hormone thyréotrope. TSH : thyréostimuline. (Schéma modifié tiré de Crofton, 2008, et Perkins *et al.*, 2013.)

Cette méthodologie des plus irresponsables pourrait bien être l'une des raisons du succès grandissant du lait infantile à base de soja. Pour l'heure, nous ignorons quels effets à long terme cette consommation pourrait produire sur la santé, et plus particulièrement sur la fertilité, le statut thyroïdien, et les conséquences globales qu'elle pourrait avoir sur le comportement et/ou la santé mentale.

Ce qu'il faut retenir

• Étant donné le grand nombre de catégories chimiques capables de perturber la signalisation thyroïdienne (figure 5.10), et l'exposition de la population générale aux mélanges de ces produits chimiques, il est urgent de recueillir des données épidémiologiques sur la charge chimique et l'association avec l'hypothyroïdie congénitale et le neurodéveloppement des enfants.
Peu d'études rigoureuses ont abordé les effets de l'exposition à la dioxine pendant la vie fœtale ou postnatale sur l'homéostasie des HT et le neurodéveloppement postnatal. Ce manque de données pourrait bien être lié à la nature hautement toxique de la TCDD et aux risques d'exposition liés à certaines expériences. Étant donné la controverse qui entoure les données épidémiologiques, et la persistance du TCDD dans l'environnement, les gouvernements devraient permettre à des laboratoires bien équipés d'enquêter sur ces questions, pour les TCDD mais aussi – comme nous l'avons souligné plus haut – pour d'autres composés (émergents et sous-évalués) perturbant les hormones thyroïdiennes.
• La fabrication des PCB a été interdite pendant les dernières décennies du XX^{e} siècle, et les PDBE l'ont été entre 2004 et 2010 ; pourtant, on retrouve des concentrations significatives de ces deux catégories chimiques dans l'environnement – pollution qui fait écho à la présence persistante du DDT et de son métabolite, le DDE. De nombreuses études montrent que les PCB font baisser les niveaux de HT circulantes chez l'humain, que les taux maternels élevés sont associés à une baisse du QI des enfants. Cet effet peut impliquer une action directe sur la thyroïde et/ou une action directe *via* le métabolisme hépatique, qui augmente la dégradation et l'excrétion des HT et/ou la production des métabolites actifs des RT. La situation est la même pour les PBDE, comme (sans doute) pour tant et tant de ces phényles remplacés par des halogènes. On donne la permission de les mettre sur le marché sans posséder de données suffisantes sur leurs potentielles propriétés de perturbation endocrinienne.
• Il faut produire des efforts internationaux pour enquêter – en harmonisant nos critères (se pencher sur les mêmes matrices, les mêmes stades de développement, les mêmes substances chimiques) dans le cadre d'études longitudinales – sur les associations existant entre la charge des PE et le statut des HT chez les mères et les nouveau-nés, ainsi que le neurodéveloppement des enfants. Nous avons notamment besoin de recueillir plus de données sur les RFB récemment introduits,

tels que le TBBPA, ainsi que sur les pesticides faisant l'objet d'une forte production. Les principaux polluants chimiques doivent être retirés du marché et remplacés par des alternatives agréées et biodégradables. Pour ce qui est des retardateurs de flamme, il serait bon de se pencher de nouveau sur le degré d'intransigeance des critères d'inflammabilité, et d'adopter une nouvelle approche *via* une analyse « bénéfice-risque ». De nombreux auteurs ont affirmé que l'utilisation de plus en plus importante qui est faite des RFB (et de leurs équivalents chlorés) a des effets néfastes sur la santé, et que ses conséquences socio-économiques pourraient être énormes, l'emportant largement sur ses avantages.

• Un domaine fait l'objet d'étonnantes lacunes en termes de recherche fondamentale et d'études mécanistes : l'effet des phtalates sur la production, le métabolisme et l'action des HT. Il semble que l'intensité des recherches consacrées aux effets des phtalates sur la fertilité masculine a presque entièrement éclipsé les effets produits sur les jeunes filles et les femmes, ainsi que les effets sur les hormones thyroïdiennes, le neurodéveloppement et le comportement.

Post-scriptum

L'inventaire du *Toxic Substances Control Act* (TSCA) de l'EPA américaine comprend à ce jour 84 000 produits chimiques. Cette liste recense les substances fabriquées et importées aux États-Unis au-delà de 10 tonnes. Cet inventaire ne comprend pas les substances couvertes par d'autres textes de loi, tels que les pesticides, les aliments, les additifs alimentaires et les cosmétiques. On est en droit de se demander pourquoi l'utilisation à grande échelle de ces produits a été homologuée en premier lieu, étant donné que la persistance dans l'environnement de plusieurs d'entre eux et/ou leurs effets néfastes sur la santé de la faune et des humains a ensuite été démontrée. Nous procéderons à une explication succincte des procédures permettant de commercialiser ou d'importer des substances chimiques aux États-Unis ou dans l'Union européenne. En un mot, aux États-Unis, il est possible de commercialiser une substance en trois mois, et son retrait peut prendre plus de trente ans ; nombre de produits cités dans ce chapitre en sont la triste illustration.

Commercialiser une substance chimique aux États-Unis

La procédure permettant de commercialiser un nouveau produit chimique sur le territoire américain est décrite – en anglais – sur le site

de l'EPA[1]. Schématiquement, aux États-Unis, une société souhaitant fabriquer ou importer un nouveau produit chimique doit d'abord adresser un avis de préfabrication (PMN, pour *premanufacturing notice*) à l'EPA. L'EPA doit évaluer le PMN et donner sa réponse à l'entreprise dans les 90 jours. Pour citer le site de l'EPA, « De nombreux PMN ne comportent que peu ou pas de données de devenir et de données toxicologiques ; le programme utilise donc plusieurs approches de dépistage des risques pour faciliter l'évaluation en l'absence de données spécifiques. Cela permet l'évaluation rapide des risques, et permet de prendre des décisions relatives à la gestion des risques en respectant le délai de 90 jours imparti par le TSCA[2]. »

Si l'EPA considère qu'il existe un risque sanitaire ou environnemental, ou que les informations existantes ne permettent pas d'évaluer le risque que représente le produit pour la santé ou l'environnement, l'Agence émet une ordonnance spéciale pour interdire ou limiter la production. Plus de 90 % des PMN sont acceptés sans modifications – c'est-à-dire, sans suggestion, restriction ou régulation. L'EPA reçoit environ 1 000 PMN par an ; ce qui signifie qu'elle autorise chaque année la production ou l'importation d'environ 900 nouveaux produits chimiques. Si la substance est produite ou importée en petites quantités, soit moins de 10 000 kilos (10 tonnes) par an, elle est exemptée du processus d'homologation.

Lorsqu'une entreprise obtient une réponse favorable à son PMN, elle dispose de trente jours à compter du début de la fabrication ou de l'importation pour en informer l'EPA avec un « avis de commencement de fabrication ou d'importation ».

Commercialiser une substance chimique dans l'Union européenne

L'Union européenne a adopté le programme Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques (REACH) en 2007[3]. L'Agence européenne des produits chimiques est responsable de l'homologation, qui est aujourd'hui soumise à un processus échelonné : les entreprises avaient jusqu'au mois de novembre 2010 pour demander l'autorisation de substances fabriquées ou importées dans des quantités égales ou supérieures à 1 000 tonnes par an. Cette limite a été réduite à une tonne par an pour toute substance considérée comme cancérigène, mutagène ou réprotoxique.

1. http://www.epa.gov/How Are Chemicals Added to the TSCA Inventory/.
2. Consulté en septembre 2013.
3. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_en.htm.

Pour les substances considérées comme dangereuses pour les organismes aquatiques ou pour l'environnement, la limite d'exemption de la demande d'autorisation a été fixée à 100 tonnes par an.

Depuis mai 2013, toute substance fabriquée ou importée à raison de 100 à 1 000 tonnes par an doit passer par l'homologation, et d'ici mai 2018, la fourchette allant de 1 à 100 tonnes devra elle aussi y être soumise.

La procédure du REACH est plus stricte que celle de l'EPA, et les demandes doivent être accompagnées d'informations relatives à la substance : identité, propriétés physico-chimiques, toxicité chez les mammifères, écotoxicité, devenir environnemental (dégradation abiotique et biotique), et détails sur son processus de fabrication et ses utilisations possibles. La requête doit également décrire les mesures de gestion des risques.

Un certain nombre de parties intéressées et d'acteurs du secteur ont critiqué le programme REACH. Certains gouvernements ont affirmé qu'il constituerait une entrave aux échanges commerciaux, et des défenseurs des droits des animaux ont déclaré qu'il conduirait à un usage excessif de l'expérimentation animale. Sans surprise, certains représentants de l'industrie chimique ont affirmé que le programme serait trop coûteux et qu'il les rendrait moins compétitifs. L'Union européenne a toutefois demandé à un cabinet d'expertise comptable indépendant d'estimer le coût que représenterait REACH pour l'industrie chimique. Selon leurs estimations, le programme leur coûterait environ 2,3 milliards d'euros en onze ans – soit moins de 0,05 % du chiffre d'affaires total de l'industrie chimique sur la même période[1]. Les économies potentielles en matière de soins de santé s'élèveraient quant à elles à 50 milliards d'euros sur trente ans.

1. Selon le quotidien économique français *Les Échos*, en 2005, l'industrie chimique de l'UE (regroupée dans le CEFIC) a enregistré un chiffre d'affaires total de 615 milliards d'euros.

CHAPITRE 6

Mélanges et faibles doses

De la complexité de l'évaluation des risques

L'inventaire actuel du *Toxic Substance Control Act* (TSCA) de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) répertorie plus de 84 000 substances chimiques fabriquées ou importées aux États-Unis au-delà de 10 tonnes. Cette liste ne comprend pas les substances régies par d'autres textes de loi, tels que les pesticides, les aliments, les additifs alimentaires et les cosmétiques. De nombreuses substances sont rejetées dans l'environnement ; il n'est donc guère surprenant de constater que chacun d'entre nous est contaminé par plusieurs dizaines d'entre elles. Au début des années 2000, avant le débat sur REACH, le World Wildlife Fund (WWF) a réalisé deux études ; l'une mesurait les taux d'une centaine de produits chimiques courants chez trois générations de femmes ; l'autre, chez des membres du Parlement européen (MPE). On a retrouvé 70 des produits chimiques en question chez les participants (entre 18 et 54 par personne). Et il y a plus inquiétant : de nombreux rapports montrent que le liquide amniotique, le sang du cordon ombilical et le lait maternel sont également des cocktails de contaminants. Lorsqu'il est le plus vulnérable, l'être humain est ainsi plongé dans un mélange sans précédent de composés chimiques d'origine industrielle. Nombre de ces substances sont présentes à faibles doses – mais la définition du concept de « faible dose » est sujette à d'interminables débats. Un autre point est débattu par les décideurs et les spécialistes de différents domaines : l'évaluation des réactions qui ne constituent pas une relation linéaire (en dépit du fait que le concept de réaction non linéaire a toujours été reconnu par les endocrinologues). La majeure partie des hormones exercent leurs effets maximaux à des concentrations nanomolaires (nM) ; dans certains cas,

l'augmentation des doses induit des effets plus faibles, voire inhibiteurs. Il existe très peu de données relatives à l'ampleur totale de la charge chimique dans différents compartiments corporels, pas plus que sur les effets qu'ont ces multiples mélanges de faibles doses sur les processus physiologiques et développementaux. Il faut isoler les principaux acteurs de ces effets néfastes observés par les chercheurs au cours des trente dernières années ; et notamment les principaux responsables de l'épidémie généralisée de troubles mentaux. Aucun gouvernement, aucun organisme international ne peut se permettre d'ignorer une question si urgente.

Le contexte

Le nombre de substances chimiques fabriquées et destinées à un usage industriel, agricole ou personnel a augmenté de façon constante au cours du siècle dernier. La production de plastifiants tels que le bisphénol A (BPA) et les polychlorobiphényles (PCB), et du pesticide DDT a régulièrement progressé depuis les années 1950. Depuis lors, et selon les estimations, un millier de nouveaux produits chimiques sont introduits chaque année : 84 000 substances sont aujourd'hui inscrites au registre de l'EPA, et nombre d'entre elles l'ont été sans que l'EPA n'obtienne de données toxicologiques (voir fin du chapitre 5). Comme l'a souligné Theo Colborn en 2004, les personnes appartenant aux générations nées dans les années 1940 et 1950 sont les premières à avoir été exposées à des doses significatives de composés chimiques après leur naissance. Les enfants nés entre la fin des années 1950 et les années 1970 sont sans doute les premiers à avoir été exposés à des mélanges *in utero* ; ils ont fondé leur famille vingt ou trente ans plus tard, générant une deuxième génération d'enfants exposés avant de naître – exposés à un éventail de produits chimiques encore plus important. Il est certes rarement possible d'établir un lien entre les problèmes de santé actuels et l'exposition des générations passées ; toutefois, de nombreux gouvernements s'efforcent d'obtenir des données à l'échelle des populations quant aux niveaux contemporains d'exposition. L'une des bases de données les plus exhaustives demeure celle des Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), qui mettent régulièrement à jour leurs rapports documentant l'exposition aux substances chimiques environnementales à l'échelle de la population[1]. Nous commencerons par évoquer ces données.

1. http://www.cdc.gov/exposurereport/.

L'exposition aux substances chimiques environnementales aux États-Unis : les données des CDC (2013)

Les ensembles de données des CDC couvrent les dosages des produits chimiques dans une vaste population de référence, l'objectif étant de brosser un tableau représentatif (et régulièrement actualisé) du niveau général d'exposition. Des échantillons sont prélevés sur des hommes et des femmes, des garçons et des filles de différentes tranches d'âge et d'origines ethniques diverses. On dénombre généralement 2 000 échantillons adultes. En 2009, le rapport a analysé plus de 200 produits chimiques et la dernière mise à jour en date (au début de l'année 2013) a fourni de nouvelles données sur 117 d'entre eux et sur 34 substances nouvellement introduites. Les substances figurant dans les mises à jour (et la liste de nouveaux produits) s'avèrent particulièrement intéressantes. Cette « nouvelle liste » comprend des métabolites de deux fongicides ; ce sont des dérivés de thiourée, qui, comme le nitrate et le thiocyanate qui y figurent eux aussi, peuvent potentiellement interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes (voir chapitre 5). On dénombre l'ajout de pas moins de 17 herbicides à base de sulfonylurées, quatre nouveaux métabolites de parabènes, 2 métabolites de phtalates, et 4 nouveaux métabolites de pesticides organophosphates (OP). Là encore, tous ces produits appartiennent à des familles chimiques comprenant des perturbateurs de HT reconnus. L'ajout d'un si grand nombre de perturbateurs potentiels pourrait constituer une simple coïncidence – ou simplement refléter le fait (déjà exposé au chapitre 4) selon lequel la structure des hormones et la complexité de la synthèse, de la distribution et de la signalisation des HT les rendent sensibles à plus de familles de produits chimiques que tout autre système endocrinien. On pourrait également estimer que la sélection a donné la priorité aux substances pouvant interférer avec la signalisation des HT ; une hypothèse quelque peu contredite par l'absence de tout retardateur de flamme bromé ou chloré. Beaucoup d'autres perturbateurs des HT potentiels ont fait l'objet de mises à jour, parmi lesquels le BPA, une série de composés perfluorés, et plusieurs phyto-œstrogènes (et leurs métabolites). En l'occurrence, tous les herbicides à base de sulfonylurées et les thiourées étaient en dessous du niveau détectable dans l'ensemble des échantillons analysés. Le nitrate n'était pas dans ce cas : on a relevé une moyenne de

46,7 mg/g de créatine (la créatine étant le marqueur utilisé pour normaliser les valeurs urinaires entre les différents échantillons). Les concentrations respectives en perchlorate et en thiocyanate étaient de 4,0 et 1,39 mg par gramme de créatine dans l'ensemble des groupes. Ces anions inhibiteurs de la thyroïde étaient donc la première famille chimique en termes de concentration, aucun autre composé n'ayant atteint la fourchette des milligrammes par gramme de créatine. On a détecté la présence de quelques métabolites de parabènes dans toutes les sections de la population ; l'ensemble des échantillons contenaient du méthyle et du n-propyle parabène, qui totalisaient en moyenne 67 µg/g de créatine. À titre de comparaison, les valeurs moyennes de BPA étaient de 2 µg/g ; 31,4 µg/g pour la génistéine ; 9,3 µg/g pour l'acide perfluoro-octanesulfonique (PFOS) ; 15,1 µg/g pour le triclosan ; et 2,34 µg/g pour le diméthylthiophosphate (DMTP), un métabolite de plusieurs OP. Ces huit dernières années, les valeurs totales moyennes du mercure ont été de 0,5 µg par gramme de créatine urinaire et de 0,86 µg par litre de sang. Il suffit donc de consulter les produits chimiques faisant l'objet d'une mise à jour de l'EPA pour comprendre que l'individu moyen est exposé à des niveaux significatifs d'un éventail de substances chimiques perturbant les HT. Ces substances peuvent agir au niveau de la thyroïde en inhibant la prise d'iodure (perchlorate, nitrate et thiocyanate) ou l'organification de l'iode (génistéine), avec la production d'hormone active dans les tissus cibles (mercure) ou au niveau de l'interférence avec la distribution d'hormone dans le sang (génistéine, encore) et de la stimulation du métabolisme, ce qui aboutit à une diminution des niveaux d'hormones naturelles (triclosan, PFOS ; probablement les parabènes et le BPA).

L'arsenic n'a pas été abordé dans le chapitre 5, mais il peut également interférer avec la signalisation des RT dans certains systèmes ; ses concentrations urinaires moyennes sont de 9,9 µg/g (l'eau de boisson en est souvent la source). Les valeurs moyennes du cobalt (qui peut interférer avec la prise de l'iodure) sont de 0,3 µg/g. Les valeurs du plomb sont du même ordre (0,5 µg/g). D'autres substances (qui n'ont pas d'effets établis sur les HT) apparaissent dans la fourchette des µg par gramme de créatine : le chloroforme (sous-produit de désinfection) ; le 2,5-dichlorophénol, utilisé dans des boules de naphtaline, des insectifuges et des désodorisants ; le baryum (1,5 µg/g), le cadmium (0,2 µg/g) et le césium (4,4 µg/g). Les mises à jour et les tableaux de 2009 ne comportent aucune information quant à l'une ou l'autre famille de retardateurs de flamme, à l'exception des esters de polybromodiphényléther (PBDE ; ils ont été mesurés en 2009). À cette

époque, selon le rapport, les PBDE constituaient 25 % de la production de retardateurs de flamme ; les 75 % restants de cette famille chimique n'ont pas été analysés par l'étude.

En dépit de l'absence de certaines catégories chimiques, ces évaluations d'échantillons urinaires (et de quelques échantillons sanguins) permettent d'établir que les expositions multiples sont la norme, et non l'exception.

Quelques exemples européens : l'échantillonnage sanguin chez l'adulte et sur plusieurs générations

Deux études du WWF comptent parmi les publications européennes les plus intéressantes : l'analyse trigénérationnelle publiée au début de l'année 2005[1] et l'étude des membres du Parlement européen (2004)[2]. Ces études sont apparues avant le débat dont a fait l'objet le programme REACH au Parlement européen (fin 2005). L'étude parlementaire de l'Union européenne est parvenue à obtenir les échantillons sanguins de 47 volontaires (dont 39 MPE) originaires de 17 pays différents. Les chercheurs ont recherché 101 substances chimiques réparties dans 5 catégories majeures : les pesticides (dont le DDT et le lindane, deux produits interdits), 21 retardateurs de flamme dérivés des PBDE (ainsi que le TBBPA et le HBCD), 45 PCB, 8 phtalates, et 13 composés perfluorés. L'échantillon comportant le plus de produits chimiques en contenait 54 en tout. Les chercheurs ont détecté plus d'une douzaine de produits chimiques dans tous les échantillons ; notamment le pesticide hexachlorobenzène, le DDE (dérivé du DDT), un PBDE, 2 PCB, 7 substances perfluorées, et 1 phtalate. En moyenne, 41 substances chimiques ont été détectées. Les niveaux moyens les plus élevés (plus de 1 ng/g de sérum) étaient ceux du DDE, bien que le DDT ait été interdit trente ans plus tôt. Le produit présentant la plus forte concentration (tous échantillons confondus) était un retardateur de flamme, un PBDE : 18 ng/g de sérum. 7 des 10 produits chimiques présentant les concentrations médianes les plus importantes étaient des PCB. Dans l'étude réalisée auprès de grands-mères, de mères et d'enfants,

1. http://wwf.panda.org/what_we_do/how_we_work/policy/wwf_europe_environment/news/?uNewsID=23635/.
2. http://wwf.panda.org/what_we_do/how_we_work/policy/wwf_europe_environment/news/?uNewsID=12622/.

les chercheurs ont prélevé des échantillons sanguins chez les membres de 13 familles originaires de 12 pays de l'Union européenne ; ils ont détecté jusqu'à 107 produits chimiques différents. Une grande partie d'entre eux étaient les mêmes que ceux qu'avait relevés l'étude des MPE, mais le triclosan et le BPA y figuraient également. Parmi les observations clés, on peut citer le fait que chaque personne présentait un cocktail chimique d'au moins 18 substances – et que les niveaux les plus élevés de certains composés (retardateurs de flamme au PBDE, BPA) ont été observés parmi la jeune génération. L'une des substances retrouvées dans tous les échantillons (mais qui n'a pas été examinée dans l'étude des MPE) est le galaxolide (ou HHCB), un musc artificiel entrant dans la composition de cosmétiques et de produits ménagers (oui, les deux !). Selon un rapport d'évaluation diffusé pour observations par l'EPA en décembre 2012, plus de 90 % de la production de HHCB est rejetée dans l'environnement, où il fait preuve d'une persistance et d'une bioaccumulation modérées. À ce jour, aucun rapport ne permet d'affirmer que ce produit chimique est un perturbateur thyroïdien. Rappelons que l'étude trigénérationnelle a identifié plus de 70 produits chimiques, et que des produits chimiques interdits (tels que les PCB et des dérivés de DDT) ont été systématiquement détectés ; nous sommes donc là encore face au scénario – universellement applicable – des expositions multiples.

Chacune de ces études de population s'intéresse aux niveaux présents chez les enfants et les adultes, mais l'une des préoccupations majeures est aujourd'hui l'exposition des enfants à naître (particulièrement au début de la grossesse) ; elle pourrait en effet permettre de mieux comprendre l'épidémie de troubles du spectre autistique (TSA), de trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H) et d'hypothyroïdie congénitale (HC). Il est bien évidemment plus difficile d'évaluer le degré d'exposition pendant ces étapes du développement qu'à l'âge adulte ; les seuls indicateurs de contamination demeurent les études d'association analysant les niveaux maternels et les échantillons prélevés à la naissance. Il est également difficile d'analyser de manière expérimentale les effets des produits chimiques sur la formation des organes pendant les premières étapes du développement ; il est préférable de réaliser ces expériences sur des modèles non mammifères, tels que les têtards ou les embryons de poissons. Ces modèles vertébrés alternatifs comportent de nombreux avantages : leurs HT et les mécanismes impliqués dans leur production et leur métabolisme sont exactement les mêmes que chez les mammifères ; ils ont été conservés lors de l'évolution. Les actions des HT sur les premiers stades de la neurogenèse

ont également été conservées chez les vertébrés. Autre avantage : ces processus moléculaires et cellulaires peuvent être étudiés chez des embryons indépendants (qui se développent en dehors de la mère ; Fini, Le Mével, *et al.*, 2012 ; Fini, Riu, *et al.*, 2012).

Les indicateurs de l'exposition fœtale et postnatale aux mélanges chimiques

Pour appréhender le niveau de contamination prénatale, plusieurs études ont examiné la charge chimique présente dans différents fluides physiologiques échantillonnés à la naissance ou pendant la grossesse. L'analyse de cinq compartiments physiologiques majeurs peut permettre d'obtenir des informations sur l'exposition *in utero*. Pendant la grossesse, deux indicateurs peuvent être utilisés : le sérum maternel et le liquide amniotique. Lors de l'accouchement, trois sources peuvent être exploitées : le sang du cordon ombilical, le tissu placentaire et le méconium. En termes de charge chimique et d'associations avec le développement cognitif et neurocomportemental, de nombreuses études se concentrent sur les pesticides, les PCB, le BPA et (plus récemment) les PDBE. Soulignons toutefois que très peu d'études s'intéressent à toutes les possibilités d'exposition à des mélanges complexes pendant la gestation. Le groupe américain du National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) a adopté l'une des approches les plus larges en termes d'étude du sérum et des urines de femmes enceintes. Il a comparé les niveaux de plusieurs substances (jusqu'à 163) appartenant à 12 familles chimiques, parmi lesquelles le trio habituel de pesticides OC, des PFC et des PBDE, mais aussi de perchlorate, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des composés polyfluorés (CPF), des phénols et des phtalates (entre autres) chez des femmes enceintes ou non (Woodruff, Zota et Schwartz, 2011). La grossesse ne semblait pas affecter les niveaux d'exposition. Les chercheurs ont relevé des niveaux mesurables de 7 familles chimiques (perchlorate, phtalates, PFC, HAP, PBDE, pesticides OC et PCB) dans les urines de la quasi-totalité des femmes (plus de 99 %). Ils ont retrouvé du mercure chez 90 % des femmes, du plomb chez 95 % d'entre elles et du cadmium chez 66 % des femmes enceintes. Le sérum des participantes contenait entre 30 et 40 produits chimiques différents. Les niveaux moyens des catégories les plus courantes sont indiqués dans le tableau 6.1.

Nous allons aborder une autre étude, celle du groupe du Center for Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (CHAMACOS) publiée au début de l'année 2013 (Eskenazi *et al.*, 2013). Les chercheurs ont ici choisi de se concentrer sur une seule catégorie de produits chimiques présente dans le sérum de femmes enceintes (parmi les 7 produits les plus courants) : les retardateurs de flamme bromés à base de PCBE. Les études des mélanges présents dans le sérum maternel sont nombreuses ; si nous avons choisi d'évoquer cette publication, c'est parce qu'elle fournit des informations sur les associations entre l'exposition prénatale (évaluée à partir du sérum maternel) et le développement de l'enfant sept ans plus tard. Elle fournit également des données sur l'exposition postnatale chez les enfants. L'analyse a montré deux choses. Premier point : quatre types de PBDE ont été trouvés dans la quasi-totalité des échantillons (97 %), avec un total de PBDE atteignant en moyenne 28 ng/g de lipide (les niveaux maximaux atteignaient 1 µg/g). Second point : à l'âge de 7 ans, les niveaux de ces mélanges de PBDE étaient associés à des altérations de l'attention et à des mesures de QI plus basses.

Tableau 6.1. Concentrations médianes des principales familles de produits chimiques dans le sérum de femmes enceintes

Produit chimique	Sang	Sérum	Urine
BPA (µg/l)*			1,63
Triclosan (µg/l)*			23,81
Benzophénone 3 (µg/l)*			38,09
Mercure (total)*	0,71		
Plomb (µg/dl)	0,80		
Cadmium (µg/l)*	0,27		
Pesticides organochlorés (ng/g lipide)*		198,34 (DDE) 13,74 (HCB)	
Pesticides organophosphates (µg/l)			4,39
Perchlorate (µg/l)*			3,35
Phtalates (µg/l)*		> 40	
PBDE (ng/g lipide)*		> 250	

PCB et autres substances semblables à la dioxine (ng/g lipide)*		> 28	
2-naphtol (µg/l)*			3
Composés perfluorés (PFOS)*		12,81	

Notes : Données de l'étude du NHANES (Woodruff *et al.*, 2011). Les valeurs sont données à titre d'exemples pour les principaux groupes chimiques évoqués dans le chapitre 5. Les niveaux élevés de DDE, le métabolite majeur du DDT, illustre son omniprésence en dépit de son interdiction il y a quarante ans aux États-Unis.
* substances connues pour leur interférence avec la signalisation des hormones thyroïdiennes.
PFOS : acide perfluoro-octanesulfonique.

Le liquide amniotique

L'amniocentèse, procédure permettant d'obtenir un échantillon de liquide amniotique et quelques cellules fœtales, peut être réalisée entre les 15e et 20e semaines de grossesse. Cette méthode représentant un risque pour le fœtus, on ne peut y avoir recours de manière systématique ; elle n'est pratiquée qu'en cas de suspicion d'anomalies chromosomiques (trisomie 21, par exemple) ou d'infection. Le liquide amniotique est produit par le fœtus ; il est principalement composé d'urines fœtales, mais ce liquide est avalé par l'enfant – il est donc continuellement recyclé. Relever les niveaux des substances présentes dans le liquide amniotique permet donc d'obtenir une vision relativement claire de la diversité et des quantités des produits chimiques auxquels le fœtus est exposé. La première enquête sur la contamination chimique à base de liquide amniotique (en vue d'évaluer de potentielles perturbations endocriniennes) a été rapportée en 2000 (Foster, Chan, Platt et Hughes, 2000). Cette étude recherchait – et a détecté – des PCB et des pesticides OC dans environ un échantillon sur trois en utilisant des niveaux de détection respectifs de 0,01 et 0,1 ng/ml. Depuis lors, d'autres chercheurs ont utilisé des échantillons d'amniocentèse destinés à être détruits, principalement pour évaluer les niveaux de pesticides. Bradman et ses collègues (2003) ont examiné 100 échantillons prélevés sur des femmes vivant dans la vallée de San Joachin, en Californie, une région agricole où l'on trouve néanmoins des zones urbaines. Cette étude visait à détecter un organophosphate, le carbamate, ainsi que d'autres pesticides (et leurs métabolites). Leurs niveaux de détection étaient les mêmes que dans l'étude précédente – mais cette fois-ci, ils ont détecté des taux de contamination plus importants ; 70 % des échantillons contenaient au moins un pesticide, parfois accompagné d'autres métabolites de produits

de grande consommation tels que la naphtaline (utilisée dans les boules du même nom). Une étude plus récente s'est concentrée sur les mélanges de PBDE. Les auteurs rapportent d'importants niveaux de différents PBDE, avec des quantités totales atteignant les concentrations en ng/ml. Certains PBDE ont été détectés dans l'ensemble des échantillons (Miller, Chernyak, Domino, Batterman et Loch-Caruso, 2012). Cette étude n'a pas pu comparer les niveaux présents dans le liquide amniotique avec ceux des fluides maternels. Les niveaux présents dans le liquide amniotique sont souvent plus bas que ceux présents dans l'urine ou le sérum maternels, ou ceux d'autres liquides du compartiment fœtal prélevés à la naissance, tels que le méconium ou le sang du cordon ombilical (voir plus bas). Les échantillons du sang du cordon présentent fréquemment des niveaux de retardateurs de flamme plus élevés que ceux du sérum maternel à la naissance (Chen *et al*., 2013) et des niveaux de pesticides similaires (Dewan, Jain, Gupta et Banerjee, 2013). D'autre part, le méconium présente des niveaux de contaminants plus importants que ceux du sang du cordon (voir plus bas). Dès lors, on peut se demander si les niveaux de contamination relativement bas sont bien représentatifs de l'exposition, ou au contraire s'ils reflètent une gestion des xénobiotiques bien spécifique au fœtus, ce dernier excrétant de plus petites quantités dans l'urine *via* ses reins immatures. Les études animales appuient cette hypothèse d'un cloisonnement de certains produits chimiques par le fœtus ; par ailleurs, elles montrent clairement que le placenta ne fonctionne pas comme une barrière, et que les demi-vies des substances chimiques peuvent être plus longues chez le fœtus que chez la mère (Takahashi et Oishi, 2000).

Le méconium

En un certain sens, le méconium – les premières selles formées après la naissance – constitue l'un des meilleurs marqueurs de l'exposition prénatale. En effet, il représente l'accumulation de substances éliminées par le foie et le système digestif fœtaux pendant la gestation. Le méconium commence à se former à partir de la 12e semaine de grossesse ; il ne donne donc aucune indication quant à l'exposition pendant le premier trimestre, qui est d'une importance critique – mais il reflète l'exposition subie pendant les six derniers mois de gestation. Les méthodes d'analyse du méconium ont avant tout été développées pour évaluer l'exposition prénatale des nourrissons à l'alcool et aux drogues telles que la cocaïne, afin d'élaborer des méthodes

de soin adaptées aux enfants particulièrement vulnérables (Ostrea *et al.*, 2006). Toutefois, plus récemment, la valeur de l'analyse du méconium en tant qu'indicateur de l'exposition aux pesticides (entre autres PE) a été mise au jour. Le méconium semble être un meilleur indicateur que les cheveux de nourrisson ; il serait même plus efficace que le sang du cordon (Ostrea *et al.*, 2008). Et étant donné la facilité avec laquelle on peut obtenir des échantillons en quantités satisfaisantes, son utilisation pourrait bien nous fournir de meilleures indications que les autres matrices communément employées. Toutefois, en dépit des données limitées dont nous disposons aujourd'hui, les auteurs de l'une des études citées ont détecté 7 pesticides dans des échantillons de méconium – alors que seul l'un d'entre eux était détecté à un niveau mesurable dans le sang du cordon (Ostrea *et al.*, 2008). De plus, dans une étude plus récente, la même équipe a une nouvelle fois constaté que le méconium était un meilleur indicateur d'exposition que le sérum maternel ou que le sang du cordon. Ils ont également observé que l'un des pesticides détectés au cours de la première étude, le propoxur (un produit anticafards), était présent dans plus d'un échantillon sur cinq dans la seconde – et les niveaux étaient associés négativement au futur neurodéveloppement de l'enfant à 2 ans (Ostrea *et al.*, 2012).

L'utilisation du méconium, une source d'information sur l'exposition facile à obtenir, a donc permis aux chercheurs de recueillir des données plus fiables que celles des analyses de sang de cordon. Même lorsqu'ils sont prélevés – et peuvent être comparés – avec les niveaux maternels, les échantillons de cordons ne constituent qu'un instantané de l'exposition immédiate et fournissent peu de détails sur l'exposition précoce.

Le sang du cordon ombilical comparé au sang maternel

La plupart des études consacrées au sang du cordon se concentrent sur des catégories de produits chimiques différentes ; il est donc impossible d'estimer l'éventail complet de l'exposition aux produits chimiques, sinon en extrapolant à partir de données telles que celles des CDC (citées plus haut). De nombreuses études se sont penchées sur les mélanges de pesticides. L'une des plus récentes est celle de Wickerham et de ses collègues (2012), qui se sont intéressés à 20 pesticides au sein de 112 échantillons de sang de cordon de bébés nés à terme dans une région rurale de Chine. Les chercheurs ont identifié entre 5 et 10 pesticides différents par échantillon ;

comme souvent, plus le poids à la naissance de l'enfant était faible, plus les substances étaient nombreuses. D'autres études se sont intéressées aux retardateurs de flamme bromés ou à la charge de PCB. Une étude française parue en 2009 a mis en évidence une vingtaine de PBDE (retardateurs de flamme bromés) différents dans les échantillons de sang du cordon ; les niveaux de PBDE y étaient trois fois plus importants que dans le sérum maternel (Antignac *et al.*, 2009). La moyenne totale des PBDE était respectivement de 13,6 et 48,9 ng/g de lipide dans le sang maternel et dans celui du cordon. La même équipe a également analysé dans ces échantillons les niveaux d'un autre retardateur de flamme bromé, le TBBPA (Cariou *et al.*, 2008) ; elle a constaté que les niveaux moyens de TBBPA étaient cinq fois plus importants dans le sang du cordon (> 100 ng/g de lipide) que dans le sang maternel (un peu moins de 20 ng/g de lipide). Ces deux études portant sur les mêmes échantillons mettent en lumière des expositions multiples, mais aussi une accumulation au sein des mêmes tissus fœtaux, avec des niveaux de contaminants plus élevés dans le sang du cordon que dans le compartiment maternel. À l'inverse, un récent rapport (Zhang, Sun et Kannan, 2013), qui a étudié la répartition du BPA entre les compartiments maternel et fœtal *via* le dosage des niveaux de BPA dans le sang de la mère et du cordon à la naissance. Il n'a retrouvé que 10 % des niveaux maternels dans le sang du cordon. Les auteurs ont toutefois relevé des niveaux de BPA particulièrement élevés chez les femmes enceintes, ainsi que chez les femmes à qui on pose un cathéter au cours de l'accouchement.

Le lait maternel

Le groupe français de Toulouse (Antignac *et al.*, 2009 ; Cariou *et al.*, 2008) a également mesuré les niveaux moyens de TBBPA et de PBDE dans des échantillons de lait maternel : ils étaient respectivement de 5 et de 2,8 ng/g de lipide. Fait intéressant : ces niveaux sont au moins dix fois moins importants que ceux auxquels les fœtus sont potentiellement exposés, à en juger par les niveaux mesurés dans le sang du cordon – ce qui souligne une fois de plus les risques accrus que représente l'exposition *in utero* par rapport à l'allaitement au sein. Les chercheurs de nombreux pays se sont penchés sur la présence de différentes catégories de produits chimiques, notamment des mélanges de pesticides, de PBDE et de PCB dans le lait maternel. Une étude tunisienne a récemment dosé 9 PBDE, 8 PCB et 7 pesticides (ou leurs métabolites) dans des échantillons de lait

recueillis en 2010 auprès de femmes ayant accouché à l'hôpital en dehors de la capitale. La moyenne totale des PBDE était de 10,5 ng/g de lipide ; elle était entre deux et trois fois supérieure à celle observée à Toulouse, mais ne représentait qu'un tiers des valeurs relevées en Californie. Les résultats tunisiens présentent des niveaux alarmants de DDT (ou de ses métabolites), dans la fourchette des microgrammes par gramme de lipide. Les concentrations ont pourtant été divisées par trois depuis la dernière étude menée dans la région, huit ans auparavant ; une baisse indicative d'une exposition réduite (Hassine, Ameur, Gandoura et Driss, 2012). Les valeurs totales du DDT et de ses métabolites étaient par ailleurs deux fois plus importantes chez les femmes allaitant leur premier enfant que chez les femmes multipares. Cette différence n'a pas été constatée avec les autres pesticides, pas plus qu'avec les PCB ou les PPBDE, ce qui indique une exposition continue à ces produits chimiques. Les auteurs ont comparé leurs résultats aux données publiées sur les pesticides et les PCB présents dans des échantillons de lait maternel provenant de plusieurs pays. Selon leur tableau récapitulatif, c'est en Afrique du Sud que l'on a constaté les niveaux de métabolites de DDT les plus importants au cours de la dernière décennie, avec 6 µg/g de lipide. L'étude tunisienne a également rapporté des niveaux relativement élevés d'un autre pesticide, le HCB, et de PCB totaux (leurs concentrations étaient de l'ordre de 300 ng/g de lipide). Quant aux PCB, les niveaux les plus élevés, et de loin (1,8 µg/g de lipide), ont été constatés dans des échantillons prélevés chez des femmes des îles Féroé, où la consommation de viande de baleine est très importante.

Les chercheurs s'intéressent rarement à la présence de composants de cosmétiques et de filtres ultraviolets (UV) dans le lait maternel. Schlumpf et ses collègues (2010) les ont toutefois inclus dans une analyse approfondie d'échantillons de lait maternel provenant de femmes suisses de la région de Bâle, entre sept et dix jours après leur accouchement. 54 échantillons ont été recueillis sur trois ans, en été et en hiver. Toutes les femmes (sauf une) ont rempli un questionnaire détaillé sur leur utilisation de cosmétiques et leurs habitudes alimentaires. Près de 80 % des participantes utilisaient des produits cosmétiques et/ou de la crème solaire. Les chercheurs ont analysé le lait pour déterminer 8 filtres UV (parmi les 29 produits autorisés sur le territoire suisse), 16 muscs synthétiques, 30 pesticides, 7 PCB et 6 PBDE. Ils ont retrouvé des filtres UV dans 85 % des échantillons. Contrairement aux données relatives aux espèces animales sauvages dans les contextes où la contamination est généralisée, les différences de teneur entre pesticides et filtres UV étaient ici associées à l'utilisation de crème solaire et de

cosmétiques (qui contiennent également ces filtres), et peu de variations saisonnières ont été constatées. Quant aux pesticides, aux PCB et aux PBDE, leurs niveaux étaient proches de ceux rapportés dans d'autres études réalisées dans l'Union européenne ; ils indiquaient toutefois que les apports quotidiens des nourrissons étaient proches des (ou supérieurs aux) niveaux recommandés par l'EPA. Ce fut le cas pour le MEPH (métabolite de phtalates) : l'apport quotidien moyen a été estimé à 5 158 ng/kg ; les concentrations quotidiennes maximales étaient supérieures à 20 000 ng/kg, un chiffre près de quatre fois supérieur à la limite recommandée (5 800 ng/kg et par jour). L'absorption (*via* le lait maternel) des trois filtres UV les plus souvent détectés était comprise entre 130 et 200 ng/kg et par jour.

L'une des analyses les plus larges qui aient été consacrées au lait maternel est une étude japonaise. Elle a examiné les associations entre la charge chimique maternelle telle qu'estimée à partir de la contamination du lait et la multiplication par trois de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) au Japon au cours de ces trente dernières années (Nagayama *et al.*, 2007). Ces auteurs avaient déjà fait état d'associations négatives entre les niveaux de HT des nourrissons et l'exposition pré- ou périnatale aux PCB, aux dioxines ou aux pesticides. Dans cette étude, ils ont examiné l'exposition simultanée à une série de substances de type dioxine et de pesticides organochlorés chez des enfants souffrant de HC ou de crétinisme, des enfants présentant d'importants niveaux de TSH et des contrôles sains. La charge totale en PCDD, en PCDF et en PCB de type dioxine était associée au crétinisme et à la diminution de la fonction thyroïdienne. Les niveaux de contaminants les plus élevés (0,62 d'équivalents toxiques par gramme de lait maternel) ont été retrouvés chez les enfants souffrant de crétinisme. Les niveaux ont atteint 0,42 dans le groupe présentant des concentrations en TSH élevées, et seulement 0,26 chez les contrôles. De la même manière, la charge totale en pesticide a atteint 0,34 ng/g de lait dans le groupe des enfants souffrant de crétinisme, contre 0,24 et 0,15 ng/g – respectivement – dans le groupe TSH et le groupe contrôle. Ainsi, le groupe des enfants souffrant de HC aiguë (qualifiés de « crétins » par les auteurs) subissait une exposition aux pesticides et aux substances de type dioxine respectivement trois et deux fois plus importantes que celle subie par les contrôles. Il convient de souligner deux points importants. Première précision : le simple fait de multiplier une charge chimique par deux peut avoir une influence majeure sur la signalisation thyroïdienne (et donc sur le futur neurodéveloppement de l'enfant). Second point : étant donné que les enfants sont nés en souffrant d'une hypothyroïdie congénitale, l'analyse du

lait maternel a été réalisée afin d'estimer les niveaux auxquels ils auraient pu être exposés *in utero*.

On retrouve ici le problème rencontré dans le cadre des analyses du sang du cordon : il n'existe aucune analyse exhaustive de l'éventail des mélanges d'éléments qui composent la contamination du lait maternel ; sans doute parce que ces échantillons sont coûteux, et peut-être difficiles à obtenir dans des quantités suffisantes. Il convient toutefois de préciser à nouveau que le lait maternisé et le lait de vache contiennent, comme le lait maternel, des pesticides et des retardateurs de flamme (dans des concentrations similaires ; voir chapitre 5). Les autorités considèrent généralement que les multiples avantages de l'allaitement au sein (notamment vis-à-vis de la fonction immunitaire) compensent largement le risque de perturbation endocrinienne, que l'on rencontre également *via* l'usage du lait maternisé. D'ailleurs, dans les premiers travaux sur la contamination au PCB (étude du lac Michigan), les données des Jacobson ont montré qu'en dépit de la charge supplémentaire transférée par l'allaitement au sein la plupart des anomalies étaient corrélées au développement prénatal et au passage placentaire *in utero* (Jacobson et Jacobson, 1996). En outre, les enfants nourris au sein faisaient preuve de meilleurs résultats neurodéveloppementaux que leurs pairs nourris au lait maternisé (sans doute en raison des multiples avantages du lait maternel ; Jacobson et Jacobson, 2002). Il semble toutefois raisonnable, étant donné l'important transfert de certains produits chimiques, de recommander aux femmes allaitantes de réduire leur utilisation de cosmétiques et de crème solaire.

Les jeunes enfants et les mélanges de retardateurs de flamme dans les poussières domestiques

Dans les chapitres précédents, nous avons beaucoup insisté sur le rôle – récemment identifié – que jouent les HT dans les premières étapes du développement cérébral. Il convient toutefois de rappeler que l'influence des HT sur la neurogenèse a d'abord été décrite dans les études animales consacrées aux périodes périnatale et postnatale (Eayrs, 1953), pendant lesquelles les HT jouent plusieurs rôles importants. Fait intéressant : les premières études consacrées à la correction du crétinisme chez l'humain (fin du XIX^e^ siècle) étaient parvenues à déterminer que les premières années

étaient l'étape durant laquelle les effets de l'hypothyroïdie sur l'intellect et sur la croissance pouvaient être corrigés *via* l'administration d'extrait thyroïdien, tandis qu'une supplémentation à l'adolescence ou pendant la vie adulte ne produisait que des effets néfastes. À l'évidence, outre l'exposition intra-utérine et l'exposition postnatale précoce, il est aujourd'hui capital d'identifier les sources de contamination pouvant affecter la croissance cérébrale dans les premières années de vie. Les principales sources identifiées sont la nourriture, l'air et les poussières domestiques.

Les tout-petits et les bébés qui commencent à ramper sont exposés de manière aiguë aux poussières de maison : ils évoluent sur (ou non loin du) sol, et se mettent naturellement les doigts dans la bouche. Les poussières domestiques constituent l'une des sources de contamination les plus complexes et les plus importantes de pesticides et de retardateurs de flamme. À l'évidence, la proportion de chaque catégorie peut être plus importante en fonction du pays, de la région et du secteur socio-économique. Les pesticides – et notamment les insecticides tels que les antimoustiques et les anticafards – l'emportent sur les retardateurs de flamme dans les pays tropicaux, tandis que des proportions inverses (ou égales) sont observées dans les pays industrialisés. L'équipe de Brenda Eskanazi (Université de Californie, à Berkeley) a réalisé une série d'enquêtes détaillées dans les zones rurales et urbaines de la vallée de la Salinas, en Californie (Quiros-Alcala *et al.*, 2011a, 2011b). Cette région présente d'importants niveaux de retardateurs de flamme et de pesticides dans les poussières domestiques. Dans cette région (comme dans beaucoup d'autres zones densément agricoles où les fermiers et leurs familles vivent dans des logements insalubres), les pesticides peuvent être d'origine domestique ou agricole. Si la poussière domestique représente une source importante de pesticides, il semble qu'au total la nourriture demeure la principale source d'exposition dans les communautés urbaines et rurales de ces régions. Toutefois, dans les régions rurales, la proximité des pesticides agricoles s'avère déterminante dans l'augmentation de l'exposition, qui pourrait emprunter un certain nombre de voies (air, produits ramenés au domicile par l'intermédiaire des vêtements, alimentation ou poussière domestique elle-même). Cette exposition accrue a été un facteur déterminant dans les propositions visant à considérer les enfants d'ouvriers agricoles comme des populations particulièrement vulnérables (Bradman *et al.*, 2011).

Pour revenir au problème spécifique de la poussière domestique et des retardateurs de flamme, l'effet de mélange est, là encore, systématiquement souligné. Les retardateurs de flamme s'accumulent dans les

poussières de maison à partir de multiples sources, parmi lesquelles le mobilier (rideaux, tapis et autres revêtements de sol), les meubles (tout particulièrement les parties molles des canapés et des coussins à base de mousse), les matériaux de construction et d'isolation, les ordinateurs et les appareils électroniques tels que les télévisions à écran plat. Dans ce contexte, les PDBE sont particulièrement préoccupants, car ils sont partiellement volatils et peuvent donc être libérés dans les intérieurs et se déposer au sein de la poussière. Comme nous l'expliquions dans le chapitre 5, les principaux retardateurs de flamme utilisés au cours des cinquante dernières années appartiennent à la catégorie des retardateurs de flamme bromés (RFB), tels que le PBDE et le HBCD. Les PBDE ont été mis sur le marché dans les années 1960, avant d'en être en grande partie retirés entre 2004 et 2009 dans l'Union européenne et aux États-Unis. Étant donné l'intransigeance de ses normes quant à l'inflammabilité des meubles, il n'est guère surprenant de constater que la Californie détient le triste record mondial des poussières domestiques les plus fortement contaminées aux retardateurs de flamme bromés (Dodson *et al.*, 2012). L'étude détaillée de Dodson et de ses collègues a comparé les niveaux de 62 retardateurs de flamme (et d'autres composés halogénés organiques) présents dans des poussières recueillies au sein de 16 domiciles à cinq ans d'intervalle (période correspondant à la suppression progressive du penta-BDE et de l'octa-BDE). 55 des 62 substances étudiées ont été retrouvées dans au moins un des échantillons. Les chercheurs ont trouvé du penta-BDE en 2011, mais à des niveaux nettement inférieurs qu'en 2006 : 1 000 ng/g de poussière domestique, contre 5 000 ng/g en 2006. En revanche, les niveaux de produits chimiques utilisés dans un mélange commercial de retardateurs de flamme (le Firemaster 550) ont augmenté, comme on pouvait s'y attendre (puisqu'il est utilisé en remplacement du penta-BDE). Les niveaux avaient doublé (de 50 à 100 ng/g) en cinq ans. Les niveaux de TBBPA n'étaient guère différents, avec une moyenne d'environ 200 ng/g en 2011. Étonnamment, une substance mutagène (le TDBPP), communément qualifiée de « tris bromé », dont l'utilisation avait été interdite dans les vêtements de nuit des enfants dans les années 1970 en raison des dangers que représentait l'absorption cutanée (Blum *et al.*, 1978), a été retrouvée dans 75 % des échantillons. Ses niveaux avaient toutefois baissé depuis 2006 ; en 2011, ses concentrations moyennes étaient en dessous du niveau de détection. Les niveaux des pesticides OC interdits (tels que le DDT et ses métabolites) avaient légèrement baissé, par un facteur de deux ou trois. Les niveaux moyens

de certains PBDE étaient encore supérieurs à 1 000 ng/g dans les échantillons de 2011, parmi lesquels le BDE 47 (un tétra-BDE), le BDE 99 (penta-BDE) et le BDE 209 (déca-BDE). Le déca-BDE est aujourd'hui le seul PBDE homologué en Europe, mais son utilisation fait constamment l'objet de réévaluations. Les chercheurs ont constaté d'importants niveaux d'autres retardateurs de flamme : le triphényl phosphate (un composant du Firemaster 550) et trois organophosphates chlorés, chacun étant retrouvé à plus de 2 000 ng/g (2 µg/g), et notamment un retardateur de flamme organophosphate chloré (TCEP), reconnu comme cancérigène par la Californie !

De nombreuses questions et inconnues demeurent quant à la chimie des remplaçants potentiels des retardateurs de flamme. Il est intéressant de souligner (comme nous le faisions dans le chapitre 5) que la liste de l'EPA répertoriant 23 produits chimiques nécessitant un examen approfondi ne comporte pas moins de 20 retardateurs de flamme. Les structures chimiques de quatre de ces substances ne sont pas fournies ; les laboratoires indépendants ne peuvent donc tester leurs effets. Le secret entoure également de nombreux mélanges de retardateurs de flamme et on ignore encore la composition exacte du Firemaster 550, un des principaux RFB commercialisés (Dodson *et al.*, 2012).

Les pouvoirs publics estiment souvent que l'utilisation des retardateurs de flamme est aujourd'hui excessive, et que les risques l'emportent depuis longtemps sur les avantages. Arlene Blum est l'une des pionnières dans ce domaine. En 1977 et 1978, elle a cosigné trois publications de premier plan sur les effets mutagènes des retardateurs de flamme utilisés dans les pyjamas d'enfants ; l'une d'entre elles porte un titre révélateur : *Another Flame Retardant […] and Its Expected Metabolites Are Mutagens* (« Un autre retardateur de flamme […] et ses métabolites sont des mutagènes ») (Gold, Blum et Ames, 1978). Elle avait suivi une formation de chimiste, avant de se consacrer pour un temps à son autre passion : l'alpinisme. Elle dirigeait la première équipe entièrement féminine – et, par la même occasion, la première équipe américaine – à avoir atteint le sommet de l'Annapurna. Arlene Blum est depuis revenue à la recherche environnementale ; en 2008, elle a fondé le Green Science Policy Institute[1]. Une initiative motivée par une prise de conscience : le produit chimique dont elle avait identifié les propriétés mutagènes dans les vêtements de nuit d'enfants trente ans plus tôt entrait désormais

1. http://greensciencepolicy.org/.

dans la composition d'éléments de mobilier. L'objectif principal de cet institut est aujourd'hui de réduire l'utilisation superflue des retardateurs de flamme. En 2010, Arlene Blum, Theo Colborn et Brenda Eskanazi (et beaucoup d'autres chercheurs et décideurs politiques) ont signé la déclaration de San Antonio, qui appelle à une responsabilisation et à un contrôle de l'utilisation des retardateurs de flamme bromés et chlorés au niveau mondial (DiGangi *et al.*, 2010). Ce point sera de nouveau abordé au chapitre 8 ; disons simplement que les enfants sont exposés à d'importantes doses de mélanges complexes issus de plusieurs familles chimiques à tous les stades de leur développement, et ce dès la fécondation. Il va sans dire que l'exposition ne disparaît pas à la fin de la petite enfance ; les enfants et les adolescents sont continuellement exposés à des mélanges de retardateurs de flamme. Une étude belge a mis au jour l'existence de liens significatifs entre la charge de RFB, la baisse de T_3L et l'augmentation de la TSH chez 515 adolescents. Elle rapporte par ailleurs que les concentrations totales de PBDE étaient corrélées à la baisse de la coordination motrice (Kicinski *et al.*, 2012).

Étant donné qu'une grande partie (mais pas tous, loin s'en faut) de ces produits chimiques sont présents à « faibles doses » (pour employer le terme en vigueur), il nous faut désormais aborder cette question – qui fait elle aussi l'objet d'un débat particulièrement intense.

Les questions de la dose et des courbes dose-réponse non monotones

L'évaluation des effets de faibles doses de substances chimiques et le fait de placer les courbes dose-réponse non monotones (CDRNM) dans un contexte physiologique sont des sujets directement liés au débat sur les perturbateurs endocriniens (PE), et leur importance s'étend à de nombreux domaines, qui dépassent le cadre de ce livre. Nous allons toutefois aborder ces épineuses questions de manière succincte ; elles intéresseront les chercheurs et les décideurs politiques, mais également les non-initiés cherchant à comprendre les problèmes que posent les PE. Vanderberg (et onze autres chercheurs) ont analysé ces questions en détail en 2012. Ils ont adopté une définition du concept de « faible dose » précédemment utilisée par le National Toxicology Program américain : « les [doses] constatées dans la gamme de l'exposition humaine […] et les doses inférieures

à celles qui sont utilisées dans les études toxicologiques traditionnelles » (Vandenberg *et al.*, 2012, p. 379).

Le BPA peut faire office de paradigme pour ces deux questions (Vandenberg, Maffini, Sonnenschein, Rubin et Soto, 2009), et ce pour plusieurs raisons. Il est au centre de la classification « faible dose » depuis de nombreuses années ; par ailleurs, il est présent dans de nombreux systèmes et présente des réponses de type CDRNM – ce qui n'est guère surprenant étant donné ses propriétés semblables à celles des œstrogènes. Comme nous l'évoquions dans le précédent chapitre, les premières enquêtes consacrées au BPA ont été menées dans les années 1930 ; elles s'intéressaient alors à ses activités œstrogéniques potentielles. Ces propriétés ont été considérées comme insuffisantes pour une utilisation clinique ; on lui a préféré le DES, qui fut alors commercialisé (et dont les effets multigénérationnels désastreux seront ensuite mis au jour). Depuis lors, le BPA entre dans la composition de plastifiants, et sa production s'est accélérée sans relâche.

Humains, vie sauvage, sols et eaux de surface (Flint, Markle, Thompson et Wallace, 2012) sont universellement contaminés par de faibles doses de BPA. Sa présence a été associée à de nombreux cancers des organes reproducteurs, ainsi qu'à des problèmes de stérilité. Comme nous l'avons expliqué, les données des CDC, qui sont basées sur une fraction représentative de la population américaine, ont mis en évidence des valeurs urinaires moyennes de BPA de 2 µg par gramme de créatine (un peu moins de 2 µg par litre d'urine) ; soit trente ou quarante fois moins que les trois anions inhibiteurs de la thyroïde (perchlorate, nitrates et thiocyanate), dont les valeurs urinaires appartiennent à la fourchette des mg/g. Ces valeurs urinaires de BPA représentent des apports quotidiens compris entre 0,4 et 0,5 µg/kg par jour (Vandenberg *et al.*, 2012). La dose minimale pour un effet nocif observable serait de 50 mg/kg par jour – soit 10 000 fois plus ; tandis qu'en administrant 400 µg/kg par jour à des rongeurs, on aboutit à des niveaux sanguins équivalents à ceux observés dans les populations humaines. En dépit de cette dose effective de 50 mg/kg par jour, d'innombrables études animales s'intéressant aux effets du BPA sur la physiologie et le développement font état de manifestations similaires à celles observées chez l'humain. En 2012, Vandenberg et ses collègues ont analysé les travaux traitant des effets à faible dose et des CDRNM des hormones naturelles et des PE, soit pas moins de 845 publications scientifiques consacrées aux principaux systèmes endocriniens. Ils soulignent la nécessité de dépasser la conception erronée selon laquelle les réponses biologiques seraient simplement linéaires – conception héritée du concept

simpliste qui veut qu'une dose inférieure produise des effets moins efficaces ou moins graves qu'une dose plus élevée. Ces chercheurs fournissent des détails et expliquent les différentes relations dose-effet régulièrement rencontrées en endocrinologie (voir figure 6.1). Ils soutiennent que ces exemples physiologiques de CDRNM devraient être pris en compte dans les études toxicologiques.

Vandenberg *et al*. (2012) expliquent également la biochimie des interactions ligand-récepteur, et l'important concept selon lequel une substance présente à de faibles doses peut moduler l'action d'une autre substance dont la dose est différente. Ces concepts aussi cruciaux que fondamentaux sont malheureusement rarement pris en compte par une grande partie des toxicologues et des décideurs, qui estiment sans doute que les réponses strictement linéaires sont plus simples à appréhender, scientifiquement et politiquement.

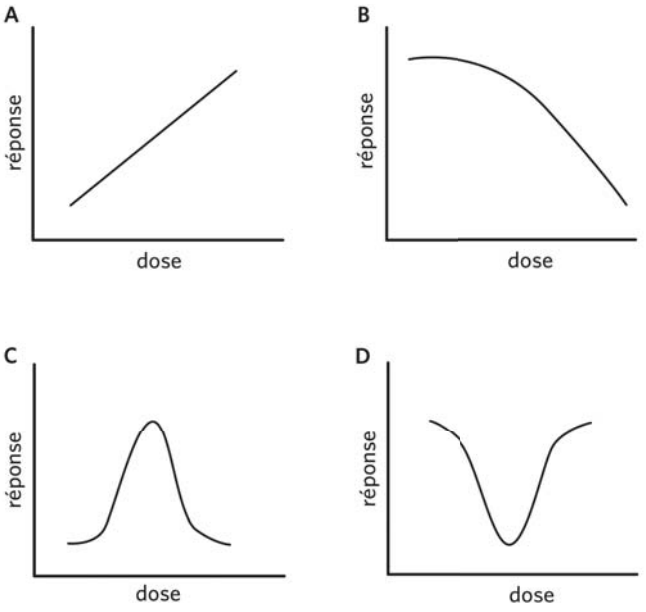


Figure 6.1. Courbes dose-réponse linéaire, monotone et non monotone. Une réponse linéaire (A) est comparée à (B) une réponse monotone (la réponse ne connaît pas de changement de signe ou de direction). En (C) et (D), on observe des courbes dose-réponse en « U » et en « U » inversé, qui caractérisent l'action de certaines hormones et de certains perturbateurs endocriniens (PE) dans les systèmes physiologiques. Dans ces situations, le fait d'étudier les effets des fortes doses ne permet pas d'extrapoler ou de déduire quels sont les effets produits par les doses plus faibles.

Le BPA demeure l'exemple le plus débattu, mais il en existe beaucoup d'autres. L'un des exemples les plus spectaculaires de l'effet néfaste de faibles doses sur le développement cérébral à des étapes bien définies nous a été fourni par les études des PCB du lac Michigan. Elles ont montré que même si les doses de PCB étaient plus élevées dans le lait que dans le sérum maternel, l'exposition prénatale à de faibles doses avaient un impact plus prononcé sur l'intelligence de l'enfant (Jacobson et Jacobson, 1996). Elles ont également montré que de petites augmentations de l'exposition pouvaient avoir des effets néfastes significatifs sur le neurodéveloppement futur. Les effets pernicieux des faibles doses peuvent encore être observés en s'intéressant aux données de l'exposition au plomb – et il serait utile de s'inspirer de ces enseignements pour légiférer et restreindre l'utilisation d'autres substances. Comme le rapportent Markowitz et Rosner (2013), l'observation d'expositions à des doses non fatales, mais continuelles, a transformé notre vision de la toxicologie – et le concept de « dose non toxique » en lui-même. Les méthodes et les processus décisionnels de santé publique conçus pour combattre les maladies infectieuses prévalentes pendant la première moitié du XX^e^ siècle doivent être révisés, pour s'adapter aux modèles de maladies chroniques qui ont émergé dans la seconde moitié du siècle. Les méthodes expérimentales et d'évaluation doivent être repensées – mais il faut également que l'équilibre des pouvoirs (groupes de pression des industriels, gouvernements et autres facteurs sociaux, tels que les inégalités économiques) entre en ligne de compte.

Ce qu'il faut retenir

- Il est surprenant de constater qu'en dépit des preuves de l'existence d'une exposition multiple, et des niveaux particulièrement élevés de retardateurs de flamme dans le sang des cordons, aucune étude n'a tenté d'évaluer l'éventail complet des composants des mélanges présents dans le sang du cordon, dans le méconium ou dans le lait maternel. Nous ne pourrons faire l'économie de telles informations si nous voulons évaluer les éléments et les combinaisons les plus néfastes présentant des associations avec les niveaux de HT postnatales des enfants et/ou l'évolution de leur neurodéveloppement et de leur comportement futurs.
- Les contaminants omniprésents récemment identifiés doivent faire l'objet d'évaluations approfondies, afin de détecter leurs propriétés potentielles susceptibles de perturber le système endocrinien (de manière isolée et au sein de mélanges). Étant donné les sept catégories de produits chimiques le plus souvent retrouvés dans le sérum maternel (perchlorate, HAP, phtalates, PFC, PBDE, pesticides OC et PCB), il serait intéressant de tester les effets de l'exposition gestationnelle dans le cadre

d'études animales, en utilisant des mélanges représentatifs, afin d'évaluer leurs effets neurocomportementaux sur les progénitures.

• Le fait d'inclure des concentrations représentatives en métaux lourds dans ces études pourrait également nous fournir des informations importantes.

• On peut conseiller aux femmes enceintes et allaitantes de réduire leur utilisation de cosmétiques et de crèmes solaires, et de suivre les recommandations des publications récentes[1].

• Il nous faut obtenir des données supplémentaires sur les effets des expositions de longue durée à de multiples mélanges (à faibles et hautes doses) ; l'évaluation des risques encourus en termes de développement cérébral et comportemental doit être réalisée *via* des méthodes analytiques appropriées.

• Il est nécessaire de procéder à plus d'analyses coût-bénéfice de l'utilisation des retardateurs de flamme, et leurs remplacements devraient faire l'objet d'analyses approfondies afin de détecter d'éventuelles propriétés toxiques et pouvant perturber les systèmes endocriniens. Le recul de la consommation de tabac, notamment à l'intérieur des maisons, a contribué à la réduction du nombre et de la gravité des incendies domestiques ; mais dans le même temps, les retardateurs de flamme s'accumulent de plus en plus dans les environnements urbains.

1. http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/5.6.13ChemicalExposures.pdf/.

CHAPITRE 7

Les troubles du spectre autistique, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et l'hypothyroïdie congénitale

Des arguments en faveur des interactions gènes-environnement

Soixante-dix ans ont passé depuis que Leo Kanner a proposé avec prescience que l'« autisme [était] probablement plus fréquent » que ne le montrait ses études. Depuis lors, les diagnostics de troubles du spectre autistique (TSA) ont grimpé en flèche. 1 enfant sur 5 000 en 1975, contre 1 sur 68 en 2014 selon les données publiées (voir légende de la figure 7.1). L'incidence du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H) a également augmenté ; il affectait 8 % des enfants américains en 2011. Moins de 40 % de l'augmentation des cas de TSA est imputable aux ajustements diagnostiques et à la sensibilisation de la population. Le patrimoine génétique n'a pas changé ; l'environnement est donc certainement en cause. En dépit de l'amélioration considérable des méthodes de séquençage génétique et de l'ampleur des sommes investies, les chercheurs n'ont pu mettre au jour que quelques variations génétiques de l'ADN pouvant être reliées aux TSA. À l'évidence, on doit s'intéresser de plus près aux facteurs environnementaux, et tout particulièrement à leur impact sur les réponses cellulaires et sur l'expression génétique (interactions gènes-environnement) qui se produisent pendant les premières étapes du développement. Les études consacrées aux associations entre l'exposition et l'incidence des maladies

devraient examiner les étapes cruciales du développement, et notamment le début de la grossesse. Le nombre d'enfants nés souffrant d'une hypothyroïdie congénitale a également augmenté dans certaines régions, et cette augmentation (tout comme celles des TSA et du TDA/H) ne peut être uniquement attribuée à des causes génétiques. Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est identifiée après la naissance, la déficience en HT peut être corrigée au début de la période périnatale et poursuivie si nécessaire. La perturbation des HT pendant la croissance fœtale est potentiellement plus problématique. Les HT modulent l'expression de nombreux réseaux génétiques neurodéveloppementaux ; la signalisation des HT peut ainsi être perçue comme une voie directe entre environnement et expression génétique. La déficience en HT et la perturbation de leur signalisation par des substances chimiques environnementales peuvent donc être considérées comme des facteurs pouvant favoriser l'augmentation de l'incidence des TSA et du TDA/H. C'est en identifiant les causes environnementales que nous aurons le plus d'outils en mains pour contenir l'épidémie de TSA. Certains préconisent donc l'application du principe de précaution en attendant que la recherche redouble d'efforts pour identifier les principaux produits responsables et établir des stratégies de remplacement.

Histoire de la classification et du diagnostic des troubles du spectre autistique et du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité

L'autisme

En 1943 paraît la publication phare de Leo Kanner ; il y décrit un nouveau syndrome, qu'il a établi en observant 11 enfants. Ces derniers ont une caractéristique commune : « *une incapacité à établir des rapports*[1] […] avec les autres et les situations dès le début de leur vie ». Il conclut sa publication (p. 250) en déclarant que ces cas représentent des « exemples de *troubles innés du contact affectif* ». L'article d'origine a été réédité en 1968 (Kanner, 1968). Plusieurs des conclusions qu'il formule dans ces observations détaillées demeurent particulièrement pertinentes aujourd'hui. Il avait

1. Les italiques sont de l'auteur du texte original.

notamment compris que l'incidence de cette pathologie était plus importante que ne le laissait présager la modeste taille de son échantillon. Les chiffres relatifs aux TSA publiés en 2012 et en 2014 par les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (Anonyme, 2012) lui donnent entièrement raison. En analysant des données collectées en 2008, le groupe Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) a montré que l'incidence estimée était désormais de 1 enfant sur 88, avec 11,3 cas pour 1 000 chez les enfants âgés de 8 ans.

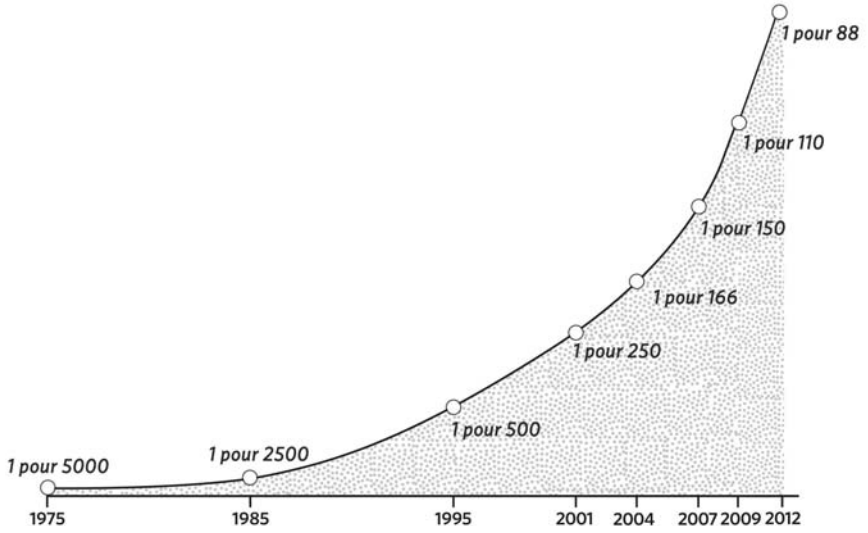


Figure 7.1. L'incidence croissante des troubles du spectre autistique aux États-Unis. La chronologie de l'incidence des cas d'autisme diagnostiqués rapportés dans les études américaines montre que la pente de la courbe s'est accentuée de manière spectaculaire au cours des dix dernières années. On peut souligner que les critères diagnostiques n'ont pas évolué entre 2009 et 2012. Soulignons par ailleurs que si l'incidence est de 1 enfant sur 88, elle est de 1 sur 54 chez les garçons. Selon des données publiées en 2014, l'incidence serait désormais de 1 enfant sur 68 et d'un garçon sur 42. (Modifié et adapté à partir de Wientraub, 2011.)

On remarque également que les trois traits communs identifiés par Kanner – problèmes de communication, comportement répétitif, interactions sociales limitées – ont constitué la base du diagnostic des TSA, et ce pendant plus d'un demi-siècle. Ces difficultés d'interactions sociales (Kanner parle de manque de « conscience sociale » ou d'« isolement ») sont certainement à l'origine du terme « autisme », du grec *autos* (« soi-même »)

et *ismos* (état), qui aurait été introduit dans la littérature médicale par Paul Bleuler, un psychiatre suisse du XIXe siècle. En 2013, le principal manuel anglophone de psychopathologie, le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (*DSM*), a fait paraître sa nouvelle édition, au terme d'une révision longue de quatorze ans[1]. Une idée centrale y est que le diagnostic des TSA est fondé sur deux critères pathologiques principaux : d'une part, la communication ou le rapport aux autres ; d'autre part, un comportement répétitif ou limité. Ce diagnostic « bicatégorie » diffère de celui qui avait été établi à partir des lignes directrices du *DSM-IV* (qui ont été suivies jusqu'en 2012-2013). La classification dans l'une des quatre catégories de troubles de type autistique était alors basée sur l'un des trois domaines pathologiques d'origine (interactions sociales, communication, comportement restreint ou stéréotypé ; voir figure 7.2). Les TSA comprennent quatre catégories principales : le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance et le trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS).

Pour revenir à la publication de Kanner, il convient de souligner un troisième point intéressant : l'auteur insiste sur la nature « innée » de la pathologie ; autrement dit, le fait qu'elle soit présente à la naissance, et non la conséquence d'une mauvaise éducation. Malheureusement, malgré son insistance quant à cette conviction personnelle (l'incapacité *innée* de l'enfant à interagir affectivement avec ses parents), de nombreux parents – des mères, notamment – se sont entendu dire que le comportement autistique de leur enfant était la conséquence de leur propre incapacité à établir des relations affectives suffisamment profondes avec lui. Un concept consacré par l'apparition de la notion de « mère réfrigérateur » (Amaral, 2011). Il faut sans doute y voir l'influence d'une remarque de Kanner : dans son texte de 1943, il écrit que le groupe comptait « très peu de pères et de mères chaleureux ». Cette idée a été adoptée par de nombreux psychologues et psychanalystes éminents, qui l'ont considérée comme un facteur causal dans l'étiologie de la pathologie. L'histoire rappelle l'ancienne opposition dichotomique de l'inné et de l'acquis : cette interprétation a préféré la voie de l'acquis – représenté par les parents –, plutôt que celle de l'inné. L'attribution (infondée) de la pathologie à l'incapacité des parents de s'occuper correctement de leurs enfants explique peut-être en partie le fait que les causes génétiques soient aujourd'hui de

1. Le *DSM-5*, qui remplace le précédent texte (*DSM-IV-TR* ou *DSM-IV* révisé), peut être consulté ici : http://www.dsm5.org/.

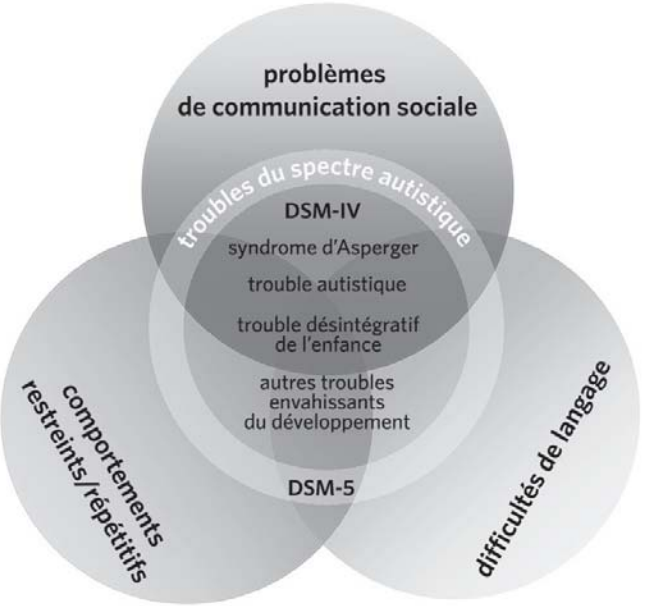


Figure 7.2. Modification de la classification phénotypique de l'autisme entre deux éditions du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (*DSM-IV* et *DSM-5*). On remarque que dans le *DSM-5*, les domaines pathologiques sont regroupés dans une catégorie unique, les « troubles du spectre autistique » (TSA). Voir texte pour plus de détails. (Adapté à partir de Devlin, 2012.)

plus en plus accentuées – et que l'on rechigne à prendre en compte les facteurs environnementaux. Précisons toutefois que de multiples arguments peuvent être avancés pour expliquer cette focalisation sur la génétique (au détriment de l'hypothèse environnementale). On peut tout d'abord attribuer ceci à un certain état d'esprit déterministe, qui donne la priorité aux causes génétiques, plutôt que de considérer le développement comme une interaction constante entre l'environnement et les gènes. C'est aussi une question de facilité : il est aujourd'hui assez simple de réaliser des analyses génétiques de grande envergure. Nous reviendrons sur ce point dans la section « L'épigénétique et les interactions gènes-environnement dans les maladies neurodéveloppementales ».

On peut retenir un quatrième point des observations de Kanner ; un point qui s'avère encore pertinent avec les acquis des statistiques et des connaissances d'aujourd'hui : le ratio garçons/filles affecté(e)s. Il y avait 8 garçons parmi les 11 enfants du groupe de Kanner, et – fait intéressant – on les lui avait amenés en consultation (à des fins d'analyse et de traitement) à un

âge beaucoup plus précoce que celui des 3 filles. L'âge moyen des garçons était de 4 ans (de 2 à 6 ans), tandis que l'âge moyen des filles était de 9 ans (7, 8 et 11 ans). Les caractéristiques autistiques sont diagnostiquées quatre à cinq fois plus souvent chez les garçons que chez les filles ; nous y reviendrons en détail à plusieurs occasions[1].

Un autre aspect du commentaire de Kanner demeure plus que jamais d'actualité : face à une grande partie des symptômes décrits, les médecins auraient pu diagnostiquer une schizophrénie infantile (ils l'ont fait parfois). Les deux troubles partagent un large spectre de symptômes et de phénotypes. L'autisme, comme la schizophrénie, peut prendre de multiples formes ; les TSA recouvrent un large éventail de pathologies comportementales et de troubles intellectuels. Un certain nombre de domaines de recherche actuels abordent à la fois les TSA et la schizophrénie ; on pense notamment à la susceptibilité génétique, aux déficits neurologiques similaires, aux traitements (King et Lord, 2011), voire aux problèmes sous-jacents liés à la signalisation des HT. L'utilisation d'animaux hypothyroïdiens en tant que modèles de l'autisme a été analysée (Roman, 2007), tout comme les multiples liens existant entre la modulation de la signalisation des HT et la schizophrénie (Santos *et al.*, 2012). Une idée générale s'avère particulièrement importante : le lien entre les HT et l'influence environnementale. Palha et Goodman (2006) soulignent qu'un certain nombre de gènes impliqués dans la signalisation des HT sont des candidats positionnels ou fonctionnels associés à la schizophrénie – mais aussi que les voies des HT pourraient servir de médiateurs aux interactions gènes-environnement dans ce contexte pathologique.

Dernier point : les parents qui ont consulté Kanner étaient tous décrits comme étant d'une « grande intelligence ». La plupart des pères travaillaient dans le domaine universitaire, dans la recherche ou dans le droit. Parmi les 11 mères, 9 avaient un diplôme universitaire. Cette caractéristique est souvent mise en évidence aujourd'hui ; les chercheurs s'attendent presque à constater des taux de TSA plus importants chez les enfants d'ingénieurs et de *geeks*. On ne peut toutefois pas évaluer les données de Kanner sans prendre en compte le coût des consultations d'un psychiatre particulièrement réputé dans l'Amérique de cette époque (fin des années 1930, début des années 1940), un coût qui n'était certainement pas à la portée de la bourse des parents aux revenus plus modestes.

1. La question de la faible proportion de diagnostics de TSA et de TDA/H chez les filles est évoquée à la fin de la section « Les facteurs de risques génétiques héréditaires des TSA et du TDA/H ».

Le syndrome d'Asperger

À l'époque où Kanner réfléchissait aux caractéristiques communes de l'autisme au Johns Hopkins Hospital (Baltimore), Hans Asperger examinait des enfants présentant des caractéristiques similaires à Vienne. Il a publié son étude – réalisée auprès de 4 jeunes garçons – en 1944. Comme l'ont souligné de nombreux auteurs, il existait une différence principale entre les enfants examinés par Kanner et ceux étudiés par Asperger : l'intelligence et la maîtrise du langage des garçons viennois étaient normales, mais ils avaient tendance à s'exprimer par monologues (Cox, 1991). À l'inverse, 3 des enfants examinés par Kanner étaient si introvertis qu'ils ne parlaient jamais. Ces différences en termes de maîtrise du langage – qui pourraient refléter de plus grandes capacités intellectuelles – et ces points communs (comportement répétitif, problèmes de communication sociale) ont fait émerger le concept selon lequel le syndrome d'Asperger représenterait un autisme de « haut niveau », à l'extrémité du spectre autistique. C'est Lorna Wing qui aurait suggéré ce concept pour la première fois en Angleterre (Pearce, 2005).

Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett fait aussi partie des troubles du neurodéveloppement classés parmi les TSA dans le *DSM-IV-TR*. Il touche principalement les petites filles, car dans la plupart des cas, le gène affecté est le *MECP2*, situé sur le chromosome X ; chez les garçons, les mutations de ce gène sont généralement fatales pendant les premiers stades du développement. *MECP2* code pour la protéine MeCP2 (*methyl-CpG-binding protein 2*), régulateur transcriptionnel nucléaire qui se lie aux dinucléotides CpG méthylés dans l'ADN. La reconnaissance de la méthylation des CpG est un élément central de la transcription génétique, et la MeCP2 est une protéine clé, qui joue un rôle essentiel dans la reconnaissance des dinucléotides méthylés et dans la répression ou dans l'activation de la transcription, et donc dans les régulations épigénétiques (voir section « L'épigénétique et les interactions gènes-environnement dans les maladies neurodéveloppementales », p. 285).

Le syndrome de Rett se distingue par plusieurs caractéristiques ; on pense notamment à des torsions répétitives des mains dues à la perte du contrôle volontaire de ces dernières dans les premiers stades de la maladie. C'est

ce symptôme qui a été remarqué par le pédiatre viennois Andreas Rett au milieu des années 1950. Il l'a décrit chez un groupe de patients dans une publication allemande de 1966. Ce n'est qu'en 1983 que la communauté anglophone a réellement pris conscience de ce syndrome, lorsqu'un médecin suédois a décrit cette pathologie chez 35 petites filles (Hagberg, Aicardi, Dias et Ramos, 1983). Le gène *MECP*2 est exprimé dans toutes les cellules, mais les cellules neuronales et gliales sont les plus affectées, ce qui conduit aux symptômes observés : déficience intellectuelle, mouvements désordonnés, perte de la coordination des mouvements volontaires, perte de la parole. L'un des aspects les plus éprouvants de cette maladie pour les parents est que leur petite fille semble connaître un développement normal pendant la première année, avant qu'une stagnation puis qu'une lente détérioration se mettent en place au cours des vingt années suivantes ; les enfants affectés meurent généralement des suites d'une défaillance respiratoire. Le syndrome de Rett se manifeste à différents degrés, en fonction de l'effet de la mutation du gène *MECP*2, et – par conséquent – de la façon dont elle affecte la fonction de la protéine MeCP2. Cette maladie est classée parmi les TSA car ses caractéristiques autistiques, comme la perte de la socialisation et la réticence à accrocher le regard, font partie des critères diagnostiques du TED-NS dans le *DSM-IV-TR*. Fort heureusement, l'incidence du syndrome de Rett est faible – moins d'une naissance vivante sur 10 000 chez les filles – et représente donc une faible proportion des TSA.

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H)

Selon le *DSM-IV-TR*, le TDA/H est une « manifestation d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité ayant persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement ». Au sein des deux catégories (inattention et hyperactivité-impulsivité), on trouve six symptômes communs, parmi lesquels une difficulté à soutenir son attention ou à organiser ses travaux, la difficulté à se tenir tranquille et le fait de parler à l'excès. Pour être probantes, ces manifestations doivent être observées dans deux contextes, généralement à la maison et à l'école. Tout comme les premières descriptions des TSA, les premiers rapports cliniques faisant état de symptômes appartenant au TDA/H sont apparus au début du XX^{e} siècle. De nombreux auteurs traitant de l'histoire du diagnostic du TDA/H attribuent la première description au fondateur

de la pédiatrie, sir George E. Still. *Still* (« tranquille » en français) : un nom de famille lourd de sens pour l'homme qui qualifia l'hyperactivité pathologique de « déficience du contrôle moral » ! Signalons toutefois que les récits historiques plus détaillés (Lange, Reichl, Lange, Tucha et Tucha, 2010) relèvent des descriptions antérieures d'enfants présentant de nombreux symptômes figurant parmi les critères diagnostiques actuels du TDA/H. On pense notamment à un cas cité dans le fascinant ouvrage que Lange et ses collègues ont consacré à l'histoire du diagnostic du TDA/H (Lange *et al.*, 2010) ; ils évoquent les travaux de sir Alexander Crichton, un praticien d'Édimbourg ayant exercé à la fin du XVIII^e^ siècle. Selon ces auteurs, en 1789, Crichton a rédigé un traité en trois volumes consacré à la maladie mentale. Crichton avait étudié la médecine à Leyde, et il avait exercé dans trois villes européennes. Deux de ces villes ont une résonance particulière de par leurs écoles de psychiatrie et de psychanalyse : Paris et Vienne. Dans un chapitre du deuxième volume de son traité, il évoque des enfants qu'il a examinés. Ces derniers présentaient l'un des principaux symptômes de ce qui serait aujourd'hui considéré comme un TDA/H : l'incapacité à se concentrer sur une tâche en particulier, la tendance à passer fréquemment d'un centre d'intérêt à l'autre. Crichton remarque – avec une justesse prémonitoire – que la pathologie pourrait être innée ou apparaître plus tard, qu'elle est due à une hypersensibilité nerveuse et qu'elle complique l'apprentissage scolaire. Il remarque également que les symptômes diminuent généralement avec l'âge. Jusqu'à une époque récente, il était généralement admis que les symptômes du TDA/H s'atténuaient avec le temps. De nombreuses études mettent toutefois aujourd'hui en évidence sa persistance chez les adolescents et les adultes ainsi que ses effets néfastes sur les capacités professionnelles (Ebejer *et al.*, 2012 ; Kooij *et al.*, 2010).

Lange et ses coauteurs citent également les pertinentes études de Heinrich Hoffman, un médecin allemand du XIX^e^ siècle. Il a, comme Crichton, voyagé à travers l'Europe (Heidelberg, Halle et Paris) pour suivre ses études de médecine. Les auteurs citent ses observations sur le comportement « remuant » des personnes concernées et la persistance de ce comportement, qui sont – là encore – deux symptômes figurant dans le *DSM-IV*.

Revenons à Still et à sa description, en 1902, des défaillances du « contrôle moral ». Les symptômes qu'il décrit ressemblent aux définitions modernes du TDA/H ; c'est peut-être pourquoi ses travaux sont largement considérés comme précurseurs dans ce domaine, de la même manière que Kanner est

considéré comme le fondateur des études sur l'autisme. Les descriptions qui figurent dans ses rapports cliniques de 1902 ne correspondent certes pas complètement aux critères diagnostiques en vigueur plus d'un siècle plus tard – mais trois domaines problématiques identifiés à l'époque (cités par Lange *et al.*, 2010) s'avèrent particulièrement pertinents. Ces « trois facteurs psychiques » sont des problèmes ayant « un lien cognitif avec l'environnement, la conscience morale et la volonté », mais « sans altération de l'intelligence ». Il explique ensuite que les problèmes ayant un lien cognitif avec l'environnement et la conscience morale se caractérisent par un besoin d'autosatisfaction, une incapacité à faire preuve d'une attention soutenue, l'inattention et l'impulsivité – chacun de ces traits rappelant les classifications modernes des symptômes du TDA/H. Still souligne en outre que les 20 enfants observés ne souffrent d'aucune déficience intellectuelle, et que leur incapacité à agir de manière « morale » était anormale au regard de leur âge – observations qui font écho au diagnostic actuel du TDA/H. On peut identifier deux derniers points de convergence. Tout d'abord, dans le groupe de 20 enfants qui a constitué la base de sa description, 15 étaient des garçons et 5 des filles – et il note que ce fait n'est pas fortuit, mais bien significatif. Il souligne ensuite que les problèmes sont apparus avant que les enfants n'aient atteint leur septième année. Les statistiques actuelles du TDA/H montrent un ratio de trois garçons pour 1 fille diagnostiquée, et les lignes directrices reconnaissent que certains symptômes provoquant la déficience sont observés avant l'âge de 7 ans. En dépit de ces nombreux parallèles, Lange *et al.* (2010) soulignent que de nombreux autres symptômes décrits par Still ne correspondent pas aux lignes directrices actuelles du TDA/H – et notamment le concept de « déficience morale » ; il s'agissait selon eux de descriptions plus générales de comportements sociaux inacceptables.

Avançons jusqu'à la dernière partie du XX^e^ siècle. En se penchant sur la littérature médicale, on remarque que les pratiques diagnostiques s'intéressent plus à l'impulsivité et au déficit de l'attention, et moins à l'hyperactivité (Lange *et al.*, 2010). Cette réorientation s'illustre dans la troisième édition du *DSM* (1980), qui parle de déficit de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité. Il faut attendre la révision de 1987 pour voir apparaître le terme « trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H) », et pour voir l'hyperactivité réintégrée dans l'ensemble de critères diagnostiques. Cette terminologie a été conservée dans le *DSM-IV-TR*, utilisé jusqu'en mi-2013, et dans le *DSM-5*.

L'augmentation exponentielle des troubles du spectre autistique n'est pas uniquement le fait de l'augmentation du nombre de diagnostics

La prévalence des troubles du spectre autistique

En mars 2012, les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont publié leur dernière analyse de la prévalence des TSA, et ce sur la base de statistiques établies par le réseau Autism and Developmental Disabilities Network Monitoring (ADDM) en 2008. Ce réseau recueille et reprend les analyses des données concernant tous les enfants de 8 ans dans quatorze États américains. Tout enfant correspondant aux critères diagnostiques du TSA est considéré comme un cas positif ; en 2008, on considérait que le spectre autistique comprenait le trouble autistique, le TED-NS (dont l'autisme atypique) et le syndrome d'Asperger. La méthodologie diagnostique était exactement la même que celle qui avait été employée dans les précédentes études de l'ADDM (2002, 2006) ; il est donc possible de comparer les différents taux d'incidence. Le réseau recueille également des données relatives aux origines raciales et ethniques (ainsi qu'au QI dans 70 % des cas). Les auteurs du rapport (Anonyme, 2012) soulignent que ces données, ne couvrant que quatorze États, ne peuvent représenter les États-Unis dans leur ensemble. Il faut toutefois préciser que certains États non inclus dans l'étude, comme la Californie, présentent une incidence aussi (sinon plus) importante dans certaines régions.

Une statistique s'avère particulièrement frappante : on constate notamment que malgré l'utilisation de critères diagnostiques inchangés, l'incidence des TSA a augmenté de 23 % en deux ans (2006-2008) et de 73 % en six ans (2002-2008) – un bond des plus stupéfiants. Dans les données recueillies en 2008, l'incidence était, en fonction des États, comprise entre 4 et 20 enfants sur 1 000, avec un taux moyen de 11,13 pour 1 000, soit plus de 1 enfant sur 88[1]. Le ratio filles/garçons affecté(e)s n'avait pas changé : cinq fois plus de garçons (1 sur 54) que de filles (1 sur 253). De plus, le pourcentage de diagnostics de TSA établis chez des filles souffrant de déficience intellectuelle (QI < 70) était plus élevé que chez les garçons, avec

1. Depuis la publication en anglais de ce texte, une autre étude a été publiée (mars 2014) ; elle montre une augmentation de la prévalence. Ces données rapportent une prévalence de 1 enfant sur 68 ou de 1 garçon sur 42.

46 % de filles et 37 % de garçons. Ce résultat signifie que près de la moitié des diagnostics de TSA établis chez des filles concerne des sujets souffrant de déficience intellectuelle. Si l'on constate une augmentation significative dans cette catégorie, et si l'on prend en compte les hypothèses actuelles selon lesquelles les femmes disposeraient d'un facteur génétique protecteur contre les TSA (Werling et Geschwind, 2013), on peut considérer que ceux qui appellent à une intensification de la recherche sur l'influence des facteurs environnementaux sur l'expression génétique peuvent trouver ici des arguments de poids.

L'augmentation généralisée de l'incidence dans les données américaines est illustrée dans la figure 7.1. Toutefois, en dépit des chiffres élevés rapportés par les dernières études, certains auteurs estiment que l'incidence pourrait être sous-estimée. Ainsi, Weintraub (2011) explique que les données américaines sont basées sur des enfants scolarisés, et sur des symptômes assez marqués pour permettre d'établir un diagnostic clair. Étant donné que les TSA sont généralement diagnostiqués avant l'âge de 3 ans, on peut imaginer que l'augmentation du nombre d'enfants de 8 ans souffrant de TSA observée en 2008 n'est que la partie émergée d'une augmentation sous-jacente beaucoup plus importante parmi la jeune population. Que les données relatives aux enfants de 8 ans constituent ou non une sous-estimation au sein de leur tranche d'âge, ce type d'augmentation – prévalence presque multipliée par deux en six ans – ne se limite pas aux États-Unis. De récentes données recueillies en Australie viennent appuyer cette idée : l'incidence semble y suivre une courbe similaire ; les augmentations les plus importantes ont été observées dans les périodes d'analyse les plus récentes. Selon les statistiques nationales australiennes, la prévalence de l'autisme a été multipliée par quatre entre 2003 et 2016[1]. L'une des incidences les plus élevées a été constatée en Corée du Sud, avec des taux atteignant 2,64 % des enfants âgés de 7 à 12 ans (Kim *et al.*, 2011).

Il va sans dire qu'un certain nombre de théories cherchant à expliquer cette augmentation de l'incidence ont été avancées. Avant d'aborder les hypothèses génétiques et environnementales actuelles, il est important de prendre en compte les contributions de l'évolution des définitions diagnostiques et de la sensibilisation à la maladie.

Lorsque l'incidence de nombreuses maladies augmente – on pense notamment aux cancers du sein et de la prostate, et, outre les TSA, à des

1. http://www.abs.gov.au/ausstats/.

maladies infantiles, telles que les cancers pédiatriques –, il convient de prendre en compte un facteur essentiel : l'évolution des pratiques diagnostiques, ou l'élargissement des frontières du diagnostic lui-même. Dans certains cas, comme le diabète de type I, une modification du diagnostic ne peut pas faire augmenter artificiellement l'incidence de la maladie. En revanche, dans le cas des cancers des organes reproducteurs, des dépistages plus réguliers peuvent expliquer une partie de la hausse – mais jamais sa totalité, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de jeunes patients (Aben *et al.*, 2012). Le fait que les modifications des pratiques diagnostiques puissent contribuer à l'augmentation de la prévalence des TSA est généralement accepté. Ainsi, à une certaine époque, la médecine américaine considérait que les enfants dont le QI était inférieur à 70 souffraient d'arriération mentale – ou de déficience intellectuelle, pour employer la terminologie révisée de 2010 ; tandis qu'aujourd'hui, ces enfants sont souvent classés parmi les personnes souffrant d'un trouble autistique (King et Bearman, 2009). Dans ce cas, la modification diagnostique peut être liée au fait que les enfants autistes bénéficient de meilleures couvertures santé que les enfants souffrant d'une déficience intellectuelle ou d'un retard mental. Les données des CDC (publiées *via* le réseau ADDM) montrent qu'au moins 40 % des enfants souffrant d'un TSA souffrent également d'une déficience intellectuelle (QI < 70). Signalons toutefois que même les auteurs qui ont analysé et enquêté sur ces modifications des classifications médicales considèrent que l'élargissement des frontières diagnostiques ne représente que 25 % environ de l'augmentation des diagnostics californiens entre les années 1992 et 2005 (Kim *et al.*, 2011). De manière plus importante, comme nous l'avons expliqué précédemment, l'une des forces des dernières données de l'ADDM provient du fait que les critères diagnostiques n'ont pas évolué entre 2002 et 2008. L'augmentation récente, qui est aussi la plus significative, ne peut donc être attribuée à l'évolution des critères diagnostiques. Un autre facteur social est souvent cité : la sensibilisation accrue aux TSA des parents, des éducateurs et du grand public. Certains chercheurs ont notamment invoqué cette meilleure connaissance de la maladie pour expliquer l'existence de « points chauds » géographiques d'incidence accrue ; précisons toutefois qu'à l'évidence, de nombreux autres facteurs – environnementaux, notamment – pourraient affecter les regroupements géographiques.

Avant de clore le sujet de l'incidence accrue, il convient d'aborder un dernier point particulièrement important : l'idée fausse d'une association entre l'incidence de l'autisme et la vaccination. L'histoire qui va suivre est

un scandaleux exemple d'irresponsabilité éditoriale et de comportement scientifique criminel ; mais elle montre également à quel point la population a besoin d'attribuer l'effrayante augmentation de l'incidence des TSA à une cause. Un seul élément (prétendument « scientifique ») appuie la légende du lien vaccin-autisme : la publication irresponsable, en 1998, d'un article dans la prestigieuse revue médicale *The Lancet* établissant chez 12 enfants une association entre, d'une part, des cas d'entérocolite chronique et de trouble envahissant du développement et, d'autre part, le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR). Selon l'article, 8 des 12 groupes de parents attribuaient la perte du langage et la régression développementale au vaccin ROR. Douze ans plus tard, *The Lancet* a publié une rétractation complète de l'étude après que son auteur principal, le docteur Wakefield, a été reconnu coupable de conduite contraire à l'éthique, d'avoir sélectionné les enfants (certains de leurs parents essayaient de poursuivre en justice les fabricants de vaccins) et d'avoir accepté de faire financer ses recherches par des avocats représentant les parents en question, qui avaient tout intérêt à ce que des liens soient mis au jour dans une publication scientifique (Eggertson, 2010). Depuis la publication d'origine, outre la perte de confiance du public envers la vaccination, des fonds ont été engagés en pure perte dans des études de vérification, qui ont réfuté ses conclusions. De plus, il faut également prendre en compte les dépenses de santé publique engendrées par l'incidence renouvelée de la rougeole dans certaines régions – une maladie qui peut être mortelle.

La prévalence du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité

Dans la littérature médicale, on parle souvent de TDA/H avec ou sans problème d'apprentissage. Aux États-Unis, les statistiques des CDC[1] pour la période 2011-2013 montrent que 11 % des enfants âgés de 4 à 17 ans souffrent d'une forme diagnostiquée de TDA/H. Le site procure également des informations sur les modifications de la prévalence et déclare que l'incidence américaine de TDA/H a augmenté de 22 % entre 2003 et 2007 (soit environ 5,5 % par an), contre 3 % pour la période 1997-2006 (et ce probablement indépendamment de toute modification majeure des méthodes diagnostiques). De ce fait, même si l'augmentation de l'incidence

1. http://www.cdc.gov/.

n'est pas aussi importante que celle des TSA pendant la même période, en chiffres absolus d'enfants affectés, la progression du TDA/H est beaucoup plus importante que celle des TSA. En revanche, selon les estimations actuelles, l'incidence mondiale de cette catégorie de troubles serait d'environ 5 %, sans différences notables entre les incidences européenne et nord-américaine – mais on constate des différences plus importantes entre les données nord-américaines et les données africaines et moyen-orientales (Polanczyk *et al.*, 2007). Les auteurs attribuent ces écarts aux différences de méthodes diagnostiques entre les continents.

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et les troubles hormonaux de la thyroïde

Au milieu des années 1990, la question d'un lien potentiel entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes (HT) et les symptômes du TDA/H a fait l'objet d'innombrables débats (Hauser *et al.*, 1994). Ces débats sont nés au lendemain de la publication d'un article associant le TDA/H à une autre pathologie, la résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT), une maladie congénitale résultant d'une mutation du TRβ, qui ne lie pas la T_3 (Hauser *et al.*, 1993). Les symptômes et la sévérité de la RTH varient en fonction de la mutation, mais ils aboutissent le plus souvent à des niveaux élevés de T_3 circulante, en raison de l'absence du rôle vital que jouent les isoformes TRβ dans le rétrocontrôle de la T_3 sur la transcription de *Trh* et *Tsh*. Les HT modifiées sont souvent accompagnées de modifications comportementales, qui peuvent ressembler au TDA/H (Pearl, Weiss et Stein, 2001). En découvrant ces conclusions (la RHT était associée à 70 % des enfants et à 50 % des adultes présentant des symptômes de TDA/H), de nombreux auteurs ont décidé de dépister l'altération des niveaux de HT dans des cohortes de sujets souffrant du TDA/H ; ils ont rapporté des associations légères ; aucun n'a fait état d'associations majeures (Spencer, Biederman, Wilens, Guite et Harding, 1995). Deux hypothèses pourraient expliquer cette absence d'associations évidentes. Première raison : étant donné la taille des échantillons de populations sans RTH, la gamme des niveaux de HT est typiquement large ; la puissance nécessaire pour déterminer des associations avec le TDA/H n'était donc sans doute pas atteinte. Par ailleurs, et de manière plus importante, les auteurs ont probablement tenté de mettre au jour des associations au mauvais moment. Si le TDA/H est lié aux

niveaux de HT, il est probablement associé aux niveaux de HT maternels pendant la grossesse et le développement cérébral. Par conséquent, on ne peut s'attendre à observer des associations en examinant des enfants : cela revient à fermer la cage après que l'oiseau s'est envolé ! De fait, la seule étude longitudinale à avoir examiné les taux de TDA/H chez des enfants avec des indicateurs de la fonction thyroïdienne maternelle à différentes étapes de la grossesse a effectivement fait état de constatations significatives. Vermiglio et ses collègues (2004) ont comparé les taux de TDA/H dans les régions présentant des carences en iode modérées (région A) et dans une région présentant des niveaux d'iode tout juste suffisants (région B). Ils ont constaté une augmentation significative du nombre d'enfants souffrant du TDA/H nés de mères habitant dans la région touchée par de légères carences en iode. Dans cette région, on a établi un diagnostic de TDA/H pour 11 des 16 enfants suivis, tandis qu'aucun diagnostic n'a été relevé dans l'autre région. Cette augmentation était corrélée à une baisse du QI moyen (– 18 points) dans la région A (92,1 ± 7,8) vis-à-vis de la région B (110 ± 10). Les enfants souffrant de TDA/H dans la région A présentaient les scores de QI les plus bas (88 ± 6,9).

Ces différences en termes de QI et de TDA/H sont survenues en dépit du fait que les niveaux maternels de T_3 et de T_4 circulantes étaient dans les limites normales. Toutefois, leurs niveaux de TSH étaient beaucoup plus importants que ceux des mères d'enfants normaux – un signe de légère hypothyroïdie. Les auteurs proposent que, chez les malades souffrant d'un TDA/H avec RHT, l'étiologie pourrait être proche de celle qu'ils ont observée dans leurs études sur le TDA/H avec la carence en iode et l'hypothyroïdie maternelle au début de la grossesse (traduisant dans les deux cas un manque de disponibilité de la T_3 dans le cerveau fœtal).

L'incidence accrue de l'hypothyroïdie congénitale

Les anomalies survenant pendant la formation de la thyroïde – l'hypothyroïdie congénitale (HC) – sont les troubles endocriniens le plus souvent rencontrés chez les nouveau-nés. Les HC non traitées demeurent la première cause de déficiences intellectuelles *pouvant être évitées* ; c'est pourquoi le dosage systématique de la thyréostimuline (TSH) des nouveau-nés a été mis en place dans les années 1970. Ce dosage systématique de

la TSH (et ce dépistage de la HC) présente un avantage indirect : il nous fournit des données sur la prévalence de la pathologie, qui fait montre d'une constance étonnante dans le monde entier (1 naissance sur 3 500 dans les années 1980). Dans l'ensemble, et au regard des données passées, le taux attendu est d'environ 1 naissance sur 3 000 à 4 000, avec deux fois plus de filles que de garçons. Cette prévalence féminine ne peut être attribuée à aucune cause évidente.

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 2, un certain nombre de pays font état d'augmentations inattendues de l'incidence d'enfants nés avec une HC ; autrement dit, des enfants nés avec une thyroïde malformée (dysgénésie thyroïdienne), ou avec un problème significatif empêchant la production de HT (dyshormonosynthèse thyroïdienne). La HC est généralement permanente ; la majorité des cas sont provoqués par la dysgénésie thyroïdienne. Certains cas peuvent être transitoires en raison de facteurs maternels (médicaments antithyroïdiens ou anticorps), ou en raison d'une naissance prématurée pouvant être associée à un retard de maturation de l'axe thyroïdien. L'épidémiologie est loin d'être achevée, mais la progression de la HC semble être un phénomène international ; on pense notamment aux États-Unis et au Mexique, à certains pays d'Europe, au Japon et à l'Australasie (voir chapitre 2). De nombreuses autorités tentent d'identifier la cause de ces brusques augmentations, et examinent la part due à ces modifications diagnostiques, à la disponibilité de l'iode – et parfois à l'exposition aux produits chimiques.

On peut citer les données de l'État de New York, où le dépistage des anomalies de la fonction thyroïdienne des nouveau-nés est obligatoire depuis 1978. En comparant l'incidence de 1978 et celle de 2005, on a constaté une augmentation de 138 % de la HC (Harris et Pass, 2007). Des augmentations similaires ont été constatées dans d'autres États américains, avec un taux d'augmentation total de 3 % entre 1991 et 2000 (Hinton *et al.*, 2010). On estime que les modifications des méthodes diagnostiques ont pu contribuer à l'augmentation dans certains États (Mitchell, Hsu et Sahai, 2011), mais l'augmentation de l'incidence est confirmée à l'échelle nationale, et ce même lorsque l'on prend ces facteurs en compte (Hertzberg, Mei et Therrell, 2010). Dans l'étude sur les données de l'État de New York, les auteurs (Harris et Pass, 2007) ont également écarté l'hypothèse d'une contribution de modifications des méthodes de laboratoires, mais se sont interrogés sur le rôle potentiel de l'excès ou du manque d'iode. Les données indiquent toutefois que la baisse des concentrations d'iode urinaire observée chez les femmes enceintes américaines (entre le début des

années 1970 et le début des années 1990) s'était stabilisée (voire inversée) dix ans plus tard – ce qui permet de penser qu'elle n'a pas contribué à l'augmentation de la HC observée entre 1991 et 2000 (Olney, Grosse et Vogt, 2010). Dans cette perspective, il est intéressant de se pencher sur une étude turque ayant précisément enquêté sur cette question – l'incidence de la déficience en iode chez des patients atteints de HC (Evliyaoglu, Kutlu, Kara et Atavci, 2008). L'étude est d'autant plus intéressante que la Turquie est située dans une région touchée par une carence en iode légère ou modérée. La taille de l'échantillon était relativement modeste (25 cas seulement), mais l'analyse était particulièrement approfondie : les auteurs ont pratiqué divers examens (test de la fonction thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne, ultrasonographie) et comparé les résultats à la teneur en iode urinaire des bébés (douze jours en moyenne après la naissance) et des mères. L'incidence de la carence en iode atteignait 36 % chez les bébés (moyenne de 110 µg/l) et 88 % chez les mères (moyenne de 40 µg/l). Toutefois, en dépit de cette forte incidence des carences en iode[1], tous les enfants souffrant d'agénésie ou d'hypoplasie thyroïdienne disposaient de niveaux d'iode normaux, ce qui permet d'envisager d'autres causes, notamment les carences maternelles en iode lors de la grossesse. Là encore, il convient de préciser que les causes génétiques n'ont été associées qu'à 2 % des cas de dysgénésie thyroïdienne (Harris et Pass, 2007) ; la grande majorité des cas demeurent donc sans étiologie connue – ce qui permet d'ouvrir le débat sur les causes environnementales.

Parmi les facteurs ayant une association établie avec l'incidence de la HC, on peut citer la prématurité, le sexe et l'origine ethnique. Chez les bébés prématurés, l'incidence accrue peut être liée au diagnostic d'hypothyroïdie passagère. Ce dernier peut être lui-même lié à l'état immature de la thyroïde, mais également aux événements stressants entourant la naissance prématurée et aux médicaments associés. Comme nous l'avons mentionné plus haut, le taux global est souvent deux fois plus important chez les petites filles. Toutefois, les données relatives à l'incidence américaine mettent en évidence une modification du ratio. Ainsi, au Texas (où l'on constatait deux cas féminins pour un cas masculin dans le passé), le ratio est passé à 1,5 (Hinton *et al.*, 2010), ce qui indique que plus d'enfants de sexe masculin sont nés avec une HC. Pour ce qui est des catégories ethniques, on constate qu'aux États-Unis, les taux les plus importants sont observés

1. Cette carence est survenue en dépit d'un programme national d'iodation du sel organisé par la Turquie – ce qui souligne le besoin de recommander d'autres formes de compléments en iode dans certains cas.

dans les populations hispaniques. Les auteurs indiquent que des facteurs génétiques ou environnementaux pourraient contribuer à l'existence (et à l'augmentation) de cette incidence élevée de dysgénésie thyroïdienne au sein de ce groupe.

La Nouvelle-Zélande et le Japon présentent également des taux de HC en augmentation. En Nouvelle-Zélande, l'augmentation a été attribuée à des variations démographiques : de plus en plus d'enfants naissent de parents originaires des îles du Pacifique, qui présentent une incidence générale de dyshormonosynthèse plus importante. À l'inverse, au Japon, l'augmentation de l'incidence est clairement due à des facteurs environnementaux ; les cas auraient triplé depuis les premiers dépistages (1979), et une étude montre une association positive claire entre la gravité de la pathologie et la concentration maternelle en polluants organochlorés (Nagayama *et al.*, 2007). Dans ce cas, les chercheurs ont constaté chez des bébés souffrant de HC sévère (considérés comme « crétins ») des augmentations en pesticides et en dioxine par rapport aux enfants contrôles (seulement deux fois et trois fois plus, respectivement). Malheureusement, aucune autre étude de l'étendue de la charge en pollution et de l'incidence de la HC n'a été publiée dans le reste du monde.

Comme nous l'évoquions précédemment, l'augmentation de l'incidence de la HC est également associée à la prématurité ; elle peut alors être passagère, mais pas dans tous les cas. Étant donné que des jumeaux (entre autres formes de multiparité) naissent souvent de manière prématurée, l'incidence de la HC est plus forte parmi ces groupes. En Italie, l'équipe d'Antonella Olivieri suit l'incidence et les caractéristiques de la HC depuis plusieurs années (Cassio *et al.*, 2013) dans le cadre de la stratégie nationale de veille sanitaire. Ses données montrent qu'en Italie, le groupe des personnes souffrant d'une HC compte trois fois plus de jumeaux que la population générale (Olivieri *et al.*, 2007). On s'est servi de la base de données italienne pour évaluer les causes génétiques et environnementales à partir des taux de concordance. Les auteurs de la publication citée (Olivieri *et al.*, 2007) considèrent que les facteurs génétiques ne peuvent être écartés, mais que la contribution des facteurs environnementaux (qui exacerberaient la prédisposition génétique) constitue une hypothèse plausible. Ces facteurs pourraient agir en induisant des modifications épigénétiques dans l'expression génétique, ou en induisant des mutations précoces affectant le développement de la glande.

Il faudra attendre de disposer de plus de données sur l'incidence de la HC dans d'autres pays – et enquêter sur son association potentielle avec

l'exposition aux substances chimiques – pour pouvoir espérer résoudre l'énigme de l'incidence accrue. Inutile de préciser que s'il existe une augmentation des cas pathologiques de HC, des anomalies plus subtiles de la fonction thyroïdienne pourraient également survenir pendant le développement sans être nécessairement détectées par les pédiatres et le personnel médical. Outre l'augmentation des cas de HC confirmés, certains troubles thyroïdiens bénins pourraient également contribuer à l'augmentation de l'incidence des TSA et du TDA/H.

Les études neuroanatomiques des troubles du spectre autistique

Lorsque le nombre d'enfants autistes a augmenté, et avant l'avènement des enquêtes à grande échelle ayant pour but de mettre au jour des causes génétiques, les chercheurs ont tenté d'identifier des caractéristiques neurobiologiques et/ou neuropathologiques permettant d'expliquer les symptômes les plus courants, tels que les troubles affectant les interactions sociales et le développement du langage ou les comportements répétitifs. Les phénotypes des TSA couvrent un vaste éventail de fonctions cérébrales et comportementales ; on a donc examiné de nombreuses structures neuroanatomiques. Au départ, certaines études ont mis en évidence quelques tendances physiopathologiques morphologiques globales, notamment une circonférence crânienne plus importante ; toutefois, les études des structures cérébrales par imagerie médicale ne sont pas parvenues à expliquer cette circonférence accrue (Davidovitch, Patterson et Gartside, 1996). Des études longitudinales d'imagerie consacrées aux structures cérébrales d'un nombre plus important d'enfants autistes ont enquêté sur les liens existant entre la circonférence crânienne et le volume accru de certaines structures (Hazlett *et al.*, 2005). Il convient toutefois de souligner qu'il existe d'importantes variations de taille globale entre les structures cérébrales, et que l'interprétation de ces données est complexe et souvent sujette à controverse. Ces variations inhérentes sont exacerbées par la taille des échantillons, qui est souvent modeste dans les études d'imagerie. Les études actuelles essaient donc d'exploiter la puissance grandissante des techniques d'imagerie en se focalisant davantage sur les liens fonctionnels entre les structures, souvent dans le contexte des fonctions liées aux tâches : la fonction cérébrale de l'enfant est examinée par imagerie pendant la réalisation d'une tâche

prédéterminée (Minshew et Keller, 2010). Ces études focalisées sur les tâches nous fourniront en outre des informations sur la taille relative de composants cérébraux spécifiques.

L'autopsie compte également parmi les approches permettant de mieux comprendre la dimension pathologique cérébrale de l'autisme. En 1997, les données relatives aux échantillons d'autopsie concernaient moins d'une vingtaine d'individus, contre une douzaine de contrôles (Courchesne, 1997), mais elles permettaient déjà de mettre en évidence des problèmes de développement dans plusieurs structures, notamment dans le cervelet.

Courchesne (1997) a analysé des données relatives aux études *post-mortem* du cervelet de 12 sujets autistes, qui présentaient tous des anomalies. Au niveau microscopique, les constatations les plus reproductibles étaient la réduction en nombre et en taille de la population de cellules de Purkinje dans le cervelet (Courchesne, 1997 ; Fatemi *et al.*, 2002 ; Ritvo *et al.*, 1986). Les neurones de Purkinje ne sont certes pas les seules populations neuronales affectées au sein du cervelet autistique (Yip, Soghomonian et Blatt, 2009), mais les études *post-mortem* montrent qu'elles sont réduites de 35 % à 50 % en moyenne. Les chercheurs ont estimé que les problèmes survenaient avant la naissance, car les autres populations neuronales n'étaient pas affectées. Chez un certain nombre de modèles de souris utilisées pour étudier les TSA, on observe une modification du développement cérébelleux et – souvent – une modification de la morphologie des cellules de Purkinje. Ainsi, la souris mutante *Tsc1* (modèle reproduisant le comportement autistique) est privée de la protéine TSC1. Ce modèle présente un nombre réduit de cellules de Purkinje – une caractéristique fréquemment associée aux TSA – mais une arborisation dendritique plus importante. De la même manière, l'hypoplasie cérébelleuse est l'un des traits distinctifs de la souris Reeler, un autre modèle de TSA qui présente une mutation du gène reeline (Fatemi, 2001).

Comme le soulignent Strick et ses collègues (2009), le cervelet est le centre de contrôle du comportement moteur, mais aussi des réactions non motrices, notamment *via* ses connexions denses avec le cortex cérébral. Les auteurs soulignent que les récentes études d'imagerie montrent que le cervelet a plus d'influence sur l'activité du cortex cérébral qu'on ne le pensait auparavant, et ce jusque dans plusieurs zones corticales qui contrôlent des activités non motrices. De ce fait, les problèmes de développement du cervelet peuvent avoir des conséquences importantes sur la cognition, l'attention et le comportement affectif – trois caractéristiques principales des TSA.

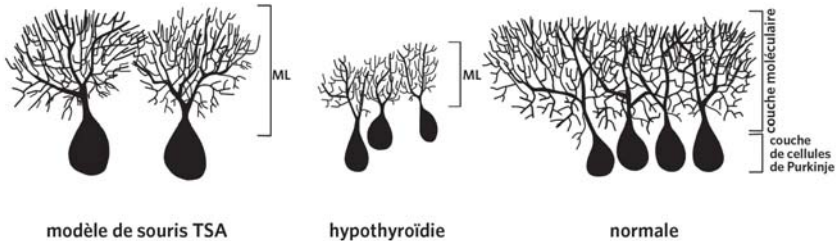


Figure 7.3. Comparaison schématique de la morphologie des cellules de Purkinje dans différents modèles de souris. Un modèle de souris conçu pour étudier les TSA (à gauche) est comparé aux cellules de Purkinje d'un cerveau en hypothyroïdie (schéma central) et d'un cerveau normal (à droite). Le modèle de souris du comportement autistique représenté est celui d'une mutante *Tsc1* (Tsai *et al.*, 2012). Ce modèle montre un nombre réduit de cellules de Purkinje, une caractéristique fréquemment associée aux TSA, mais il présente une arborisation dendritique accrue. Peu d'études se sont directement intéressées à la morphologie des cellules de Purkinje chez les personnes souffrant d'un TSA. L'une de ces études a constaté que la taille des cellules de Purkinje était beaucoup moins importante et qu'elles étaient moins nombreuses (Fatemi *et al.*, 2002), ce qui rappelle les phénotypes observés suite à une hypothyroïdie et chez les souris présentant une mutation du gène *reeline* (voir figure 7.6). (Schéma central adapté de J. Bernal : http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormones-in-brain-development-and-function/.)

Comme nous l'expliquions dans le chapitre 3, les cellules de Purkinje sont le centre d'intégration du cervelet (toutes les sorties de cette structure complexe passent par ces cellules ; Strick, Dum et Fiez, 2009), mais elles constituent également une population cellulaire extrêmement sensible aux HT. Les HT et les RT jouent un rôle central dans la régulation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans les premières étapes du développement et de la différenciation de ces remarquables cellules (voir figure 7.3).

Dans une analyse plus récente, l'équipe de Courchesne a analysé en *post-mortem* un autre ensemble de cerveaux de jeunes gens (autistes ou contrôles) âgés de 2 à 16 ans (Courchesne *et al.*, 2011). La taille de l'échantillon était modeste, comme on pouvait s'y attendre dans une étude basée sur l'autopsie : 7 cas de TSA et 6 contrôles. En dépit de cette restriction, l'étude a mis en évidence un certain nombre d'observations importantes, et notamment un nombre accru de neurones (augmentation de 67 %) dans le cortex préfrontal par rapport aux cerveaux contrôles. Ce nombre accru

de neurones a été attribué à des modifications prénatales ou périnatales dans la quantité de neurones produits ou survivants[1].

D'autres études morphologiques et d'imagerie ont rapporté des anomalies dans différentes régions cérébrales, comme les structures limbiques (notamment l'hippocampe et l'amygdale), le tronc cérébral et l'olive supérieure (Courchesne, 1997 ; Kulesza, Lukose et Stevens, 2011), une structure impliquée dans la gestion de l'ouïe. Di Martino et ses collègues ont analysé les données d'imagerie médicale provenant de 39 études ayant comparé les fonctions sociales (perception des traits du visage) et non sociales (mémoire de travail) de sujets souffrant d'un TSA et de contrôles (Di Martino *et al*., 2009). Les sujets TSA présentaient une activité réduite dans les régions impliquées dans la gestion des signaux sociaux (notamment l'amygdale et certaines zones du néocortex), mais des réactions variables dans les structures participant au traitement des fonctions exécutives non sociales.

Toutefois, comme nous l'expliquions plus haut, de nombreuses études d'imagerie s'intéressent avant tout à la connectivité et à l'activité du réseau plutôt qu'aux variations structurelles à proprement parler. Au vu de l'évolution des techniques d'imagerie et de l'incidence accrue de la maladie, on peut s'attendre à ce que la recherche permette bientôt de mieux comprendre les liens existant entre, d'une part, la connectivité et les circuits cérébraux des personnes souffrant d'un TSA, et, d'autre part, les modifications structurelles sous-jacentes et les mécanismes du développement. En outre, l'alliance de deux facteurs va s'avérer déterminante dans notre compréhension de l'hétérogénéité des phénotypes des TSA : les avancées réalisées dans le domaine de la génétique et de l'imagerie, et une meilleure compréhension de la contribution des effets environnementaux. En réalité, les technologies actuelles permettent déjà l'association d'informations génétiques et d'études fonctionnelles du cerveau chez les mêmes individus ; un mode d'analyse appelé « imagerie génétique ». Lorsqu'elle est appliquée chez un patient ou sur un modèle animal donné, l'association des deux approches permet une meilleure analyse des liens entre les modifications génétiques et la fonction (évaluée *via* l'imagerie). Une grande partie des modifications de connectivité observées dans différents phénotypes de TSA (notamment celles qui affectent la structure ou la fonction synaptique) ont déjà été associées à des facteurs génétiques – et ce sont ces facteurs qui constituent la prochaine pièce de notre puzzle.

1. La neurogenèse produit plus de neurones que nécessaire ; ceux qui sont en excès sont éliminés par apoptose, la mort cellulaire programmée, un processus connu depuis les années 1950, directement affecté par les HT (Eayrs, 1953).

Les facteurs de risques génétiques héréditaires des TSA et du TDA/H

Avant l'apparition des techniques de séquençage de nouvelle génération, la plupart des études génétiques des TSA et/ou du TDA/H adoptaient des approches plus classiques pour identifier les liens et les associations génétiques. Ces approches étaient diverses : études de jumeaux monozygotes (MZ, identiques depuis la division d'un zygote, ou événement de fécondation) et dizygotes (DZ, non identiques, issus de deux événements de fécondation) ; anomalies chromosomiques ; études d'association pangénomique ; approches gène candidat (Folstein et Rosen-Sheidley, 2001). De nombreuses études (et notamment les premières études de jumeaux) ont révélé une importante héritabilité – mais il est rapidement apparu qu'aucun des phénotypes des TSA ne présentait de signes d'hérédité mendélienne[1] ; des mutations identifiables affectaient les gènes avec une pénétrance et des effets variables (voir figure 7.4). On observe certes une incidence accrue de TSA chez les personnes touchées par certaines pathologies génétiques (on pense notamment au syndrome de l'X fragile, qui est lié à des mutations du gène *FMR1*) ; mais seuls 25 % des garçons et 6 % des filles concernés présentent des caractéristiques liées au TSA, ce qui écarte l'hypothèse de la forte pénétrance ; selon une théorie plus probable, le gène agirait comme un modulateur du risque de maladie. Ce concept se vérifie lorsque l'on aborde le problème dans l'autre sens, c'est-à-dire en examinant le nombre de cas de TSA avec des mutations du gène *FRM1*. On constate alors que seuls 1 ou 2 % des cas de TSA portent des mutations du *FRM1* (Abrahams et Geschwind, 2008). Cet exemple (et bien d'autres) a conduit à la découverte d'un concept fondamental, selon lequel les phénotypes de TSA ont une base génétique extrêmement hétérogène. Cette idée signifie d'une part que de multiples mutations individuelles ou groupées peuvent constituer un facteur de risque du spectre ; d'autre part, et inversement, elle signifie qu'une mutation génétique donnée présentant un lien établi avec les TSA peut également être impliquée dans de multiples troubles non liés aux TSA (comme le démontre l'exemple du gène *FRM1*, lié au syndrome de l'X fragile et/ou aux TSA). Le problème de la grande hétérogénéité des phénotypes pathologiques a été évoqué sous

1. Les maladies ou syndromes mendéliens impliquent des mutations dominantes ou récessives d'un seul gène (en règle générale) présentant des modes de transmission ordinaires.

un autre angle dans les travaux d'Eva Jablonka et Marion Lamb (2005), qui parlent (non sans ironie) d'« astrologie génétique » en décrivant les efforts produits pour analyser et expliquer les phénotypes complexes *via* la génétique.

Ce concept s'applique également aux autres pathologies mentales présentant un spectre de phénotypes, telles que la schizophrénie. Sebat et ses collègues (2009) l'ont parfaitement résumé dans le titre d'une de leurs analyses : « Une pathologie, de multiples mutations ; une mutation, de multiples pathologies. » D'ailleurs, en dépit de l'investissement dont a fait l'objet la recherche génétique des causes des TSA, le consensus est que seule une faible proportion (entre 5 et 15 %) des cas de TSA présentent un réarrangement chromosomique ou une maladie monogénique (liée à une autre pathologie connue, par exemple). Les centaines de modifications *de novo* (communes ou rares) qui ont été mises en évidence et les processus cérébraux affectés sont évoqués dans la section « Les mutations génétiques *de novo* et les troubles du spectre autistique ». Cependant, on peut déjà noter qu'en 2015 une étude (Yuen *et al.*, 2015) a montré que dans 70 % des cas où un TSA a été diagnostiqué chez deux frères, ceux-ci portaient des mutations différentes.

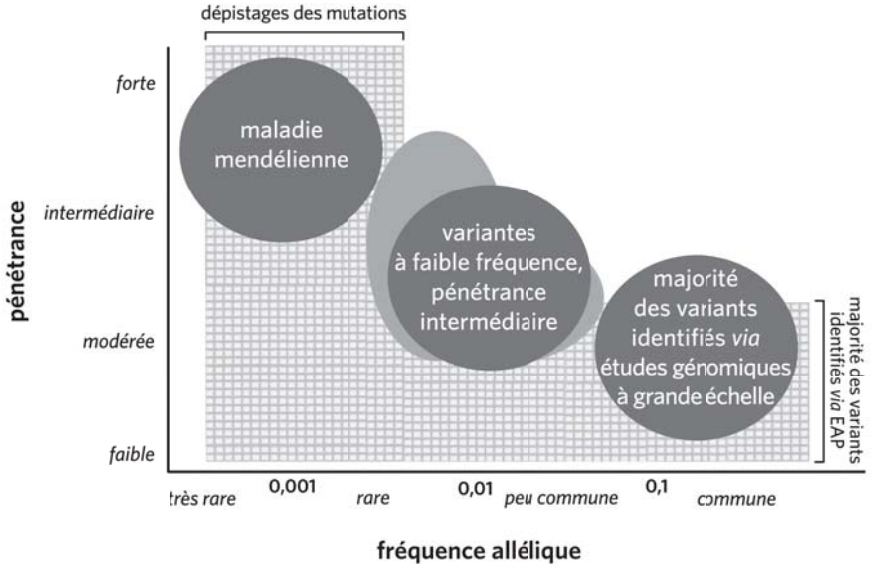


Figure 7.4. Différences entre la fréquence et la pénétrance des variants rares et des variants génétiques communs, et leur propension à être identifiés par les méthodes génétiques. (Adapté de Geschwind, 2011 et McCarthy *et al.*, 2008.)

La recherche des liens génétiques héréditaires rares s'est avérée complexe. Une récente étude est toutefois parvenue à identifier quelques gènes liés aux TSA en analysant des familles consanguines, avec beaucoup de cas de mariages entre cousins germains ; une grande partie de ces derniers avaient plus d'un enfant présentant des caractéristiques autistiques (Yu *et al.*, 2013). Les chercheurs ont opté pour une approche à base de séquençage de l'exome. Cette méthodologie concentre le séquençage sur les séquences codantes du génome et les régions non traduites (UTR) connexes. Les séquences codantes d'ADN qui composent l'ARN (et les protéines, dans la plupart des cas) représentent environ 1 % du génome humain, soit environ 180 000 exons. Une grande partie du reste du génome représente les régions régulatrices qui contrôlent (en partie) où, quand et à quel niveau un gène est exprimé. Dans ces régions régulatrices, les variations (qu'il s'agisse de gains ou de pertes) peuvent avoir d'importantes répercussions évolutives en termes de modifications morphologiques. Elles affectent notamment la structure et les plus hautes fonctions cérébrales (qui comptent parmi les différences majeures entre les chimpanzés et les humains ; McLean *et al.*, 2011). Lorsque la pratique du séquençage du génome gagnera encore en accessibilité et en disponibilité, le séquençage de génomes entiers, qui comprendra les régions régulatrices et les exomes, révélera sans doute de nouveaux liens entre les mutations (héréditaires et *de novo*) associées aux TSA.

Revenons au séquençage de l'exome. Cette approche a permis d'identifier des mutations héréditaires dans les séquences codantes, mais dans 3 familles consanguines seulement. Dans une famille, 4 des 5 enfants souffraient d'un TSA diagnostiqué. Dans ce dernier cas, les parents étaient des doubles cousins ; l'homme et la femme avaient les quatre mêmes grands-parents[1] (Yu *et al.*, 2013). Les chercheurs ont localisé la mutation dans le gène *SYNE*. Ce gène code pour une protéine déjà identifiée par le séquençage génétique chez un autre malade souffrant d'un TSA, et chez un autre souffrant d'un trouble bipolaire. L'absence totale de *SYNE* provoque une autre maladie neuronale : l'ataxie cérébelleuse.

Ce cas – et les autres gènes identifiés dans l'étude – renforce l'idée selon laquelle les variations d'un gène peuvent jouer un rôle dans de nombreux phénotypes neuronaux. On peut dès lors se demander comment le contexte – qu'il soit génomique ou environnemental – détermine le type et la gravité du phénotype. On constate régulièrement que le sexe du sujet peut affecter

1. Contrairement aux cousins germains, qui n'ont que deux grands-parents en commun. Dans la plupart des sociétés, le mariage entre cousins germains est découragé et rarement autorisé, en raison de l'augmentation des risques de transmission de maladies génétiques.

l'expression du génotype. Les travaux actuels indiquent que l'incidence sensiblement réduite des TSA chez les filles est due à un effet protecteur : en effet, les chiffres des risques de mutations *de novo* semblent similaires d'un sexe à l'autre, et les filles sont soumises à des risques plus importants avant de développer des caractéristiques propres aux TSA (Werling et Geschwind, 2013). Ces constatations n'excluent pas la possibilité de facteurs masculins spécifiques (la testostérone pourrait par exemple entrer en ligne de compte), ou de facteurs environnementaux, comme la prise intra-utérine accrue de bisphénol A par les fœtus mâles (voir chapitre 5), qui n'a pas encore été expliquée.

Les études de jumeaux dans le contexte des TSA et du TDA/H : consensus et controverse

Face aux pathologies dont les origines génétiques sont importantes, mais non identifiées, les études de jumeaux se sont avérées fondamentales : elles ont permis aux chercheurs de faire la part entre les contributions relatives de l'inné et de l'acquis – ainsi, comme nous le verrons plus tard, que de démêler leurs interactions potentielles. Avant la mise en place des premières études de jumeaux, des preuves des composantes héréditaires avaient été mises en évidence de deux manières. On avait tout d'abord observé que certaines pathologies génétiques présentaient une fréquence de TSA accrue ; puis des données avaient mis au jour un risque plus important pour les membres de la famille proche des personnes affectées. Toutefois, dans les études familiales, la question de l'environnement partagé (et non partagé) se pose ; dans les études de jumeaux, on peut y ajouter l'environnement intra-utérin partagé (mais pas absolument identique). Au cours de la dernière décennie, les études de jumeaux ont considérablement renforcé le concept de contribution génétique. L'une des premières études de jumeaux ayant explicitement démontré le rôle important des facteurs génétiques dans l'apparition des TSA était celle de Folstein et Rutter (1977), qui ont analysé 21 dyades de jumeaux du même sexe. Les auteurs ont comparé les taux de TSA chez les jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ) du même sexe pour ne pas être confrontés au biais de genre inhérent à ces pathologies. Les chercheurs ont constaté une concordance plus importante chez les jumeaux MZ,

dont les séquences génomiques sont identiques[1], que dans les groupes DZ (qui n'ont que 50 % de leur génome en commun, comme tous frères et sœurs). Ces constats sont venus appuyer les observations selon lesquelles les TSA comportaient une importante composante génétique. Ce petit ensemble présentait une concordance de 36 % chez les jumeaux MZ. La concordance n'est pas la même chose que l'héritabilité. L'héritabilité est calculée sur la base de la variation pouvant être attribuée à la génétique, en mettant de côté d'autres facteurs, tels que l'environnement. De ce fait, dans cette étude, lorsqu'un enfant était affecté, l'autre jumeau n'était affecté qu'une fois sur trois – d'où le taux de concordance de 36 % (un peu plus d'un tiers). D'autres études de jumeaux, qui adoptaient souvent des méthodes de recrutement différentes (publicités par exemple) ont commencé à observer des concordances plus importantes, parfois supérieures à 92 %. Mais dans une analyse (Folstein et Rosen-Sheidley, 2001), Folstein affirme elle-même que le recrutement par publicité peut biaiser une étude en faveur des jumeaux concordants, car ces familles sont plus susceptibles de se joindre à l'étude.

En dépit de ces différences dans les taux de concordance, les premières constatations de Folstein et Rutter ont été confirmées par un certain nombre d'études de jumeaux (voir figure 7.5). Précisons toutefois que certaines d'entre elles ont mis en évidence d'intrigants contrastes. Comme le soulignent Ronald et Hoekstra dans leur excellente analyse des études de jumeaux faites dans le contexte des TSA, du TDA/H et d'autres pathologies apparentées (Ronald et Hoekstra, 2011), ces analyses ont eu deux effets majeurs : elles ont confirmé l'existence de composantes héréditaires, libérant en partie les parents du poids de la culpabilité – et elles ont alimenté les intenses efforts financiers et humains déployés pour identifier les gènes responsables. Ronald et Hoekstra distinguent trois étapes dans la recherche TSA/jumeaux. La recherche s'est tout d'abord concentrée sur l'autisme au sens strict et les TSA. Puis elle s'est intéressée à des caractéristiques autistiques distinctes au sein de larges populations. Enfin, les données obtenues ont été utilisées chez des jumeaux pour mieux comprendre les causes des TSA et leurs liens avec les troubles du langage et de l'intellect dans leur ensemble, ainsi qu'avec le TDA/H. Ils prennent également soin de noter le degré de déficience intellectuelle dans les études de jumeaux. Ainsi, dans la première étude, 48 % des patients étaient gravement affectés

1. Évidemment, chez les jumeaux MZ, les séquences génomiques en elles-mêmes sont identiques – mais les différences épigénétiques marquées peuvent entrer en jeu.

(QI < 50). Parmi les études de jumeaux se focalisant sur le TSA, sept études sont citées, et six d'entre elles s'accordent sur des taux de concordance totaux compris entre 75 et 86 % chez les jumeaux monozygotes, en fonction de la définition (stricte ou large) donnée aux TSA. Ce niveau n'a toutefois pas été atteint dans la dernière étude citée. Cette analyse d'une cohorte suédoise a été publiée en 2010 ; elle était alors l'une des plus grandes études jamais réalisées (Lichteinstein, Carlstrom, Rastam, Gillberg et Anckarsater, 2010), avec 117 dyades de jumeaux. Elle a retenu l'attention des spécialistes, et ce parce que les taux de concordance qu'elle a rapportés étaient inférieurs à 50 % chez les jumeaux MZ de sexe masculin. Un an plus tard, un taux de concordance similaire (relativement faible) a été rapporté par une étude californienne menée auprès de 192 jumeaux (Hallmayer *et al.*, 2011). Les auteurs ont constaté un taux de 59 % chez les jumeaux MZ de sexe masculin. Comme l'expliquent ces auteurs dans leur conclusion, « la vulnérabilité aux TSA présente une héritabilité génétique modérée ; l'environnement partagé des jumeaux est une composante substantielle ». Les auteurs ne pointent jamais du doigt le comportement parental, mais soulignent l'importance des facteurs prénatals et périnatals

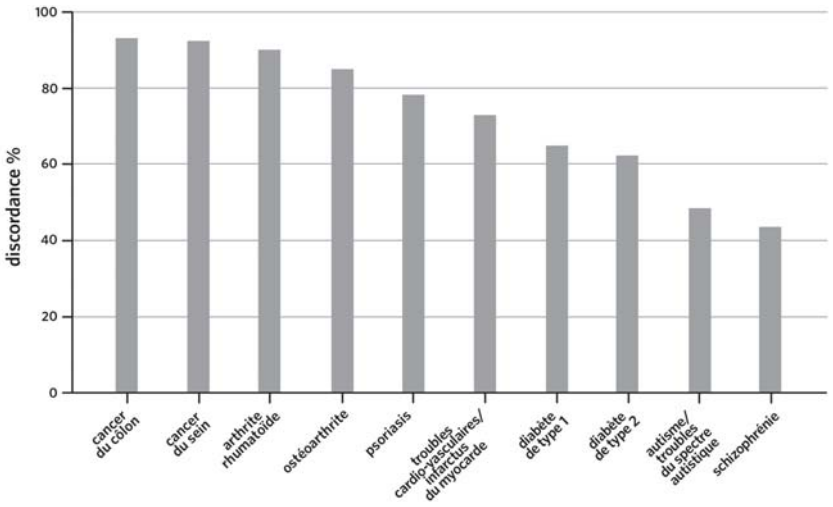


Figure 7.5. Les études de jumeaux monozygotes mettent en évidence des taux de discordance moins importants pour les troubles du spectre autistique (TSA). Ainsi, à titre d'exemple, les TSA présentent des taux de discordance plus bas que le cancer du sein ou que le diabète (de type 1 ou 2), ce qui indique l'existence d'associations génétiques plus fortes. Ces fortes associations génétiques n'excluent pas la contribution potentielle de facteurs environnementaux. (Adapté de Bell et Specter, 2012.)

partagés, qui pourraient agir comme des modulateurs pendant les étapes critiques du début du développement. Une grande partie des facteurs évoqués ont été associés aux TSA ainsi qu'à d'autres problèmes développementaux, parmi lesquels le faible poids à la naissance, l'âge parental, les infections maternelles et les naissances multiples. La contribution potentielle de la pollution chimique n'a toutefois pas été prise en compte, en dépit du fait que la cohorte était située dans l'État de Californie, qui compte parmi les plus grands utilisateurs de retardateurs de flamme bromés et de pesticides halogéno-substitués.

Intéressons-nous désormais aux études de jumeaux dans le contexte du TDA/H. L'étude suédoise publiée en 2010 (Lichtenstein *et al*., 2010) a également étudié les scores d'héritabilité pour le TDA/H et d'autres pathologies neuropsychiatriques. Les auteurs ont mis au jour un important recoupement : la moitié des enfants souffrant de TSA correspondaient également aux critères du TDA/H. Par ailleurs, si l'un des jumeaux MZ souffrait d'un TSA, la probabilité que l'autre jumeau souffre du TDA/H atteignait 44 % (contre 15 % seulement chez les jumeaux DZ). Peu d'études ont examiné les contributions relatives de l'environnement et de l'hérédité lors de l'apparition et de la progression du TDA/H. Lorsque nous comparons l'apport de la génétique et celui de l'environnement dans le contexte du TDA/H, il est important de distinguer le TDA/H adulte (TDA/Ha), qui persiste pendant l'adolescence et la maturité, du TDA/H infantile (TDA/Hi). En toute logique, on s'attendrait à ce que la composante génétique soit plus importante (mais pas nécessairement exclusive) dans la forme persistante (TDA/Ha ; Franke *et al*., 2012). En analysant la littérature médicale, on s'aperçoit que le TDA/Ha se caractérise par une héritabilité modérée (entre 30 % et 40 %), nettement moins importante que celle des TSA. Ronald et Hoekstra ont analysé 5 études de jumeaux (4 avec des enfants souffrant de TDA/H, et 1 avec des sujets âgés de 18 à 33 ans ; Ronald et Hoekstra, 2011). Leur objectif était d'identifier la présence de symptômes des deux pathologies (comorbidité), dans la mesure où les études menées sur la population générale avaient déjà mis au jour un recoupement des symptômes et des diagnostics. Ces auteurs ont mis en évidence d'importantes corrélations génétiques entre, d'une part, des caractéristiques comportementales observées chez les sujets souffrant du TDA/H et, d'autre part, des traits identifiés chez les personnes souffrant de TSA.

Les études de jumeaux peuvent également permettre d'expliquer comment les modifications de la méthylation de l'ADN pourraient contribuer aux modifications épigénétiques et moduler l'expression génétique sans

mutation d'une séquence de génome – nous reviendrons sur cette question dans la section consacrée à « L'épigénétique et les interactions gènes-environnement dans les maladies neurodéveloppementales ».

Les mutations génétiques de novo *et les troubles du spectre autistique*

Les mutations génétiques *de novo* qui ont été associées à des cas de TSA se retrouvent dans deux catégories principales de variations génétiques. Les premières à avoir été identifiées sont celles qui génèrent des changements dans le nombre de copies (en anglais *copy number variation*, ou CNV). Les CNV correspondent à des insertions ou des délétions de séquences de nucléotides relativement grandes (> 50 kb) au sein de la séquence d'ADN. Le second type de mutations *de novo* associé aux TSA correspond à des variations plus réduites, appelées « indels », qui impliquent souvent des insertions ou des délétions de nucléotides unitaires. Ces différences dans la séquence nucléotidique de l'ADN demeurent la forme de variation la plus commune dans le génome humain. Les mutations *de novo* qui provoquent des modifications d'indels ou de CNV constituent de nouvelles modifications de séquence dans l'information génétique. Elles ne sont pas présentes dans le génome des cellules somatiques des parents, mais surviennent dans la lignée germinale (les cellules qui produisent les gamètes, ou cellules sexuelles – autrement dit, les spermatozoïdes ou les ovocytes). Ces nouvelles mutations ou variations surviennent pendant la division des cellules germinales, et sont donc présentes dans les spermatozoïdes ou les ovocytes avant la fécondation ; c'est ainsi qu'elles introduisent la variation génétique dans le génome de l'enfant. Ces modifications sont souvent sans effet, mais la recherche a montré que certaines d'entre elles étaient associées de différentes manières aux TSA ; ces dernières sont souvent liées à la production de séquences codantes « faux-sens » ou « non-sens » ou à des modifications dans la manière dont l'ARN produit par le gène est édité (variants d'épissage).

En règle générale, les nouvelles mutations qui surviennent dans la lignée germinale et qui provoquent des pathologiques génétiques sporadiques peuvent être plus néfastes que les mutations héréditaires, car elles n'ont pas été soumises au contrôle de l'évolution. En d'autres termes, les mutations héréditaires transmises d'une génération à l'autre sont généralement moins

nocives, car elles ne perturbent pas les mécanismes du développement et de la reproduction ; il existe toutefois des gènes hautement délétères pouvant résister à la sélection de l'évolution, comme le gène de l'hémophilie lié au chromosome X. En outre, comme nous l'avons mentionné plus haut, certains gènes mutants (et notamment certains gènes se trouvant sur le chromosome X) ont été associés aux TSA dans quelques cohortes. La plupart des études consacrées aux nouvelles mutations et aux TSA ont été réalisées au cours des dernières années ; elles coïncident avec l'apparition de nouvelles techniques d'analyse du génome, notamment le séquençage complet de l'exome. À ce jour, les études qui constatent des associations (et nombre d'entre elles n'en constatent aucune) confirment le rôle joué par de rares mutations *de novo* (et non par des mutations héréditaires) dans les gènes présentant d'importants taux de mutabilité (Michaelson *et al.*, 2012).

Le premier rapport faisant état d'associations entre les CNV et les TSA est paru en 2007 (Sebat *et al.*, 2007). Les auteurs ont utilisé la technique de l'analyse par *micro-arrays* pour comparer les CNV dans l'ADN codant de 99 familles contrôles et de 264 familles ayant au moins 1 enfant affecté par un autisme bien défini ; ils ont donc exclu des enfants souffrant d'un trouble autistique combiné avec une déficience intellectuelle sévère (QI < 70) ou de malformations congénitales. Au total, les auteurs ont détecté 17 CNV *de novo* chez 16 sujets (14 sujets autistes et 2 contrôles). Fait intéressant : les taux de CNV *de novo* étaient plus élevés chez les personnes souffrant d'autisme sporadique (10 % des malades) que chez les enfants dont l'un des proches parents était affecté (3 %). Les occurrences de CNV *de novo* étaient beaucoup moins importantes chez les enfants des familles contrôles (1 %). La plupart des CNV correspondaient à d'importantes délétions. Les auteurs ont conclu que l'incidence des CNV était trois fois plus élevée chez les malades des TSA que chez les contrôles, ce qui renforçait l'hypothèse d'un lien de cause à effet entre les CNV et les TSA, notamment chez les cas sporadiques.

Rappelons quand même le résultat de Yuen *et al.* (2015) : les chercheurs ont analysé les génomes des 85 paires de frères avec TSA. Dans 70 % des cas, les gènes affectés étaient différents, soulignant ainsi les limites des valeurs prédictives de telles études. Abordons désormais la fonction des gènes inclus dans les délétions dans l'étude de Sébat *et al.* (2007).

Cinq délétions provoquant des CNV *de novo* affectaient un gène individuel, et chacune d'entre elles était située au sein des plus grands gènes humains. Les gènes de grande taille sont souvent associés à des régions

chromosomiques moins stables et à des pathologies génétiques spontanées telles que la dystrophie musculaire de Duchenne – et ce parce que les événements de réorganisation aléatoire du génome sont plus susceptibles d'atteindre les gènes de grande taille. Parmi les gènes affectés, on peut citer SLC4A4 (qui code pour une pompe à ions présumée) et l'A2BP1 (*ataxin-2 binding protein 1*). Les mutations de l'un ou l'autre de ces gènes sont associées à la déficience intellectuelle. Cette étude soulève un dernier point : en règle générale, chaque délétion n'a été observée qu'une fois, rarement deux. Ce constat souligne le fait que les délétions qui surviennent dans de nombreux sites peuvent contribuer aux TSA, et permet de comprendre pourquoi il est si difficile d'identifier les causes génétiques communes de la maladie sans prendre en compte les facteurs environnementaux.

C'est la montée en puissance des techniques de séquençage – et la décision d'appliquer cette capacité au séquençage complet de l'exome – qui ont rendu possibles plusieurs études des mutations *de novo* qui provoquent des séquences codantes faux-sens/non-sens ou des éditions modifiées des ARN (modifications des sites d'épissage). Cette approche a permis l'identification de variations bien plus petites que ne le permettaient les études des CNV. En 2012, différentes publications ont – presque simultanément – rapporté des associations entre des mutations de ce type et les TSA ; une autre étude a tenté de détecter des mutations récessives rares (Chahrour *et al.*, 2012 ; Iossifov *et al.*, 2012 ; Muers, 2012 ; Neale *et al.*, 2012 ; O'Roak *et al.*, 2012a, 2012b ; Sanders *et al.*, 2012). Les études des mutations *de novo* s'intéressaient à des triades familiales (les parents et leur enfant affecté) ou à des tétrades (les parents, un enfant affecté et un enfant non affecté). Les taux de mutations *de novo* étaient similaires dans l'ensemble des études : environ 2×10^{-8} paires de base par génération. On peut toutefois souligner un fait intéressant : les taux de mutation observés chez les malades n'étaient pas différents de ceux des contrôles. On a toutefois remarqué qu'un nombre plus élevé de mutations étaient d'origine paternelle, et non maternelle, et que leur fréquence augmentait avec l'âge du père. Une grande partie des gènes affectés identifiés étaient des gènes exprimés dans le cerveau qui avaient souvent été associés aux troubles développementaux. En dépit de la grande envergure des études, le nombre total de mutations identifiées comme cause de perturbation génétique était seulement de 127, et seules 6 d'entre elles ont été détectées chez plus d'un malade (Muers, 2012). Pris dans leur globalité, ces rapports soulignent une fois de plus le fait que les mutations *de novo* jouent un rôle limité dans les TSA, et que la perte de fonction d'un gène

n'augmente que rarement les risques de manière significative. Ces découvertes réaffirment que la prise en compte du contexte environnemental permet d'expliquer l'augmentation de l'incidence. Dans l'ensemble, ces études soulignent deux choses. D'abord, le fait d'avoir découvert des centaines de gènes pouvant être associés (à divers degrés) aux TSA n'a pas permis de mettre au jour de causes génétiques communes, mais démontre que le syndrome est polygénique. Second point : les mutations *de novo* doivent être associées aux autres facteurs de risque, tels que les contaminants environnementaux, pour que la pathologie se déclare.

Revenons au cas du TDA/H, qui, en dépit de sa fréquence plus élevée, ne fait actuellement pas l'objet d'assez d'études ayant pour but de mettre au jour des variants *de novo* afin de commencer à établir une base génétique pour ce trouble, caractérisé par une immense hétérogénéité. Selon une estimation, avec cette approche, il faudra séquencer 12 000 génomes (contrôles et malades) pour obtenir des résultats significatifs quant aux associations génétiques (Franke *et al.*, 2012). Toutefois, les analyses de liaisons et l'étude des polymorphismes de gènes candidats au sein de cohortes d'adultes ou d'enfants souffrant du TDA/H ont révélé un nombre limité d'associations avec une poignée de gènes, notamment ceux de deux récepteurs de la dopamine, d'un transporteur de la sérotonine et d'une protéine associée aux synaptosomes (SNAP-25). Dans la majorité des cas, les découvertes d'associations significatives sont rarement dupliquées au sein d'une seconde cohorte, ce qui illustre une fois de plus l'immense hétérogénéité de cette pathologie. Fait intrigant : l'une des enzymes qui revient souvent dans les études de gènes candidats consacrées au TDA/H est la monoamine oxydase (MAO ; Liu *et al.*, 2011). Le MAO métabolise trois neurotransmetteurs majeurs : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. De multiples mécanismes anatomiques et neuropharmacologiques lient la signalisation des HT et chacune de ces voies (dopamine, noradrénaline et sérotonine), qui sont toutes trois impliquées dans de nombreuses pathologies psychiatriques (pour revue voir, par exemple, Santos *et al.*, 2012). Une publication rarement citée, qui s'avère pourtant particulièrement solide sur le plan expérimental, a montré que chez le rat, une légère hypothyroïdie maternelle – induite par l'ablation de la moitié de la thyroïde – réduit l'activité de la monoamine oxydase de manière significative dans le cerveau fœtal au 16e et au 18e jour de gestation (Evans *et al.*, 1999). Les auteurs ont souligné l'importance des rôles neurotrophiques pour les différents neurotransmetteurs qui seraient modifiés par de telles modulations des niveaux des HT, et le lien avec les pathologies neurodéveloppementales.

Les points de convergence : les processus neurodéveloppementaux et les gènes associés aux TSA, au TDA/H et à la HC non traitée

Différents axes de recherche – aux niveaux anatomique et génétique – ont permis d'établir un consensus quant aux différents processus clés du neurodéveloppement affectés dans les TSA (ainsi, dans une moindre mesure, que dans le TDA/H). Les processus et les gènes identifiés sont souvent impliqués dans la génération et la survie des neurones, dans la migration cellulaire et dans la synaptogenèse. Nous savons que les HT affectent chacun de ces processus de développement (voir chapitre 3).

En réalité, il est possible de traiter de ce problème en adoptant un angle d'approche plus large. Précisons tout d'abord que l'hypothyroïdie maternelle est associée (chez les modèles animaux comme chez l'humain) à un poids plus faible à la naissance ; or le poids très faible (< 1,5 kilo) ou modéré (< 2,5 kilos) à la naissance (Lampi *et al.*, 2012) est l'un des facteurs de risque des TSA. Précisons également que le faible poids de naissance est un facteur de risque pour l'hypothyroïdie infantile. Deuxième point : l'hypothyroïdie maternelle et la HC non corrigée sont associées à des retards dans le développement intellectuel de l'enfant. Même dans les cas de HC traitée, il est impossible de procéder à une évaluation réaliste des effets de l'absence d'hormones thyroïdienne dont a souffert le fœtus ; toutefois, les traitements de la HC à base de T_4 ont des effets clairement variables en fonction de la dose et de la période d'administration. Les enfants ayant souffert d'une HC traitée dans les vingt et un jours suivant leur naissance (avec un minimum de 6 µg/T_4 par jour) possèdent des QI nettement plus élevés que des enfants traités plus tard (Boileau, Bain, Rives et Toublanc, 2004). Les études des niveaux de HT maternelles (au début de la grossesse) et l'apport en iode mettent au jour une forte corrélation avec la progression neurodéveloppementale de l'enfant – et montrent clairement qu'une carence en iode (même modérée) est corrélée avec l'incidence du TDA/H (Vermiglio *et al.*, 2004). En outre, un retard du développement intellectuel (QI < 70) est constaté dans presque la moitié des cas de TSA (avec la méthode diagnostique actuelle ; Anonyme, 2012). Troisième point : les modèles animaux qui ont été utilisés pour étudier les TSA ou le TDA/H ont souvent exploité

les situations d'hypothyroïdie ou une signalisation altérée des RT. Dans une analyse approfondie, Roman (2007) a établi des parallèles entre l'autisme et l'hypothyroïdie maternelle (même à court terme) au début de la grossesse – et a replacé ces constatations dans le contexte de la pollution chimique. Le lien entre la RHT et le TDA/H a également été étudié dans le contexte d'un modèle de souris porteuse d'une mutation RHT et présentant de nombreuses caractéristiques de la pathologie (McDonald *et al.*, 1998). Plus récemment, une étude égyptienne (Hamza, Hewedi et Sallam, 2013) a clairement mis en évidence l'existence d'un lien entre les TSA et la carence en iode.

L'expansion de la recherche clinique et fondamentale sera d'une importance critique si nous souhaitons déterminer dans quelle mesure la signalisation des HT (et ses modulations pendant le développement) affecte l'expression des gènes associés aux TSA et au TDA/H. Il est aujourd'hui nécessaire d'acquérir davantage de connaissances dans de multiples domaines : une meilleure connaissance des gènes cibles régulés par les HT dans différentes régions du cerveau et à plusieurs étapes spécifiques du développement ; des études plus approfondies de l'ensemble du génome chez des personnes affectées (notamment par le TDA/H) ; une modélisation des interactions génétiques dans différents contextes ; des informations sur le degré de régulation épigénétique des gènes cibles et leur vulnérabilité aux modifications environnementales. Quel programme !

Afin d'illustrer l'ampleur de la tâche, prenons l'exemple de deux gènes détectés par différentes approches chez les malades (TSA-TDA/H) ; examinons les associations entre eux, et comment ils sont contrôlés par les HT. Nous expliquerons ensuite dans quelle mesure ces facteurs pourraient être la cible de régulations épigénétiques et d'interactions gènes-environnement.

Le gène *reeline* (appelé « *RELN* » chez l'humain et « *Reln* » ou « *Reelin* » chez les souris) code pour une grande protéine de la matrice extracellulaire. Il était l'un des premiers candidats pour les TSA : les études de liaison et le phénotype d'une souris mutante étudiée pendant plus de cinquante ans (*reeler*) convergeaient sur ce locus. La reeline – en tant que protéine de la matrice extracellulaire – joue plusieurs rôles majeurs dans la migration neuronale, le positionnement cellulaire et la formation des couches corticales pendant le développement cérébral. Pendant le développement, *reeline* est exprimé dans le prosencéphale et le cervelet (figure 7.6). Son expression se poursuit dans le cerveau adulte, mais à des niveaux plus faibles que pendant le développement. Chez l'adulte, on estime qu'il joue un rôle dans le maintien de la fonction synaptique. Les cerveaux *post-mortem* des

personnes ayant souffert d'un TSA montrent des niveaux plus faibles de protéines et d'ARNm de RELN. Ce gène est particulièrement polymorphe : on détecte de nombreuses variations dans la population générale (voir Fatemi, 2002). C'est sans doute en partie pour cela que les études d'associations ne rapportent pas toutes des résultats positifs chez les cohortes de TSA ; reste que nombre d'entre elles y sont parvenues, non seulement avec les TSA, mais aussi avec la schizophrénie. Face au RELN, comme face à de nombreux gènes candidats, il est important de garder une chose à l'esprit : lorsque les autopsies mettent en évidence une modification dans les gènes ou dans les niveaux de protéines, cette modification peut être due à un certain nombre de facteurs qui pourraient moduler l'expression du gène ou la stabilité de la protéine.

Reeline est une cible directe de MeCP2 (élément clé dans le syndrome de Rett) et du facteur de croissance BDNF. À l'inverse, la reeline est impliquée dans la modulation de l'expression de BDNF. En outre, le BDNF et la reeline sont des cibles de la signalisation des HT. L'expression de la reeline est réduite de 60 % dans le cerveau des souris nouveau-nées souffrant d'hypothyroïdie (Alvarez-Dolado *et al.*, 1999). La déficience maternelle en HT pendant la gestation affecte également la migration neuronale dans le cortex cérébelleux du rat pendant le développement prénatal (Pathak, Sinha, Mohan, Mitra et Godbole, 2011). Dans cette publication, les auteurs confirment de précédents résultats qui montraient que l'hypothyroïdie fœtale modifie de manière significative la migration des neurones nouvellement formés – mais ils vont plus loin en montrant que ce phénomène est lié à la baisse des protéines et de l'ARNm de *reeline via* une action directe des RT/T_3 sur le promoteur de *reeline*. Ils ont également constaté que l'hypothyroïdie fœtale provoque une réduction significative de l'ARNm de *Bdnf*, et que cette réduction est particulièrement marquée durant le premier stade examiné (14e jour de gestation). Ils en concluent que la carence en HT affecte tout d'abord l'expression de *reeline*, puis un certain nombre d'événements impliqués dans la migration neuronale.

Plusieurs études d'associations ont mis en évidence des liens entre le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et le TSA, le TDA/H, et un certain nombre d'autres pathologies psychiatriques (Balaratnasingam et Janca, 2012). On trouve le BDNF dans le plasma, tout comme RELN – et les modifications de ses taux circulants ont été associées à des pathologies, dont les TSA (Abdallah *et al.*, 2012). La structure du gène BDNF est complexe, avec de nombreux polymorphismes qui, comme RELN, ont généré des études contradictoires sur l'importance relative de différents

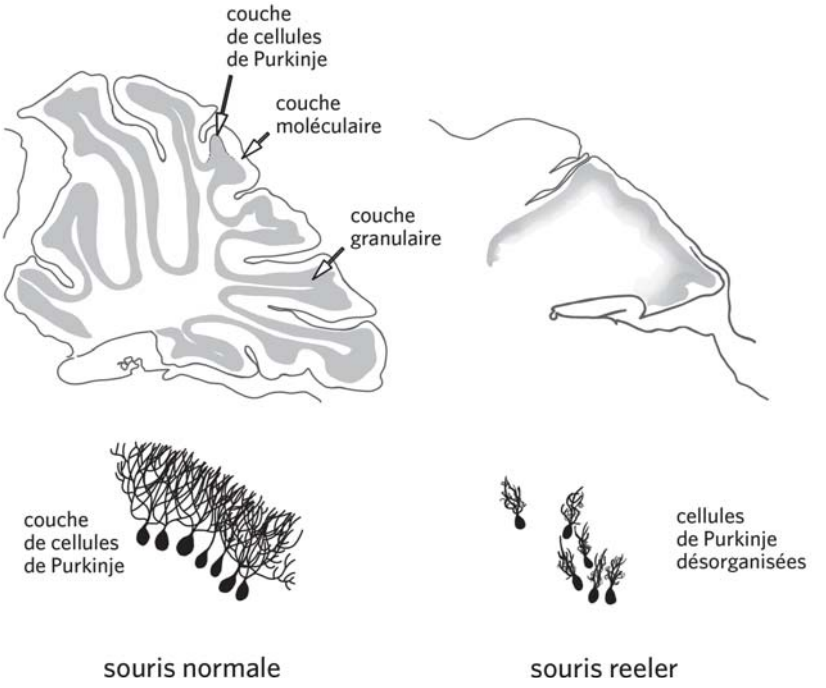


Figure 7.6. Comparaison de la structure cérébelleuse et de la morphologie des cellules de Purkinje chez une souris normale et chez une souris présentant une mutation du gène *reeline*. On remarque que la mutation de *reeline* affecte la morphologie de la cellule de Purkinje, mais aussi l'anatomie globale du cervelet.

polymorphismes dans l'étiologie pathologique. L'implication générale du gène (comme celle de RELN) dans de nombreux cas de TSA et de TDA/H est communément acceptée, mais aucune analyse de l'ensemble du génome n'a à ce jour identifié la moindre mutation *de novo* dans ce gène. Toutefois, les analyses d'interactions protéine-protéine associent RELN (et donc, indirectement, le BDNF) à d'autres mutations *de novo* identifiées par les approches pangénomiques (Neale *et al*., 2012). Le BDNF est l'un des trois principaux facteurs neurotrophiques (NGF, BDNF et NT3) exprimés à la fois dans le cerveau fœtal et le cerveau adulte. La littérature médicale datant de l'époque de la découverte de ces facteurs a montré que l'administration de HT chez les mammifères module l'expression de ces trois facteurs pendant le développement ainsi que dans le cerveau mature. L'hypothyroïdie maternelle, même légère, affecte l'expression du BDNF dans le cerveau postnatal du rat (Chakraborty *et al*., 2012 ; Liu *et al*., 2010). Étant donné les importants niveaux d'expression du BDNF et de RELN

dans le cervelet (la principale structure cérébrale impliquée de manière répétée dans les TSA), la probabilité qu'une modification – même subtile – de ces gènes par des perturbateurs endocriniens (PE) interfère avec la signalisation des HT constitue en elle-même une sérieuse hypothèse de travail pour de futures études. En outre, le gène BDNF est sujet à la régulation *via* la modulation de la méthylation de l'ADN (Balaratnasingam et Janca, 2012), qui est abordée dans la section suivante.

L'épigénétique et les interactions gènes-environnement dans les maladies neurodéveloppementales

Le fait que l'étiologie génétique ne puisse à elle seule – même en tenant compte des modifications diagnostiques – expliquer plus de 25 % de l'augmentation des cas de TSA signifie clairement qu'il est nécessaire de prendre en compte les effets de l'environnement sur les processus cellulaires et l'expression des gènes (Weintraub, 2011). Les TSA ne sont pas le seul groupe de pathologies à connaître cette augmentation fulgurante. Au cours des trois ou quatre dernières décennies, l'incidence d'une série d'importantes maladies humaines (telles que les cancers, les troubles de la reproduction et les pathologies métaboliques) augmente à un rythme qui ne peut être expliqué ni par des modifications dans la structure génétique des populations ni par la modification des définitions diagnostiques. Face à ces augmentations, particulièrement chez les jeunes malades (Johnson, Chien et Bleyer, 2013), de nombreux auteurs se sont interrogés sur l'implication potentielle des effets environnementaux pouvant modifier l'expression des gènes impliqués dans ces pathologies. Comme nous l'évoquions plus haut, les dernières décennies ont vu d'immenses progrès technologiques en termes de séquençage du génome. Toutefois, en dépit de ces progrès et des indiscutables contributions des facteurs génétiques, des mutations ou des variations du nombre de copies (qu'il s'agisse d'occurrences héréditaires ou *de novo*), aucun gène individuel ne peut être responsable de plus d'un faible pourcentage des cas (Landrigan, Lambertini et Birnbaum, 2012).

On remarque un parallélisme fascinant (et quelque peu fortuit) entre l'augmentation de l'incidence de tant de maladies non transmissibles et une explosion de la recherche scientifique consacrée à la compréhension des mécanismes qui contrôlent l'expression génétique. L'une des avancées

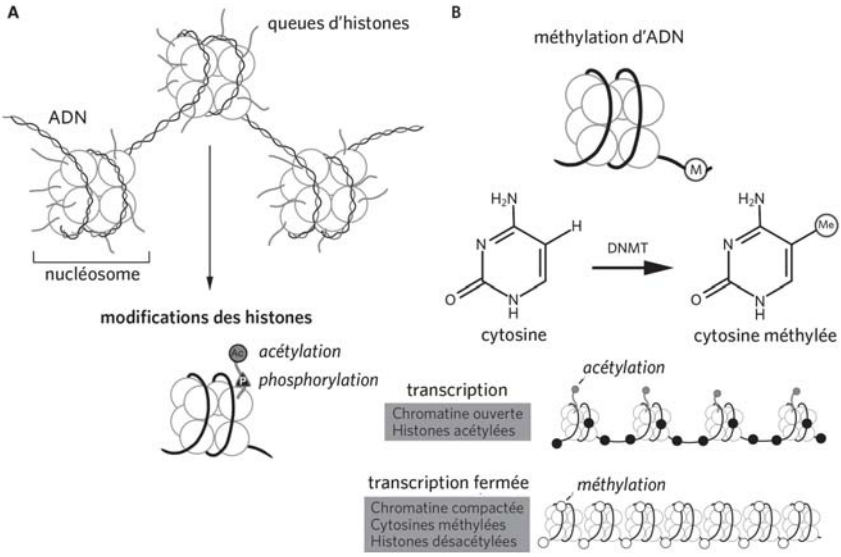


Figure 7.7. Schéma simplifié de quelques déterminants moléculaires de l'accessibilité de la chromatine et de la méthylation de l'ADN. A) Le code des histones. Les séquences d'ADN des gènes sont compactées dans les chromosomes avec des protéines histones. Les histones portent un excès de charges positives ; elles interagissent donc fortement – et forment un complexe – avec l'ADN, qui porte des charges négatives. Ensemble, ils forment les principaux composants de la chromatine dans le noyau. L'organisation de la chromatine ressemble à des perles passées sur un fil ; les perles sont les nucléosomes. Les queues des histones dépassent des nucléosomes, ce qui permet leur modification par les enzymes qui écrivent le code des histones. La machine transcriptionnelle peut alors se servir de ce code, qui détermine l'état transcriptionnel du gène. B) Le statut de méthylation contribue également au contrôle de l'activité transcriptionnelle. L'ADN peut être méthylé sur les bases de la cytosine. Les enzymes qui réalisent la méthylation de la cytosine (produisant ainsi la 5-méthylcytosine) sont les ADN méthyltransférases (DNMT). Généralement, la méthylation de l'ADN et la désacétylation des histones sont associées à une chromatine fermée et à une répression de la transcription.

conceptuelles majeures fut d'associer les modifications de la structure de la chromatine à l'activité génétique. Pour mieux conceptualiser ces modifications, on peut comparer la chromatine à un accordéon qui se déploie, permettant l'activation de la transcription qui produit de l'ARN, ou à un accordéon que l'on presse, la compaction fermant le processus de transcription. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le remodelage de la chromatine peuvent engendrer des modifications à court terme ou induire

des modifications permanentes, et les informations sur les états ouverts ou fermés peuvent même être transmises d'une génération à l'autre. En règle générale, lorsque les événements de remodelage laissent des traces qui sont maintenues *via* la division cellulaire et sur de longues périodes de développement (et de croissance), ces modifications sont qualifiées d'« épigénétiques ».

Il existe de nombreux exemples des effets environnementaux induisant des modifications épigénétiques transgénérationnelles à long terme. Peu d'associations de facteurs épigénétiques affectant l'incidence des TSA ont été mises au jour dans le domaine clinique, de même que peu de modèles animaux où la modulation épigénétique des gènes associés aux TSA était transmise d'une génération à l'autre. Toutefois, avant de se pencher sur les exemples liés aux TSA, il est important d'examiner la base biologique des mécanismes épigénétiques – car les interactions gènes-environnement impliquant des régulations épigénétiques pourraient bien être liées aux TSA et à de nombreuses autres pathologies non transmissibles, telles que le diabète de type 2 et des cancers dont l'incidence est en forte progression.

Pour reprendre de manière succincte les idées brossées dans le chapitre 2, les mécanismes épigénétiques modulent l'expression génétique à long terme en modifiant la structure de la chromatine autour du gène et en déterminant s'il est ou non accessible (et lu) par la machinerie transcriptionnelle qui produit l'ARN. Ces mécanismes épigénétiques qui régissent la transcription comprennent la méthylation de la séquence d'ADN dans le gène lui-même et/ou la modification des protéines histones qui compactent l'ADN (voir figure 7.7). Un certain nombre de signaux peuvent être ajoutés aux queues des histones qui dépassent des nucléosomes. Ces signaux sont ajoutés par les enzymes qui modifient différents acides aminés (des lysines, pour la plupart) dans les queues à l'aide de marqueurs tels que l'acétylation ou la méthylation. Les résidus de lysine peuvent être marqués par un, deux ou trois groupes méthyle. En fonction de son emplacement (nature de la protéine histone, position sur la queue), les marques peuvent être considérées comme répressives (pas de transcription), permissives (la transcription est activée) ou en pause (la transcription est prête à être lancée, mais elle est stoppée). Les résidus de lysine sont également soumis à l'acétylation. L'acétylation neutralise une charge positive, réduisant ainsi l'interaction des protéines histones avec l'ADN et sa charge négative. L'acétylation des histones permet donc à la chromatine de s'ouvrir, peu ou prou à la manière d'un

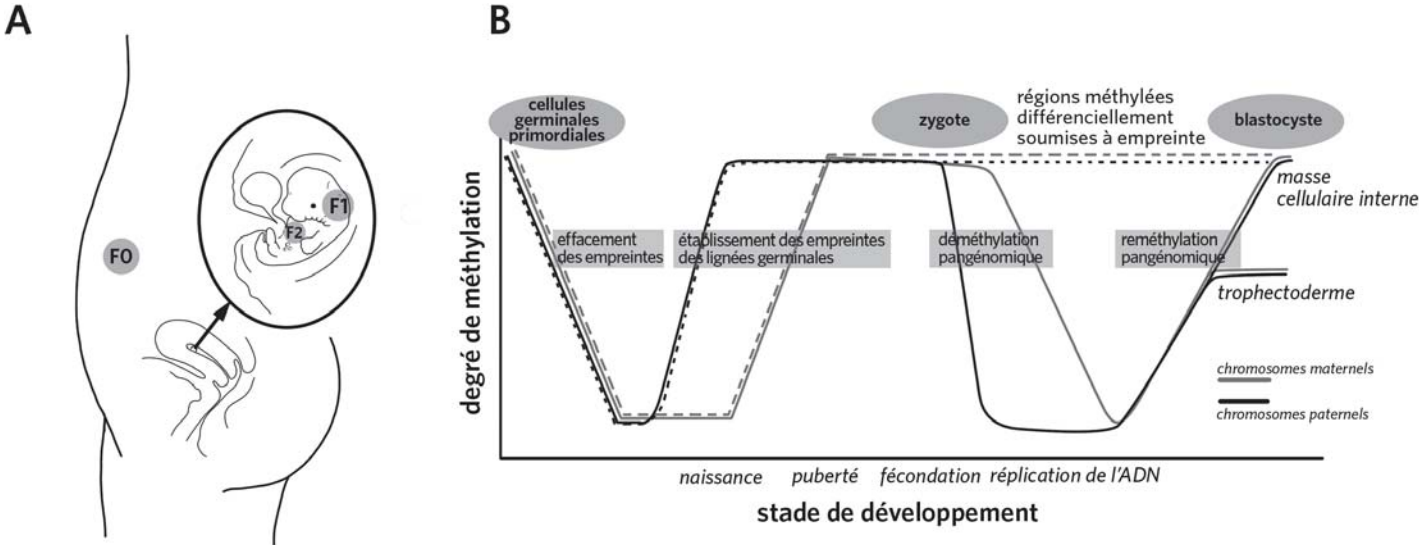


Figure 7.8. L'exposition d'une femme enceinte à des produits chimiques provoquant des modifications épigénétiques affecte trois générations. A) Dans le fœtus, les cellules germinales qui produisent l'ovocyte ou les spermatozoïdes de la troisième génération sont en train d'être formées. De ce fait, lorsque la mère (génération F0) est exposée, l'exposition affecte également l'enfant (F1) et les cellules germinales qui participeront de la future progéniture de l'enfant (F2). B) Les cellules germinales en développement sont soumises à des vagues successives de méthylation, de déméthylation et de méthylation de l'ADN. (B adapté de Ishida et Moore, 2013.)

accordéon. La désacétylation restaure les interactions ADN-histones, et referme le soufflet de l'accordéon en bloquant l'accès à la chromatine par la machine transcriptionnelle. Des enzymes spécifiques réalisent l'acétylation et la désacétylation : les histones acétylases (HAC) et les histones désacétylases (HDAC).

Plusieurs liens entre l'environnement et le contrôle épigénétique de la fonction génétique ont été documentés. Dans ce contexte, l'« environnement » peut être l'environnement immédiat du gène ou compris au sens large. On peut comparer le contexte environnemental à une série de poupées russes, depuis la configuration de la chromatine locale et la localisation globale du gène au sein de l'hétérochromatine ou de l'euchromatine, jusqu'à l'état énergétique des mitochondries, de la cellule ou du tissu. Dans un sens plus large, il s'agit également de l'environnement externe, la nutrition, la contamination atmosphérique, etc. – et même des interactions sociales, pour ce qui est de la neurobiologie. La recherche nous a fourni de nombreux exemples de chacun de ces niveaux d'interaction au cours des dix à quinze dernières années ; et les exemples les plus frappants sont liés aux effets environnementaux pendant les premiers stades du développement. Ce qui est tout à fait logique : plus un événement néfaste se produit tôt, plus ses effets sont susceptibles d'être amplifiés au fur et à mesure de la poursuite du processus de développement. Et ce tout simplement parce que le fait de perturber un élément au début d'une série initie un effet domino, qui s'amplifie au fil des étapes suivantes. Ces concepts constituent aujourd'hui la pierre angulaire de l'hypothèse des « origines développementales de la maladie adulte », souvent appelée « hypothèse Barker », car David Barker serait parmi les premiers à avoir formulé cette idée (Barker, 2003) ; précisons toutefois que ce concept existait bien avant ses publications (voir références et discussion dans Gluckman *et al.*, 2009). Pendant plusieurs années, les chercheurs de ce domaine se sont concentrés sur l'alimentation maternelle ; il existe donc de nombreuses illustrations de la manière dont la disponibilité et la composition de la nourriture affectent les débuts du développement (et la vulnérabilité future aux maladies) de l'enfant. On pense notamment au cas de la famine hollandaise de 1944-1945 (Roseboom *et al.*, 2001), à l'importance des compléments en acide folique (Roth *et al.*, 2011), ainsi – cas particulièrement intéressant en termes de développement et de fonction cérébrale – qu'à la supplémentation en iode. Ces exemples montrent à quel point l'alimentation de début de grossesse peut affecter la physiologie de l'adulte. Dans bon nombre de ces cas, les effets peuvent

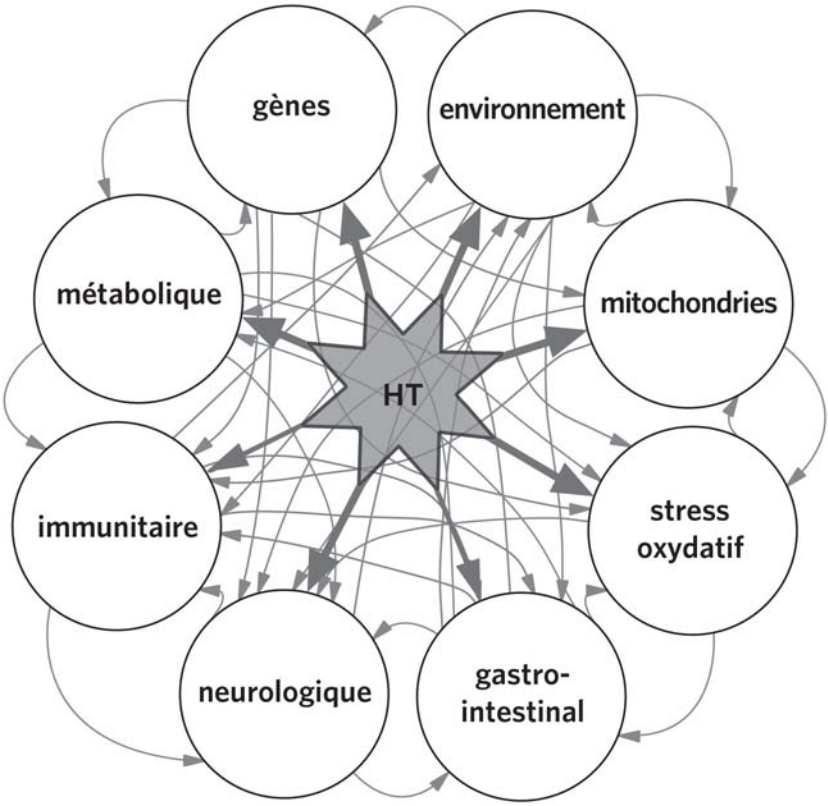


Figure 7.9. Interactions potentielles entre la signalisation des hormones thyroïdiennes (HT) et les systèmes physiologiques associés aux troubles du spectre autistique (TSA).

être directement liés à l'expression génétique, et ils le sont souvent *via* les mécanismes épigénétiques (qui peuvent provoquer des modifications à long terme et potentiellement héréditaires) de l'expression génétique.

Le fait que cette exposition maternelle aux substances chimiques pendant la gestation puisse affecter la génération suivante est aisément compréhensible. Ce que l'on réalise moins souvent, c'est que lorsqu'une femme enceinte est exposée à une substance affectant l'expression génétique, trois générations sont affectées simultanément : la mère, l'enfant et les futurs enfants de ce dernier. Cela s'explique par le fait que les cellules germinales se forment dans le fœtus (voir figure 7.8A). Ce sont ces cellules germinales qui produiront les ovocytes (si l'enfant est de sexe féminin) ou les spermatozoïdes (s'il est de sexe masculin). En outre, des vagues complexes de déméthylation et de reméthylation d'ADN surviennent pendant la formation

des cellules germinales ; l'organisme est donc extrêmement vulnérable aux substances chimiques pendant cette étape (voir figure 7.8B).

L'un des exemples de perturbation endocrinienne transgénérationnelle les plus cités est celui de l'exposition maternelle (au début de la grossesse) au diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène de synthèse. Aux États-Unis, le DES a été prescrit contre les risques de fausses couches entre 1938 et 1971, jusqu'à ce que la forte incidence de cancer du vagin chez les jeunes filles nées de mères ayant suivi ce traitement finisse par alerter les autorités. Depuis, l'épidémiologie a également mis au jour une incidence accrue de cancer du sein chez les mères et de troubles de la reproduction et/ou de cancers des organes reproducteurs chez les enfants de sexe masculin (Giusti, Iwamoto et Hatch, 1995). Les effets produits sur les petits-enfants font aujourd'hui l'objet d'analyses.

L'une des premières études à avoir enquêté sur la transmission intergénérationnelle sur des modèles animaux a mis en évidence une réduction de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes chez trois générations de rats mâles nés d'une mère ou d'une grand-mère ayant été exposée au fongicide vinclozoline pendant la gestation (Anway et Skinner, 2006). L'équipe de Blumberg a également démontré les effets épigénétiques transgénérationnels de l'exposition chimique (Chamorro-Garcia *et al.*, 2013). Cette étude recèle toutefois une observation plus inquiétante encore : trois générations de mâles et de femelles (postexposition) étaient affectées de manière similaire ; la troisième n'avait pourtant pas été directement exposée. Les souris gestantes ont été exposées à des quantités nanomolaires de l'organoétain TBT pendant l'ensemble de la gestation, et les souriceaux ont été accouplés avec des animaux non exposés. Les trois générations suivantes de souris mâles et femelles présentaient une augmentation significative de dépôts de tissu adipeux blanc et une accumulation de lipides hépatiques rappelant la stéatose hépatique non alcoolique (Chamorro-Garcia *et al.*, 2013). L'exposition au TBT affecte les stocks lipidiques *via* des modifications dans l'expression de gènes impliqués dans le développement du tissu adipeux et dans le métabolisme des lipides. L'ampleur des effets produits sur l'expression génétique était aussi forte chez la troisième génération d'animaux non exposés que chez la toute première. Il est à l'évidence nécessaire de prendre en compte ces découvertes de toute urgence dans l'analyse de l'augmentation (aisément mesurable) des cas d'obésité et de maladies métaboliques. Le TBT active le gène PPARγ, qui est également exprimé dans le cerveau, où il peut interférer avec la signalisation des HT en modifiant la transcription de gènes dans l'hypothalamus. Il est important de déterminer si le TBT affecte ou non la neurogenèse et le futur comportement de l'enfant.

Il faut toutefois préciser que l'alimentation et l'exposition maternelle ne sont pas les seuls éléments capables d'influencer le développement futur et les prédispositions pathologiques de l'enfant. Les antécédents paternels (stress prénatal, alimentation, habitudes de vie) et l'âge paternel affectent le développement et la croissance fœtale. Les études épidémiologiques des populations humaines ont montré une augmentation des risques d'autisme en fonction de l'âge du père ; on a toutefois tendance à penser que le risque est principalement associé à une détérioration de la production et de l'état des spermatozoïdes provoquée par une accumulation grandissante de mutations dans le sperme ou dans d'autres cellules testiculaires impliquées dans la formation de spermatozoïdes. La plupart des travaux réalisés dans ce domaine proviennent d'études consacrées à des maladies présentant des associations avérées avec le vieillissement paternel, telles que le syndrome d'Apert, dû à une mutation dans un gène des récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR ; Goriely et Wilkie, 2012). Les gènes mutants semblent conférer un certain nombre d'avantages aux spermatozoïdes pendant leur maturation, ce qui provoque une augmentation du nombre de spermatozoïdes porteurs de la mutation. À ce jour, étant donné qu'il n'existe aucune augmentation statistique du nombre de mutations *de novo* dans les cohortes de malades du TSA (vis-à-vis des contrôles ; O'Roak *et al.*, 2012b ; Sanders *et al.*, 2012), il semble plus probable que la contribution de l'âge paternel à l'incidence accrue implique d'autres mécanismes, tels que l'épigénétique et/ou les causes environnementales.

Les chercheurs qui tentent d'identifier les régulations épigénétiques s'intéressent aujourd'hui de très près à la comparaison de génomes de jumeaux. Les études de jumeaux (et tout particulièrement de jumeaux monozygotes présentant une discordance phénotypique) sont particulièrement riches en informations permettant de comprendre les facteurs capables d'influencer et de maintenir la régulation épigénétique dans la maladie. En effet, les jumeaux monozygotes sont conformes quant à la plupart de leurs informations génétiques, et partagent en grande partie les mêmes influences environnementales (Bell et Spector, 2012). Des études de l'ensemble de l'épigénome (qui examinent les modifications épigénétiques au sein du génome), et notamment des études du méthylome, qui analysent la méthylation de l'ADN à travers le génome, ont récemment été appliquées à une série de pathologies, dont les TSA (Nguyen, Rauch, Pfeifer et Hu, 2010 ; Wong *et al.*, 2013). Toutefois, étant donné que ces approches sont uniquement applicables à des échantillons de tissu frais, elles ne peuvent être réalisées sur des cellules humaines affectées par le TSA (c'est-à-dire sur des tissus

cérébraux, les neurones et la glie). De nombreuses études utilisent des cellules facilement accessibles, telles que certaines cellules sanguines. Cette approche expérimentale est particulièrement limitée, car la méthylation de l'ADN est un processus spécifique de cellules et de tissus (Bell et Spector, 2012). En dépit de cet inconvénient, des travaux commencent à examiner le statut de la méthylation de l'ADN sur des cellules sanguines prélevées chez des jumeaux MZ présentant une discordance du point de vue des TSA. L'une des premières études (Nguyen, Rauch, Pfeifer et Hu, 2010) a examiné trois dyades de jumeaux, et a isolé un certain nombre de promoteurs différentiellement méthylés – observation confirmée par une analyse plus approfondie pour deux d'entre eux : RORα et BCL2. RORα joue plusieurs rôles majeurs dans le développement cérébelleux ; c'est par ailleurs un gène régulé par les HT (Koibuchi et Chin, 1998). BCL2 est un gène antiapoptotique, essentiel au contrôle de la survie et de la mort cellulaire.

À ce jour, un peu plus d'une centaine de gènes candidats seulement ont été associés aux TSA et/ou au TDA/H[1] ; il devrait donc être possible d'examiner le statut de méthylation de ces gènes chez les populations contrôle et de personnes affectées.

La perturbation des hormones thyroïdiennes et l'augmentation des TSA, du TDA/H, de la HC et de la perte de QI : les interactions gènes-environnement

On ne peut considérer les liens entre les interactions gènes-environnement et les troubles du neurodéveloppement sans songer aux inquiétantes interrogations de David Rall. Au début des années 1960, il s'est demandé si l'intelligence générale des populations pouvait être affectée par des médicaments dont les effets ne sont pas apparents, à l'inverse des terribles malformations immédiatement identifiables provoquées par l'exposition à la thalidomide (Weiss, 2009 ; voir citation complète dans le chapitre 1). Comme l'a souligné Weintraub (2011), au fil des dix dernières années, le gouvernement américain a alloué deux cent cinquante fois plus de fonds à la recherche en génétique qu'à celle consacrée à l'étude des causes

1. La HC est rarement attribuée à des causes génétiques spécifiques ; il est donc difficile, à ce jour, d'analyser d'éventuelles contributions gènes-environnement spécifiques.

Encadré 7.1.
Les coûts socio-économiques de la perte de QI, des troubles du spectre autistique et du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité

La perte de QI. La perte de quelques points de QI à l'échelle d'une population peut avoir de graves conséquences économiques. En 2001, Muir et Zegarac (2001) ont calculé qu'une perte de cinq points de QI due à des troubles du neurodéveloppement ou à l'hypothyroïdie infantile (pathologies qui impliquent souvent des facteurs environnementaux) pouvait coûter jusqu'à 326 milliards de dollars par an aux États-Unis.

Le TDA/H. Les symptômes du TDA/H ne s'estompent pas systématiquement avec l'âge et peuvent persister chez l'adulte ; ce trouble coûte donc entre 15 000 et 17 000 dollars environ par an et par individu – ce qui se traduit par une dépense globale d'environ 1 million de dollars par malade. Selon le site des CDC, le coût social annuel du TDA/H s'élèverait à 52 milliards de dollars américains (estimation basée sur une prévalence de 5 %). Les données les plus récentes font toutefois état d'une incidence deux fois plus importante (près de 10 % des enfants américains) ; et étant donné les coûts engendrés par la maladie au cours d'une vie, cette pathologie pourrait bien coûter plus de 100 milliards de dollars par an aux États-Unis.

Les TSA. Le coût total de la prise en charge d'un enfant souffrant de TSA peut atteindre 3,5 millions de dollars. Les coûts ne cessent donc d'augmenter en fonction de l'incidence accrue. Ainsi, selon une estimation (Knapp, Romeo et Beecham, 2009), cette pathologie coûtait environ 25 milliards de livres par an au Royaume-Uni en 2009, contre 34 milliards aujourd'hui (et 126 milliards de dollars aux États-Unis[1]). En outre, le coût total des soins apportés aux enfants autistes est beaucoup plus important lorsque ces derniers souffrent de déficiences intellectuelles (environ 2,4 millions de dollars, contre 1,4 million de dollars chez les enfants ne souffrant pas d'une déficience). Le site de l'organisation américaine Autism Speaks publie des rapports d'analyse économique qui montrent que sur le seul territoire américain, le coût de la prise en charge des malades autistes est aujourd'hui supérieur au produit intérieur brut (PIB) de 139 pays.

En additionnant le coût des TSA (126 milliards de dollars) et celui du TDA/H, on atteint une somme comprise entre 176 et 226 milliards de dollars par an aux États-Unis.

En dépit de cette augmentation des chiffres, qui illustre l'augmentation de l'incidence sur la base d'un patrimoine génétique stable, la quasi-totalité des travaux de recherche consacrés aux causes des TSA et du TDA/H se concentrent sur les facteurs génétiques.

1. http://www.autismspeaks.org/about-us/press-releases/annual-cost-of-autism-triples/.

environnementales (un milliard contre quatre millions de dollars américains). Un écart injustifiable, au vu des données sur les coûts sociaux engendrés par les TSA et des arguments qui défendent l'existence de causes environnementales (voir, respectivement, encadrés 7.1 et 7.2).

La découverte des causes et la prévention de l'exacerbation environnementale des prédispositions génétiques sont essentielles – pour les personnes, les familles et la société en général. Les informations précédemment exposées nous indiquent qu'il n'existe probablement pas (ou peu) de causes communes ou d'associations « contaminant environnemental-gènes » responsables de l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux évoqués. L'hypothèse qui suit s'avère beaucoup plus probable : chaque catégorie de maladie a de multiples causes génétiques et environnementales – qui s'accompagnent donc de facteurs combinatoires gènes-environnement aggravants. De la même manière, une seule cause – qu'elle soit génétique ou environnementale – peut être impliquée dans de multiples pathologies en fonction du contexte génétique et environnemental. Plusieurs facteurs sont aujourd'hui régulièrement associés à l'augmentation des risques de TSA et de TDA/H. En voici une liste non exhaustive : l'âge parental (de la mère et du père, indépendamment), le faible poids à la naissance, les infections maternelles, le stress prénatal et périnatal, et la carence en zinc et en iode. Il va sans dire que d'autres auteurs ont déjà soulevé la possibilité de l'implication de facteurs environnementaux (tels que la pollution chimique) dans les troubles du neurodéveloppement (dont les TSA). Ils ont également cité plusieurs mécanismes potentiels, parmi lesquels les modifications du méthylome (LaSalle, 2011). Un récent essai indique qu'une approche biologique systémique, exploitant l'exploration de grands ensembles de données, et la modélisation d'interactions sont aujourd'hui nécessaires pour commencer à mieux comprendre les interactions croisées et à identifier les nœuds d'interaction importants (Randolph-Gips et Srinivasan, 2012 ; voir figure 7.9). En outre, de telles approches pourraient être appliquées à l'intérieur des catégories. Étant donné que la signalisation des HT a des interactions et des contrôles réciproques avec chacun des composants identifiés, une telle approche pourrait dans un premier temps être appliquée aux HT (voir figure 7.9) ou à toute autre voie majeure de signalisation.

Aux États-Unis, entre 40 et 50 % des cas de TSA concernent des malades présentant un QI inférieur à 70 ; il est donc nécessaire de déterminer si l'augmentation globale de l'incidence des TSA est accentuée ou atténuée dans cette partie du spectre autistique. Il est important de répéter que les principaux processus cellulaires impliquant des variants génétiques

Encadré 7.2.
Le débat « gènes contre environnement » et ses conséquences en termes de financement pour la recherche

Au début du XXIe siècle, le financement des travaux consacrés aux causes génétiques des TSA a dépassé de 250 fois celui de la recherche sur les causes environnementales (Weintraub, 2011). Cette disparité est surprenante, étant donné que le patrimoine génétique n'est pas en train d'évoluer et que les modifications génétiques ne peuvent expliquer l'énorme augmentation que connaît l'incidence des TSA et du TDA/H.

Six principaux facteurs contribuent au fait que la génétique est aujourd'hui préférée à l'étude de l'environnement :

1) la démonstration de l'héritabilité de certaines formes de TSA ;
2) les avancées technologiques ont facilité et réduit le coût du séquençage et de l'analyse du génome ;
3) les causes génétiques sont plus simples à aborder, tant conceptuellement qu'expérimentalement, notamment parce que les patients peuvent être étudiés individuellement à tout âge ;
4) les études environnementales approfondies requièrent des approches longitudinales à grande échelle pour déterminer les associations liant la charge chimique maternelle au développement futur de l'enfant ;
5) l'hypothèse des causes génétiques est peut-être mieux acceptée politiquement parlant, et plus simple à défendre que l'hypothèse selon laquelle la pollution environnementale affecterait la santé mentale et les capacités intellectuelles de nos enfants (et potentiellement de nos petits-enfants) : en effet, la pollution relève de la responsabilité des gouvernements ;
6) le déterminisme génétique est aujourd'hui en vigueur dans les communautés scientifiques comme chez les décideurs politiques.

observés dans les TSA (remodelage de la chromatine, fonction mitochondriale, formation et fonction des synapses, croissance des neurites, différentiation des cellules de Purkinje) sont tous des processus clés affectés par la signalisation des HT. Étant donné les contrôles stricts qui ont évolué pour déterminer la disponibilité des HT dans les tissus cibles pendant chaque stade du développement, l'association des facteurs qui affectent successivement la prise de l'iode et la production (brome, perchlorate, nitrate, etc.), la distribution (les RFB, les PCB, phtalates, pesticides, entre autres) et l'action (mercure, notamment) des HT a des effets néfastes combinatoires sur le développement cérébral (voir figure 7.10A).

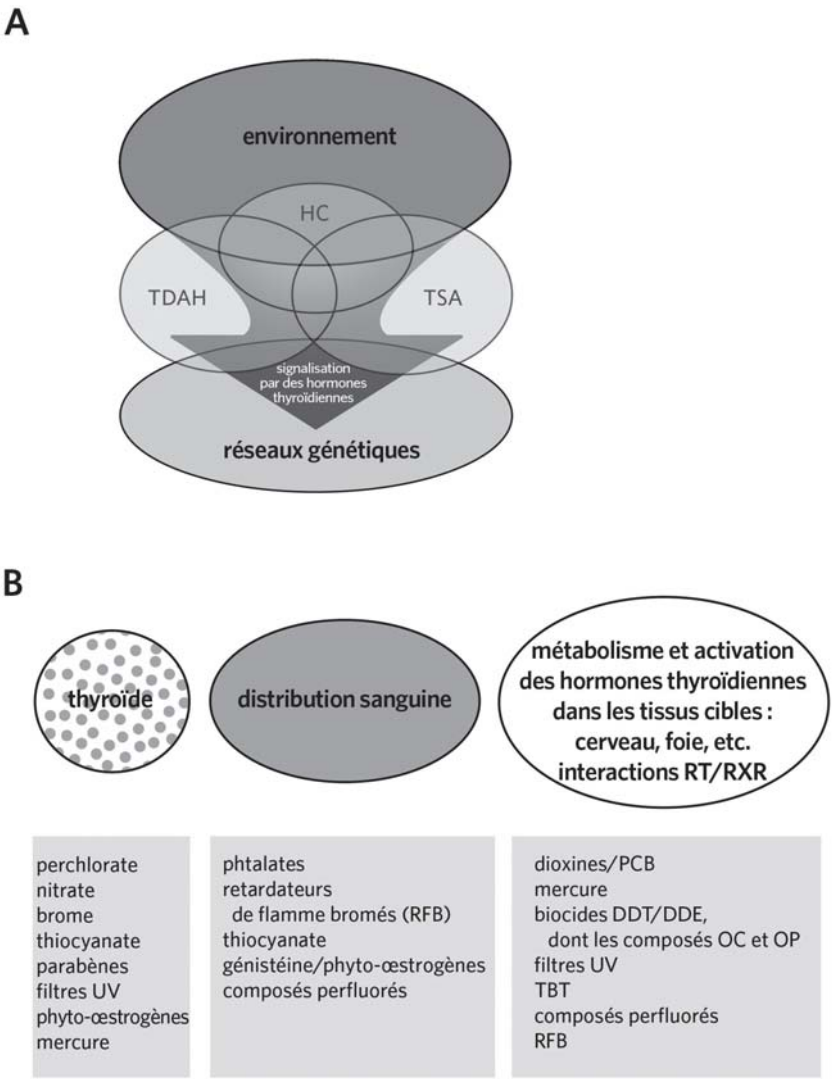


Figure 7.10. Scénario des effets combinatoires des polluants environnementaux sur la production, la distribution et l'action des hormones thyroïdiennes (HT). A) Schéma des interactions potentielles de l'hypothyroïdie congénitale (HC) légère ou grave comme facteur aggravant des troubles du spectre autistique (TSA) ou du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H). La HC peut être due à une incapacité de la glande à se former correctement, ou à des problèmes de synthèse de l'hormone (carence en iode, par exemple). Les modulations temporaires ou permanentes de la disponibilité des HT affectent les processus cellulaires et les réseaux génétiques qui déterminent le développement cérébral. La gravité croissante de la carence

en iode exacerbe les effets des autres polluants environnementaux affectant le développement cérébral. La signalisation des HT forme donc un pont entre l'environnement, les réponses cellulaires et les programmes génétiques. B) Liste simplifiée des catégories chimiques affectant la disponibilité des HT, avec trois niveaux principaux : la thyroïde, le sang et le métabolisme dans les tissus cibles. La modulation de la production, de la distribution et de la disponibilité des HT qui en résulte à chaque niveau amplifie l'interférence avec les programmes génétiques (dépendant des HT) qui contrôlent le développement cérébral.

Second fait à prendre en compte : schématiquement, on pourrait considérer que les effets de la HC (bénigne ou grave) exacerbent les prédispositions génétiques aux TSA ou au TDA/H. En outre, une grande partie des effets produits par les HT pendant le développement sont considérés par un nombre croissant de chercheurs comme étant dépendants des modifications épigénétiques, et donc potentiellement encore plus sensibles aux perturbations environnementales.

Des arguments de poids en faveur de recherches plus poussées sur les causes de l'autisme ont été avancés dans un éditorial signé de Philip Landrigan, Luca Lambertini et Linda Birnbaum, paru dans la revue *Environmental Health Perspectives* en 2012. Ces auteurs y dressent la liste d'un certain nombre de facteurs présentant des liens (établis par la recherche) avec des caractéristiques comportementales des TSA, parmi lesquels une grande partie des perturbateurs chimiques des hormones thyroïdiennes évoqués dans le chapitre 5, tels que certains pesticides, le méthylmercure, les PCB, des retardateurs de flamme bromés et des composés perfluorés. Toutefois, pour l'heure, les autorités ne font voter aucune loi de grande ampleur pour protéger ou conseiller les populations ; aucun programme majeur n'a été mis en place pour enquêter sur les causes environnementales (et l'ampleur des projets existant n'égale certainement pas celle des programmes consacrés aux causes génétiques ; Weintraub, 2011) ni ceux s'intéressant aux thérapies potentielles (Murphy et Spooren, 2012) qui pourront, au mieux, tenter d'atténuer les difficultés vécues par les malades et ceux qui prennent soin d'eux – mais qui ne répareront jamais les torts occasionnés.

Ce qu'il faut retenir

• Le point le plus important est que la génétique, les modifications diagnostiques et les pratiques de dépistage ne permettent pas d'expliquer la montée en flèche de l'incidence des troubles du développement – qu'il s'agisse de la HC, des déficiences intellectuelles, des TSA ou du TDA/H.

• Le besoin le plus urgent demeure l'identification (et l'encadrement légal) des principaux facteurs environnementaux impliqués dans l'augmentation, d'une part, des TSA et du TDA/H, et, d'autre part, de la HC.

• Il faut procéder à des études longitudinales de la charge maternelle en polluants ainsi que de l'incidence des TSA, du TDA/H et de la HC chez les enfants. L'incidence de la HC pathologique est en augmentation ; nous avons donc besoin d'enquêtes plus approfondies sur le dysfonctionnement (léger ou transitoire) de la thyroïde pendant les premières étapes du développement afin de déterminer si de tels cas pourraient contribuer à l'augmentation des TSA et du TDA/H. Ces études devraient inclure des données sur la charge chimique maternelle.

• Compte tenu de l'importance qui est aujourd'hui donnée à l'expression des gènes et aux effets transgénérationnels, il est important d'affecter des fonds à la recherche sur les interactions gènes-environnement, afin de mieux comprendre leurs liens avec chaque trouble, ainsi que la possibilité de transmission héréditaire.

• Le vieil adage « mieux vaut prévenir que guérir » s'avère plus pertinent que jamais, car il n'existe aucun traitement. Il serait toutefois important de s'intéresser aux mesures thérapeutiques (limitées, mais potentiellement palliatives) consistant à inverser une partie des marqueurs épigénétiques affectant le comportement, la mémoire et les facultés intellectuelles.

• L'effet protecteur observé chez les filles ou la plus grande vulnérabilité des garçons doivent être mieux compris du point de vue génétique et environnemental.

CHAPITRE 8

Ce que les individus, les associations et les gouvernements doivent faire

En finir avec le scénario du Joueur de flûte de Hamelin

On se souvient de la fin du conte du *Joueur de flûte de Hamelin* : la ville perd ses enfants, qui sont entraînés hors de ses murs par un musicien aux habits multicolores, un charmeur de rats. Mais on a tendance à oublier la raison qui l'a poussé à agir ainsi : le conseil municipal voulait, en refusant de le payer, faire des économies. Au final, les enfants de Hamelin sont sacrifiés sur l'autel du gain financier. Troublante métaphore. Dans ce dernier chapitre, nous allons défendre l'idée selon laquelle il est possible d'agir au quotidien, que ce soit au sein d'associations ou en tant qu'individus, de manière significative et utile. La situation actuelle, décourageante, pourrait donner le sentiment d'avoir dépassé un point de non-retour. Pour autant, il est urgent de mettre en place des actions collectives pour contrer l'inertie des élus et des législateurs – et la collusion des groupes de pression des industriels. En outre, les actions et les choix de mode de vie individuels peuvent – dans une certaine mesure – limiter l'exposition à certaines catégories chimiques. À l'évidence, il est important de sensibiliser les femmes enceintes et allaitantes aux risques encourus de manière à ce qu'elles puissent prendre des précautions ; il est important aussi de former les médecins pour qu'ils puissent les aider en ce sens. Le fait de s'assurer qu'aucune femme ne commence sa grossesse en souffrant d'une carence en

iode (même légère) constitue une première mesure peu onéreuse, les avantages étant immensément supérieurs aux coûts. D'autres choix de mode de vie – modifier son alimentation, éviter l'alcool pendant la grossesse, réduire l'utilisation de certains produits de consommation – peuvent renforcer notre protection contre l'exposition à (et l'action de) certains polluants. Comme souvent, la législation peut s'avérer plus efficace que l'action individuelle. Mais compte tenu de l'urgence, il est important d'agir sur les deux fronts. Les efforts visant à modifier la loi sont plus efficaces lorsqu'ils résultent d'une action collective. Nous fournissons des exemples d'associations qui sensibilisent la population aux risques associés à la pollution chimique en général, et à des catégories chimiques en particulier, tels que les pesticides ou les retardateurs de flamme.

Le contexte

Dans le débat opposant le principe de précaution au fait d'attendre d'avoir les preuves des dégâts provoqués pour agir, de nombreux arguments ont été avancés en faveur de l'inaction. Outre l'argumentaire habituel – les industries concernées créent des emplois ; sans l'industrie chimique, notre monde retournerait à l'âge de pierre –, de nombreuses autorités et personnes doutent de la gravité de la situation : après tout, notre durée de vie n'a jamais été aussi longue. Elle augmente dans un grand nombre de pays (mais pas tous), apparemment en dépit de l'augmentation de la pollution. Dans ce contexte, certains pensent que la capacité d'adaptation des mécanismes physiologiques de l'espèce humaine (et de la biodiversité en général) permet d'affronter la charge chimique accrue. Certains affirment que l'axe des hormones thyroïdiennes (HT) a évolué pour compenser les modifications de l'utilisation et de la dégradation des hormones, et que les multiples mécanismes de rhéostat, ou le yin et le yang de l'activation de l'axe et du rétrocontrôle, l'emportent sur les perturbations transitoires.

Ces deux arguments – la longévité accrue et la capacité d'adaptation des mécanismes physiologiques – ne sont pas recevables dans le contexte de la perturbation endocrinienne. L'accroissement actuel de la durée de vie est basé – par définition – sur des données obtenues à partir de populations nées dans les années 1920 et au début des années 1930. Ces cohortes de naissances comptent parmi les premières à avoir bénéficié de l'amélioration des soins périnatals, de la réduction de la mortalité infantile précoce, de

meilleures mesures d'hygiène, de meilleurs vaccins et de meilleurs antibiotiques. Ces facteurs ont réduit l'incidence des maladies infectieuses et la mortalité infantile qui lui était associée. Mais ces cohortes sont également nées juste avant l'arrivée de nouveaux produits chimiques, qui ont déferlé sur le monde par vagues successives : plastiques, DDT, essence au plomb, et une grande partie des substances mentionnées au chapitre 5. Les seniors en bonne santé que l'on voit aujourd'hui jouer au golf et danser en profitant de leur bonne santé n'ont jamais connu l'exposition *in utero* à laquelle ont été soumises les générations suivantes. En outre, de récentes données américaines font aujourd'hui état d'une baisse de la longévité ; on remarque notamment une diminution (frappante) de quatre années d'espérance de vie chez les femmes blanches peu instruites[1]. Au vu de ces informations, il est intéressant de souligner qu'il existe une corrélation globale entre la longévité et l'intelligence (Deary, 2008). Étant donné les hypothèses défendues par le présent ouvrage, on est en droit de se demander si les causes sous-jacentes de cette baisse de la longévité pourraient être liées à l'augmentation des problèmes comportementaux et neurodéveloppementaux, qui commencent à apparaître au milieu des années 1970. Les enfants souffrant de tels problèmes sont, en toute logique, plus susceptibles que les autres d'être en échec scolaire.

Dans certains pays, comme la Russie, les baisses de la longévité sont établies depuis de nombreuses années[2]. Précisons par ailleurs que dans tous les pays développés, l'écart se creuse entre la durée de la vie et la durée de la vie en bonne santé – ce qui signifie que nous passons plus de temps en mauvaise santé. Cet écart grandissant signifie que les maladies non infectieuses (non transmissibles) telles que les affections neurodégénératives, les cancers, les maladies cardio-vasculaires et les pathologies métaboliques ne cessent de saper la durée de vie en bonne santé, tandis que le temps de prise en charge des malades augmente du fait de la longévité accrue. En d'autres termes, bon nombre des personnes qui vivent plus longtemps souffrent de maladies non transmissibles (et nombre de ces dernières ont été associées à des facteurs environnementaux). On peut ajouter à ces statistiques l'incidence accrue des cancers chez les enfants et les jeunes adultes (Aben *et al.*, 2012).

Quant à l'argument selon lequel notre physiologie serait conçue pour s'ajuster constamment aux conditions environnementales et aux

1. http://www.cdc.gov/nchs/.
2. En 2013, de nombreux médias rapportent une baisse de 5,5 ans d'espérance de vie observée dans certaines régions chinoises – baisse directement liée à la pollution de l'air.

modifications de la disponibilité des HT, on peut lui opposer quatre contre-arguments. Commençons par préciser que pendant les étapes clés du développement, une légère modification de la disponibilité des HT peut avoir des effets majeurs et irréversibles, notamment sur le développement cérébral, avant que les mécanismes de compensation régulatrice ne puissent entrer en jeu. Deuxième point : même si les mécanismes régulateurs apparaissent, ils peuvent être moins aptes à réagir pendant le développement. Ensuite, étant donné l'exposition constante (à de multiples produits chimiques) à laquelle il est soumis, il est possible qu'un système, même mature, soit surchargé. Enfin, de plus en plus d'éléments – et notamment des études épidémiologiques chez l'humain – montrent que les ajustements compensatoires réalisés pendant le développement induisent le plus souvent des effets néfastes à long terme. On peut citer l'exemple de l'incidence accrue des troubles du métabolisme chez l'adulte observé chez les personnes ayant présenté un faible poids à la naissance et qui « rattrapent » trop vite leur retard en termes de courbe de croissance ; ou les données recueillies auprès de populations britanniques et néerlandaises, qui montrent que les fœtus exposés à des ressources nutritionnelles limitées pendant ou après la Seconde Guerre mondiale présentaient un risque cardio-vasculaire et un risque de diabète accrus à la cinquantaine. Soulignons en outre que bien des personnes sont tentées de hausser les épaules et d'affirmer que nous avons atteint le point de non-retour, et qu'il n'y a plus rien à tenter – sinon faire contre mauvaise fortune bon cœur. Nous défendons ici la position inverse : chacun d'entre nous peut avoir un véritable impact sur sa propre vie et sur celle de ses enfants de manière immédiate, ou à plus long terme *via* une action collective.

Des choix individuels

Les niveaux de contaminants retrouvés dans la faune de l'Arctique et de l'Antarctique pourraient amener certains à penser que toute tentative de réduire l'exposition individuelle est perdue d'avance. Les faits montrent toutefois qu'une telle démarche en vaut la peine : de légères modifications du comportement peuvent avoir des effets significatifs sur certaines formes de charge chimique. On pense notamment – comme nous l'expliquerons plus loin dans le présent chapitre – au fait de préférer les aliments issus de l'agriculture biologique à leurs variantes classiques, ou de faire attention

à la façon dont les aliments et les boissons sont emballés et préparés. La première version de ce chapitre était divisée en sections correspondant à des conseils adressés – d'une part – au grand public et – d'autre part – aux femmes ayant un désir de grossesse, aux femmes enceintes ou allaitantes. Cette idée provenait du fait que la vie fœtale et postnatale, tout particulièrement pendant les trois premiers mois de grossesse, semble être la période la plus critique en termes d'exposition précoce et d'effets à long terme sur le comportement et le neurodéveloppement. Mais les recommandations faites aux femmes enceintes ont des bases scientifiques. Ainsi, si d'autres personnes les suivent et les mettent en pratique, elles adopteront des habitudes qui s'avéreront meilleures pour leur santé.

De nombreux styles de vie peuvent affecter les taux d'exposition de chacun. Les recommandations que fait le Royal College of Obstetricians and Gynecologists[1] (RCOG) aux femmes enceintes et allaitantes constituent un bon point de départ pour cette discussion. Ce rapport souligne l'importance de bien choisir ses aliments, ses produits de soin et d'entretien, et ses médicaments sans ordonnance (phytothérapie comprise). Comme le dit le titre de son rapport de 2013, nombre des associations entre les produits chimiques et les effets affectant la santé infantile n'ont pas encore été prouvées, mais demeurent potentiellement dangereuses. De ce fait, l'application du principe de précaution n'est pas une mesure alarmiste, comme le prétendent certains, mais revient simplement à appliquer la règle que souhaiteraient respecter la plupart des mères ; une règle qui consiste à faire de son mieux pour permettre à son enfant d'entrer dans la vie de la meilleure manière possible. De nombreux auteurs ont établi des parallèles entre les actions ou les choix personnels pouvant conduire à une réduction de l'exposition aux produits chimiques et les premières recommandations essentielles qui ont peu à peu conduit à une action législative : ne pas conduire sans mettre sa ceinture et ne pas fumer.

De manière à simplifier la présentation du chapitre, nous avons réparti les actions individuelles dans deux catégories : d'une part, le choix des aliments et de l'eau en fonction de leur source et de leur emballage ; d'autre part, le choix des équipements (mobilier, produits ménagers, électroménager). Étant donné son importance, et l'inquiétude que ressentent beaucoup de femmes en apprenant les niveaux de pollution chimique auxquels elles sont exposées, les arguments en faveur de l'allaitement au sein sont présentés séparément.

1. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/5.6.13ChemicalExposures.pdf/.

L'alimentation : pourquoi les produits biologiques permettent de réduire l'exposition aux pesticides

La recherche a prouvé que la consommation des produits issus de l'agriculture biologique (notamment les fruits, les légumes et les céréales) plutôt que de ceux cultivés de manière classique permettait de réduire de manière significative l'exposition aux pesticides. Curl *et al.* (2003) comptent parmi les premiers à avoir comparé les métabolites de pesticides présents dans l'urine d'enfants consommateurs de produits biologiques à ceux présents dans l'urine d'enfants consommateurs d'aliments classiques. Les auteurs ont mis en évidence des métabolites diméthylés de pesticides organophosphates (OP) quatre fois moins importants chez les premiers. Ils en concluent que l'exposition infantile aux OP serait moins importante si les parents adoptaient une alimentation à base de produits biologiques. Cet article, publié dans une revue réputée, a été salué – mais il a aussi été la cible de critiques (Charnley, 2003 ; Krieger *et al.*, 2003). L'argument principal avancé par ses détracteurs était que l'utilisation de pesticides réduit les réactions au stress des plantes, et qu'elle réduit donc les niveaux de toxines que les plantes pourraient produire en guise de mécanismes de défense contre les attaques d'insectes ou les maladies. Curl et ses collègues ont répondu en soulignant le fait que leur détracteur a avancé un concept des plus simplistes, selon lequel l'agriculture biologique se réduirait à des « méthodes conventionnelles sans pesticides » – une description qu'ils jugent à la fois réductrice et erronée. Ils soulignent que les méthodes biologiques se caractérisent par l'utilisation d'une gamme de techniques très éloignées des pratiques industrielles, et que ces pratiques n'augmentent pas nécessairement le stress des plantes.

Un article (entre autres publications) issu d'une série tirée d'un ensemble d'expériences bien conçu offre une bonne illustration de la réduction de l'exposition aux pesticides *via* l'utilisation d'aliments biologiques. Lu et ses collègues (2006) ont recruté 23 écoliers (garçons et filles) âgés de 3 à 11 ans dans la région de Washington pendant l'été 2003. Aucune des familles participantes n'utilisait de pesticides chez elles – une autre source majeure de contamination potentielle. Là encore, le dispositif expérimental était une étude longitudinale impliquant la collecte d'échantillons des urines matin et soir en suivant un emploi du temps précis : une période d'alimentation contrôle de trois jours ; une période de cinq jours pendant laquelle les enfants consommaient

des fruits, des légumes et des céréales biologiques ; puis une nouvelle période d'alimentation contrôle de six jours. La viande et les produits laitiers n'ont pas été modifiés pendant l'expérience, car ces aliments contiennent une plus faible quantité des pesticides étudiés. Deux classes principales de pesticides organophosphates, le chlorpyriphos et le malathion, ont été étudiés *via* le dosage de leurs métabolites dans les urines. Rappelons deux éléments établis par la recherche, et évoqués dans le chapitre 5 : non seulement le chlorpyriphos est capable de moduler la signalisation des HT chez l'humain et dans les modèles animaux (De Angelis *et al.*, 2009), mais l'exposition prénatale au chlorpyriphos est associée à une réduction du QI et de la mémoire de travail (Rauh *et al.*, 2011). Selon certaines études, le malathion pourrait perturber les HT d'une manière similaire ; ces effets ont été observés chez des modèles animaux, parmi lesquels des poissons, des amphibiens, des oiseaux et des rongeurs. Revenons aux données de Lu et de ses collègues. Lorsque les enfants consommaient des aliments biologiques, les niveaux de pesticides chutaient immédiatement et de manière significative ; ils demeuraient faibles pendant les cinq jours de consommation de produits biologiques, et augmentaient de nouveau dès que les enfants avaient accès à des fruits, à des légumes et à des céréales classiques. Lorsqu'ils étaient nourris avec l'alimentation contrôle (classique), leurs niveaux de métabolites du malathion étaient compris entre 3 ou 4 µg par litre d'urine, avec un maximum de 263 µg/l ; mais lorsque leur alimentation était d'origine biologique, les taux moyens étaient compris entre 0,3 µg/l (presque indétectable) et un niveau maximal de 7,4 µg/l seulement. De la même manière, les chercheurs ont constaté que les taux de métabolites de chlorpyriphos avaient été divisés par cinq pendant le régime biologique. Cette étude – comme celle, plus ancienne, de Curl *et al.* (2003) – a été critiquée par des commentateurs (Krieger, Keenan, Li et Vega, 2006). Cette fois-ci, on leur a toutefois principalement reproché une présentation par trop théâtrale des résultats et l'absence d'association entre le risque de maladie et l'exposition. Ces deux arguments ont été contrés par les auteurs de l'article original, qui ont notamment fourni des données sur des cas d'empoisonnement aigu aux pesticides (et, à plus long terme, d'effets non aigus dus à une exposition aux pesticides) présentant des liens avec des troubles neurocomportementaux et avec l'incidence de cancers. Lu, Toepel et leurs collaborateurs ont utilisé cette structure d'étude longitudinale : plusieurs jours de contrôle avec des produits classiques, avant d'alterner avec une alimentation

biologique pour évaluer l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes (2006). Les pyréthrinoïdes étant utilisés dans les maisons pour contrôler les populations d'insectes, les chercheurs ont constaté que la principale voie d'exposition était l'utilisation domestique. Toutefois, s'ils étaient moins marqués que ceux des pesticides OP, la configuration des effets alimentaires était semblable à celle des effets observés dans l'étude sur les OP.

Dans le débat sur la nécessité d'avoir recours aux pesticides, on entend souvent que l'augmentation de leur usage est nécessaire, car elle permet d'accroître les récoltes et de nourrir une population mondiale en expansion. Toutefois, comme nous l'expliquons dans le chapitre 5, de nombreuses études ont montré que la réduction de l'utilisation des pesticides n'est pas nécessairement associée à une production réduite (Normile, 2013 ; Pimentel, 2012 ; Pretty *et al.*, 2006), pas plus qu'à une baisse de la quantité ou de la valeur nutritionnelle. Un argument vient par ailleurs complexifier le débat, selon lequel l'introduction de plantes génétiquement modifiées (OGM) résistantes aux insectes pourrait limiter l'utilisation de pesticides. De multiples conséquences sociales et environnementales potentielles doivent être prises en compte dans cette discussion. Des groupes de consommateurs et de chercheurs estiment que les OGM pourraient représenter un risque pour la santé et la biodiversité (voir Lemaux, 2008, pour analyse). En Europe, l'inquiétude quant aux risques sanitaires et environnementaux représentés par la consommation d'OGM a conduit de nombreux pays à interdire la production et l'importation de récoltes issues de plantes génétiquement modifiées. Dans d'autres pays, des problèmes de santé spécifiques – tels que le manque de vitamines A et la cécité qui lui est associée – semble constituer des arguments *raisonnables* en faveur de l'introduction de riz OGM porteur d'un gène de jonquille pour la synthèse d'un précurseur de vitamine A ; il semblerait toutefois préférable de privilégier les ressources naturelles de vitamine A. Ce riz est efficace (Tang *et al.*, 2012), mais la politique locale et des préoccupations de politique générale plus larges retardent son introduction (Hvistendahl et Enserink, 2012 ; Potrykus, 2010).

Il semble donc sensé, dans la mesure du possible, de conseiller aux femmes enceintes de remplacer les produits classiques par des aliments issus de l'agriculture biologique. Il serait possible de mentionner d'innombrables données similaires sur l'exposition en fonction des sources (classiques ou biologiques) ; toutefois, les données d'association des effets de l'exposition sur le neurodéveloppement (particulièrement chez

les enfants d'ouvriers agricoles ou de femmes vivant près de zones de culture) plaident fortement en faveur de l'application du principe de précaution, ainsi que pour la réduction de l'exposition aux pesticides des femmes enceintes et allaitantes. L'histoire de la médecine recèle de multiples exemples semblables, notamment au sujet de maladies infectieuses telles que le choléra et la fièvre puerpérale : une modification des comportements a permis de stopper la propagation de la maladie sans comprendre ses mécanismes de transmission sous-jacents[1]. Une publication de Roberts et de ses collègues a mis au jour d'importantes données d'association entre l'exposition aux pesticides dans les zones proches des sites agricoles et l'incidence des TSA (Roberts *et al.*, 2007). Ces auteurs montrent que le risque le plus important est encouru pendant les deux premiers mois de la grossesse. Cette observation souligne la grande vulnérabilité qui caractérise les premiers stades du cerveau en développement *in utero*. Malheureusement, les tests permettant de mesurer la neurotoxicité des pesticides sont aujourd'hui généralement réalisés sur des animaux adultes, et s'intéressent rarement aux étapes de plus grande vulnérabilité que représentent les stades embryonnaires (Lanphear, Vorhees et Bellinger, 2005).

Pour les femmes enceintes et allaitantes, le choix des aliments ne doit surtout pas être réduit à la dichotomie opposant les produits biologiques et classiques. Nombre d'autres facteurs peuvent entrer en ligne de compte. On pense notamment à l'analyse coût-bénéfice des quantités et des sources des poissons et des fruits de mer consommés, ou à la possibilité de choisir des produits laitiers (fromages, par exemple) présentant une teneur en graisse aussi faible que possible. De nombreux sites internet (tels que celui de la British Heart Patients Association ou de l'Alliance du cœur, entre autres) fournissent des conseils adaptés sur ce type de sujets[2].

Une remarque sur la question de la consommation de poissons et de fruits de mer. Il est important de noter que de telles catégories

1. On cite souvent l'exemple du médecin britannique John Snow (1813-1858), qui a prédit qu'une pompe à eau était la source d'une épidémie de choléra. On ignorait alors que le choléra était transmis par l'eau, et la théorie microbienne n'avait pas encore vu le jour ; Snow a donc décidé de retirer la poignée de la pompe, et l'épidémie a immédiatement cessé. On pense également à l'exemple, peut-être plus tragique, d'Ignace Semmelweis (1818-1865) et à son analyse des causes de la fièvre puerpérale. En dépit de ses ingénieuses démonstrations et de ses statistiques (établies sans comprendre les mécanismes sous-jacents), il n'a jamais pu convaincre ses collègues qu'il était nécessaire de se laver les mains entre les autopsies de cadavres en putréfaction et les soins prodigués aux femmes en train d'accoucher.
2. https://www.bhf.org.uk/heart-health/preventing-heart-disease/healthy-eating/fats-explained ; http://www.alliancecoeur.fr/ ; http://www.fondacoeur.com/prenez-soin-coeur/nos-conseils-prevention/.

alimentaires (notamment les poissons marins et les crustacés) demeurent des sources majeures d'iode et de sélénium. Les effets positifs de ces éléments – et d'autres facteurs nutritionnels, tels que la forte teneur en protéines et les acides gras poly-insaturés à longue chaîne (oméga 3) – entrent tous en ligne de compte. Les éléments de risque comprennent la contamination au mercure, au TBT et aux dioxines/PCB – chacun de ces derniers augmentant généralement avec la consommation d'espèces de poissons occupant le haut de la chaîne alimentaire. Dans le cas des dioxines et des PCB, plus la teneur en lipides du poisson est importante, plus le niveau de contamination est élevé (Szlinder-Richert, Barska, Mazerski et Usydus, 2009) ; le hareng, le maquereau, la truite et le saumon comptent parmi ces « poissons gras ». La recherche a toutefois prouvé que les avantages de la consommation de poisson surpassaient les risques. À ce sujet, on pense notamment à une étude particulièrement intéressante de Philippe Grandjean (Choi *et al.*, 2008), qui a étudié des habitants des îles Féroé et qui a examiné les associations entre le développement futur et la consommation de produits de la pêche, dont le poisson et la viande de baleines-pilotes (cette dernière étant connue pour sa forte teneur potentielle en mercure). Les auteurs s'intéressaient aux possibles effets protecteurs du sélénium contre le mercure (voir chapitre 2) présent dans l'alimentation. Ils ont basé leurs calculs sur les niveaux de ces éléments mesurés dans le sang des cordons et sur le statut neurodéveloppemental d'enfants âgés de 7 ans. Ils en ont conclu (Choi *et al.*, 2008) que la consommation de poisson peut être associée à des effets bénéfiques sur le futur neurodéveloppement de l'enfant, et qu'elle devrait donc être intégrée à l'alimentation des femmes enceintes, mais qu'il est préférable d'éviter les sources de poissons et mammifères marins présentant une forte contamination au mercure, tels que la viande de baleine. Un consortium européen étudiant les besoins alimentaires en graisses pendant la grossesse et l'allaitement (Koletzko, Cetin et Brenna, 2007) est parvenu à la même conclusion : la consommation de poissons gras est bénéfique. Ces auteurs ont également souligné l'une des exceptions à l'argument « coût-bénéfice », et ont insisté sur la nécessité d'éviter le hareng de la Baltique ou le saumon sauvage de cette région pendant la grossesse et l'allaitement (Koletzko *et al.*, 2007). En dépit des réductions de la pollution de l'environnement de la Baltique, ces poissons présentent encore d'importants niveaux de PCB, ce qui a conduit à une recommandation générale : les femmes enceintes de Scandinavie (et d'ailleurs) doivent éviter cette source d'alimentation. C'est sans doute

en raison de ces précautions que le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), en Angleterre, recommande d'éviter ou de limiter la consommation de poissons gras (le thon, notamment) à un repas par semaine. Rappelons enfin qu'on peut réduire de manière significative la présence des principaux contaminants dans les poissons gras en enlevant la peau (Zhang, Gandhi, Bhavsar et Ho, 2013).

L'eau potable : en bouteille ou au robinet, filtrée ou non filtrée

La question de l'eau génère des problèmes de santé publique et des répercussions économiques de grande envergure, qui peuvent semer l'inquiétude au sein des populations, provoquant même parfois des conflits internationaux. Ces débats sont complexes, et outrepassent largement le propos du présent chapitre. Afin de ne pas dévier de notre sujet – ce qu'un individu peut mettre en œuvre pour limiter son exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) –, nous allons passer en revue les arguments pour et contre l'eau en bouteille et l'eau du robinet. Aucune des deux sources ne donne pleinement satisfaction. L'action la plus efficace dépend probablement des caractéristiques de votre foyer – notamment des tuyaux qui acheminent l'eau jusqu'aux robinets et de votre approvisionnement en eau potable. Vous devriez avoir accès à des informations sur la qualité de votre approvisionnement en eau ; si cette dernière laisse à désirer, l'initiative la plus efficace serait de contacter les associations spécialistes de cette question ou votre fournisseur aux niveaux local et national.

Les informations permettant de savoir s'il est préférable de consommer de l'eau en bouteille ou l'eau du robinet (ou de savoir si les systèmes de filtration domestiques peuvent réduire les contaminants) sont complexes. Dans le monde développé, la plupart des familles se douchent, arrosent le jardin, lavent leur linge (et même leurs voitures) avec leur eau de consommation. Le gâchis occasionné est de plus en plus manifeste ; si les normes de potabilité sont maintenues, il sera nécessaire de mettre en place une utilisation plus raisonnable de l'approvisionnement en eau. Certains ont suggéré une autre solution, qui associerait des avantages sanitaires et économiques : livrer 2 litres d'eau purifiée en bouteille par personne à chaque foyer, à la manière des livreurs de lait du Royaume-Uni après la Seconde Guerre mondiale, qui déposaient de bon matin des bouteilles

devant chaque porte (et reprenaient les vides). En attendant, les personnes disposant d'une habitation indépendante peuvent récolter l'eau de pluie qui s'écoule de leur toit pour arroser leur jardin, faire fonctionner leur machine à laver et leur chasse d'eau, réduisant ainsi le gaspillage d'eau potable. Les personnes vivant en appartement devraient s'intéresser de plus près aux caractéristiques comparées de l'eau du robinet et de l'eau en bouteille.

Il existe plusieurs méthodes permettant de purifier les eaux usées et de désinfecter l'eau du robinet : filtration sur sable, ultrafiltration (UF), charbon actif en poudre (CAP), chloration, résines échangeuses d'ions, utilisation du rayonnement ultraviolet (UV), ozonisation… Les ménages peuvent avoir recours à certaines de ces méthodes en les adaptant à leurs besoins : on pense notamment à la filtration par osmose inverse et à la filtration par carbone (charbon) actif. Dans la plupart des pays développés, l'approvisionnement domestique en eau est fortement réglementé, et l'eau du robinet est souvent à la fois plus saine et plus écologique que l'eau en bouteille, du moins pour ce qui est des principaux groupes de PE : le bisphénol A et les phtalates (Amiridou et Voutsa, 2011). Outre le coût des transports et l'empreinte écologique, les inconvénients de l'eau en bouteille varient en fonction de la source et du récipient. Les bouteilles en plastique sont plus légères, et leur transport est donc moins onéreux, mais elles présentent une plus forte teneur en plastifiants, notamment en BPA (dans les bouteilles en polycarbonate). De fait, le BPA et les phtalates présents dans les bouteilles en plastique ne sont pas la principale source d'exposition à ces substances (les phtalates ne sont pas ajoutés au plastique des bouteilles, mais ils peuvent y pénétrer pendant le processus de fabrication ; Al-Saleh, Shinwari et Alsabbaheen, 2011). Néanmoins, l'eau des bouteilles en plastique contient plus de substances chimiques présentant une activité œstrogénique que l'eau des bouteilles en verre (Wagner et Oehlmann, 2011) ou que l'eau du robinet.

On retrouve deux autres produits chimiques à des niveaux nettement différents dans l'eau en bouteille et dans l'eau du robinet en fonction des lieux de mesure. Il s'agit de deux produits présentant d'importantes actions antithyroïdiennes : le perchlorate et les nitrates (ces derniers étant largement dérivés des pratiques de l'agriculture intensive). Intéressons-nous tout d'abord au perchlorate. En matière d'approvisionnement en eau potable, différents pays (et différents États américains) imposent (ou se contentent de recommander) différents seuils limites

de perchlorate. Le perchlorate présent dans l'eau potable peut provenir de deux sources : les eaux souterraines elles-mêmes ou les méthodes de désinfection au chlore, notamment l'ajout d'hypochlorite. Aux États-Unis, la limite recommandée – établie par l'Agence de protection de l'environnement (EPA) – est de 15 µg/l. On constate pourtant que le seuil limite du Massachusetts est bien inférieur. Au début des années 2000, on avait retrouvé d'importants niveaux de perchlorate dans l'approvisionnement en eau d'une zone résidentielle de cet État, et il n'existait alors (2001-2002) aucune réglementation étatique ou fédérale. Les autorités ont donc décidé de créer un comité consultatif indépendant. Les experts ont choisi de fonder leur décision sur la force probante des données, sur l'étude des étapes sensibles de la vie et sur le risque de carence en iode ; ils ont donc fixé la limite à 2 µg/l (Zewdie, Smith, Hutcheson et West, 2010). L'EPA s'emploie aujourd'hui à mesurer et à éliminer le perchlorate présent dans l'eau potable. L'Agence devrait par ailleurs publier un rapport sur les risques et les avantages de l'introduction d'une réglementation encadrant les niveaux de perchlorate dans l'eau de consommation. À ce jour, aucun seuil limite de concentration n'est recommandé dans la directive-cadre de l'Union européenne sur l'eau potable.

La concentration des nitrates varie de manière significative en fonction de l'intensité des pratiques agricoles. En France, une étude du World Wildlife Fund (WWF) publiée en 2011 rapporte que la moitié (environ) des sources d'eau du robinet pouvait contenir plus de 20 mg/l de nitrates ; certaines dépassaient même la limite autorisée de 50 mg/l. Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 5, le nitrate et le perchlorate inhibent la prise de l'iodure par la thyroïde. Le nitrate est certes plus de cent fois moins actif que le perchlorate lorsqu'il s'agit de perturber le transport de l'iodure par la thyroïde – mais ses concentrations sont mille fois supérieures à celle du perchlorate dans l'eau potable (on le retrouve dans la fourchette des milligrammes par litre, tandis que les taux de perchlorate appartiennent à celle des microgrammes par litre). De ce fait, ces deux produits exercent un important effet inhibiteur sur la thyroïde, ce qui souligne, là encore, l'importance des compléments d'iode, notamment pendant la grossesse (voir encadré 8.1).

Encadré 8.1.
Éviter des effets néfastes et irréversibles sur le développement du cerveau : l'apport complémentaire en iode pendant la grossesse

Le rapport du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) se concentre sur les pratiques permettant d'éviter toute exposition inutile ; il ne mentionne donc pas les bienfaits de l'apport complémentaire en iode (et en sélénium) chez les femmes enceintes. Comme nous l'évoquions plus haut, il est aujourd'hui important de sensibiliser les professionnels de la médecine aux risques encourus par les femmes souffrant d'une carence en iode (même légère) au début de la grossesse. Dans la première moitié de l'année 2013, pas moins de dix-sept publications ont, encore une fois, démontré (Hynes, Otahal, Hay et Burgess, 2013) ou évoqué les risques que représente la carence maternelle en iode pour le neurodéveloppement futur de l'enfant. L'une de ces publications était sagement intitulée « Apport suffisant en iode pendant la grossesse : indispensable, tout simplement » (Leung, Pearce et Braverman, 2013) ; une autre avait pour titre « Iode et grossesse : un appel à l'action » (Stagnaro-Green et Pearce, 2013). Une grande partie du débat porte sur les différences régionales ; certains auteurs affirment que dans de nombreuses régions, l'apport en iode est suffisant (et l'apport complémentaire est donc inutile). Toutefois, de nombreuses autorités sanitaires estiment que la prévention est d'une importance cruciale, et recommandent l'apport complémentaire en iode pendant la grossesse.

Certaines vitamines et préparations minérales pour femmes enceintes contiennent à la fois de l'iode et du sélénium. L'iode peut également être administré sous la forme d'une injection trimestrielle – mais dans ce cas, il est préférable de commencer le traitement avant même la conception.

Les femmes enceintes doivent disposer d'assez d'iode pour éviter l'hypothyroïdie, même modérée ou transitoire, tout au long de la grossesse – mais tout particulièrement durant les premiers mois, avant la formation de la thyroïde fœtale ; c'est là un point essentiel. La recherche a maintes et maintes fois prouvé que le fœtus est particulièrement vulnérable pendant cette période, avec des associations entre la charge chimique, le neurodéveloppement et le futur comportement de l'enfant.

Malheureusement, de nombreuses stations d'épuration n'éliminent pas toutes les traces de substances organiques, telles que les pesticides, le perchlorate et le nitrate ; selon les régions et les époques de l'année, l'eau du robinet peut donc contenir des quantités significatives de ces molécules. De nombreux travaux de recherche se concentrent sur la comparaison des méthodes

d'élimination de ces composés, qui sont les micropolluants organiques que l'on retrouve le plus souvent dans l'eau potable, et qui préoccupent de plus en plus la population et ses fournisseurs en eau. L'association de la filtration et du traitement des eaux permet certes d'éliminer la plupart des contaminants, mais elle soulève deux questions qui demeurent inévitables : combien cela coûte-t-il – et qui va payer la facture[1] ? En attendant, certains propriétaires appliquent le principe de précaution, et cherchent des méthodes permettant de purifier leur approvisionnement en eau domestique.

Il existe quatre principaux types de méthodes permettant de traiter les eaux domestiques ; chacune d'entre elles a des inconvénients. La méthode la plus courante est le filtre à carbone (ou charbon), qui est souvent fixé sur un pichet ou directement sur le robinet. Ils peuvent également prendre la forme d'appareils montés « à la source » ou sous l'évier, à l'entrée du principal tuyau d'alimentation en eau de boisson. Ces filtres doivent être changés régulièrement, et génèrent donc des déchets mis en décharge. Ces déchets ne sont probablement pas aussi volumineux que les bouteilles en plastique (à quantité d'eau équivalente), mais leur recyclage est plus complexe. Les filtres à charbon filtrent principalement le chlore et certains composés chlorés, les œstrogènes, le plomb et le cuivre. Selon certaines sources, ils pourraient également filtrer quelques PCB, des pesticides et des herbicides. Ils n'éliminent pas les nitrates et le perchlorate.

Les systèmes d'osmose inverse peuvent être installés par des entreprises spécialisées. Ces systèmes automatisés purifient l'eau sous pression à l'aide d'un filtre à membrane. D'un certain point de vue, l'eau ainsi obtenue est de meilleure qualité que l'eau filtrée, car cette méthode permet d'éliminer le perchlorate et les nitrates. Elle occasionne malheureusement trop de gaspillage, en énergie comme en eau ; les quantités d'eau perdues sont cinq à dix fois plus importantes que celles perdues par le filtre à charbon. Les deux autres méthodes sont les stérilisateurs domestiques à UV et les unités de distillation, qui sont énergivores et requièrent un entretien régulier.

Au total, étant donné le faible nombre de produits chimiques éliminés et/ou le coût écologique de ces équipements domestiques, il serait plus raisonnable de boire de l'eau tirée la veille au soir, de manière à ce que le chlore puisse s'évaporer dans l'intervalle. Soulignons toutefois que les nitrates ne s'évaporent pas, même pendant l'ébullition ; de ce fait, l'ébullition concentre les nitrates au fur et à mesure de l'évaporation de l'eau.

1. On peut quand même s'inspirer de l'exemple de la Suisse, qui a instauré début 2014 une taxe par foyer de 9 francs suisses (soit un peu plus de 8 euros) pour financer le traitement des micropolluants dans les stations d'épuration.

Pour éviter leur accumulation, il est préférable de ne pas faire bouillir une seconde fois une eau déjà portée à ébullition. Quant au perchlorate, l'action préventive immédiate la plus efficace demeure un apport adéquat en iode (voir section « Action politique et législative »). L'objectif à plus long terme serait de mener des actions associatives et de lobbying pour exiger la réglementation des niveaux de perchlorate dans l'eau de boisson.

Les emballages, et les aliments frais contre les plats préparés

De nombreuses études ont montré que le fait de réduire la consommation d'aliments transformés et conditionnés peut fortement réduire les concentrations corporelles en plastifiants, de même que les aliments biologiques permettent de réduire celles en pesticides. De nombreuses personnes diront que le prix des produits biologiques est prohibitif – mais les économies réalisées en cuisinant plutôt qu'en achetant des plats préparés préemballés micro-ondables peuvent être considérables. On peut ajouter à cet avantage pécuniaire la réduction d'emballages en plastique, en métal et en papier associés aux aliments transformés. Cela ne veut pas dire qu'aucun emballage n'est nécessaire. La plupart des aliments doivent être protégés pendant le transport et sur les étalages ; un produit endommagé peut se dégrader, ce qui conduit au gaspillage alimentaire. Il est toutefois nécessaire de rechercher un meilleur équilibre entre protection et stratégie publicitaire, dans l'intérêt des consommateurs et de l'environnement. En deux mots, les consommateurs bénéficieraient immédiatement d'une exposition plus faible aux plastifiants inutiles, et (à plus long terme) d'un environnement moins pollué.

Intéressons-nous au cas de l'exposition au BPA. Une récente étude du groupe américain NHANES a montré que les principaux facteurs de l'augmentation de l'exposition à ce produit chimique étaient les sodas et les aliments préparés en dehors du foyer, y compris les repas pris à la cantine (Lakind et Naiman, 2011). Les aliments en boîte (et notamment les poissons, le maïs et la soupe ; Cao *et al.*, 2011) sont une source majeure d'exposition alimentaire au BPA. Une catégorie de produits en boîte est tristement célèbre pour l'exposition accrue au BPA qu'elle provoque : celle des canettes de sodas (jus, colas), qui absorbent le BPA des revêtements intérieurs en plastique. Ces boissons en canettes sont l'une des principales sources alimentaires de BPA (Lakind et Naiman, 2011), mais aussi d'excès

de sucres. La consommation de sodas a souvent été accusée de contribuer à l'épidémie d'obésité et de diabète de type 2 (James et Kerr, 2005). Il est certes difficile de déterminer le lien de cause à effet et de faire la part entre les effets obésogènes des produits chimiques et ceux du sucre superflu. Toutefois, les concentrations urinaires en BPA et en phtalates ont souvent été associées à l'obésité dans des études de population et dans des modèles expérimentaux (Desvergne, Feige et Casals-Casas, 2009 ; Trasande, Attina et Blustein, 2012 ; Wang *et al.*, 2012).

Une question s'avère particulièrement énigmatique : l'origine des phtalates présents dans l'alimentation. En effet, cette catégorie de plastifiant n'entre généralement pas dans la composition des emballages alimentaires ou des bouteilles en plastique en polytéréphtalate d'éthylène (PET) ; du moins pas aux États-Unis (Enneking, 2006). Ce sont visiblement les termes chimiques qui ont créé la confusion : les phtalates plastifiants sont des orthophtalates, qui sont distincts du PET (Enneking, 2006). Cependant, les concentrations en phtalates des aliments, et notamment des aliments riches en lipides (tels que les produits laitiers), augmentent en fonction de l'emballage et de la préparation (Fierens, Van Holderbeke, Willems, De Henauw et Sioen, 2013). Le PVC était l'une des matières premières des films alimentaires transparents communément appelés « films étirables » ; toutefois, la plupart des films étirables semblent aujourd'hui être fabriqués en polyéthylène, qui ne requiert aucune adjonction de plastifiants. Soulignons néanmoins que de nombreuses publications ont évoqué – et mesuré (Goulas, Zygoura, Karatapanis, Georgantelis et Kontominas, 2007) – un autre additif d'emballage alimentaire, l'adipate de bis-(2-éthylhexyle), ou DEHA, que l'on retrouve également dans des cosmétiques et des déodorants (Zhou *et al.*, 2013). Les propriétés de perturbation endocrinienne du DEHA ont rarement fait l'objet d'études. En 2009, le gouvernement canadien a néanmoins réalisé une évaluation de ce produit chimique ; il en a conclu qu'il était dangereux pour la santé[1].

Le choix du mobilier, des produits ménagers et des équipements électroniques

La principale préoccupation relative à l'ameublement, aux matériaux d'isolation et aux équipements électroniques demeure leur teneur en retardateurs de flamme bromés et chlorés. Ce problème est particulièrement

1. http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/.

présent dans certains pays et États ayant instauré des normes d'inflammabilité très rigoureuses en matière d'ameublement (et notamment les coussins et les canapés). C'est le cas aux États-Unis en général, et dans l'État de Californie en particulier. Récemment, l'administration californienne a annoncé qu'elle comptait modifier les normes d'inflammabilité en vigueur, qui datent des années 1970. L'idée : modifier le test d'inflammabilité « par flamme nue » (face auquel il est nécessaire d'utiliser d'importantes quantités de retardateurs de flamme bromés ou chlorés pour permettre au produit de ne pas prendre feu trop facilement), qui serait remplacé par un test « par combustion lente ». Cette nouvelle décision, à laquelle s'oppose l'industrie chimique (qui parle d'un risque pour la sécurité publique), s'appuie sur le fait que la plupart des incendies domestiques sont provoqués par des objets en combustion lente, tels que les cigarettes ou les câbles électriques. Des partisans de la nouvelle réglementation ont avancé l'argument selon lequel de plus en plus d'études établissaient un lien entre, d'une part, des troubles du neurodéveloppement et du comportement, et, d'autre part, la pollution environnementale. Énième exemple d'action tardive, menée des décennies après la commercialisation de produits chimiques testés à la va-vite, qui ont ainsi eu le temps de s'accumuler dans l'environnement. Si les normes californiennes d'inflammabilité du mobilier sont plus strictes que celles de la plupart des administrations, elles sont souvent appliquées à plus grande échelle. Les produits destinés à l'exportation doivent satisfaire aux normes les plus strictes, mêmes s'ils sont importés par des pays moins rigoureux en la matière. Ce simple fait – et la persistance des produits chimiques concernés dans l'environnement – contribue à la contamination universelle par l'une des principales catégories de retardateurs de flamme bromés (RFB), les PDBE (voir chapitre 5, section « Retardateurs de flamme bromés »). De nouveaux retardateurs de flamme ont été conçus pour remplacer les RFB classiques, mais il existe peu de données sur leur toxicité ; il serait donc sage d'appliquer le principe de précaution avant d'en savoir plus. Comme nous l'expliquons dans le chapitre 5, en 2013-2014, l'EPA (*via* son *Toxic Substance Control Act*) a réalisé une analyse approfondie de 23 substances préoccupantes[1], dont pas moins de 20 retardateurs de flamme. La plupart de ces produits chimiques sont homologués, mais au moins 4 d'entre eux sont couverts par le secret industriel, ce qui entrave toute analyse indépendante.

1. http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/assessment_chemicals_list.html/.

Les normes d'inflammabilité couvrent le mobilier, mais également les sièges de voiture et les composants électriques. Une récente étude américaine portant sur un nouveau retardateur de flamme chloré a montré que les poussières des automobiles en contenaient dix fois plus que les poussières domestiques (Fang *et al*., 2013). Ce qui explique sans doute les recommandations du RCOG (voir plus haut), selon lesquelles les femmes enceintes et allaitantes devraient éviter d'acheter un nouveau véhicule, et se contenter d'en conduire un plus ancien, potentiellement débarrassé de la principale diffusion de retardateurs de flamme. Les auteurs de l'étude consacrée aux poussières automobiles et domestiques (Fang *et al*., 2013) ont également relevé le produit chimique « V6 » dans des produits pour bébé, où il représentait plus de 4 % du poids de la mousse. Dernier détail, mais pas des moindres : le tris-(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP) était un cocontaminant constant du V6, probablement introduit en tant que produit secondaire pendant la fabrication. Il existe très peu de données relatives à la toxicité du V6, et presque aucune sur ses potentielles propriétés de perturbateur endocrinien.

Il est possible d'éviter les retardateurs de flamme présents dans la literie en utilisant des matelas pure laine. La laine, au même titre que de nombreux produits naturels (le chanvre pour l'isolation, le coton pour l'habillement) est beaucoup moins inflammable que la mousse synthétique. Ce qui signifie que les matelas (et les coussins) pure laine peuvent être utilisés sans adjonction de retardateurs de flamme. Étant donné la mauvaise santé financière de l'industrie lainière du pays de Galles, et que les éleveurs de moutons gallois ne parviennent pas à gagner correctement leur vie en raison du faible prix de la laine, il est peut-être temps de promouvoir leurs produits par ce biais[1].

Au vu des pratiques actuelles, il serait quelque peu absurde de recommander à chacun de limiter son exposition aux équipements électroniques tels que les ordinateurs, les liseuses et les téléphones portables. L'atmosphère des bureaux présente les plus fortes concentrations de retardateurs de flamme dans l'air et dans les poussières, probablement en partie parce que les équipements électroniques en contiennent de grandes quantités. C'est donc pourquoi – outre les économies d'énergie ainsi réalisées –, il est important d'éteindre ces équipements la nuit, notamment dans l'environnement domestique (et tout particulièrement si les appareils en question se trouvent

1. Je ne peux m'empêcher d'ajouter (en révélant par là même mes origines galloises) qu'un tel effort pourrait avoir un autre avantage potentiel : celui d'encourager l'élevage et le dressage des magnifiques chiens de berger gallois !

dans la chambre à coucher). Ces équipements contiennent des retardateurs de flamme parce qu'ils chauffent lorsqu'on les utilise ; or cette chaleur favorise la libération de composants volatils.

La réduction de l'utilisation de pesticides domestiques

L'utilisation domestique des pesticides permet de réduire les parasites des animaux familiers ou d'éliminer des nuisibles, par exemple dans les immeubles anciens mal entretenus et dans les zones résidentielles à forte densité (Lu *et al.*, 2013). Certaines des études sur les niveaux d'exposition ayant comparé les aliments biologiques et classiques se sont également intéressées aux concentrations en pesticides des urines infantiles en fonction de l'utilisation de pesticides domestiques (Lu, Barr, Pearson, Walker et Bravo, 2009). Beaucoup d'autres travaux se sont intéressés à cette voie d'exposition (Quiros-Alcala *et al.*, 2011) en tant qu'élément de l'exposition environnementale provenant de multiples sources. Comme on pouvait s'y attendre, les niveaux urinaires montrent que l'utilisation à long terme et/ou aiguë augmente l'exposition – un constat qui a conduit plusieurs auteurs à affirmer que de meilleures stratégies de gestion sont aujourd'hui nécessaires pour réduire l'utilisation de pesticides potentiellement néfastes dans l'espace domestique. Ainsi, des études réalisées à New York ont mis en évidence des liens inverses entre les concentrations en chlorpyriphos du sang maternel (dues à l'utilisation domestique de pesticides) et le poids de l'enfant à la naissance (Whyatt *et al.*, 2004). Or, comme nous l'avons souligné plus haut, le faible poids à la naissance est un facteur de risque pour de nombreux troubles du neurodéveloppement. Ainsi, même si les choix personnels peuvent permettre de limiter l'utilisation de ces pesticides (et donc l'exposition des femmes enceintes et des enfants) dans le contexte individuel, une action législative est requise pour protéger les zones résidentielles à forte densité contre toute exposition inutile.

Il existe d'autres sources domestiques de pesticides, qui peuvent être évitées : papiers tue-mouches, poudres antipuces, shampooings pour chiens et chats, produits de jardinage (insecticides et fongicides tels que les antipucerons ou les sprays antimoisissures).

Pourquoi l'allaitement au sein est préférable au lait maternisé

En évoquant les effets des produits chimiques sur la fonction thyroïdienne et sur le neurodéveloppement, nous avons plusieurs fois souligné le concept d'étapes développementales sensibles. L'une de ces étapes correspond aux premiers stades de la grossesse – une période précédemment délaissée par la recherche, qui s'est longtemps concentrée sur la deuxième fenêtre de vulnérabilité (la première année de vie postnatale). Ce choix s'explique par l'importance indéniable des HT pour le cerveau en développement, et par le fait que les effets irréversibles du manque de HT après la naissance peuvent être contrecarrés s'ils sont détectés et corrigés rapidement. C'est pourquoi une grande partie des travaux consacrés aux effets de produits polluants sur le développement cérébral s'est concentrée sur la période périnatale et sur l'exposition pendant l'allaitement au sein. Ce n'est que plus récemment que des études épidémiologiques et expérimentales ont permis de comprendre que le début de la croissance fœtale était une période de grande vulnérabilité – à la déficience en HT comme à l'exposition chimique. Nous avons cité de nombreux exemples dans le chapitre 7. Pour illustrer ce point, il est possible d'évoquer deux des produits chimiques perturbateurs des HT les plus étudiés : le méthylmercure et les PCB. Selon de nombreux rapports épidémiologiques, l'association observée entre l'exposition à ces produits au début de la grossesse et plusieurs effets néfastes sur le développement neurologique est plus importante que celle observée pendant l'allaitement au sein (pour exemples, voir Bjornberg *et al.*, 2005 ou Jacobson et Jacobson, 1996).

Dans ce domaine de recherche, l'opinion dominante actuelle est que les immenses avantages de l'allaitement au sein surpassent les risques de transferts de substances chimiques à l'enfant. L'évolution a perfectionné le lait maternel humain, qui procure à l'enfant les plus grands avantages en termes de nutrition et de défenses immunitaires ; on observe des modifications (physiologiquement adéquates) de sa composition pendant le début de la période postnatale. De nombreuses études ont traité des avantages du lait maternel pour l'enfant (Heinig et Dewey, 1996) ; on peut y ajouter le fait qu'il est associé à une réduction des risques de cancer du sein (Woodman, 2002) et de cancer des ovaires (Jordan, Cushing-Haugen, Wicklund, Doherty et Rossing, 2012) chez la mère.

Encadré 8.2.
Quelques précautions écoresponsables permettant de limiter l'exposition individuelle aux perturbateurs endocriniens chimiques

• Consommez des céréales, des légumes, des fruits et des produits laitiers biologiques dans la mesure du possible.
• Limitez votre consommation d'aliments préparés et emballés.
• Évitez de conserver de la nourriture (notamment les aliments gras) dans des récipients en plastique ; préférez-leur le verre, le silicone ou la céramique.
• Ne passez pas au four à micro-onde des récipients en plastique.
• Ne donnez pas d'anneaux de dentition en plastique flexible aux bébés et utilisez des biberons en verre.
• Évitez d'utiliser des pesticides et autres produits similaires à la maison, chez les animaux de compagnie et dans le jardin.
• N'utilisez pas de produits d'entretien contenant des agents antibactériens.
• Limitez l'utilisation d'agents imperméabilisants en aérosol.
• Préférez les poêles en fonte ou en acier aux variétés antiadhésives.
• N'abusez pas des crèmes solaires et des cosmétiques (et ce notamment lorsqu'ils contiennent des parabènes et des phtalates) pendant la grossesse et/ou l'allaitement.
• Évitez les revêtements de sol en PVC et les moquettes, notamment dans les chambres d'enfant. Aérez les chambres régulièrement.
• Pendant la grossesse, évitez d'acquérir de nouvelles sources de mobiliers ou de sièges remplis de mousse (nouvelle voiture, par exemple).
• Préférez les matelas en laine naturelle aux produits en mousse, surtout pour les enfants.
• Lavez les vêtements qui pourraient avoir été traités avec des retardateurs de flamme avant de les porter.
• Ne vous sentez pas obligé(e) d'acheter le dernier ou le plus grand écran plat à la mode ; et si vous en avez déjà un, éteignez-le lorsque vous ne le regardez pas, surtout s'il se trouve dans votre chambre à coucher.
• Cette même mesure de précaution s'applique aux ordinateurs et aux téléphones portables[1] pour éviter la libération (liée à la chaleur) de retardateurs de flamme dans l'atmosphère des chambres à coucher.
• Pendant la grossesse, limitez la prise de médicaments et d'antalgiques sans ordonnance, car l'utilisation prolongée de paracétamol a été associée à des problèmes respiratoires infantiles (Andersen, Farkas, Mehnert, Ehrenstein et Erichsen, 2012 ; Bakkeheim *et al*., 2011) ainsi qu'à des troubles de la reproduction chez les petits garçons (Snijder *et al*., 2012).

1. Notons également que l'utilisation des appareils « mains libres » réduit l'exposition aux champs électromagnétiques (OMS, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/fr/).

Le lait maternel contient également d'importants niveaux d'iode (à condition que la mère s'assure de ne pas souffrir de carence en iode, en utilisant des compléments iodés si nécessaire). Il arrive pourtant que les bébés en cours de sevrage souffrent d'une carence en iode (Andersson *et al.*, 2010), et ce même dans des pays comme la Suisse, où l'iodation du sel permet aux adultes et aux écoliers de disposer de niveaux d'iode adéquats. Comme nous l'expliquons dans l'encadré 8.1, et comme nous l'évoquons dans la section « Action politique et législative » (passage sur les mesures pouvant être prises par la profession médicale), les compléments alimentaires en acide folique et en vitamines sont recommandés pour les femmes désirant procréer – mais il est également important de leur recommander de choisir un apport contenant de l'iode avant, pendant et après la grossesse (surtout si elles comptent allaiter). En l'absence de trouble thyroïdien quel qu'il soit, un apport normal en iode garantit une production normale de HT. Les niveaux de HT adéquats de la mère (puis de l'enfant en développement) atténuent les effets concomitants des produits chimiques affectant la croissance du cerveau, que ces substances agissent ou non directement *via* la perturbation des HT ou *via* d'autres mécanismes liés.

Les actions associatives et non gouvernementales

Des associations ayant un large champ d'action environnemental

Un bon moyen d'agir plus efficacement serait d'œuvrer collectivement vers un but commun, au sein d'une association ou d'un parti politique. De plus, selon les chercheurs de l'Université Erasmus (Pays-Bas), un tel engagement augmente le sentiment subjectif de bonheur des personnes concernées[1]. Alors n'hésitez pas, passez à l'action !

Plusieurs organisations non gouvernementales (ONG) œuvrent pour que l'utilisation des produits chimiques, la contamination environnementale et les effets délétères sur la santé humaine qui leur sont associés soient encadrés de manière plus responsable par la loi. L'exemple des études du WWF[2] (consacrées à l'exposition chimique dans deux populations

1. http://worlddatabaseofhappiness.eur.nl/.
2. http://www.wwf.org/.

européennes a été évoqué dans le chapitre 6). Greenpeace[1] et HEAL[2] font clairement partie des précurseurs en matière de défense de l'environnement. Parmi leurs priorités actuelles, on trouve notamment des actions en faveur de l'agriculture durable et de la réduction de l'exposition aux produits chimiques grâce à la recherche pour trouver un moyen d'élaborer des produits plus sûrs.

On pense plus spécifiquement au Chemicals, Health and Environment Monitoring Trust, ou ChemTrust[3]. Cette ONG britannique créée en 2007 s'intéresse aux effets des polluants organiques persistants sur la biodiversité et la santé. Comme HEAL, l'organisation œuvre activement à la promotion de textes de lois imposant une meilleure utilisation des produits chimiques. Aux États-Unis, l'ONG GreenBlue Institute[4] élabore des solutions plus écologiques et durables pour la production et l'utilisation de produits chimiques.

Il existe un autre moyen d'action, particulièrement pertinent dans le contexte du cadre juridique américain : le recours collectif. Le *Master Settlement Agreement* illustre l'efficacité de ce type d'action. Cet accord a été passé au terme d'un procès intenté à l'industrie du tabac en 1999 par les procureurs généraux de plusieurs États américains. En plus d'accorder des milliards de dollars aux services de santé (afin de couvrir le coût des soins apportés aux fumeurs), la décision juridique a modifié l'encadrement légal des publicités faisant la promotion des produits du tabac (Jones et Silvestri, 2010). Il existe d'autres exemples de recours collectifs couronnés de succès dans le contexte de la pollution environnementale et des effets sur la santé publique. On pense notamment aux recours des habitants des zones résidentielles jouxtant une usine chimique produisant de l'acide perfluorooctanoïque (APFO) entrant dans la composition de poêles antiadhésives (Lopez-Espinosa, Mondal, Armstrong, Bloom et Fletcher, 2012). L'accord passé au terme de cette affaire prévoit notamment la mise en place d'un projet pour suivre la santé des enfants exposés à la contamination de l'eau de boisson à l'APFO ; APFO qui – sait-on désormais – interfère avec la signalisation des HT.

1. http://www.greenpeace.org/.
2. Health and Environment Alliance, http://www.env-health.org/.
3. http://www.chemtrust.org.uk/.
4. http://www.greenblue.org/.

Les retardateurs de flamme

Étant donné l'utilisation importante qui en est faite aux États-Unis, il n'est guère surprenant de constater qu'il existe un certain nombre d'associations qui effectuent des recherches et fournissent des informations relatives aux tests (trop peu nombreux) et à l'utilisation des retardateurs de flamme. L'une d'entre elles, le Green Science Policy Institute[1], a été fondée en 2008 par Arlene Blum. Nous avons évoqué ses travaux consacrés à l'action des RFB dans les chapitres 1 et 5. Cette organisation a déjà permis de réduire de manière significative l'utilisation des retardateurs de flamme en œuvrant au niveau législatif.

Cette association et d'autres de ce type militent pour l'adoption d'approches plus respectueuses de l'environnement et moins dangereuses pour la santé ; elles s'opposent aux puissants groupes de pression d'industries bien organisées. À l'heure où nous écrivons ces lignes, le quotidien américain *The Chicago Tribune* propose un excellent site internet recensant les collusions entre différents groupes industriels œuvrant pour promouvoir l'utilisation de RFB inutiles et toxiques. Le site dresse une liste d'exemples d'actions de lobbying menées par les fabricants de tabac[2] et l'industrie du brome, et d'exemples de déformation d'informations scientifiques par des représentants de l'industrie chimique comme par des chercheurs[3]. Plusieurs publications scientifiques se sont prononcées contre l'utilisation inutile et excessive des retardateurs de flamme (DiGangi *et al.*, 2010) – utilisation qui a conduit à leur accumulation incessante dans l'environnement, et ce même dans des régions très éloignées de celles où cet usage est intensif (Bogdal *et al.*, 2008).

Les biocides et les pesticides

La production de pesticides a été multipliée par sept entre 1950 et 2000, pour atteindre 3,5 millions de tonnes par an. Il est aujourd'hui nécessaire d'investir plus de fonds dans les pratiques agricoles respectueuses de

1. http://greensciencepolicy.org/about-us/.
2. Les fabricants de tabac avaient visiblement placé des représentants dans les commissions clés. Ces représentants défendaient l'idée selon laquelle le fait d'ignifuger les meubles était préférable au fait de modifier le mode de fabrication des cigarettes pour limiter les risques d'incendie. Précisons par ailleurs que le risque d'incendie domestique lié au tabac a chuté de manière spectaculaire aux États-Unis et dans l'Union européenne avec la prise de conscience grandissante des risques sanitaires liés au tabac (et la diminution du tabagisme qui lui a été associée) – notamment le fait de fumer à l'intérieur et à proximité des enfants.
3. http://media.apps.chicagotribune.com/flames/index.html/.

l'environnement, sans quoi les humains ne pourront profiter du potentiel de l'écosystème (et continueront de le dégrader). De nombreux facteurs doivent être pris en compte pour améliorer le développement durable, mais de nombreuses personnes ont souligné la nécessité de réduire et de rationaliser l'utilisation des herbicides, des pesticides et des engrais (Tilman, Cassman, Matson, Naylor et Polasky, 2002). De multiples démonstrations ont établi que le fait de réduire l'utilisation des pesticides n'est pas nécessairement associé à une réduction des récoltes, et qu'elle peut souvent avoir l'effet inverse (voir par exemple Normile, 2013, et Pretty *et al.*, 2006). On peut ajouter aux arguments sur le développement durable celui du coût de l'impact négatif qu'ont ces substances sur la santé humaine (Fantke, Friedrich et Jolliet, 2012) et la biodiversité. En outre, comme le souligne Joe Thornton dans son excellente analyse de l'industrie des composés organochlorés et de ses conséquences (Thornton, 2000), lorsqu'on opère une transition vers des méthodes biologiques, on ne peut réduire l'utilisation des pesticides sans faire entrer d'autres éléments en ligne de compte : les connaissances et la recherche sur la biodiversité et la main-d'œuvre. Il est bien évidemment complexe de calculer les rapports coût-bénéfice à long terme de la réduction de l'utilisation des herbicides et des pesticides. Pour ce faire, il faut faire entrer en ligne de compte l'adoption de pratiques présentant des avantages directs en matière de santé et de biodiversité, ainsi que plusieurs paramètres multifactoriels tels que la gestion des terres, les possibilités d'emploi et l'impact de l'urbanisation des populations – mais il est peut-être temps de prendre en compte ces interactions (et leurs conséquences) dans les calculs.

Revenons aux actions pouvant être entreprises au niveau individuel. Lorsqu'il manifeste sa préoccupation face aux risques sanitaires, le grand public parvient souvent à modifier les politiques relatives à l'utilisation des pesticides. Ces préoccupations peuvent être efficacement relayées par des ONG telles que le Pesticide Action Network (PAN), qui compte plusieurs branches en Amérique du Nord[1] et en Europe[2]. Si l'on considère uniquement le domaine principal du présent ouvrage, un récent avis d'expert publié par l'Autorité européenne de la sécurité des aliments[3] a montré que plus d'un tiers des pesticides évalués présentaient des activités perturbant les HT. L'Union européenne refuse pour l'heure de prendre

1. http://www.panna.org/.
2. http://www.pan-europe.info/.
3. *EFSA Journal*, 2013, 11 (7), 3293.

une décision quant aux pesticides capables de perturber le système endocrinien. L'opinion publique peut renforcer l'efficacité d'ONG telles que PAN Europe.

L'action politique et législative

Garantir un apport en iode suffisant à l'échelle nationale pour les enfants et les femmes enceintes

C'est l'un des principaux messages du présent ouvrage : la carence en iode est loin d'appartenir au passé. Non seulement elle est présente sous une forme bénigne dans de nombreuses régions européennes, mais les apports en iode chutent dans plusieurs régions au niveau mondial. Par ailleurs, une telle carence peut exacerber l'impact qu'ont les perturbateurs chimiques des HT sur le développement cérébral.

Les carences en iode graves provoquent le crétinisme. Les pénibles phénotypes du crétinisme sont certes rarement observés aujourd'hui dans les pays développés – mais les carences légères ou modérées, avec ou sans exposition à des produits chimiques néfastes, pourraient affecter le potentiel intellectuel de larges proportions de populations à l'échelle des nations. Selon les estimations des experts, un tiers de la population mondiale souffre d'une carence en iode ; de plus, nombre d'études ont montré qu'une baisse de l'apport maternel en iode était associée à une réduction des performances intellectuelles de l'enfant (Bath, Steer, Golding, Emmett et Rayman, 2013 ; Zimmermann, 2009a, 2009b). Zimmermann a étudié un certain nombre de méta-analyses des effets des suppléments d'iode pris pendant la grossesse sur les futures facultés intellectuelles de l'enfant ; il en a conclu que la carence chronique en iode pouvait provoquer une perte de 12 ou 13 points de QI. Ces constatations s'expliquent d'une part par le rôle essentiel que joue l'iode dans la synthèse des HT, et d'autre part par l'importance cruciale des HT durant plusieurs étapes du développement cérébral. On peut ajouter à ces points de QI perdus les pertes attribuées à certaines classes d'exposition chimique. Un exemple parmi d'autres : l'étude sur l'exposition au PCB, où Jacobson a constaté des pertes de 5 à 10 points (Jacobson et Jacobson, 1996 ; voir chapitre 1).

De nombreux spécialistes affirment que la déficience mentale liée au manque d'iode est la forme de handicap intellectuel la plus facile à prévenir (précisons par ailleurs que ces méthodes de prévention sont peu coûteuses et peu risquées). Il semblerait aujourd'hui logique de s'assurer qu'aucune femme ne puisse débuter une grossesse en courant un risque de carence en iode. On peut avancer deux principaux arguments pour appuyer cette opinion. D'une, les conséquences économiques désastreuses de la perte de quelques points de QI à l'échelle des populations (voir chapitre 1 pour estimation des coûts) ; de deux, le risque que représente l'exposition à une gamme aussi variée de produits chimiques pouvant exacerber les effets néfastes de la carence en iode sur la signalisation des HT. Il en va donc de la responsabilité des gouvernements de garantir à leurs populations un apport adéquat en iode. Le rapport coût-bénéfice à long terme est donc immensément avantageux à l'échelle nationale, en termes sociaux comme économiques. Pour les citoyens, l'inaction des gouvernements constitue une injustice sociale.

Un apport adéquat en iode à l'échelle des populations peut être obtenu *via* des lois encadrant l'iodation du sel (de table, mais aussi du sel utilisé par l'industrie agroalimentaire) et/ou *via* une sensibilisation accrue de la profession médicale. Dans ce dernier cas, les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) doivent être prises en compte. Cette organisation, l'Unicef et le Conseil international pour la lutte contre les troubles dus à une carence en iode (ICCIDD, aujourd'hui connu sous l'acronyme IGN pour Iodine Global Network) ont revu à la hausse l'apport en iode recommandé pour les femmes enceintes et allaitantes : 250 µg/j, contre 200 µg/j précédemment. L'iode est stocké de manière efficace dans la thyroïde ; il serait donc possible d'administrer une injection d'iode aux femmes en âge de procréer, ou de leur prescrire une dose d'huile enrichie en iode une fois par an (Zimmermann, 2009b), pour s'assurer qu'elles disposent d'un apport adéquat. Les médecins et les infirmières devraient être plus sensibilisés aux bienfaits des compléments en iode, et les associations médicales devraient expliquer aux gouvernements toute l'importance des méthodes permettant de prévenir les carences.

De la nécessité d'une coopération internationale autour de la régulation des produits chimiques

Nous pouvons tirer des parallèles entre la régulation des produits chimiques (notamment ceux qui persistent et s'accumulent dans l'environnement) et les problèmes liés au changement climatique. Il est difficile d'agir contre ces phénomènes au niveau de chaque État. De nombreux organismes internationaux disposent de commissions et d'activités visant à parvenir à des accords sur différents aspects de la réglementation des produits chimiques. L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) joue un rôle prépondérant dans la proposition et l'homologation des procédures de test. Dans le domaine de la perturbation endocrinienne, l'OCDE dispose de commissions spécialisées sur la reproduction comme sur la signalisation endocrinienne. Une commission mise en place il y a peu illustre la terminologie de la définition que donne l'OMS de la perturbation endocrinienne[1]. Voici cette définition, qui fut d'abord proposée par l'IPCS : « […] substance ou mélange exogène qui altère la ou les fonction(s) du système endocrinien et provoque par conséquent des effets néfastes pour la santé dans un organisme intact, ou chez sa progéniture, ou au sein de certaines (sous-)populations. » Le terme « néfaste » a suscité de nombreuses polémiques, beaucoup estimant qu'il permet aux pouvoirs publics de rester inactifs. À quel point une modification des niveaux hormonaux, d'une réponse génétique ou d'un processus physiologique doit-elle être durable ou importante pour être qualifiée de néfaste ? La réponse dépend clairement de la période d'exposition et des tissus concernés. Dans le cerveau, une légère modification hormonale pendant le début du développement peut avoir des conséquences irréversibles, tandis que, chez l'adulte, une modification transitoire aura un impact moins important. C'est pour mieux appréhender cette réalité complexe que l'OCDE a créé sa commission sur les voies toxicologiques impliquées dans les effets néfastes (Adverse Outcome Pathway). Les membres de cette commission doivent proposer divers tests potentiels et déterminer lesquels pourront être utilisés pour identifier les effets indésirables dans différents contextes, et ce pour un éventail de différentes voies de signalisation. De nombreux responsables de l'OCDE sont animés des meilleures intentions, et de nombreux membres

1. OMS, *State of the Science of Endocrine disrupting Chemicals 2013*, section 1.3, p. 13.

de commissions consacrent beaucoup de temps à leurs travaux – mais compte tenu du temps nécessaire pour débattre des tests et les homologuer, il faudra attendre une dizaine d'années avant de voir apparaître les premières mesures concrètes[1]. Dans son communiqué sur les PE (Zoeller *et al.*, 2012), la Société américaine d'endocrinologie dit avoir jugé l'utilisation du mot « néfaste » particulièrement ambiguë ; si ambiguë qu'après avoir discuté de la terminologie et de ses sous-entendus en détail, elle a proposé de modifier comme suit la définition donnée par l'OMS : « Un perturbateur endocrinien est un produit chimique (ou un mélange de produits chimiques) exogène qui interfère avec un élément (quel qu'il soit) de l'action hormonale. »

En mai 2013, une coopération internationale a été couronnée de succès : une convention commune des Nations unies a été signée dans le but de promouvoir la synergie et de renforcer la coopération entre les conventions de Bâle, de Rotterdam et de Stockholm[2], de manière à mieux protéger l'environnement et la santé humaine contre les produits chimiques toxiques. L'accord peut être consulté (en anglais) sous la référence « Geneva Statement on Sound Management of Chemicals and Waste ». Au départ, chacune de ces conventions couvrait respectivement le transport des déchets dangereux, le commerce des produits chimiques et des pesticides dangereux, et les polluants organiques persistants (POP).

D'autres initiatives de coopération internationale se sont avérées moins satisfaisantes. Ainsi, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) n'est pas parvenue à prendre position de manière suffisamment claire quant à la nécessité de tester le potentiel perturbateur pour le système endocrinien des produits chimiques, dont les pesticides[3]. Leur décision a été critiquée par plusieurs parties prenantes, qui ont accusé l'Autorité de céder aux désirs de l'industrie, et qui lui ont reproché de rester aveugle aux dangers de la perturbation endocrinienne (notamment en flirtant avec l'idée selon laquelle les faibles doses, les effets de mélange et les courbes dose-réponse non monotones ne seraient pas complètement établis par la science). Certaines associations ont dressé des parallèles historiques, comparant l'action de l'Autorité à celle des politiciens qui n'ont pas su contrer les pressions exercées par l'industrie du tabac, du plomb et de l'amiante au cours des dernières décennies.

1. En tant que membre de certaines commissions, je peux certifier qu'il s'agit là d'un scénario optimiste.
2. http:// synergies.pops.int/Secretariat/VisionStatement/.
3. http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3132.htm/.

La déclaration faite par l'EFSA au début de l'année 2013 est liée à l'application du programme REACH et à la discussion entourant son extension au domaine des pesticides. La réglementation de l'Union européenne et celle des États-Unis comportent toutes deux des clauses spécifiques pour les pesticides. Comme nous le décrivons à la fin du chapitre 5, la liste du TSCA de l'EPA américaine inclut plus de 84 000 produits chimiques, tous produits dans des quantités supérieures à 10 tonnes – mais cette liste ne comporte aucun pesticide, aucun médicament et aucun cosmétique, qui sont eux couverts par d'autres textes de loi. De la même manière, dans l'Union européenne, les analyses obligatoires visant à détecter l'action potentiellement perturbatrice pour le système endocrinien des produits chimiques excluent aujourd'hui les pesticides. L'exemption des pesticides aurait dû être révisée à la fin 2013 : on avait accordé quatre ans de réflexion à la commission pour qu'elle trouve une solution au problème, et cette période était arrivée à son terme. Mais la prise de décision a été à nouveau repoussée – un report clairement dû à la pression exercée par l'industrie chimique.

De la nécessité de tester les substances chimiques tout en respectant l'éthique de l'expérimentation animale

Notre situation actuelle est complexe, non seulement par le nombre des produits, mais aussi par le besoin de les tester. Des milliers de produits chimiques sont fabriqués en grandes quantités, mais une vaste majorité de ces substances n'ont pas fait l'objet de tests permettant de détecter leurs effets toxiques ou perturbateurs sur le système endocrinien avant leur commercialisation. Cela est dû au fait que les actuelles mesures de régulation[1] ne le préconisent pas. Tester les effets d'un produit chimique sur la biodiversité ou la santé humaine requiert l'utilisation de systèmes biologiques ; des cellules ou des animaux, dans la plupart des cas. Il va sans dire que la recherche animale comporte de nombreux dilemmes éthiques. Il est essentiel que tout soit mis en œuvre pour appliquer le principe

1. Voir fin du chapitre 5 pour une comparaison des mesures de régulation américaines et européennes en matière d'enregistrement et d'homologation ; nous soulignons notamment le fait qu'aux États-Unis, il suffit de trois mois pour obtenir l'autorisation de produire ou d'importer un produit chimique – leur interdiction, quant à elle, prend trente ans.

des « trois R » : réduire l'expérimentation animale, raffiner les pratiques, remplacer les animaux par d'autres modèles. On entend souvent un autre argument contre l'expérimentation animale : aucun modèle animal ne permettrait de prédire les effets produits chez l'humain. On cite souvent l'exemple des tests de la thalidomide sur des rats, rongeurs insensibles aux effets tératogènes du médicament (contrairement au lapin ou à l'humain, particulièrement sensibles) en raison de différences métaboliques interespèces (Chung *et al.*, 2004).

Au vu de ces différences de métabolisme interespèces, on a tendance à affirmer qu'un chercheur doit utiliser des cellules humaines en culture ou de multiples modèles animaux, ou encore, potentiellement, de multiples approches *in silico* en amont d'un ensemble de lignées cellulaires animales. Les principes de la physiologie comparée nous apprennent que si de nombreux processus sont conservés par l'évolution et communs à l'ensemble des vertébrés, il existe de nombreux cas de différences de métabolisme, de sensibilité et de chronologie des processus tels que l'expression des enzymes et des récepteurs. La signalisation des HT compte parmi les processus largement conservés par l'évolution, et ce du niveau des principes de base de la régulation génétique jusqu'à des processus endocriniens complexes tels que la synthèse et l'action de ces hormones.

Les futures stratégies d'analyse impliqueront sans doute de multiples niveaux de tests comprenant à la fois de nouveaux modèles animaux et des approches *in vitro* utilisant des cellules humaines et animales – qui pourront tous être associés à des analyses assistées par ordinateur ou *in silico*. Face au cas des lignées cellulaires humaines, il est toutefois nécessaire de se poser une question : où trouve-t-on les premières cellules humaines pour réaliser les tests ou dériver les lignées ? De nombreuses lignées cellulaires ont été dérivées à partir de patients ou de fœtus sans obtenir de consentement adéquat de la personne concernée ou des parents, comme l'exige l'éthique. Certaines personnes estiment que le clonage pourrait offrir une réponse moins problématique à cette question ; les chercheurs pourraient ainsi transformer et multiplier des cellules faciles à recueillir – quelques cellules sanguines, par exemple. De récentes avancées permettent aux biologistes de générer des cellules souches pluripotentes à partir de diverses sources, puis de les reprogrammer vers un autre type tissulaire. Les travaux d'origine (Takahashi et Yamanaka, 2006) ont valu un prix Nobel à leur auteur principal. Les différents types de tissu dérivés peuvent être utilisés pour tester les effets de produits chimiques dans différents phénotypes cellulaires. Précisons toutefois que le fait de dériver des cellules humaines

à des fins d'analyse *via* le clonage signifie que ces analyses sont réalisées sur des cellules qui ne sont pas véritablement représentatives des cellules initiales (le clonage – toutes méthodes confondues – introduit des modifications et des erreurs dans le nombre et/ou l'organisation des chromosomes). En outre, les analyses se concentrent généralement sur un seul type de cellules : neurones, cellules hépatiques ou cellules de la peau. On étudie donc des cellules isolées – une situation bien éloignée de la complexité d'un organisme intact tel que le corps humain. Dans tous les systèmes physiologiques, une communication continuelle s'opère entre les organes, les tissus et les cellules. De plus, les signaux chimiques qui permettent cette communication, tels que les hormones, sont soumis à un métabolisme et à un recyclage continuels ; les nouvelles molécules sont continuellement fabriquées à partir de molécules plus anciennes.

L'importance du métabolisme ne se limite pas aux seules hormones endogènes. Dans le domaine de la toxicologie et de la perturbation endocrinienne, on sait que de nombreux produits exerçant des effets délétères sur la santé humaine doivent être métabolisés dans l'organisme avant d'agir ; c'est la molécule qui résulte de cette métabolisation qui est active, pas le composé d'origine. De ce fait, l'étude des effets des produits chimiques dans certaines cellules (cellule de la peau, neurone spécialisé) ne permet pas d'avoir une vue d'ensemble du potentiel toxique de ce produit chimique ; elle doit donc être complétée par des études métaboliques.

De ce fait, et sans surprise, les spécialistes sont constamment à la recherche de nouveaux modèles alternatifs. L'un des plus explorés demeure l'utilisation d'embryons de poissons et d'amphibiens (Scholz *et al.*, 2013). Ces embryons ont plusieurs avantages. Contrairement aux embryons de mammifères, les œufs de poissons et d'amphibiens sont pondus dans l'eau. Les embryons sont donc des organismes libres, indépendants de la mère dès l'éclosion. De plus, ils sont souvent disponibles en grandes quantités, avec des centaines ou des milliers d'œufs pondus simultanément. À l'inverse, l'étude des embryons de mammifères soulève d'importants problèmes expérimentaux (notamment le développement à l'intérieur de la mère) et un problème éthique non moins conséquent (utiliser une mère adulte pour obtenir des embryons). Nous avons déjà souligné l'existence chez des vertébrés d'homologies entre poissons, amphibiens, oiseaux et mammifères en termes de développement des organes et de signalisation moléculaire (et notamment en termes de signalisation endocrinienne). On peut réitérer que les HT sont exactement les mêmes chez tous les vertébrés, humains compris, avec d'importantes homologies au niveau des processus et des

molécules impliqués dans la production et la signalisation hormonale. On peut citer deux autres avantages partagés par les jeunes embryons de poissons et d'amphibiens : ils sont presque transparents, ce qui permet d'utiliser des marqueurs fluorescents pour suivre la transcription génétique et le développement des organes. Second point : leur petite taille signifie que certaines méthodes de ciblage – telles que les lecteurs de plaques robotisés –, d'abord conçues pour les méthodes *in vitro*, peuvent parfois être appliquées aux embryons. Grâce à cette caractéristique, il est possible d'étudier beaucoup plus de produits chimiques de manière plus détaillée, plus rapide et moins onéreuse que les études utilisant des animaux plus grands, tels que les souris ou les rats.

Dernières observations : les actions individuelles ne peuvent jamais remplacer les décisions politiques

Nous avons cité des exemples démontrant que les individus peuvent réduire une partie de leur propre exposition (voir encadré 8.2), et faire pression sur l'industrie et les régulateurs pour les pousser à agir. Mais qu'en est-il des personnes qui ne sont pas conscientes du danger ? *Quid* du coût social que représentent ceux qui choisissent d'ignorer les recommandations ? Ou des personnes qui n'ont pas d'autre choix que de subir l'exposition à un produit chimique ? De nombreux facteurs entrent en ligne de compte dans ce débat, qui recouvre de nombreuses considérations politiques et éthiques, et qui doit prendre en compte la validité des arguments expliquant qui est responsable et qui devrait agir. De nombreuses études ont démontré que les décisions politiques sont plus efficaces que la modification du style de vie (Horton *et al.*, 2013). Le cas des enfants qui grandissent dans des zones à risques, telles que (mais pas uniquement) les communautés agricoles (Sexton, Ryan, Adgate, Barr et Needham, 2011), souligne à lui seul la nécessité de légiférer. Ces enfants peuvent être simultanément exposés à deux sources de pesticides : l'agriculture intensive et l'utilisation excessive d'insecticides au sein de logements insalubres – sans parler des plus fortes concentrations en nitrates (qui bloquent la prise d'iode) dans l'eau de ces zones d'agriculture intensive. Sans surprise (au vu des arguments avancés ici et dans les précédents chapitres), les enfants de ces communautés sont exposés de manière prénatale à des cocktails de produits chimiques

perturbant la thyroïde ; ils ont tendance à souffrir de plus de troubles du comportement que la moyenne ; ils obtiennent de moins bons résultats scolaires et bénéficient de perspectives de carrière moindres. Dans les cas extrêmes, ils peuvent même devenir un poids pour la société. Les causes de leurs désavantages sont spécifiques, matérielles, identifiables, et elles peuvent être évitées : il suffit que les pouvoirs politiques se décident à proposer et à faire appliquer des lois appropriées. Ne pas corriger les injustices futures, c'est rester aveugle à un fait d'importance : ce sont l'intelligence et l'ingéniosité humaines qui ont généré et produit ces vastes ensembles de substances non testées et potentiellement dangereuses. En toute logique, l'intelligence et l'ingéniosité humaine devraient donc permettre de trouver un moyen de contrôler et d'éliminer leurs conséquences déplorables. Si nous refusons d'agir, les générations futures pourraient bien se retrouver incapables de le faire : il leur manquera l'intelligence ; il leur manquera l'ingéniosité – à tout jamais.

Références bibliographiques

AVANT-PROPOS

Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P. et Rayman, M. P. (2013), « Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children : Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) », *The Lancet*, 382 (9889), 331-337.

Dietrich, D. R., von Aulock, S., Marquardt, H., Blaauboer, B., Dekant, W., Kehrer, J., …, Harvey, A. (2013a), « Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles », *ALTEX*, 30 (3), 381-385.

Dietrich, D. R., von Aulock, S., Marquardt, H., Blaauboer, B., Dekant, W., Kehrer, J., …, Harvey, A. (2013b), « Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles », *Toxicology In Vitro*, 27 (7), 2110-2114, 5.

Dietrich, D. R., von Aulock, S., Marquardt, H., Blaauboer, B., Dekant, W., Kehrer, J., …, Harvey, A. (2013c), « Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles », *Chemical and Biological Interactions*, 205 (1), A1-A5.

Gore, A. C. (2013), « Editorial : An international riposte to naysayers of endocrine-disrupting chemicals », *Endocrinology*, 154 (11), 3955-3956.

Gore, A. C., Balthazart, J., Bikle, D., Carpenter, D. O., Crews, D., Czernichow, P., …, Watson, C. S. (2013a), « Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines : A response to Dietrich *et al.* », *Andrology*, 1 (6), 802-805.

Gore, A. C., Balthazart, J., Bikle, D., Carpenter, D. O., Crews, D., Czernichow, P., …, Watson, C. S. (2013b), « Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines : A response to Dietrich *et al.* », *Hormone Research in Paediatrics*, 80 (5), 305-308.

Gore, A. C., Balthazart, J., Bikle, D., Carpenter, D. O., Crews, D., Czernichow, P., …, Watson, C. S. (2013c), « Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines : A response to Dietrich *et al.* », *European Journal of Endocrinology*, 169 (6), E1-E4.

Gore, A. C., Balthazart, J., Bikle, D., Carpenter, D. O., Crews, D., Czernichow, P., …, Watson, C. S. (2013d), « Policy decisions on endocrine disruptors should be based on

science across disciplines : A response to Dietrich *et al.* », *Endocrinology*, 154 (11), 3957-3960.

Markowitz, G. E. et Rosner, D. (2002), *Deceit and Denial : The Deadly Politics of Industrial Pollution*, Berkeley, University of California Press.

Markowitz, G. E., Rosner, D. et Fund, M. M. (2013), « Lead wars : The politics of science and the fate of America's children », Berkeley, University of California Press.

CHAPITRE 1. POLLUTION CHIMIQUE

ET PERTE DE QI CHEZ L'ENFANT

Anonyme (2012), « Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008 », *Morbidity and Mortality Weekly Surveillance Summaries*, 61 (3), 1-19.

Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., al-Rawi, N. Y., …, Doherty, R. A. (1973), « Methylmercury poisoning in Iraq », *Science*, 181 (4096), 230-241.

Bellanger, M., Pichery, C., Aerts, D., Berglund, M., Castaño, A., Cejchanová, M., …, DEMO/COPHES. (2013), « Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe : Monetary value of neurotoxicity prevention », *Environmental Health*, 12 (1), 3.

Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R. T., Trasande, L. (2015), « Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (4), 1256-1266.

Bryson, B. (2003), *A Short History of Nearly Everything*, Londres, Black Swan.

Clarkson, T. W. (2002), « The three modern faces of mercury », *Environmental Health Perspectives*, 110 (Suppl 1), 11-23.

Colborn, T., vom Saal, F. S. et Soto, A. M. (1993), « Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans », *Environmental Health Perspectives*, 101 (5), 378-384.

Eto, K. (1997), « Pathology of Minamata disease », *Toxicology and Pathology*, 25 (6), 614-623.

Eto, K., Marumoto, M. et Takeya, M. (2010), « The pathology of methylmercury poisoning (Minamata disease) », *Neuropathology*, 30 (5), 471-479.

Gilbert, S. G. et Weiss, B. (2006), « A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2 microg/dL », *Neurotoxicology*, 27 (5), 693-701.

Gold, M. D., Blum, A. et Ames, B. N. (1978), « Another flame retardant, tris-(1,3-dichloro-2-propyl)-phosphate, and its expected metabolites are mutagens », *Science*, 20 (200), 785-787.

Grandjean, P. et Landrigan, P. J. (2006), « Developmental neurotoxicity of industrial chemicals », *The Lancet*, 368 (9553), 2167-2178.

Grandjean, P., Satoh, H., Murata, K. et Eto, K. (2010), « Adverse effects of methylmercury : Environmental health research implications », *Environmental Health Perspectives*, 118 (8), 1137-1145.

Hunter, D. et Russell, D. S. (1954), « Focal cerebellar and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 17 (4), 235-241.

Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (1996), « Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero », *New England Journal of Medicine*, 335 (11), 783-789.

Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. et Humphrey, H. E. (1990), « Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children », *Journal of Pediatrics*, 116 (1), 38-45.

Kern, J. K., Geier, D. A., Audhya, T., King, P. G., Sykes, L. K. et Geier, M. R. (2012), « Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism », *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, 72 (2), 113-153.

Landrigan, P. J., Schechter, C. B., Lipton, J. M., Fahs, M. C. et Schwartz, J. (2002), « Environmental pollutants and disease in American children : Estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities », *Environmental Health Perspectives*, 110 (7), 721.

Lucchini, R. G., Zoni, S., Guazzetti, S., Bontempi, E., Micheletti, S., Broberg, K., …, Smith, D. R. (2012), « Inverse association of intellectual function with very low blood lead but not with manganese exposure in Italian adolescents », *Environmental Research*, 118, 65-71.

Luo, W., Ruan, D., Yan, C., Yin, S. et Chen, J. (2012), « Effects of chronic lead exposure on functions of nervous system in Chinese children and developmental rats », *Neurotoxicology*, 33 (4), 862-871.

Markowitz, G. E. et Rosner, D. (2002), *Deceit and Denial : The Deadly Politics of Industrial Pollution*, Berkeley, University of California Press.

Markowitz, G. E., Rosner, D. et Fund, M. M. (2013), *Lead Wars : The Politics of Science and the Fate of America's Children*, Berkeley, University of California Press, Milbank Memorial Fund.

Mielke, H. W., Gonzales, C. R., Powell, E. T. et Mielke, P. W. (2013), « Environmental and health disparities in residential communities of New Orleans : The need for soil lead intervention to advance primary prevention », *Environment International*, 51, 73-81.

Mielke, H. W. et Zahran, S. (2012), « The urban rise and fall of air lead (Pb) and the latent surge and retreat of societal violence », *Environment International*, 43, 48-55.

Muir, T. et Zegarac, M. (2001), « Societal costs of exposure to toxic substances : Economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation », *Environmental Health Perspectives*, 109 (suppl. 6), 885-903.

Patterson, C. C. (1965), « Contaminated and natural lead environments of man », *Archives of Environmental Health*, 11, 344-360.

Pavelka, S. (2004), « Metabolism of bromide and its interference with the metabolism of iodine », *Physiology Research*, 53 (suppl. 1), S81-S90.

Pimentel, D. (2012), « Silent Spring, the 50th anniversary of Rachel Carson's book », *BMC Ecology*, 12, 20.

Rietschel, M. et Treutlein, J. (2013), « The genetics of alcohol dependence », *Annals of the New York Academy of Science*, 1282, 39-70.

Riva, M. A., Lafranconi, A., D'Orso, M. I. et Cesana, G. (2012), « Lead poisoning : Historical aspects of a paradigmatic "occupational and environmental disease" », *Safety and Health at Work*, 3 (1), 11-16.

Rogan, W. J. et Gladen, B. C. (1985), « Study of human lactation for effects of environmental contaminants : The North Carolina Breast Milk and Formula Project and some other ideas », *Environmental Health Perspectives*, 60, 215-221.

Rose, S. P. R. (1998), *From Brains to Consciousness ? Essays on the New Sciences of the Mind*, Princeton, NJ, Princeton University Press.

Scott, H. C., Sun, G. Y. et Zoeller, R. T. (1998), « Prenatal ethanol exposure selectively reduces the mRNA encoding alpha-1 thyroid hormone receptor in fetal rat brain », *Alcohol : Clinical and Experimental Research*, 22 (9), 2111-2117.

Stade, B., Ali, A., Bennett, D., Campbell, D., Johnston, M., Lens, C., …, Koren, G. (2009), « The burden of prenatal exposure to alcohol : Revised measurement of cost », *Canadian Journal of Clinical Pharmacology/Journal canadien de pharmacologie clinique*, 16 (1), e91-102.

Weintraub, K. (2011), « The prevalence puzzle : Autism counts », *Nature*, 479 (7371), 22-24.
Weiss, B. (1980), « In rebuttal. Food additives and hyperkinesis », *American Journal of Diseases of Children*, 134 (12), 1126-1128.
Weiss, B. (2008), « Food additives and hyperactivity », *Environmental Health Perspectives*, 116 (6), A240-A241 ; discussion A241.
Weiss, B. (2009), « The first 83 and the next 83 : Perspectives on neurotoxicology », *Neurotoxicology*, 30 (5), 832-850.
Weiss, B. (2011), « Endocrine disruptors as a threat to neurological function », *Journal of the Neurological Sciences*, 305 (1-2), 11-21.
Weiss, B., Cox, C., Young, M., Margen, S. et Williams, J. H. (1979), « Behavioral epidemiology of food additives », *Neurobehavioral Toxicology*, 1 (suppl. 1), 149-155.
West, J. R. et Blake, C. A. (2005), « Fetal alcohol syndrome : An assessment of the field », *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, 230 (6), 354-356.
Wickizer, T. M., Brilliant, L. B., Copeland, R. et Tilden, R. (1981), « Polychlorinated biphenyl contamination of nursing mothers' milk in Michigan », *American Journal of Public Health*, 71 (2), 132-137.
Wilcoxon, J. S., Kuo, A. G., Disterhoft, J. F. et Redei, E. E. (2005), « Behavioral deficits associated with fetal alcohol exposure are reversed by prenatal thyroid hormone treatment : A role for maternal thyroid hormone deficiency in FAE », *Molecular Psychiatry*, 10 (10), 961-971.
Zoeller, T. R. (2010), « Environmental chemicals targeting thyroid », *Hormones (Athens)*, 9 (1), 28-40.
Zoeller, R. T., Fletcher, D. L., Simonyl, A. et Rudeen, P. K. (1996), « Chronic ethanol treatment reduces the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis to central stimulation », *Alcohol : Clinical and Experimental Research*, 20 (5), 954-960.

CHAPITRE 2. LES HORMONES THYROÏDIENNES, L'IODE, LE SÉLÉNIUM ET LE MERCURE

Aquaron, R. (2000), « Iodine content of non iodized salts and iodized salts obtained from the retail markets worldwide », *8th World Salt Symposium*, 2, 935-940.
Bath, S. C., Button, S. et Rayman, M. P. (2011), « Iodine concentration of organic and conventional milk : Implications for iodine intake », *British Journal of Nutrition*, 107 (7), 935-940.
Bath, S. C., Button, S. et Rayman, M. P. (2014), « Availability of iodised table salt in the UK – Is it likely to influence population iodine intake ? », *Public Health and Nutrition*, 17 (2), 450-454.
Bath, S. C. et Rayman, M. P. (2013), « Iodine deficiency in the UK : An overlooked cause of impaired neurodevelopment ? », *Proceedings of the Nutrition Society*, 72 (2), 226-235.
Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P. et Rayman, M. P. (2013), « Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children : Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) », *The Lance*t, 382, 331-337.
Baqui, M., Botero, D., Gereben, B., Curcio, C., Harney, J. W., Salvatore, D., …, Bianco, A. C. (2003), « Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes », *Journal of Biological Chemistry*, 278 (2), 1206-1211.
Bernal, J. (2006), « Role of monocarboxylate anion transporter 8 (MCT8) in thyroid hormone transport : Answers from mice », *Endocrinology*, 147 (9), 4034-4035.

Bernal, J. (2011), « Thyroid hormone transport in developing brain », *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 18 (5), 295-299.

Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J. et Larsen, P. R. (2002), « Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases », *Endocrine Reviews*, 23 (1), 38-89.

Bianco, A. C. (2011), « Minireview : Cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling », *Endocrinology*, 152 (9), 3306-3311.

Biterova, E. I., Turanov, A. A., Gladyshev, V. N. et Barycki, J. J. (2005), « Crystal structures of oxidized and reduced mitochondrial thioredoxin reductase provide molecular details of the reaction mechanism », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102 (42), 15018-15023.

Bonasio, R., Tu, S. et Reinberg, D. (2010), « Molecular signals of epigenetic states », *Science*, 330 (6004), 612-616.

Borucki Castro, S. I., Berthiaume, R., Laffey, P., Fouquet, A., Beraldin, F., Robichaud, A. et Lacasse, P. (2010), « Iodine concentration in milk sampled from Canadian farms », *Journal of Food Protection*, 73 (9), 1658-1663.

Brahimi-Horn, M. C., Bellot, G. et Pouyssegur, J. (2011), « Hypoxia and energetic tumour metabolism », *Current Opinion in Genetics and Development*, 21 (1), 67-72.

Braun, D. R., Harris, J. W., Levin, N. E., McCoy, J. T., Herries, A. I., Bamford, M. K., …, Kibunjia, M. (2010), « Early hominin diet included diverse terrestrial and aquatic animals 1.95 Ma in East Turkana, Kenya », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107 (22), 10002-10007.

Broadhurst, C. L., Wang, Y., Crawford, M. A., Cunnane, S. C., Parkington, J. E. et Schmidt, W. F. (2002), « Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources : Potential impact on early African Homo sapiens », *Comparative Biochemistry and Physiology Part B : Biochemistry and Molecular Biology*, 131 (4), 653-673.

Brzeznicka, E. A. et Chmielnicka, J. (1981), « Interaction of alkylmercuric compounds with sodium selenite. I. Metabolism of ethylmercuric chloride administered alone and in combination with sodium selenite in rats », *Environmental Health Perspectives*, 39, 131-142.

Burk, R. F. et Hill, K. E. (2005), « Selenoprotein P : An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis », *Annual Review of Nutrition*, 25, 215-235.

Caldwell, K. L., Pan, Y., Mortensen, M. E., Makhmudov, A., Merrill, L. et Moye, J. (2013), « Iodine status in pregnant women in the National Children's Study and in US women (15-44 years), National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010 », *Thyroid*, 23 (8), 927-937.

Ceballos, A., Belinchon, M. M., Sanchez-Mendoza, E., Grijota-Martinez, C., Dumitrescu, A. M., Refetoff, S., …, Bernal, J. (2009), « Importance of monocarboxylate transporter 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine », *Endocrinology*, 150 (5), 2491-2496.

Cettour-Rose, P., Visser, T. J., Burger, A. G. et Rohner-Jeanrenaud, F. (2005), « Inhibition of pituitary type 2 deiodinase by reverse triiodothyronine does not alter thyroxine-induced inhibition of thyrotropin secretion in hypothyroid rats », *European Journal of Endocrinology*, 153 (3), 429-434.

Choi, A. L., Budtz-Jørgensen, E., Jørgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P. et Grandjean, P. (2008), « Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity », *Environmental Research*, 107 (1), 45-52.

Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., …, Brand-Miller J. (2005), « Origins and evolution of the Western diet : Health implications for the 21st century », *American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (2), 341-354.

Cunnane, S. C. (2005), « Origins and evolution of the Western diet : Implications of iodine and seafood intakes for the human brain », *American Journal of Clinical Nutrition*, 82 (2), 483 ; réponse de l'auteur, 483-484.

Da Rocha, S. T., Edwards, C. A., Ito, M., Ogata, T. et Ferguson-Smith, A. C. (2008), « Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain », *Trends in Genetics*, 24 (6), 306-316.

Dahl, L., Opsahl, J. A., Meltzer, H. M. et Julshamn, K. (2003), « Iodine concentration in Norwegian milk and dairy products », *British Journal of Nutrition*, 90 (3), 679-685.

Danquah, M. K., Zhang, X. A. et Mahato, R. I. (2011), « Extravasation of polymeric nanomedicines across tumor vasculature », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63 (8), 623-639.

Dennert, G., Zwahlen, M., Brinkman, M., Vinceti, M., Zeegers, M. P. et Horneber, M. (2011), « Selenium for preventing cancer », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD005195.

Dentice, M., Ambrosio, R. et Salvatore, D. (2009), « Role of type 3 deiodinase in cancer », *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 13 (11), 1363-1373.

Dentice, M. et Salvatore, D. (2011), « Deiodinases : The balance of thyroid hormone : Local impact of thyroid hormone inactivation », *Journal of Endocrinology*, 209 (3), 273-282.

Edwards, C. A., Mungall, A. J., Matthews, L., Ryder, E., Gray, D. J., Pask, A. J., …, Ferguson-Smith, A. C. (2008), « The evolution of the DLK1-DIO3 imprinted domain in mammals », *PLoS Biology*, 6 (6), e135.

Escamez, M. J., Guadano-Ferraz, A., Cuadrado, A. et Bernal, J. (1999), « Type 3 iodothyronine deiodinase is selectively expressed in areas related to sexual differentiation in the newborn rat brain », *Endocrinology*, 140 (11), 5443-5446.

Evliyaoglu, O., Kutlu, A., Kara, C. et Atavci, S. G. (2008), « Incidence of iodine deficiency in Turkish patients with congenital hypothyroidism », *Pediatrics International*, 50 (3), 276-280.

Fisher, P. W. F. et L'Abbe, M. (1980), « Iodine in iodized table salt and in sea salt », *Canadian Institute of Food Science and Technology Journal*, 13 (2), 103-104.

Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., …, Bianco, A. C. (2008), « Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling », *Endocrine Reviews*, 29 (7), 898-938.

Giudetti, A. M., Leo, M., Geelen, M. J. et Gnoni, G. V. (2005), « Short-term stimulation of lipogenesis by 3,5-L-diiodothyronine in cultured rat hepatocytes », *Endocrinology*, 146 (9), 3959-3966.

Goel, S., Duda, D. G., Xu, L., Munn, L. L., Boucher, Y., Fukumura, D. et Jain, R. K. (2011), « Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases », *Physiological Reviews*, 91 (3), 1071-1121.

Goodrich, J. M., Wang, Y., Gillespie, B., Werner, R., Franzblau, A. et Basu, N. (2011), « Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 257 (2), 301-308.

Gregg, C., Zhang, J., Butler, J. E., Haig, D. et Dulac, C. (2010), « Sex-specific parent-of-origin allelic expression in the mouse brain », *Science*, 329 (5992), 682-685.

Guadano-Ferraz, A., Escamez, M. J., Rausell, E. et Bernal, J. (1999), « Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of

thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems », *Journal of Neuroscience*, 19 (9), 3430-3439.

Harris, K. B. et Pass, K. A. (2007), « Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States », *Molecular Genetics and Metabolism*, 91 (3), 268-277.

Hinton, C. F., Harris, K. B., Borgfeld, L., Drummond-Borg, M., Eaton, R., Lorey, F., …, Pass, K. A. (2010), « Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors : Data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas », *Pediatrics*, 125 (suppl. 2), S37-S47.

Köhrle, J. (2007), « Thyroid hormone transporters in health and disease : Advances in thyroid hormone deiodination », *Best Practices and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 21 (2), 173-191.

Köhrle, J., Jakob, F., Contempre, B. et Dumont, J. E. (2005), « Selenium, the thyroid, and the endocrine system », *Endocrine Reviews*, 26 (7), 944-984.

List, E. O., Sackmann-Sala, L., Berryman, D. E., Funk, K., Kelder, B., Gosney, E. S., …, Kopchick, J. J. (2011), « Endocrine parameters and phenotypes of the growth hormone receptor gene disrupted (GHR-/-) mouse », *Endocrine Reviews*, 32 (3), 356-386.

Marsh-Armstrong, N., Huang, H., Remo, B. F., Liu, T. T. et Brown, D. D. (1999), « Asymmetric growth and development of the Xenopus laevis retina during metamorphosis is controlled by type III deiodinase », *Neuron*, 24 (4), 871-878.

Marsili, A., Zavacki, A. M., Harney, J. W. et Larsen, P. R. (2011), « Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases : A 2011 update », *Journal of Endocrinological Investigation*, 34 (5), 395-407.

Monroy-Santoyo, S., Ibarra-González, I., Fernández-Lainez, C., Greenawalt-Rodríguez, S., Chacón-Rey, J., Calzada-León, R. et Vela-Amieva, M. (2011), « Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects », *Early Human Development*, 88 (1), 61-64.

Mostert, V. (2000), « Selenoprotein P : Properties, functions, and regulation », *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 376 (2), 433-438.

Murray, G. R. (1891), « Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep », *British Medical Journal*, 2 (1606), 796-797.

Nagasaki, K., Asami, T., Ogawa, Y., Kikuchi, T. et Uchiyama, M. (2011), « A study of the etiology of congenital hypothyroidism in the Niigata prefecture of Japan in patients born between 1989 and 2005 and evaluated at ages 5-19 », *Thyroid*, 21 (4), 361-365.

Ng, L., Hernandez, A., He, W., Ren, T., Srinivas, M., Ma, M., …, Forrest, D. (2009), « A protective role for type 3 deiodinase, a thyroid hormone-inactivating enzyme, in cochlear development and auditory function », *Endocrinology*, 150 (4), 1952-1960.

Ng, L., Lyubarsky, A., Nikonov, S. S., Ma, M., Srinivas, M., Kefas, B., …, Forrest, D. (2010), « Type 3 deiodinase, a thyroid-hormone-inactivating enzyme, controls survival and maturation of cone photoreceptors », *Journal of Neuroscience*, 30 (9), 3347-3357.

Pearce, E. N. (2011), « Iodine nutrition in the UK : What went wrong ? », *The Lancet*, 377 (9782), 1979-1980.

Pearce, E. N. et Leung, A. M. (2013), « The State of US iodine nutrition : How can we ensure adequate iodine for all ? », *Thyroid*, 23 (8), 924-925.

Piehl, S., Hoefig, C. S., Scanlan, T. S. et Köhrle, J. (2011), « Thyronamines – past, present, and future », *Endocrine Reviews*, 32 (1), 64-80.

Pinna, G., Hiedra, L., Meinhold, H., Eravci, M., Prengel, H., Brödel, O., …, Baumgartner, A. (1998), « 3,3'-Diiodothyronine concentrations in the sera of patients with nonthyroidal illnesses and brain tumors and of healthy subjects during acute stress », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83 (9), 3071-3077.

Pop, V. J., Kuijpens, J. L., Van Baar, A. L., Verkerk, G., Van Son, M. M., de Vijlder, J. J., …, Vader, H. L. (1999), « Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy », *Clinical Endocrinology* (Oxford), 50 (2), 149-155.

Railton, T. C. (1894), « Sporadic cretinism treated by administration of the thyroid gland », *British Medical Journal*, 1 (1744), 1180-1181.

Ralston, N. V., Blackwell, J. L. III et Raymond, L. J. (2007), « Importance of molar ratios in selenium-dependent protection against methylmercury toxicity », *Biological Trace Elements Research*, 119 (3), 255-268.

Rastogi, M. V. et LaFranchi, S. H. (2010), « Congenital hypothyroidism », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 17.

Rendon-Macias, M. E., Morales-Garcia, I., Huerta-Hernandez, E., Silva-Batalla, A. et Villasis-Keever, M. A. (2008), « Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico », *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 22 (5), 478-485.

Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G. et Hoekstra, W. G. (1973), « Selenium : Biochemical role as a component of glutathione peroxidase », *Science*, 179 (4073), 588-590.

Salvatore, D. (2011), « Deiodinases : Keeping the thyroid hormone supply in balance », *Journal of Endocrinology*, 209 (3), 259-260.

Scanlan, T. S., Suchland, K. L., Hart, M. E., Chiellini, G., Huang, Y., Kruzich, P. J., …, Grandy, D. K. (2004), « 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone », *Nature Medicine*, 10 (6), 638-642.

Shapira, S. K., Lloyd-Puryear, M. A. et Boyle, C. (2010), « Future research directions to identify causes of the increasing incidence rate of congenital hypothyroidism in the United States », *Pediatrics*, 125 (suppl. 2), S64-S68.

Simonides, W. S., Mulcahey, M. A., Redout, E. M., Muller, A., Zuidwijk, M. J., Visser, T. J., …, Huang, S. A. (2008), « Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats », *Journal of Clinical Investigation*, 118 (3), 975-983.

Sittig, L. J., Herzing, L. B., Shukla, P. K. et Redei, E. E. (2011), « Parent-of-origin allelic contributions to deiodinase-3 expression elicit localized hyperthyroid milieu in the hippocampus », *Molecular Psychiatry*, 16 (8), 786-787.

Sittig, L. J., Shukla, P. K., Herzing, L. B. et Redei, E. E. (2011), « Strain-specific vulnerability to alcohol exposure in utero via hippocampal parent-of-origin expression of deiodinase-III », *FASEB Journal*, 25 (7), 2313-2324.

St. Germain, D. L., Galton, V. A. et Hernandez, A. (2009), « Minireview : Defining the roles of the iodothyronine deiodinases : Current concepts and challenges », *Endocrinology*, 150 (3), 1097-1107.

Steinbrenner, H. et Sies, H. (2013), « Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain : Implications for disorders in the central nervous system », *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 536 (2), 152-157.

Stringari, J., Nunes, A. K., Franco, J. L., Bohrer, D., Garcia, S. C., Dafre, A. L., …, Farina, M. (2008), « Prenatal methylmercury exposure hampers glutathione antioxidant system ontogenesis and causes long-lasting oxidative stress in the mouse brain », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 227 (1), 147-154.

Sullivan, K. M. (2008), « Increase in congenital hypothyroidism due to inadequate iodine nutrition ? », *Molecular Genetics and Metabolism*, 93 (4), 485.

Vieira, H. L., Alves, P. M. et Vercelli, A. (2011), « Modulation of neuronal stem cell differentiation by hypoxia and reactive oxygen species », *Progress in Neurobiology*, 93 (3), 444-455.

Visser, T. J., Does-Tobe, I., Docter, R. et Hennemann, G. (1976), « Subcellular localization of a rat liver enzyme converting thyroxine into tri-iodothyronine and possible involvement of essential thiol groups », *Biochemical Journal*, 157 (2), 479-482.

Visser, W. E., Friesema, E. C. et Visser, T. J. (2011), « Minireview : Thyroid hormone transporters : the knowns and the unknowns », *Molecular Endocrinology*, 25 (1), 1-14.

Watanabe, C., Yoshida, K., Kasanuma, Y., Kun, Y. et Satoh, H. (1999), « In utero methylmercury exposure differentially affects the activities of selenoenzymes in the fetal mouse brain », *Environmental Research*, 80 (3), 208-214.

Wilson, W. R. et Hay, M. P. (2011), « Targeting hypoxia in cancer therapy », *Nature Reviews Cancer*, 11 (6), 393-410.

Yen, P. M. (2001), « Physiological and molecular basis of thyroid hormone action », *Physiological Reviews*, 81 (3), 1097-1142.

Zhang, H., Feng, X., Larssen, T., Qiu, G. et Vogt, R. D. (2010), « In inland China, rice, rather than fish, is the major pathway for methylmercury exposure », *Environmental Health Perspectives*, 118 (9), 1183-1188.

Zhang, H., Feng, X., Zhu, J., Sapkota, A., Meng, B., Yao, H., …, Larssen, T. (2012), « Selenium in soil inhibits mercury uptake and translocation in rice (Oryza sativa L.) », *Environmental Science and Technology*, 46 (18), 10040-10046.

Zimmermann, M. B. (2009), « Iodine deficiency », *Endocrine Reviews*, 30 (4), 376-408.

CHAPITRE 3. LES HORMONES THYROÏDIENNES
ET LE DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

Aizenman, Y. et de Vellis, J. (1987), « Synergistic action of thyroid hormone, insulin and hydrocortisone on astrocyte differentiation », *Brain Research*, 414 (2), 301-308.

Altman, J. (1962), « Are new neurons formed in the brains of adult mammals ? », *Science*, 135 (3509), 1127-1128.

Alvarez-Buylla, A. (1990), « Mechanism of neurogenesis in adult avian brain », *Experientia*, 46 (9), 948-955.

Alvarez-Buylla, A., Theelen, M. et Nottebohm, F. (1988), « Birth of projection neurons in the higher vocal center of the canary forebrain before, during, and after song learning », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 85 (22), 8722-8726.

Barres, B. A., Lazar, M. A. et Raff, M. C. (1994), « A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development », *Development*, 120 (5), 1097-1108.

Bassett, J. H. et Williams, G. R. (2008), « Critical role of the hypothalamic-pituitarythyroid axis in bone », *Bone*, 43 (3), 418-426.

Bath, S. C. et Rayman, M. P. (2013), « Iodine deficiency in the UK : An overlooked cause of impaired neurodevelopment ? », *Proceedings of the Nutrition Society*, 72 (2), 226-235.

Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P. et Rayman, M. P. (2013), « Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children : Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) », *The Lancet*, 382 (9889), 331-337.

Berbel, P., Navarro, D., Ausó, E., Varea, E., Rodríguez, A. E., Ballesta, J. J., …, de Escobar, G. M. (2010), « Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development : An experimental model for human prematurity », *Cerebral Cortex*, 20 (6), 1462-1475.

Bergh, J. J., Lin, H. Y., Lansing, L., Mohamed, S. N., Davis, F. B., Mousa, S. et Davis, P. J. (2005), « Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone

that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis », *Endocrinology*, 146 (7), 2864-2871.

Bernal, J. (2005), « Thyroid hormones and brain development », *Vitamins and Hormones*, 71, 95-122.

Bernal, J. (2007), « Thyroid hormone receptors in brain development and function », *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 3 (3), 249-259.

Bhat, N. R., Sarlieve, L. L., Rao, G. S. et Pieringer, R. A. (1979), « Investigations on myelination in vitro. Regulation by thyroid hormone in cultures of dissociated brain cells from embryonic mice », *Journal of Biological Chemistry*, 254 (19), 9342-9344.

Billon, N., Jolicoeur, C., Tokumoto, Y., Vennstrom, B. et Raff, M. (2002), « Normal timing of oligodendrocyte development depends on thyroid hormone receptor alpha 1 (TRalpha1) », *EMBO Journal*, 21 (23), 6452-6460.

Billon, N., Tokumoto, Y., Forrest, D. et Raff, M. (2001), « Role of thyroid hormone receptors in timing oligodendrocyte differentiation », *Developmental Biology*, 235 (1), 110-120.

Biswas, S. C., Pal, U. et Sarkar, P. K. (1997), « Regulation of cytoskeletal proteins by thyroid hormone during neuronal maturation and differentiation », *Brain Research*, 757 (2), 245-253.

Bochukova, E., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Rajanayagam, O., Keogh, J. M., …, Chatterjee, K. (2012), « A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene », *New England Journal of Medicine*, 366 (3), 243-249.

Boukhtouche, F., Brugg, B., Wehrlé, R., Bois-Joyeux, B., Danan, J. L., Dusart, I. et Mariani, J. (2010), « Induction of early Purkinje cell dendritic differentiation by thyroid hormone requires RORalpha », *Neural Development*, 5, 18.

Bouvet, J., Usson, Y. et Legrand, J. (1987), « Morphometric analysis of the cerebellar Purkinje cell in the developing normal and hypothyroid chick », *International Journal of Developmental Neuroscience*, 5 (4), 345-355.

Brown, D. D. (2005), « The role of deiodinases in amphibian metamorphosis », *Thyroid*, 15 (8), 815-821.

Burmeister, L. A., Ganguli, M., Dodge, H. H., Toczek, T., DeKosky, S. T. et Nebes, R. D. (2001), « Hypothyroidism and cognition : Preliminary evidence for a specific defect in memory », *Thyroid*, 11 (12), 1177-1185.

Contempre, B., Jauniaux, E., Calvo, R., Jurkovic, D., Campbell, S. et de Escobar, G. M. (1993), « Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77 (6), 1719-1722.

Davis, P. J., Davis, F. B., Mousa, S. A., Luidens, M. K. et Lin, H. Y. (2011), « Membrane receptor for thyroid hormone : Physiologic and pharmacologic implications », *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 51, 99-115.

De Escobar, G. M., Ares, S., Berbel, P., Obregon, M. J. et del Rey, F. E. (2008), « The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development », *Seminars in Perinatology*, 32 (6), 380-386.

De Escobar, G. M., Obregon, M. J. et del Rey, F. E. (2007), « Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy », *Public Health and Nutrition*, 10 (12A), 1554-1570.

Denver, R. J., Ouellet, L., Furling, D., Kobayashi, A., Fujii-Kuriyama, Y. et Puymirat, J. (1999), « Basic transcription element-binding protein (BTEB) is a thyroid hormone-regulated gene in the developing central nervous system. Evidence for a role in neurite outgrowth », *Journal of Biological Chemistry*, 274 (33), 23128-23134.

Doetsch, F., Caille, I., Lim, D. A., Garcia-Verdugo, J. M. et Alvarez-Buylla, A. (1999), « Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain », *Cell*, 97 (6), 703-716.

Dow-Edwards, D., Crane, A. M., Rosloff, B., Kennedy, C. et Sokoloff, L. (1986), « Local cerebral glucose utilization in the adult cretinous rat », *Brain Research*, 373 (1-2), 139-145.

Dugas, J. C., Ibrahim, A. et Barres, B. A. (2012), « The T_3-induced gene KLF9 regulates oligodendrocyte differentiation and myelin regeneration », *Molecular and Cellular Neuroscience*, 50 (1), 45-57.

Dupre, S. M., Guissouma, H., Flamant, F., Seugnet, I., Scanlan, T. S., Baxter, J. D., …, Becker, N. (2004), « Both thyroid hormone receptor (TR)beta 1 and TR beta 2 isoforms contribute to the regulation of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone », *Endocrinology*, 145 (5), 2337-2345.

Esaki, T., Suzuki, H., Cook, M., Shimoji, K., Cheng, S. Y., Sokoloff, L. et Nunez, J. (2003), « Functional activation of cerebral metabolism in mice with mutated thyroid hormone nuclear receptors », *Endocrinology*, 144 (9), 4117-4122.

Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., …, Welsh, J. P. (2012), « Consensus paper : Pathological role of the cerebellum in autism », *Cerebellum*, 11 (3), 777-807.

Fini, J. B., Le Mével, S., Palmier, K., Darras, V. M., Punzon, I., Richardson, S. J., …, Demeneix, B. A. (2012), « Thyroid hormone signaling in the Xenopus laevis embryo is functional and susceptible to endocrine disruption », *Endocrinology*, 153 (10), 5068-5081.

Flamant, F. et Samarut, J. (1998), « Involvement of thyroid hormone and its alpha receptor in avian neurulation », *Developmental Biology*, 197 (1), 1-11.

Flamant, F. et Samarut, J. (2003), « Thyroid hormone receptors : Lessons from knockout and knock-in mutant mice », *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 14 (2), 85-90.

Forrest, D., Erway, L. C., Ng, L., Altschuler, R. et Curran, T. (1996), « Thyroid hormone receptor beta is essential for development of auditory function », *Nature Genetics*, 13 (3), 354-357.

Forrest, D. et Swaroop, A. (2012), « Minireview : The role of nuclear receptors in photoreceptor differentiation and disease », *Molecular Endocrinology*, 26 (6), 905-915.

Friesema, E. C., Grueters, A., Biebermann, H., Krude, H., von Moers, A., Reeser, M., …, Visser, T. J. (2004), « Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation », *The Lancet*, 364 (9443), 1435-1437.

Friesema, E. C., Jansen, J. et Visser, T. J. (2005), « Thyroid hormone transporters », *Biochemical Society Transactions*, 33 (Pt 1), 228-232.

Gao, F. B., Apperly, J. et Raff, M. (1998), « Cell-intrinsic timers and thyroid hormone regulate the probability of cell-cycle withdrawal and differentiation of oligodendrocyte precursor cells », *Developmental Biology*, 197 (1), 54-66.

Germain, P., Chambon, P., Eichele, G., Evans, R. M., Lazar, M. A., Leid, M., …, Gronemeyer, H. (2006), « International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors », *Pharmacology Reviews*, 58 (4), 760-772.

Gilbert, M. E. (2004), « Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism », *Brain Research and Developmental Brain Research*, 148 (1), 11-18.

Gilbert, M. E., Sui, L., Walker, M. J., Anderson, W., Thomas, S., Smoller, S. N., …, Goodman, J. H. (2007), « Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and inhibitory function in the hippocampus », *Endocrinology*, 148 (1), 92-102.

Gilbert, S. F. (2010), *Developmental biology*, Sunderland, MA, Sinauer Associates.

Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D. et Huber, T. (2013), « Origin and differentiation of microglia », *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 45.

Glaschke, A., Weiland, J., Del Turco, D., Steiner, M., Peichl, L. et Glösmann, M. (2011), « Thyroid hormone controls cone opsin expression in the retina of adult rodents », *Journal of Neuroscience*, 31 (13), 4844-4851.

Gould, E., Allan, M. D. et McEwen, B. S. (1990), « Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormone », *Brain Research*, 525 (2), 327-329.

Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J., Gagnon, J., …, Klein, R. Z. (1999), « Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child », *New England Journal of Medicine*, 341 (8), 549-555.

Hashimoto, K., Curty, F. H., Borges, P. P., Lee, C. E., Abel, E. D., Elmquist, J. K., …, Wondisford, F. E. (2001), « An unliganded thyroid hormone receptor causes severe neurological dysfunction », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98 (7), 3998-4003.

Henrichs, J., Bongers-Schokking, J. J., Schenk, J. J., Ghassabian, A., Schmidt, H. G., Visser, T. J., …, Tiemeier H. (2010), « Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood : The generation R study », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (9), 4227-4234.

Heuer, H. (2007), « The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function », *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 21 (2), 265-276.

Heuer, H. et Mason, C. A. (2003), « Thyroid hormone induces cerebellar Purkinje cell dendritic development via the thyroid hormone receptor alpha1 », *Journal of Neuroscience*, 23 (33), 10604-10612.

Howdeshell, K. L. (2002), « A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system », *Environmental Health Perspectives*, 110 (Suppl 3), 337-348.

Hynes, K. L., Otahal, P., Hay, I. et Burgess, J. R. (2013), « Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring : 9-year follow-up of the gestational iodine cohort », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98 (5), 1954-1962.

Ibarrola, N. et Rodriguez-Pena, A. (1997), « Hypothyroidism coordinately and transiently affects myelin protein gene expression in most rat brain regions during postnatal development », *Brain Research*, 752 (1-2), 285-293.

Johnson, S. et Marlow, N. (2011), « Preterm birth and childhood psychiatric disorders », *Pediatric Research*, 69 (5 Pt 2), 11R-18R.

Kapoor, R., Ghosh, H., Nordstrom, K., Vennstrom, B. et Vaidya, V. A. (2011), « Loss of thyroid hormone receptor beta is associated with increased progenitor proliferation and NeuroD positive cell number in the adult hippocampus », *Neuroscience Letters*, 487 (2), 199-203.

Kapoor, R., van Hogerlinden, M., Wallis, K., Ghosh, H., Nordstrom, K., Vennstrom, B. et Vaidya, V. A. (2010), « Unliganded thyroid hormone receptor alpha1 impairs adult hippocampal neurogenesis », *FASEB Journal*, 24 (12), 4793-4805.

Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M. et Verkhratsky, A. (2011), « Physiology of microglia », *Physiological Reviews*, 91 (2), 461-553.

Klotz, J. B. et Pyrch, L. A. (1999), « Neural tube defects and drinking water disinfection by-products », *Epidemiology*, 10 (4), 383-390.

Koibuchi, N., Yamaoka, S. et Chin, W. W. (2001), « Effect of altered thyroid status on neurotrophin gene expression during postnatal development of the mouse cerebellum », *Thyroid*, 11 (3), 205-210.

Kriegstein, A. et Alvarez-Buylla, A. (2009), « The glial nature of embryonic and adult neural stem cells », *Annual Review of Neuroscience*, 32, 149-184.

Lazarus, J. H., Bestwick, J. P., Channon, S., Paradice, R., Maina, A., Rees, R., …, Wald, N. J. (2012), « Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function », *New England Journal of Medicine*, 366 (6), 493-501.

Le Maire, A., Grimaldi, M., Roecklin, D., Dagnino, S., Vivat-Hannah, V., Balaguer, P. et Bourguet, W. (2009), « Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors », *EMBO Reports*, 10 (4), 367-373.

Lebel, J. M., L'Herault, S., Dussault, J. H. et Puymirat, J. (1993), « Thyroid hormone upregulates thyroid hormone receptor beta gene expression in rat cerebral hemisphere astrocyte cultures », *Glia*, 9 (2), 105-112.

Lemkine, G. F., Raj, A., Alfama, G., Turque, N., Hassani, Z., Alegria-Prévot, O., …, Demeneix, B. A. (2005), « Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor », *FASEB Journal*, 19 (7), 863-865.

Leversen, K. T., Sommerfelt, K., Rønnestad, A., Kaaresen, P. I., Farstad, T., Skranes, J., …, Markestad, T. (2011), « Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm », *Pediatrics*, 127 (3), e630-638.

Loewenthal, L. (2013), « Study links iodine deficiency in pregnancy with poor cognitive outcomes in children », *BMJ*, 346, f3365.

Lopez, M., Varela, L., Vázquez, M. J., Rodríguez-Cuenca, S., González, C. R., Velagapudi, V. R., …, Vidal-Puig, A. (2010), « Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance », *Nature Medicine*, 16 (9), 1001-1008.

Lopez-Juarez, A., Remaud, S., Hassani, Z., Jolivet, P., Pierre Simons, J., Sontag, T., …, Demeneix, B. A. (2012), « Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing Sox2 in the adult neural stem cell niche », *Cell Stem Cell*, 10 (5), 531-543.

Madeira, M. D. et Paula-Barbosa, M. M. (1993), « Reorganization of mossy fiber synapses in male and female hypothyroid rats : A stereological study », *Journal of Comparative Neurology*, 337 (2), 334-352.

Mallat, M., Lima, F. R., Gervais, A., Colin, C. et Moura Neto, V. (2002), « New insights into the role of thyroid hormone in the CNS : The microglial track », *Molecular Psychiatry*, 7 (1), 7-8.

Marasas, W. F., Riley, R. T., Hendricks, K. A., Stevens, V. L., Sadler, T. W., Gelineau-van Waes, J., …, Merrill, A. H., Jr. (2004), « Fumonisins disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo : A potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize », *Journal of Nutrition*, 134 (4), 711-716.

Martinez de Mena, R., Scanlan, T. S. et Obregon, M. J. (2010), « The T_3 receptor beta1 isoform regulates UCP1 and D2 deiodinase in rat brown adipocytes », *Endocrinology*, 151 (10), 5074-5083.

Manzano, J., Cuadrado, M., Morte, B. et Bernal, J. (2007), « Influence of thyroid hormone and thyroid hormone receptors in the generation of cerebellar gamma-aminobutyric acidergic interneurons from precursor cells », *Endocrinology*, 148 (12), 5746-5751.

Merkle, F. T. et Alvarez-Buylla, A. (2006), « Neural stem cells in mammalian development », *Current Opinion in Cell Biology*, 18 (6), 704-709.

Miquel, M., Toledo, R., Garcia, L. I., Coria-Avila, G. A. et Manzo, J. (2009), « Why should we keep the cerebellum in mind when thinking about addiction ? », *Current Drug Abuse Reviews*, 2 (1), 26-40.

Mohacsik, P., Zeold, A., Bianco, A. C. et Gereben, B. (2011), « Thyroid hormone and the neuroglia : Both source and target », *Journal of Thyroid Research*, 2011, 215718.

Mohan, V., Sinha, R. A., Pathak, A., Rastogi, L., Kumar, P., Pal, A. et Godbole, M. M. (2012), « Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocorticogenesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis », *Experimental Neurology*, 237 (2), 477-488.

Muller, F. et O'Rahilly, R. (1990), « The human brain at stages 21-23, with particular reference to the cerebral cortical plate and to the development of the cerebellum », *Anatomy and Embryology (Berlin)*, 182 (4), 375-400.

Naufal, Z., Zhiwen, L., Zhu, L., Zhou, G. D., McDonald, T., He, L. Y., …, Donnelly, K. C. (2010), « Biomarkers of exposure to combustion by-products in a human population in Shanxi, China », *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 20 (4), 310-319.

Nicholson, J. L. et Altman, J. (1972a), « The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex. II. Synaptogenesis in the molecular layer », *Brain Research*, 44 (1), 25-36.

Nicholson, J. L. et Altman, J. (1972b), « Synaptogenesis in the rat cerebellum : Effects of early hypo- and hyperthyroidism », *Science*, 176 (4034), 530-532.

Ng, L., Goodyear, R. J., Woods, C. A., Schneider, M. J., Diamond, E., Richardson, G. P., …, Forrest, D. (2004), « Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101 (10), 3474-3479.

Ng, L., Hernandez, A., He, W., Ren, T., Srinivas, M., Ma, M., …, Forrest, D. (2009), « A protective role for type 3 deiodinase, a thyroid hormone-inactivating enzyme, in cochlear development and auditory function », *Endocrinology*, 150 (4), 1952-1960.

Ng, L., Hurley, J. B., Dierks, B., Srinivas, M., Saltó, C., Vennström, B., …, Forrest D. (2001), « A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors », *Nature Genetics*, 27 (1), 94-98.

Ng, L., Lyubarsky, A., Nikonov, S. S., Ma, M., Srinivas, M., Kefas, B., …, Forrest, D. (2010), « Type 3 deiodinase, a thyroid-hormone-inactivating enzyme, controls survival and maturation of cone photoreceptors », *Journal of Neuroscience*, 30 (9), 3347-3357.

Nunez, J., Couchie, D., Aniello, F. et Bridoux, A. M. (1992), « Thyroid hormone effects on neuronal differentiation during brain development », *Acta Medica Austriaca*, 19 (Suppl 1), 36-39.

Obican, S. G., Finnell, R. H., Mills, J. L., Shaw, G. M. et Scialli, A. R. (2010), « Folic acid in early pregnancy : A public health success story », *FASEB Journal*, 24 (11), 4167-4174.

Poguet, A. L., Legrand, C., Feng, X., Yen, P. M., Meltzer, P., Samarut, J. et Flamant, F. (2003), « Microarray analysis of knockout mice identifies cyclin D2 as a possible mediator for the action of thyroid hormone during the postnatal development of the cerebellum », *Developmental Biology*, 254 (2), 188-199.

Pop, V. J., de Vries, E., van Baar, A. L., Waelkens, J. J., de Rooy, H. A., Horsten, M., …, Vader, H. L. (1995), « Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy : A marker of impaired child development ? », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80 (12), 3561-3566.

Pop, V. J., Kuijpens, J. L., van Baar, A. L., Verkerk, G., van Son, M. M., de Vijlder, J. J., …, Vader, H. L. (1999), « Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy », *Clinical Endocrinology* (Oxford), 50 (2), 149-155.

Purpura, D. P. (1974), « Dendritic spine "dysgenesis" and mental retardation », *Science*, 186 (4169), 1126-1128.

Rami, A. et Rabie, A. (1990), « Delayed synaptogenesis in the dentate gyrus of the thyroid-deficient developing rat », *Developmental Neuroscience*, 12 (6), 398-405.

Ren, A., Qiu, X., Jin, L., Ma, J., Li, Z., Zhang, L., …, Zhu, T. (2011), « Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 108 (31), 12770-12775.

Rodriguez-Pena, A. (1999), « Oligodendrocyte development and thyroid hormone », *Journal of Neurobiology*, 40 (4), 497-512.

Rusch, A., Ng, L., Goodyear, R., Oliver, D., Lisoukov, I., Vennstrom, B., …, Forrest, D. (2001), « Retardation of cochlear maturation and impaired hair cell function caused by deletion of all known thyroid hormone receptors », *Journal of Neuroscience*, 21 (24), 9792-9800.

Sacchetti, B., Scelfo, B. et Strata, P. (2009), « Cerebellum and emotional behavior », *Neuroscience*, 162 (3), 756-762.

Schoonover, C. M., Seibel, M. M., Jolson, D. M., Stack, M. J., Rahman, R. J., Jones, S. A., …, Anderson, G. W. (2004), « Thyroid hormone regulates oligodendrocyte accumulation in developing rat brain white matter tracts », *Endocrinology*, 145 (11), 5013-5020.

Silva, J. E. et Rudas, P. (1990), « Effects of congenital hypothyroidism on microtubule-associated protein-2 expression in the cerebellum of the rat », *Endocrinology*, 126 (2), 1276-1282.

Silvestroff, L., Bartucci, S., Pasquini, J. et Franco, P. (2012), « Cuprizone-induced demyelination in the rat cerebral cortex and thyroid hormone effects on cortical remyelination », *Experimental Neurology*, 235 (1), 357-367.

Strait, K. A., Carlson, D. J., Schwartz, H. L. et Oppenheimer, J. H. (1997), « Transient stimulation of myelin basic protein gene expression in differentiating cultured oligodendrocytes : A model for 3,5,3'-triiodothyronine-induced brain development », *Endocrinology*, 138 (2), 635-641.

Strick, P. L., Dum, R. P. et Fiez, J. A. (2009), « Cerebellum and nonmotor function », *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413-434.

Takahashi, K. et Yamanaka, S. (2006), « Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors », *Cell*, 126 (4), 663-676.

Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Jiang, S., Williams, B. A., Allman, E., Wold, B. J. et Allman, J. M. (2012), « Microglia in the cerebral cortex in autism », *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42 (12), 2569-2584.

Tozuka, Y., Fukuda, S., Namba, T., Seki, T. et Hisatsune, T. (2005), « GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells », *Neuron*, 47 (6), 803-815.

Trotter, W. R. (1960), « The association of deafness with thyroid dysfunction », *British Medical Bulletin*, 16, 92-98.

Uziel, A., Pujol, R., Legrand, C. et Legrand, J. (1983), « Cochlear synaptogenesis in the hypothyroid rat », *Brain Research*, 283 (2-3), 295-301.

Valcana, T., Einstein, E. R., Csejtey, J., Dalal, K. B. et Timiras, P. S. (1975), « Influence of thyroid hormones on myelin proteins in the developing rat brain », *Journal of the Neurological Sciences*, 25 (1), 19-27.

Venero, C., Guadaño-Ferraz, A., Herrero, A. I., Nordström, K., Manzano, J., de Escobar, G. M., …, Vennström, B. (2005), « Anxiety, memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha1 can be ameliorated by T_3 treatment », *Genes and Development*, 19 (18), 2152-2163.

Vermiglio, F., Lo Presti, V. P., Moleti, M., Sidoti, M., Tortorella, G., Scaffidi, G., …, Trimarchi, F. (2004), « Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency : A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (12), 6054-6060.

Visser, W. E., Friesema, E. C. et Visser, T. J. (2011), « Minireview. Thyroid hormone transporters : the knowns and the unknowns », *Molecular Endocrinology*, 25 (1), 1-14.

Walters, S. N. et Morell, P. (1981), « Effects of altered thyroid states on myelinogenesis », *Journal of Neurochemistry*, 36 (5), 1792-1801.

Williams, F. L., Simpson, J., Delahunty, C., Ogston, S. A., Bongers-Schokking, J. J., Murphy, N., …, Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group (2004), « Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (11), 5314-5320.

Williams, F., Watson, J., Ogston, S., Hume, R., Willatts, P., Visser, T. et Scottish Preterm Thyroid Group. (2012), « Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born </= 34 weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (6), 1977-1985.

Yi, Y., Lindemann, M., Colligs, A. et Snowball, C. (2011), « Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid : A literature review », *European Journal of Pediatrics*, 170 (11), 1391-1400.

Zalc, B., Goujet, D. et Colman, D. (2008), « The origin of the myelination program in vertebrates », *Current Biology*, 18 (12), R511-R512.

Zhang, L., Blomgren, K., Kuhn, H. G. et Cooper-Kuhn, C. M. (2009), « Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat », *Neurobiology of Disease*, 34 (2), 366-374.

Zou, L., Hagen, S. G., Strait, K. A. et Oppenheimer, J. H. (1994), « Identification of thyroid hormone response elements in rodent Pcp-2, a developmentally regulated gene of cerebellar Purkinje cells », *Journal of Biological Chemistry*, 269 (18), 13346-13352.

CHAPITRE 4. LA SIGNALISATION PAR LES HORMONES THYROÏDIENNES, CIBLE DE MULTIPLES POLLUANTS

Abel, E. D., Ahima, R. S., Boers, M. E., Elmquist, J. K et Wondisford, F. E. (2001), « Critical role for thyroid hormone receptor beta2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons », *Journal of Clinical Investigation*, 107 (8), 1017-1023.

Abel, E. D., Boers, M. E., Pazos-Moura, C., Moura, E., Kaulbach, H., Zakaria, M., …, Wondisford, F. (1999), « Divergent roles for thyroid hormone receptor beta isoforms in the endocrine axis and auditory system », *Journal of Clinical Investigation*, 104 (3), 291-300.

Altamura, M. R., Long, L. Jr. et Hasselstrom, T. (1959), « Goitrin from fresh cabbage », *Journal of Biological Chemistry*, 234 (7), 1847-1849.

Andersen, B. et Rosenfeld, M. G. (2001), « POU domain factors in the neuroendocrine system : Lessons from developmental biology provide insights into human disease », *Endocrine Reviews*, 22 (1), 2-35.

Anderson, D. L. (2009), « Determination of bromine in regulated foods with a field-portable X-ray fluorescence analyzer », *Journal of AOAC International*, 92 (2), 502-510.

Antonica, F., Kasprzyk, D. F., Opitz, R., Iacovino, M., Liao, X. H., Dumitrescu, A. M., …, Costagliola, S. (2012), « Generation of functional thyroid from embryonic stem cells », *Nature*, 491 (7422), 66-71.

Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P. et Rayman, M. P. (2013), « Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children : Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) », *The Lancet*, 382 (9889), 331-337.

Blount, B. C., Rich, D. Q., Valentin-Blasini, L., Lashley, S., Ananth, C. V., Murphy, E., …, Robson, M. (2009), « Perinatal exposure to perchlorate. thiocyanate, and nitrate in New Jersey mothers and newborns », *Environmental Science and Technology*, 43 (19), 7543-7549.

Broedel, O., Eravci, M., Fuxius, S., Smolarz, T., Jeitner, A., Grau, H., …, Baumgartner, A. (2003), « Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain », *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 285 (3), E470-480.

Calvo, R. M., Jauniaux, E., Gulbis, B., Asunción, M., Gervy, C., Contempré, B. et Morreale de Escobar, G. (2002), « Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87 (4), 1768-1777.

Carreon-Rodriguez, A., Charli, J. L. et Perez-Martinez, L. (2009), « T_3 differentially regulates TRH expression in developing hypothalamic neurons in vitro », *Brain Research*, 1305, 20-30.

Chu, M. et Seltzer, T. F. (2010), « Myxedema coma induced by ingestion of raw bok choy », *New England Journal of Medicine*, 362 (20), 1945-1946.

Dai, G., Levy, O. et Carrasco, N. (1996), « Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter », *Nature*, 379 (6564), 458-460.

Decherf, S. et Demeneix, B. A. (2011), « The obesogen hypothesis : A shift of focus from the periphery to the hypothalamus », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B : Critical Reviews*, 14 (5-7), 423-448.

Decherf, S., Seugnet, I., Fini, J. B., Clerget-Froidevaux, M. S. et Demeneix, B. A. (2010a), « Disruption of thyroid hormone-dependent hypothalamic set-points by environmental contaminants », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 323 (2), 172-182.

Decherf, S., Seugnet, I., Kouidhi, S., Lopez-Juarez, A., Clerget-Froidevaux, M. S., …, Demeneix, B. A. (2010b), « Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor expression », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107 (9), 4471-4476.

De Felice, M. et Di Lauro, R. (2011), « Minireview. Intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development : An update », *Endocrinology*, 152 (8), 2948-2956.

Dohan, O., De la Vieja, A., Paroder, V., Riedel, C., Artani, M., Reed, M., …, Carrasco, N. (2003), « The sodium/iodide Symporter (NIS) : Characterization, regulation, and medical significance », *Endocrine Reviews*, 24 (1), 48-77.

Dores, R. M. et Baron, A. J. (2011), « Evolution of POMC : Origin, phylogeny, posttranslational processing, and the melanocortins », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1220, 34-48.

Dunn, J. T. et Dunn, A. D. (2001), « Update on intrathyroidal iodine metabolism », *Thyroid*, 11 (5), 407-414.

Elfving, S. (1980), « Studies on the naturally occurring goitrogen 5-vinyl-2-thiooxazolidone. Metabolism and antithyroid effect in the rat », *Annals of Clinical Research*, Suppl. 28, 1-47.

Farooqi, S. et O'Rahilly, S. (2006), « Genetics of obesity in humans », *Endocrine Reviews*, 27 (7), 710-718.

Fekete, C. et Lechan, R. M. (2007), « Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons : Role of neuronal afferents and type 2 deiodinase », *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28 (2-3), 97-114.

Gauthier, K., Chassande, O., Plateroti, M., Roux, J. P., Legrand, C., Pain, B., …, Samarut J. (1999), « Different functions for the thyroid hormone receptors TRalpha and TRbeta in the control of thyroid hormone production and post-natal development », *EMBO Journal*, 18 (3), 623-631.

Gerard, A. C., Poncin, S., Audinot, J. N., Denef, J. F. et Colin, I. M. (2009), « Iodide deficiency-induced angiogenic stimulus in the thyroid occurs via HIF- and ROS-dependent VEGF-A secretion from thyrocytes », *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 296 (6), E1414-1422.

Graham, C. E., Brocklehurst, K., Pickersgill, R. W. et Warren, M. J. (2006), « Characterization of retinaldehyde dehydrogenase 3 », *Biochemistry Journal*, 394 (Pt 1), 67-75.

Grün, F. (2010), « Obesogens », *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 17 (5), 453-459.

Grün, F. et Blumberg, B. (2006), « Environmental obesogens : Organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling », *Endocrinology*, 147 (6 Suppl.), S50-55.

Grün, F. et Blumberg, B. (2009), « Minireview : The case for obesogens », *Molecular Endocrinology*, 23 (8), 1127-1134.

Guissouma, H., Dupré, S. M., Becker, N., Jeannin, E., Seugnet, I., Desvergne, B. et Demeneix, B. A. (2002), « Feedback on hypothalamic TRH transcription is dependent on thyroid hormone receptor N terminus », *Molecular Endocrinology*, 16 (7), 1652-1666.

Guissouma, H., Froidevaux, M. S., Hassani, Z. et Demeneix, B. A. (2006), « In vivo siRNA delivery to the mouse hypothalamus confirms distinct roles of TR beta isoforms in regulating TRH transcription », *Neuroscience Letters*, 406 (3), 240-243.

Guissouma, H., Ghorbel, M. T., Seugnet, I., Ouatas, T. et Demeneix, B. A. (1998), « Physiological regulation of hypothalamic TRH transcription in vivo is T_3 receptor isoform specific », *FASEB Journal*, 12 (15), 1755-1764.

Hadj-Sahraoui, N., Seugnet, I., Ghorbel, M. T. et Demeneix, B. (2000), « Hypothyroidism prolongs mitotic activity in the post-natal mouse brain », *Neuroscience Letters*, 280 (2), 79-82.

Hamers, T., Kamstra, J. H., Sonneveld, E., Murk, A. J., Kester, M. H., Andersson, P. L., …, Brouwer, A. (2006), « In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants », *Toxicology Science*, 92 (1), 157-173.

Harris, K. B. et Pass, K. A. (2007), « Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States », *Molecular Genetics and Metabolism*, 91 (3), 268-277.

Hollenberg, A. N. (2008), « The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor », *Thyroid*, 18 (2), 131-139.

Hood, A., Allen, M. L., Liu, Y., Liu, J. et Klaassen, C. D. (2003), « Induction of T(4) UDP-GT activity, serum thyroid stimulating hormone, and thyroid follicular cell proliferation in mice treated with microsomal enzyme inducers », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 188 (1), 6-13.

Howdeshell, K. L. (2002), « A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environmental Health Perspectives* », 110 (Suppl 3), 337-348.

Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R., …, Lee, F. (1997), « Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice », *Cell*, 88 (1), 131-141.

Janesick, A. et Blumberg, B. (2011), « Minireview : PPARgamma as the target of obesogens », *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127 (1-2), 4-8.

Kaufman, S. C., Gross, T. P. et Kennedy, D. L. (1991), « Thyroid hormone use : Trends in the United States from 1960 through 1988 », *Thyroid*, 1 (4), 285-291.

Köhrle, J. (2008), « Environment and endocrinology : The case of thyroidology », *Annals of Endocrinology* (Paris), 69 (2), 116-122.

Köhrle, J., Jakob, F., Contempré, B. et Dumont, J. E. (2005), « Selenium, the thyroid, and the endocrine system », *Endocrine Reviews*, 26 (7), 944-984.

Kouidhi, S., Seugnet, I., Decherf, S., Guissouma, H., Elgaaied, A. B., Demeneix, B. et Clerget-Froidevaux, M. S. (2010), « Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) modulates hypothalamic Trh regulation in vivo », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 317 (1-2), 44-52.

Lans, M. C., Klasson-Wehler, E., Willemsen, M., Meussen, E., Safe, S. et Brouwer, A. (1993), « Structure-dependent, competitive interaction of hydroxy-polychlorobiphenyls, -dibenzo-p-dioxins and -dibenzofurans with human transthyretin », *Chemico-Biological Interactions*, 88 (1), 7-21.

Le Maire, A., Grimaldi, M., Roecklin, D., Dagnino, S., Vivat-Hannah, V., Balaguer, P. et Bourguet, W. (2009), « Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors », *EMBO Reports*, 10 (4), 367-373.

Lezoualc'h, F., Hassan, A. H., Giraud, P., Loeffler, J. P., Lee, S. L. et Demeneix, B. A. (1992), « Assignment of the beta-thyroid hormone receptor to 3,5,3'-triio dothyronine-dependent inhibition of transcription from the thyrotropin-releasing hormone promoter in chick hypothalamic neurons », *Molecular Endocrinology*, 6 (11), 1797-1804.

Logothetopoulos, J. et Scott, R. F. (1956), « Active iodide transport across the placenta of the guinea-pig, rabbit and rat », *Journal of Physiology*, 132 (2), 365-371.

Mathew, V., Misgar, R. A., Ghosh, S., Mukhopadhyay, P., Roychowdhury, P., Pandit, K., …, Chowdhury, S. (2011), « Myxedema coma : A new look into an old crisis », *Journal of Thyroid Research*, 2011, 493462.

Meerts, I. A., Assink, Y., Cenijn, P. H., Van Den Berg, J. H., Weijers, B. M., Bergman, A. et Brouwer, A. (2002), « Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat », *Toxicology Science*, 68 (2), 361-371.

Mendel, C. M. (1989), « The free hormone hypothesis : A physiologically based mathematical model », *Endocrine Reviews*, 10 (3), 232-274.

Mendel, C. M., Weisiger, R. A., Jones, A. L. et Cavalieri, R. R. (1987), « Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues : A perfused rat liver study », *Endocrinology*, 120 (5), 1742-1749.

Mishra, A., Zhu, X. G., Ge, K. et Cheng, S. Y. (2010), « Adipogenesis is differentially impaired by thyroid hormone receptor mutant isoforms », *Journal of Molecular Endocrinology*, 44 (4), 247-255.

Monaco, H. L. (2000), « The transthyretin-retinol-binding protein complex », *Biochimica et Biophysica Acta*, 1482 (1-2), 65-72.

Morgan, M. A., Dellovade, T. L. et Pfaff, D. W. (2000), « Effect of thyroid hormone administration on estrogen-induced sex behavior in female mice », *Hormones and Behavior*, 37 (1), 15-22.

Morse, D. C., Wehler, E. K., Wesseling, W., Koeman, J. H. et Brouwer, A. (1996), « Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136 (2), 269-279.

Mortimer, R. H., Landers, K. A., Balakrishnan, B., Li, H., Mitchell, M. D., Patel, J. et Richard, K. (2012), « Secretion and transfer of the thyroid hormone binding protein transthyretin by human placenta », *Placenta*, 33 (4), 252-256.

Nayak, B. et Burman, K. (2006), « Thyrotoxicosis and thyroid storm », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35 (4), 663-686, vii.

Newbold, R. R., Padilla-Banks, E., Snyder, R. J. et Jefferson, W. N. (2007), « Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity », *Molecular Nutrition and Food Research*, 51 (7), 912-917.

Osty, J., Rappaport, L., Samuel, J. L. et Lennon, A. M. (1988), « Characterization of a cytosolic triiodothyronine binding protein in atrium and ventricle of rat heart with different sensitivity toward thyroid hormone levels », *Endocrinology*, 122 (3), 1027-1033.

Pavelka, S. (2004), « Metabolism of bromide and its interference with the metabolism of iodine », *Physiology Research*, 53 (Suppl 1), S81-S90.

Pfaff, D. W., Vasudevan, N., Kia, H. K., Zhu, Y. S., Chan, J., Garey, J., …, Ogawa, S. (2000), « Estrogens, brain and behavior : Studies in fundamental neurobiology and observations related to women's health », *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 74 (5), 365-373.

Piehl, S., Hoefig, C. S., Scanlan, T. S. et Köhrle, J. (2011), « Thyronamines–past, present, and future », *Endocrine Reviews*, 32 (1), 64-80.

Poncin, S., Gérard, A. C., Boucquey, M., Senou, M., Calderon, P. B., Knoops, B., …, Colin, I. M. (2008), « Oxidative stress in the thyroid gland : From harmlessness to hazard depending on the iodine content », *Endocrinology*, 149 (1), 424-433.

Richardson, S. J. (2007), « Cell and molecular biology of transthyretin and thyroid hormones », *International Review of Cytology*, 258, 137-193.

Richardson, S. J. (2009), « Evolutionary changes to transthyretin : Evolution of transthyretin biosynthesis », *FEBS Journal*, 276 (19), 5342-5356.

Schreiber, G. (2002), « The evolutionary and integrative roles of transthyretin in thyroid hormone homeostasis », *Journal of Endocrinology*, 175 (1), 61-73.

Schreiber, G., Southwell, B. R. et Richardson, S. J. (1995), « Hormone delivery systems to the brain-transthyretin », *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 103 (2), 75-80.

Shepard, T. H. (1967), « Onset of function in the human fetal thyroid : Biochemical and radioautographic studies from organ culture », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 27 (7), 945-958.

Shepard, T. H. (1968), « Development of the human fetal thyroid », *General and Comparative Endocrinology*, 10 (2), 174-181.

Smith, T. J., Davis, F. B., Deziel, M. R., Davis, P. J., Ramsden, D. B. et Schoenl, M. (1994), « Retinoic acid inhibition of thyroxine binding to human transthyretin », *Biochimica et Biophysica Acta*, 1199 (1), 76-80.

Song, Y., Driessens, N., Costa, M., De Deken, X., Detours, V., Corvilain, B., …, Dumont, J. E. (2007), « Roles of hydrogen peroxide in thyroid physiology and disease », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92 (10), 3764-3773.

Stagnaro-Green, A. et Pearce, E. N. (2013), « Iodine and pregnancy : A call to action », *The Lancet*, 382 (9889), 292-293.

Taylor, T., Gyves, P. et Burgunder, J. M. (1990), « Thyroid hormone regulation of TRH mRNA levels in rat paraventricular nucleus of the hypothalamus changes during ontogeny », *Neuroendocrinology*, 52 (3), 262-267.

Van der Heide, D., Kastelijn, J. et Schroder-van der Elst, J. P. (2003), « Flavonoids and thyroid disease », *Biofactors*, 19 (3-4), 113-119.

Vasudevan, N., Ogawa, S. et Pfaff, D. (2002), « Estrogen and thyroid hormone receptor interactions : Physiological flexibility by molecular specificity », *Physiological Reviews*, 82 (4), 923-944.

Vilijn, F. et Carrasco, N. (1989), « Expression of the thyroid sodium/iodide symporter in Xenopus laevis oocytes », *Journal of Biological Chemistry*, 264 (20), 11901-11903.

Visser, T. J., Kaptein, E., Gijzel, A. L., de Herder, W. W., Ebner, T. et Burchell, B. (1993), « Glucuronidation of thyroid hormone by human bilirubin and phenol UDP-glucuronyltransferase isoenzymes », *FEBS Letters*, 324 (3), 358-360.

Vulsma, T., Gons, M. H. et de Vijlder, J. J. (1989), « Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis », *New England Journal of Medicine*, 321 (1), 13-16.

Wardlaw, S. L. (2011), « Hypothalamic proopiomelanocortin processing and the regulation of energy balance », *European Journal of Pharmacology*, 660 (1), 213-219.

Webster, B., Marine, D. et Cipra, A. (1931), « The occurrence of seasonal variations in the goiter of rabbits produced by feeding cabbage », *Journal of Experimental Medicine*, 53 (1), 81-91.

Yamauchi, K., Nakajima, J., Hayashi, H., Horiuchi, R. et Tata, J. R. (1999), « Xenopus cytosolic thyroid hormone-binding protein (xCTBP) is aldehyde dehydrogenase catalyzing the formation of retinoic acid », *Journal of Biological Chemistry*, 274 (13), 8460-8469.

Yoshida, D. (1996), « Thyroid storm precipitated by trauma », *Journal of Emergency Medicine*, 14 (6), 697-701.

CHAPITRE 5. LA POLLUTION CHIMIQUE ET LES HORMONES THYROÏDIENNES

Adeeko, A., Li, D., Forsyth, D. S., Casey, V., Cooke, G. M., Barthelemy, J., …, Hales, B. F. (2003), « Effects of in utero tributyltin chloride exposure in the rat on pregnancy outcome », *Toxicological Sciences*, 74 (2), 407-415.

Ahmed, R. G. (2011), « Perinatal TCDD exposure alters developmental neuroendocrine system », *Food Chemical Toxicology*, 49 (6), 1276-1284.

Alvarez-Pedrerol, M., Guxens, M., Ibarluzea, J., Rebagliato, M., Rodriguez, A., Espada, M., …, Sunyer, J. (2009), « Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy », *Environmental Science and Technology*, 43 (20), 7909-7915.

Alvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Carrizo, D., Garcia-Esteban, R., Grimalt, J. O. et Sunyer, J. (2008), « Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane », *Environment International*, 34 (6), 737-740.

Andersen, C. S., Fei, C., Gamborg, M., Nohr, E. A., Sørensen, T. I. et Olsen, J. (2010), « Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy », *American Journal of Epidemiology*, 172 (11), 1230-1237.

Antizar-Ladislao, B. (2008), « Environmental levels, toxicity and human exposure to tributyltin (TBT)-contaminated marine environment : A review », *Environment International*, 34 (2), 292-308.

Baccarelli, A., Giacomini, S. M., Corbetta, C., Landi, M. T., Bonzini, M., Consonni, D., …, Bertazzi, P. A. (2008), « Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin », *PLoS Medicine*, 5 (7), e161.

Badger, T. M., Gilchrist, J. M., Pivik, R. T., Andres, A., Shankar, K., Chen, J. R. et Ronis, M. J. (2009), « The health implications of soy infant formula », *American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (5), 1668S-1672S.

Balazs, C., Morello-Frosch, R., Hubbard, A. et Ray, I. (2011), « Social disparities in nitrate contaminated drinking water in California's San Joaquin Valley », *Environmental Health Perspectives*, 119 (9), 1272-1278.

Banasik, M., Hardy, M., Harbison, R. D., Hsu, C. H. et Stedeford, T. (2009), « Tetrabromobisphenol A and model-derived risks for reproductive toxicity », *Toxicology*, 260 (1-3), 150-152 ; réponse de l'auteur, 153-154.

Barouki, R., Aggerbeck, M., Aggerbeck, L. et Coumoul, X. (2012), « The aryl hydrocarbon receptor system », *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 27 (1), 3-8.

Barouki, R., Gluckman, P. D., Grandjean, P., Hanson, M. et Heindel, J. J. (2012), « Developmental origins of non-communicable disease : Implications for research and public health », *Environmental Health*, 11, 42.

Beaulieu, A. et Fessele, K. (2003), « Agent Orange : Management of patients exposed in Vietnam », *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 7 (3), 320-323.

Bertazzi, P. A., Bernucci, I., Brambilla, G., Consonni, D. et Pesatori, A. C. (1998), « The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure : A review », *Environmental Health Perspectives*, 106 (Suppl. 2), 625-633.

Birnbaum, L. S. et Cohen Hubal, E. A. (2006), « Polybrominated diphenyl ethers : A case study for using biomonitoring data to address risk assessment questions », *Environmental Health Perspectives*, 114 (11), 1770-1775.

Bloom, M. S., Kannan, K., Spliethoff, H. M., Tao, L., Aldous, K. M. et Vena, J. E. (2010), « Exploratory assessment of perfluorinated compounds and human thyroid function », *Physiology and Behavior*, 99 (2), 240-245.

Blount, B. C., Pirkle, J. L., Osterloh, J. D., Valentin-Blasini, L. et Caldwell, K. L. (2006), « Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States », *Environmental Health Perspectives*, 114 (12), 1865-1871.

Blount, B. C., Valentin-Blasini, L., Osterloh, J. D., Mauldin, J. P. et Pirkle, J. L. (2007), « Perchlorate exposure of the US Population, 2001-2002 », *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 17 (4), 400-407.

Boas, M., Feldt-Rasmussen, U. et Main, K. M. (2012), « Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355 (2), 240-248.

Boas, M., Frederiksen, H., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebæk, N. E., Hegedüs, L., Hilsted, L., …, Main, K. M. (2010), « Childhood exposure to phthalates : Associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth », *Environmental Health Perspectives*, 118 (10), 1458-1464.

Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., …, Eskenazi, B. (2011), « Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children », *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 1189-1195.

Breivik, K., Sweetman, A., Pacyna, J. M. et Jones, K. C. (2007), « Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners–a mass balance approach 3. An update », *Science of the Total Environment*, 377 (2-3), 296-307.

Brucker-Davis, F. (1998), « Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function », *Thyroid*, 8 (9), 827-856.

Cao, Y., Blount, B. C., Valentin-Blasini, L., Bernbaum, J. C., Phillips, T. M. et Rogan, W. J. (2010), « Goitrogenic anions, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormone in infants », *Environmental Health Perspectives*, 118 (9), 1332-1337.

Carignan, C. C., McClean, M. D., Cooper, E. M., Watkins, D. J., Fraser, A. J., Heiger-Bernays, W., …, Webster, T. F. (2013), « Predictors of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate metabolite in the urine of office workers », *Environment International*, 55, 56-61.

Carson, R. (1962), *Silent Spring*, New York, NY, Houghton Mifflin.

Casey, P. H., Bradley, R. H., Whiteside-Mansell, L., Barrett, K., Gossett, J. M. et Simpson, P. M. (2012), « Evolution of obesity in a low birth weight cohort », *Journal of Perinatology*, 32 (2), 91-96.

Chamorro-Garcia, R., Sahu, M., Abbey, R. J., Laude, J., Pham, N. et Blumberg, B. (2013), « Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice », *Environmental Health Perspectives*, 121 (3), 359-366.

Chevrier, J., Eskenazi, B., Bradman, A., Fenster, L. et Barr, D. B. (2007), « Associations between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and neonatal thyroid-stimulating hormone levels in a Mexican-American population, Salinas Valley, California », *Environmental Health Perspectives*, 115 (10), 1490-1496.

Chevrier, J., Eskenazi, B., Holland, N., Bradman, A. et Barr, D. B. (2008), « Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy », *American Journal of Epidemiology*, 168 (3), 298-310.

Chevrier, J., Gunier, R. B., Bradman, A., Holland, N. T., Calafat, A. M., Eskenazi, B. et Harley, K. G. (2013), « Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study », *Environmental Health Perspectives*, 121 (1), 138-144.

Clarkson, T. W. (2002), « The three modern faces of mercury », *Environmental Health Perspectives*, 110 (Suppl. 1), 11-23.

Colborn, T. (2004), « Neurodevelopment and endocrine disruption », *Environmental Health Perspectives*, 112 (9), 944-949.

Collins, W. T., Jr., Capen, C. C., Kasza, L., Carter, C. et Dailey, R. E. (1977), « Effect of polychlorinated biphenyl (PCB) on the thyroid gland of rats. Ultrastructural and biochemical investigations », *American Journal of Pathology*, 89 (1), 119-136.

Croes, K., Colles, A., Koppen, G., Govarts, E., Bruckers, L., Van de Mieroop, E., …, Baeyens, W. (2012), « Persistent organic pollutants (POPs) in human milk : A biomonitoring study in rural areas of Flanders (Belgium) », *Chemosphere*, 89 (8), 988-994.

Crofton, K. M. (2008), « Thyroid disrupting chemicals : mechanisms and mixtures », *International Journal of Andrology*, 31 (2), 209-223.

Crofton, K. M., Paul, K. B., Devito, M. J. et Hedge, J. M. (2007), « Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan : Evidence for disruption of thyroxine », *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 24 (2), 194-197.

Darnerud, P. O. (2003), « Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife », *Environment International*, 29 (6), 841-853.

De Angelis, S., Tassinari, R., Maranghi, F., Eusepi, A., Di Virgilio, A., Chiarotti, F., …, Mantovani, A. (2009), « Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice », *Toxicological Sciences*, 108 (2), 311-319.

De Groef, B., Decallonne, B. R., Van der Geyten, S., Darras, V. M. et Bouillon, R. (2006), « Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors : Potential thyroid-related health effects », *European Journal of Endocrinology*, 155 (1), 17-25.

Decherf, S. et Demeneix, B. A. (2011), « The obesogen hypothesis : A shift of focus from the periphery to the hypothalamus », *Journal of Toxicology and Environmental Health B : Critical Reviews*, 14 (5-7), 423-448.

Decherf, S., Seugnet, I., Fini, J. B., Clerget-Froidevaux, M. S. et Demeneix, B. A. (2010), « Disruption of thyroid hormone-dependent hypothalamic set-points by environmental contaminants », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 323 (2), 172-182.

Diamond, M. L., Melymuk, L., Csiszar, S. A. et Robson, M. (2010), « Estimation of PCB stocks, emissions, and urban fate : Will our policies reduce concentrations and exposure ? », *Environmental Science and Technology*, 44 (8), 2777-2783.

Dingemans, M. M., van den Berg, M. et Westerink, R. H. (2011), « Neurotoxicity of brominated flame retardants : (In)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system », *Environmental Health Perspectives*, 119 (7), 900-907.

Dodson, R. E., Nishioka, M., Standley, L. J., Perovich, L. J., Brody, J. G. et Rudel, R. A. (2012), « Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products », *Environmental Health Perspectives*, 120 (7), 935-943.

Doerge, D. R. et Sheehan, D. M. (2002), « Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones », *Environmental Health Perspectives*, 110 (Suppl. 3), 349-353.

Dreyer, A., Weinberg, I., Temme, C. et Ebinghaus, R. (2009), « Polyfluorinated compounds in the atmosphere of the Atlantic and Southern Oceans : Evidence for a global distribution », *Environmental Science and Technology*, 43 (17), 6507-6514.

Eskenazi, B., Rosas, L. G., Marks, A. R., Bradman, A., Harley, K., Holland, N., …, Barr, D. B. (2008), « Pesticide toxicity and the developing brain », *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 102 (2), 228-236.

Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S. A., Kogut, K., Harley, K. G., Johnson, C., …, Bradman, A. (2013), « In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study », *Environ Health Perspect*, 121 (2), 257-262.

Farhat, A., Crump, D., Chiu, S., Williams, K. L., Letcher, R. J., Gauthier, L. T. et Kennedy, S. W. (2013), « In ovo effects of two organophosphate flame retardants, TCPP and TDCPP, on pipping success, development, mRNA expression and thyroid hormone levels in chicken embryos », *Toxicological Sciences*, 134 (1), 92-102.

Fernandez, M., Paradisi, M., D'Intino, G., Del Vecchio, G., Sivilia, S., Giardino, L. et Calzà, L. (2010), « A single prenatal exposure to the endocrine disruptor 2,3,7,8-tet rachlorodibenzo-p-dioxin alters developmental myelination and remyelination potential in the rat brain », *Journal of Neurochemistry*, 115 (4), 897-909.

Fini, J. B., Le Mével, S., Palmier, K., Darras, V. M., Punzon, I., Richardson, S. J., …, Demeneix, B. A. (2012), « Thyroid hormone signaling in the Xenopus laevis embryo is functional and susceptible to endocrine disruption », *Endocrinology*, 153 (10), 5068-5081.

Fini, J. B., Riu, A., Debrauwer, L., Hillenweck, A., Le Mével, S., Chevolleau, S., …, Zalko, D. (2012), « Parallel biotransformation of tetrabromobisphenol A in Xenopus laevis and mammals : Xenopus as a model for endocrine perturbation studies », *Toxicological Sciences*, 125 (2), 359-367.

Fisher, J. S. (2004), « Environmental anti-androgens and male reproductive health : Focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome », *Reproduction*, 127 (3), 305-315.

Fortenberry, G. Z., Hu, H., Turyk, M., Barr, D. B. et Meeker, J. D. (2012), « Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T_4 and TSH in NHANES 1999-2002 », *Science of the Total Environment*, 424, 351-355.

Franke, A. A., Custer, L. J. et Tanaka, Y. (1998), « Isoflavones in human breast milk and other biological fluids », *American Journal of Clinical Nutrition*, 68 (6 Suppl.), 1466S-1473S.

Gauger, K. J., Giera, S., Sharlin, D. S., Bansal, R., Iannacone, E. et Zoeller, R. T. (2007), « Polychlorinated biphenyls 105 and 118 form thyroid hormone receptor agonists after

cytochrome P4501A1 activation in rat pituitary GH3 cells », *Environmental Health Perspectives*, 115 (11), 1623-1630.

Gauger, K. J., Kato, Y., Haraguchi, K., Lehmler, H. J., Robertson, L. W., Bansal, R. et Zoeller, R. T. (2004), « Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors », *Environmental Health Perspectives*, 112 (5), 516-523.

Ghisari, M. et Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2009), « Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions », *Toxicology Letters*, 189 (1), 67-77.

Gold, M. D., Blum, A. et Ames, B. N. (1978), « Another flame retardant, tris-(1,3-dichloro-2-propyl)-phosphate, and its expected metabolites are mutagens », *Science*, 200 (4343), 785-787.

Goldner, W. S., Sandler, D. P., Yu, F., Hoppin, J. A., Kamel, F. et Levan, T. D. (2010), « Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study », *American Journal of Epidemiology*, 171 (4), 455-464.

Goodman, J. E., Kerper, L. E., Boyce, C. P., Prueitt, R. L. et Rhomberg, L. R. (2010), « Weight-of-evidence analysis of human exposures to dioxins and dioxin-like compounds and associations with thyroid hormone levels during early development », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58 (1), 79-99.

Graham, P. R. (1973), « Phthalate ester plasticizers--why and how they are used », *Environmental Health Perspectives*, 3, 3-12.

Guvenius, D. M., Aronsson, A., Ekman-Ordeberg, G., Bergman, A. et Norén, K. (2003), « Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenylols, and pentachlorophenol », *Environmental Health Perspectives*, 111 (9), 1235-1241.

Hagmar, L. (2003), « Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans : A review », *Thyroid*, 13 (11), 1021-1028.

Hakk, H. et Letcher, R. J. (2003), « Metabolism in the toxicokinetics and fate of brominated flame retardants–a review », *Environment International*, 29 (6), 801-828.

Halden, R. U. (2010), « Plastics and health risks », *Annual Review of Public Health*, 31, 179-194.

Hanrahan, L. P., Falk, C., Anderson, H. A., Draheim, L., Kanarek, M. S. et Olson, J. (1999), « Serum PCB and DDE levels of frequent Great Lakes sport fish consumers-a first look. The Great Lakes Consortium », *Environmental Research*, 80 (2 Pt 2), S26-S37.

Helbing, C. C., Propper, C. R. et Veldhoen, N. (2011), « Triclosan affects the thyroid axis of amphibians », *Toxicological Sciences*, 123 (2), 601-602 ; réponse de l'auteur, 603-605.

Herbstman, J. B., Sjödin, A., Apelberg, B. J., Witter, F. R., Halden, R. U., Patterson, D. G., …, Goldman, L. R. (2008), « Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels », *Environmental Health Perspectives*, 116 (10), 1376-1382.

Herbstman, J. B., Sjödin, A., Kurzon, M., Lederman, S. A., Jones, R. S., Rauh, V., …, Perera, F. (2010), « Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment », *Environmental Health Perspectives*, 118 (5), 712-719.

Hines, E. P., Calafat, A. M., Silva, M. J., Mendola, P. et Fenton, S. E. (2009), « Concentrations of phthalate metabolites in milk, urine, saliva, and serum of lactating North Carolina women », *Environmental Health Perspectives*, 117 (1), 86-92.

Hites, R. A. (2011), « Dioxins : An overview and history », *Environmental Science and Technology*, 45 (1), 16-20.

Howarth, J. A., Price, S. C., Dobrota, M., Kentish, P. A. et Hinton, R. H. (2001), « Effects on male rats of di-(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination », *Toxicology Letters*, 121 (1), 35-43.

Howdeshell, K. L. (2002), « A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system », *Environmental Health Perspectives*, 110 (Suppl. 3), 337-348.

Hu, G. X., Lian, Q. Q., Ge, R. S., Hardy, D. O. et Li, X. K. (2009), « Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome : Leydig cell influence », *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20 (3), 139-145.

Hu, X., Shi, W., Zhang, F., Cao, F., Hu, G., Hao, Y., …, Yu, H. (2013), « In vitro assessment of thyroid hormone disrupting activities in drinking water sources along the Yangtze River », *Environmental Pollution*, 173, 210-215.

Huang, P. C., Kuo, P. L., Guo, Y. L., Liao, P. C. et Lee, C. C. (2007), « Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women », *Human Reproduction*, 22 (10), 2715-2722.

Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Fidler, V., Hadders-Algra, M., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., …, Boersma, E. R. (1995a), « Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development », *Early Human Development*, 41 (2), 111-127.

Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Lanting, C. I., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Fidler, V., …, Touwen, B. C. (1995b), « Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins », *Early Human Development*, 43 (2), 165-176.

Humphrey, H. E., Gardiner, J. C., Pandya, J. R., Sweeney, A. M., Gasior, D. M., McCaffrey, R. J. et Schantz, S. L. (2000), « PCB congener profile in the serum of humans consuming Great Lakes fish », *Environmental Health Perspectives*, 108 (2), 167-172.

Ibhazehiebo, K., Iwasaki, T., Kimura-Kuroda, J., Miyazaki, W., Shimokawa, N. et Koibuchi, N. (2011), « Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers », *Environmental Health Perspectives*, 119 (2), 168-175.

Ibhazehiebo, K., Iwasaki, T., Shimokawa, N. et Koibuchi, N. (2011), « 1,2,5,6,9,10-alpha Hexabromocyclododecane (HBCD) impairs thyroid hormone-induced dendrite arborization of Purkinje cells and suppresses thyroid hormone receptor-mediated transcription », *Cerebellum*, 10 (1), 22-31.

Inoue, K., Harada, K., Takenaka, K., Uehara, S., Kono, M., Shimizu, T., …, Koizumi, A. (2006), « Levels and concentration ratios of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in serum and breast milk in Japanese mothers », *Environmental Health Perspectives*, 114 (8), 1179-1185.

Janjua, N. R., Mogensen, B., Andersson, A. M., Petersen, J. H., Henriksen, M., Skakkebaek, N. E. et Wulf, H. C. (2004), « Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans », *Journal of Investigative Dermatology*, 123 (1), 57-61.

Janjua, N. R., Mortensen, G. K., Andersson, A. M., Kongshoj, B., Skakkebaek, N. E. et Wulf, H. C. (2007), « Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans », *Environmental Science and Technology*, 41 (15), 5564-5570.

Jensen, M. S., Nørgaard-Pedersen, B., Toft, G., Hougaard, D. M., Bonde, J. P., Cohen, A., …, Jönsson, B. A. (2012), « Phthalates and perfluorooctanesulfonic acid in human amniotic

fluid : Temporal trends and timing of amniocentesis in pregnancy », *Environmental Health Perspectives*, 120 (6), 897-903.

Ji, K., Kim, S., Kho, Y., Paek, D., Sakong, J., Ha, J., …, Choi, K. (2012), « Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea : Dietary sources and potential impact on thyroid hormones », *Environment International*, 45, 78-85.

Jobling, M. S., Hutchison, G. R., van den Driesche, S. et Sharpe, R. M. (2011), « Effects of di(n-butyl) phthalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation : Identification of age-specific windows of vulnerability », *International Journal of Andrology*, 34 (5 Pt 2), e386-e396.

Juberg, D. R. (2012), « Differentiating experimental animal doses from human exposures to chlorpyrifos », *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 109 (33), E2195 ; réponse de l'auteur, E2196.

Kalantzi, O. I., Martin, F. L., Thomas, G. O., Alcock, R. E., Tang, H. R., Drury, S. C., …, Jones, K. C. (2004), « Different levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and chlorinated compounds in breast milk from two U.K. Regions », *Environmental Health Perspectives*, 112 (10), 1085-1091.

Karrman, A., Ericson, I., van Bavel, B., Darnerud, P. O., Aune, M., Glynn, A., …, Lindström, G. (2007), « Exposure of perfluorinated chemicals through lactation : Levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden », *Environmental Health Perspectives*, 115 (2), 226-230.

Kato, Y., Ikushiro, S., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Ito, Y., Suzuki, H. et Degawa, M. (2004), « A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats », *Toxicological Sciences*, 81 (2), 309-315.

Kawashiro, Y., Fukata, H., Omori-Inoue, M., Kubonoya, K., Jotaki, T., Takigami, H., …, Mori, C. (2008), « Perinatal exposure to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in Japan », *Endocrine Journal*, 55 (6), 1071-1084.

Kern, J. K., Geier, D. A., Audhya, T., King, P. G., Sykes, L. K. et Geier, M. R. (2012), « Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism », *Acta Neurobiologica Experia (Varsovie)*, 72 (2), 113-153.

Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., …, Giesy, J. P. (2011), « Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones », *Environmental Science and Technology*, 45 (17), 7465-7472.

Kim, Y., Ha, E. H., Kim, E. J., Park, H., Ha, M., Kim, J. H., …, Kim, B. N. (2011), « Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months : Prospective Mothers and Children's *Environmental Health* (MOCEH) study », *Environmental Health Perspectives*, 119 (10), 1495-1500.

Kirchner, S., Kieu, T., Chow, C., Casey, S. et Blumberg, B. (2010), « Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes », *Molecular Endocrinology*, 24 (3), 526-539.

Kitamura, S., Jinno, N., Ohta, S., Kuroki, H. et Fujimoto, N. (2002), « Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 293 (1), 554-559.

Klammer, H., Schlecht, C., Wuttke, W., Schmutzler, C., Gotthardt, I., Köhrle, J. et Jarry, H. (2007), « Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats », *Toxicology*, 238 (2-3), 192-199.

Koch, H. M., Rossbach, B., Drexler, H. et Angerer, J. (2003), « Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates–determination of secondary and

primary phthalate monoester metabolites in urine », *Environmental Research*, 93 (2), 177-185.

Koeppe, E. S., Ferguson, K. K., Colacino, J. A. et Meeker, J. D. (2013), « Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008 », *Science of the Total Environment*, 445-446, 299-305.

Koopman-Esseboom, C., Morse, D. C., Weisglas-Kuperus, N., Lutkeschipholt, I. J., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., …, Sauer, P. J. (1994), « Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants », *Pediatric Research*, 36 (4), 468-473.

Kucklick, J. R., Struntz, W. D., Becker, P. R., York, G. W., O'Hara, T. M. et Bohonowych, J. E. (2002), « Persistent organochlorine pollutants in ringed seals and polar bears collected from northern Alaska », *Science of the Total Environment*, 287 (1-2), 45-59.

Lacasana, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., …, Cebrian, M. E. (2010), « Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 249 (1), 16-24.

Lampi, K. M., Lehtonen, L., Tran, P. L., Suominen, A., Lehti, V., Banerjee, P. N., …, Sourander, A. (2012), « Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants », *Journal of Pediatrics*, 161 (5), 830-836.

Langer, P., Kocan, A., Tajtáková, M., Petrík, J., Chovancová, J., Drobná, B., …, Klimes, I. (2003), « Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (5), 526-532.

Langer, P., Kocan, A., Tajtakova, M., Petrik, J., Chovancova, J., Drobna, B., …, Klimes, I. (2005), « Human thyroid in the population exposed to high environmental pollution by organochlorinated pollutants for several decades », *Endocrine Regulations*, 39 (1), 13-20.

Langer, P., Tajtáková, M., Kocan, A., Petrík, J., Koska, J., Ksinantová, L., …, Klimes, I. (2007), « Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin », *Chemosphere*, 69 (1), 118-127.

Langer, V., Dreyer, A. et Ebinghaus, R. (2010), « Polyfluorinated compounds in residential and nonresidential indoor air », *Environmental Science and Technology*, 44 (21), 8075-8081.

Law, R. J., Kohler, M., Heeb, N. V., Gerecke, A. C., Schmid, P., Voorspoels, S., …, Thomsen, C. (2005), « Hexabromocyclododecane challenges scientists and regulators », *Environmental Science and Technology*, 39 (13), 281A-287A.

Le Maire, A., Grimaldi, M., Roecklin, D., Dagnino, S., Vivat-Hannah, V., Balaguer, P. et Bourguet, W. (2009), « Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors », *EMBO Reports*, 10 (4), 367-373.

Li, N., Wang, D., Zhou, Y., Ma, M., Li, J. et Wang, Z. (2010), « Dibutyl phthalate contributes to the thyroid receptor antagonistic activity in drinking water processes », *Environmental Science and Technology*, 44 (17), 6863-6868.

Liberda, E. N., Wainman, B. C., Leblanc, A., Dumas, P., Martin, I. et Tsuji, L. J. (2011), « Dietary exposure of PBDEs resulting from a subsistence diet in three First Nation communities in the James Bay Region of Canada », *Environment International*, 37 (3), 631-636.

Lilienthal, H., Verwer, C. M., van der Ven, L. T., Piersma, A. H. et Vos, J. G. (2008), « Exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in Wistar rats : Neurobehavioral effects in offspring from a one-generation reproduction study », *Toxicology*, 246 (1), 45-54.

London, L., Beseler, C., Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Colosio, C., Grandjean, P., …, Stallones, L. (2012), « Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of pesticide exposures », *Neurotoxicology*, 33 (4), 887-896.

Lopez-Espinosa, M. J., Mondal, D., Armstrong, B., Bloom, M. S. et Fletcher, T. (2012), « Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant », *Environmental Health Perspectives*, 120 (7), 1036-1041.

Main, K. M., Mortensen, G. K., Kaleva, M. M., Boisen, K. A., Damgaard, I. N., Chellakooty, M., …, Skakkebaek, N. E. (2006), « Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age », *Environmental Health Perspectives*, 114 (2), 270-276.

Manson, J. M., Brown, T. et Baldwin, D. M. (1984), « Teratogenicity of nitrofen (2,4-dichloro-4'-nitrodiphenyl ether) and its effects on thyroid function in the rat », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73 (2), 323-335.

McLachlan, J. A. (2001), « Environmental signaling : What embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals », *Endocrine Reviews*, 22 (3), 319-341.

McDonald, T. A. (2002), « A perspective on the potential health risks of PBDEs », *Chemosphere*, 46 (5), 745-755.

McFarland, V. A. et Clarke, J. U. (1989), « Environmental occurrence, abundance, and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners : Considerations for a congener-specific analysis », *Environmental Health Perspectives*, 81, 225-239.

Meeker, J. D., Cooper, E. M., Stapleton, H. M. et Hauser, R. (2013), « Urinary metabolites of organophosphate flame retardants : Temporal variability and correlations with house dust concentrations », *Environmental Health Perspectives*, 121 (5), 580-585.

Meeker, J. D. et Ferguson, K. K. (2011), « Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008 », *Environmental Health Perspectives*, 119 (10), 1396-1402.

Meeker, J. D., Sathyanarayana, S. et Swan, S. H. (2009), « Phthalates and other additives in plastics : human exposure and associated health outcomes », *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 364 (1526), 2097-2113.

Meeker, J. D. et Stapleton, H. M. (2010), « House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters », *Environmental Health Perspectives*, 118 (3), 318-323.

Meerts, I. A., van Zanden, J. J., Luijks, E. A., van Leeuwen-Bol, I., Marsh, G., Jakobsson, E., …, Brouwer, A. (2000), « Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro », *Toxicological Sciences*, 56 (1), 95-104.

Melzer, D., Rice, N., Depledge, M. H., Henley, W. E. et Galloway, T. S. (2010), « Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the US National Health and Nutrition Examination Survey », *Environmental Health Perspectives*, 118 (5), 686-692.

Milbrath, M. O., Wenger, Y., Chang, C. W., Emond, C., Garabrant, D., Gillespie, B. W. et Jolliet O. (2009), « Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding », *Environmental Health Perspectives*, 117 (3), 417-425.

Miodovnik, A., Engel, S. M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L. V., Silva, M. J., …, Wolff, M. S. (2011), « Endocrine disruptors and childhood social impairment », *Neurotoxicology*, 32 (2), 261-267.

Miyazaki, W., Iwasaki, T., Takeshita, A., Tohyama, C. et Koibuchi, N. (2008), « Identification of the functional domain of thyroid hormone receptor responsible for polychlorinated biphenyl-mediated suppression of its action in vitro », *Environmental Health Perspectives*, 116 (9), 1231-1236.

Mori, K., Yoshida, K., Hoshikawa, S., Ito, S., Yoshida, M., Satoh, M. et Watanabe, C. (2006a), « Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates », *Toxicology*, 228 (1), 77-84.

Mori, K., Yoshida, K., Tani, J., Hoshikawa, S., Ito, S. et Watanabe, C. (2006b), « Methylmercury inhibits type II 5'-deiodinase activity in NB41A3 neuroblastoma cells », *Toxicology Letters*, 161 (2), 96-101.

Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., …, Nakao, K. (2002), « Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87 (11), 5185-5190.

Morse, D. C., Wehler, E. K., Wesseling, W., Koeman, J. H. et Brouwer, A. (1996), « Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136 (2), 269-279.

Mortensen, G. K., Main, K. M., Andersson, A. M., Leffers, H. et Skakkebaek, N. E. (2005), « Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) », *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 382 (4), 1084-1092.

Nagayama, J., Kohno, H., Kunisue, T., Kataoka, K., Shimomura, H., Tanabe, S. et Konishi, S. (2007), « Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism », *Chemosphere*, 68 (5), 972-976.

Nagayama, J., Okamura, K., Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Tsuji, H., …, Watanabe, T. (1998), « Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants », *Chemosphere*, 37 (9-12), 1789-1793.

Normile, D. (2013), « Vietnam turns back a "tsunami of pesticides" », *Science*, 341 (6147), 737-738.

O'Connor, J. C., Frame, S. R. et Ladics, G. S. (2002), « Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens », *Toxicological Sciences*, 69 (1), 92-108.

Otake, T., Yoshinaga, J., Enomoto, T., Matsuda, M., Wakimoto, T., Ikegami, M., …, Kato, N. (2007), « Thyroid hormone status of newborns in relation to in utero exposure to PCBs and hydroxylated PCB metabolites », *Environmental Research*, 105 (2), 240-246.

Pearce, E. N., Alexiou, M., Koukkou, E., Braverman, L. E., He, X., Ilias, I., …, Markou, K. B. (2012), « Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women from Greece », *Clinical Endocrinology* (Oxford), 77 (3), 471-474.

Pearce, E. N., Leung, A. M., Blount, B. C., Bazrafshan, H. R., He, X., Pino, S., …, Braverman, L. E. (2007), « Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92 (5), 1673-1677.

Petro, E. M., Leroy, J. L., Covaci, A., Fransen, E., De Neubourg, D., Dirtu, A. C., …, Bols, P. E. (2012), « Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence », *Human Reproduction*, 27 (4), 1025-1033.

Perkins, E. J., Ankley, G. T., Crofton, K. M., Garcia-Reyero, N., LaLone, C. A., Johnson, M. S., …, Villeneuve, D. L. (2013), « Current perspectives on the use of alternative

species in human health and ecological hazard assessments », *Environmental Health Perspectives*, 121 (9), 1002-1010.

Persoon, C., Peters, T. M., Kumar, N. et Hornbuckle, K. C. (2010), « Spatial distribution of airborne polychlorinated biphenyls in Cleveland, Ohio and Chicago, Illinois », *Environmental Science and Technology*, 44 (8), 2797-2802.

Porterfield, S. P. (1994), « Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities : Environmental insults to the thyroid system », *Environmental Health Perspectives*, 102 (Suppl. 2), 125-130.

Powell, R. L. (1984), « Dioxin in Missouri : 1971-1983 », *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 33 (6), 648-654.

Pretty, J. N., Noble, A. D., Bossio, D., Dixon, J., Hine, R. E., Penning De Vries, F. W. et Morison, J. I. (2006), « Resource-conserving agriculture increases yields in developing countries », *Environmental Science and Technology*, 40 (4), 1114-1119.

Radovic, B., Mentrup, B. et Köhrle, J. (2006), « Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid », *British Journal of Nutrition*, 95 (6), 1171-1176.

Rauh, V., Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B. et Whyatt, R. (2011), « Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide », *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 1196-1201.

Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., …, Peterson, B. S. (2012), « Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide », *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 109 (20), 7871-7876.

Richardson, T. A. et Klaassen, C. D. (2010), « Disruption of thyroid hormone homeostasis in Ugt1a-deficient Gunn rats by microsomal enzyme inducers is not due to enhanced thyroxine glucuronidation », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248 (1), 38-44.

Ringer, R. K. (1978), « PBB fed to immature chickens : Its effect on organ weights and function and on the cardiovascular system », *Environmental Health Perspectives*, 23, 247-255.

Rodriguez, P. E. et Sanchez, M. S. (2010), « Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in Wistar rat offspring », *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 73 (24), 1678-1688.

Rogan, W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., …, Tully, M. (1986), « Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE », *Journal of Pediatrics*, 109 (2), 335-341.

Rousset, B. (1981), « Antithyroid effect of a food or drug preservative : 4-hydroxybenzoic acid methyl ester », *Experientia*, 37 (2), 177-178.

Roze, E., Meijer, L., Bakker, A., Van Braeckel, K. N., Sauer, P. J. et Bos, A. F. (2009), « Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age », *Environmental Health Perspectives*, 117 (12), 1953-1958.

Ruegg, J., Swedenborg, E., Wahlström, D., Escande, A., Balaguer, P., Pettersson, K. et Pongratz, I. (2008), « The transcription factor aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator functions as an estrogen receptor beta-selective coactivator, and its recruitment to alternative pathways mediates antiestrogenic effects of dioxin », *Molecular Endocrinology*, 22 (2), 304-316.

Ruiz, J. M., Bachelet, G., Caumette, P. et Donard, O. F. (1996), « Three decades of tributyltin in the coastal environment with emphasis on Arcachon Bay, France », *Environmental Pollution*, 93 (2), 195-203.

Schecter, A., Pavuk, M., Päpke, O., Ryan, J. J., Birnbaum, L. et Rosen, R. (2003), « Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in US mothers' milk », *Environmental Health Perspectives*, 111 (14), 1723-1729.

Schmutzler, C., Bacinski, A., Gotthardt, I., Huhne, K., Ambrugger, P., Klammer, H., …, Köhrle, J. (2007), « The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase », *Endocrinology*, 148 (6), 2835-2844.

Schmutzler, C., Hamann, I., Hofmann, P. J., Kovacs, G., Stemmler, L., Mentrup, B., …, Köhrle, J. (2004), « Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney », *Toxicology*, 205 (1-2), 95-102.

Schonfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C. E., Paul, M. et Chahoud, I. (2002), « Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit », *Environmental Health Perspectives*, 110 (11), A703-707.

Setchell, K. D., Zimmer-Nechemias, L., Cai, J. et Heubi, J. E. (1998), « Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life », *American Journal of Clinical Nutrition*, 68 (6 Suppl.), 1453S-1461S.

Sewall, C. H., Flagler, N., Vanden Heuvel, J. P., Clark, G. C., Tritscher, A. M., Maronpot, R. M. et Lucier, G. W. (1995), « Alterations in thyroid function in female Sprague-Dawley rats following chronic treatment with 2,3,7,8-tet rachlorodibenzo-p-dioxin », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 132 (2), 237-244.

Shaw, S. D., Berger, M. L., Weijs, L. et Covaci, A. (2012), « Tissue-specific accumulation of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) including Deca-BDE and hexabromocyclododecanes (HBCDs) in harbor seals from the northwest Atlantic », *Environment International*, 44, 1-6.

Shelton, J. F., Hertz-Picciotto, I. et Pessah, I. N. (2012), « Tipping the balance of autism risk : Potential mechanisms linking pesticides and autism », *Environmental Health Perspectives*, 120 (7), 944-951.

Silva, M. J., Barr, D. B., Reidy, J. A., Malek, N. A., Hodge, C. C., Caudill, S. P., …, Calafat, A. M. (2004), « Urinary levels of seven phthalate metabolites in the US population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 », *Environmental Health Perspectives*, 112 (3), 331-338.

Sosic-Jurjevic, B., Filipović, B., Ajdzanović, V., Savin, S., Nestorović, N., Milosević, V. et Sekulić, M. (2010), « Suppressive effects of genistein and daidzein on pituitary-thyroid axis in orchidectomized middle-aged rats », *Experimental Biology and Medicine* (Maywood), 235 (5), 590-598.

Spaulding, S. W. (2011), « The possible roles of environmental factors and the aryl hydrocarbon receptor in the prevalence of thyroid diseases in Vietnam era veterans », *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 18 (5), 315-320.

Springer, C., Dere, E., Hall, S. J., McDonnell, E. V., Roberts, S. C., Butt, C. M., …, Boekelheide, K. (2012), « Rodent thyroid, liver, and fetal testis toxicity of the monoester metabolite of bis-(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate (TBPH), a novel brominated flame retardant present in indoor dust », *Environmental Health Perspectives*, 120 (12), 1711-1719.

Sriphrapradang, C., Chailurkit, L. O., Aekplakorn, W. et Ongphiphadhanakul, B. (2013), « Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men », *Endocrine*, 44 (2), 441-447.

Stapleton, H. M., Eagle, S., Sjödin, A. et Webster, T. F. (2012), « Serum PBDEs in a North Carolina toddler cohort : Associations with handwipes, house dust, and socioeconomic variables », *Environmental Health Perspectives*, 120 (7), 1049-1054.

Sterling, J. B. et Hanke, C. W. (2005), « Dioxin toxicity and chloracne in the Ukraine », *Journal of Drugs in Dermatology*, 4 (2), 148-150.

Su, P. H., Chen, J. Y., Chen, J. W. et Wang, S. L. (2010), « Growth and thyroid function in children with in utero exposure to dioxin : A 5-year follow-up study », *Pediatric Research*, 67 (2), 205-210.

Takser, L., Mergler, D., Baldwin, M., de Grosbois, S., Smargiassi, A. et Lafond, J. (2005), « Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury », *Environmental Health Perspectives*, 113 (8), 1039-1045.

Talsness, C. E., Andrade, A. J., Kuriyama, S. N., Taylor, J. A. et vom Saal, F. S. (2009), « Components of plastic : Experimental studies in animals and relevance for human health », *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 364 (1526), 2079-2096.

Thilly, C. H., Swennen, B., Bourdoux, P., Ntambue, K., Moreno-Reyes, R., Gillies, J. et Vanderpas, J. B. (1993), « The epidemiology of iodine-deficiency disorders in relation to goitrogenic factors and thyroid-stimulating-hormone regulation », *American Journal of Clinical Nutrition*, 57 (2 Suppl.), 267S-270S.

Thomsen, C., Lundanes, E. et Becher, G. (2002), « Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway : A study on temporal trends and the role of age », *Environmental Science and Technology*, 36 (7), 1414-1418.

Torres-Sanchez, L., Rothenberg, S. J., Schnaas, L., Cebrian, M. E., Osorio, E., Del Carmen Hernandez, M., …, Lopez-Carrillo, L. (2007), « In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment : A perinatal cohort in Mexico », *Environmental Health Perspectives*, 115 (3), 435-438.

Turyk, M. E., Anderson, H. A. et Persky, V. W. (2007), « Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults », *Environmental Health Perspectives*, 115 (8), 1197-1203.

US Department of Agriculture, USDA (2008), USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods Release 2.0. Consulté en avril 2014.

Valentin-Blasini, L., Blount, B. C., Otero-Santos, S., Cao, Y., Bernbaum, J. C. et Rogan, W. J. (2011), « Perchlorate exposure and dose estimates in infants », *Environmental Science and Technology*, 45 (9), 4127-4132.

Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S. et Soto, A. M. (2009), « Bisphenol-A and the great divide : A review of controversies in the field of endocrine disruption », *Endocrine Reviews*, 30 (1), 75-95.

Van der Ven, L. T., Van de Kuil, T., Verhoef, A., Verwer, C. M., Lilienthal, H., Leonards, P. E., …, Piersma, A. H. (2008), « Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study », *Toxicology*, 245 (1-2), 76-89.

Van Maanen, J. M., van Dijk, A., Mulder, K., de Baets, M. H., Menheere, P. C., van der Heide, D., …, Kleinjans, J. C. (1994), « Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid », *Toxicology Letters*, 72 (1-3), 365-374.

Vo, T. T., Yoo, Y. M., Choi, K. C. et Jeung, E. B. (2010), « Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model », *Reproductive Toxicology*, 29 (3), 306-316.

von Waldow, H., Macleod, M., Scheringer, M. et Hungerbühler, K. (2010), « Quantifying remoteness from emission sources of persistent organic pollutants on a global scale », *Environmental Science and Technology*, 44 (8), 2791-2796.

Wang, S. L., Su, P. H., Jong, S. B., Guo, Y. L., Chou, W. L. et Päpke, O. (2005), « In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns », *Environmental Health Perspectives*, 113 (11), 1645-1650.

Weiss, J. M., Andersson, P. L., Lamoree, M. H., Leonards, P. E., van Leeuwen, S. P. et Hamers, T. (2009), « Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin », *Toxicological Sciences*, 109 (2), 206-216.

Wenzel, A., Franz, C., Breous, E. et Loos, U. (2005), « Modulation of iodide uptake by dialkyl phthalate plasticisers in FRTL-5 rat thyroid follicular cells », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 244 (1-2), 63-71.

World Wildlife Fund International (2011), *Eau de boisson. Analyses comparées de l'eau du robinet et de l'eau en bouteille*, WWF France, Paris.

Yamada-Okabe, T., Aono, T., Sakai, H., Kashima, Y. et Yamada-Okabe, H. (2004), « 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin augments the modulation of gene expression mediated by the thyroid hormone receptor », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 194 (3), 201-210.

Young, A. L., Giesy, J. P., Jones, P. D. et Newton, M. (2004), « Environmental fate and bioavailability of Agent Orange and its associated dioxin during the Vietnam War », *Environmental Science and Pollution Research International*, 11 (6), 359-370.

Yu, W. G., Liu, W. et Jin, Y. H. (2009), « Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism », *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (5), 990-996.

Yu, W. G., Liu, W., Jin, Y. H., Liu, X. H., Wang, F. Q., Liu, L. et Nakayama, S. F. (2009), « Prenatal and postnatal impact of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on rat development : A cross-foster study on chemical burden and thyroid hormone system », *Environmental Science and Technology*, 43 (21), 8416-8422.

Zhang, Y., Lin, L., Cao, Y., Chen, B., Zheng, L. et Ge, R. S. (2009), « Phthalate levels and low birth weight : A nested case-control study of Chinese newborns », *Journal of Pediatrics*, 155 (4), 500-504.

Zhou, T., Ross, D. G., DeVito, M. J. et Crofton, K. M. (2001), « Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats », *Toxicological Sciences*, 61 (1), 76-82.

Zoeller, R. T., (2007), « Environmental chemicals impacting the thyroid : targets and consequences », *Thyroid*, 17 (9), 811-817.

Zoeller, R. T., Bansal, R. et Parris, C. (2005), « Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain », *Endocrinology*, 146 (2), 607-612.

Zota, A. R., Park, J. S., Wang, Y., Petreas, M., Zoeller, R. T. et Woodruff, T. J. (2011), « Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California », *Environmental Science and Technology*, 45 (18), 7896-7905.

CHAPITRE 6. MÉLANGES ET FAIBLES DOSES

Antignac, J. P., Cariou, R., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J. P., Maume, D., …, Le Bizec, B. (2009), « Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants : Determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal

adipose tissue, serum, breast milk and cord serum », *Environment and Pollution*, 157 (1), 164-173.

Blum, A., Gold, M. D., Ames, B. N., Jones, F. R., Hett, E. A., Dougherty, R. C., …, Thenot, J. P. (1978), « Children absorb tris-BP flame retardant from sleepwear : Urine contains the mutagenic metabolite, 2,3-dibromopropanol », *Science*, 201 (4360), 1020-1023.

Bradman, A., Barr, D. B., Claus Henn, B. G., Drumheller, T., Curry, C. et Eskenazi, B. (2003), « Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure : A validation study », *Environmental Health Perspectives*, 111 (14), 1779-1782.

Bradman, A., Castorina, R., Barr, D. B., Chevrier, J., Harnly, M. E., Eisen, E. A., …, Eskenazi, B. (2011), « Determinants of organophosphorus pesticide urinary metabolite levels in young children living in an agricultural community », *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8 (4), 1061-1083.

Cariou, R., Antignac, J. P., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J. P., Maume, D., …, Le Bizec, B. (2008), « Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A : Occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum », *Chemosphere*, 73 (7), 1036-1041.

Chen, A., Park, J. S., Linderholm, L., Rhee, A., Petreas, M., DeFranco, E. A., …, Ho, S. M. (2013), « Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers in paired maternal and cord sera », *Environmental Science and Technology*, 47 (8), 3902-3908.

Colborn, T. (2004), « Neurodevelopment and endocrine disruption », *Environmental Health Perspectives*, 112 (9), 944-949.

Dewan, P., Jain, V., Gupta, P. et Banerjee, B. D. (2013), « Organochlorine pesticide residues in maternal blood, cord blood, placenta, and breastmilk and their relation to birth size », *Chemosphere*, 90 (5), 1704-1710.

DiGangi, J., Blum, A., Bergman, A., de Wit, C. A., Lucas, D., Mortimer, D., …, Webster, T. F. (2010), « San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants », *Environmental Health Perspectives*, 118 (12), A516-518.

Dodson, R. E., Perovich, L. J., Covaci, A., Van den Eede, N., Ionas, A. C., Dirtu, A. C., …, Rudel, R. A. (2012), « After the PBDE phase-out : A broad suite of flame retardants in repeat house dust samples from California », *Environmental Science and Technology*, 46 (24), 13056-13066.

Eayrs, J. T. (1953), « Thyroid hypofunction and the development of the central nervous system », *Nature*, 172 (4374), 403-404.

Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S. A., Kogut, K., Harley, K. G., Johnson, C., …, Bradman, A. (2013), « In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study », *Environmental Health Perspectives*, 121 (2), 257-262.

Fini, J. B., Le Mével, S., Palmier, K., Darras, V. M., Punzon, I., Richardson, S. J., …, Demeneix, B. A. (2012), « Thyroid hormone signaling in the Xenopus laevis embryo is functional and susceptible to endocrine disruption », *Endocrinology*, 153 (10), 5068-5081.

Fini, J. B., Riu, A., Debrauwer, L., Hillenweck, A., Le Mével, S., Chevolleau, S., …, Zalko, D. (2012), « Parallel biotransformation of tetrabromobisphenol A in Xenopus laevis and mammals : Xenopus as a model for endocrine perturbation studies », *Toxicological Sciences*, 125 (2), 359-367.

Flint, S., Markle, T., Thompson, S. et Wallace, E. (2012), « Bisphenol A exposure, effects, and policy : A wildlife perspective », *Journal of Environmental Management*, 104, 19-34.

Foster, W., Chan, S., Platt, L. et Hughes, C. (2000), « Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (8), 2954-2957.

Gold, M. D., Blum, A. et Ames, B. N. (1978), « Another flame retardant, tris-(1,3-dichloro-2-propyl)-phosphate, and its expected metabolites are mutagens », *Science*, 200 (4343), 785-787.

Hassine, S. B., Ameur, W. B., Gandoura, N. et Driss, M. R. (2012), « Determination of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls, and polybrominated diphenyl ethers in human milk from Bizerte (Tunisia) in 2010 », *Chemosphere*, 89 (4), 369-377.

Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (1996), « Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero », *New England Journal of Medicine*, 335 (11), 783-789.

Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (2002), « Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood », *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 40 (4), 467-475.

Kicinski, M., Viaene, M. K., Den Hond, E., Schoeters, G., Covaci, A., Dirtu, A. C., …, Nawrot, T. S. (2012), « Neurobehavioral function and low-level exposure to brominated flame retardants in adolescents : A cross-sectional study », *Environmental Health*, 11, 86.

Li, L. X., Chen, L., Meng, X. Z., Chen, B. H., Chen, S. Q., Zhao, Y., …, Zhang, Y. H. (2013), « Exposure levels of environmental endocrine disruptors in mother-newborn pairs in China and their placental transfer characteristics », *PLoS One*, 8 (5), e62526.

Markowitz, G. E., Rosner, D. et Milbank Memorial Fund (2013), *Lead Wars : The Politics of Science and the Fate of America's Children*, Berkeley, University of California Press.

Miller, M. F., Chernyak, S. M., Domino, S. E., Batterman, S. A. et Loch-Caruso, R. (2012), « Concentrations and speciation of polybrominated diphenyl ethers in human amniotic fluid », *Science of the Total Environment*, 417-418, 294-298.

Nagayama, J., Kohno, H., Kunisue, T., Kataoka, K., Shimomura, H., Tanabe, S. et Konishi, S. (2007), « Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism », *Chemosphere*, 68 (5), 972-976.

Ostrea, E. M., Jr., Bielawski, D. M., Posecion, N. C., Jr., Corrion, M., Villanueva-Uy, E., Jin, Y., …, Ager, J. W. (2008), « A comparison of infant hair, cord blood and meconium analysis to detect fetal exposure to environmental pesticides », *Environmental Research*, 106 (2), 277-283.

Ostrea, E. M., Jr., Hernandez, J. D., Bielawski, D. M., Kan, J. M., Leonardo, G. M., Abela, M. B., …, Sokol, R. J. (2006), « Fatty acid ethyl esters in meconium : Are they biomarkers of fetal alcohol exposure and effect ? », *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 30 (7), 1152-1159.

Ostrea, E. M., Jr., Reyes, A., Villanueva-Uy, E., Pacifico, R., Benitez, B., Ramos, E., …, Ager, J. W. (2012), « Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age », *Neurotoxicology*, 33 (4), 669-675.

Quiros-Alcala, L., Bradman, A., Nishioka, M., Harnly, M. E., Hubbard, A., McKone, T. E. et Eskenazi, B. (2011a), « Concentrations and loadings of polybrominated diphenyl ethers in dust from low-income households in California », *Environment International*, 37 (3), 592-596.

Quiros-Alcala, L., Bradman, A., Nishioka, M., Harnly, M. E., Hubbard, A., McKone, T. E., …, Eskenazi, B. (2011b), « Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California : An observational measurement study », *Environmental Health*, 10, 19.

Schlumpf, M., Kypke, K., Wittassek, M., Angerer, J., Mascher, H., Mascher, D., …, Lichtensteiger, W. (2010), « Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk : Correlation of UV filters with use of cosmetics », *Chemosphere*, 81 (10), 1171-1183.

Takahashi, O. et Oishi, S. (2000), « Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl) propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses », *Environmental Health Perspectives*, 108 (10), 931-935.

Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., Jr., Lee, D. H., …, Myers, J. P. (2012), « Hormones and endocrine-disrupting chemicals : Low-dose effects and nonmonotonic dose responses », *Endocrine Review*, 33 (3), 378-455.

Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S. et Soto, A. M. (2009), « Bisphenol-A and the great divide : A review of controversies in the field of endocrine disruption », *Endocrine Review*, 30 (1), 75-95.

Wickerham, E. L., Lozoff, B., Shao, J., Kaciroti, N., Xia, Y. et Meeker, J. D. (2012), « Reduced birth weight in relation to pesticide mixtures detected in cord blood of full-term infants », *Environment International*, 47, 80-85.

Woodruff, T. J., Zota, A. R. et Schwartz, J. M. (2011), « Environmental chemicals in pregnant women in the United States : NHANES 2003-2004 », *Environmental Health Perspectives*, 119 (6), 878-885.

Zhang, T., Sun, H. et Kannan, K. (2013), « Blood and urinary bisphenol A concentrations in children, adults, and pregnant women from China : Partitioning between blood and urine and maternal and fetal cord blood », *Environmental Science and Technology*, 47 (9), 4686-4694.

CHAPITRE 7. LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE, LE TROUBLE DU DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ ET L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

Abdallah, M. W., Mortensen, E. L., Greaves-Lord, K., Larsen, N., Bonefeld-Jørgensen, E. C., Nørgaard-Pedersen, B., …, Grove, J. (2012), « Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders », *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128 (1), 61-69.

Aben, K. K., van Gaal, C., van Gils, N. A., van der Graaf, W. T. et Zielhuis, G. A. (2012), « Cancer in adolescents and young adults (15-29 years), a population-based study in the Netherlands 1989-2009 », *Acta Oncologica*, 51 (7), 922-933.

Abrahams, B. S. et Geschwind, D. H. (2008), « Advances in autism genetics : On the threshold of a new neurobiology », *Nature Reviews Genetics*, 9 (5), 341-355.

Alvarez-Dolado, M., Ruiz, M., Del Río, J. A., Alcántara, S., Burgaya, F., Sheldon, M., …, Muñoz, A. (1999), « Thyroid hormone regulates reelin and dab1 expression during brain development », *Journal of Neuroscience*, 19 (16), 6979-6993.

Amaral, D. G. (2011), « The promise and the pitfalls of autism research : An introductory note for new *Autism Researchers* », *Brain Research*, 1380, 3-9.

Anonyme (2012), « Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008 », *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*, 61 (3), 1-19.

Anway, M. D. et Skinner, M. K. (2006), « Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors », *Endocrinology*, 147 (6 Suppl.), S43-49.

Balaratnasingam, S. et Janca, A. (2012), « Brain derived neurotrophic factor : A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders », *Pharmacology and Therapeutics*, 134 (1), 116-124.

Barker, D. J. (2003), « The developmental origins of adult disease », *European Journal of Epidemiology*, 18 (8), 733-736.

Bell, J. T. et Spector, T. D. (2012), « DNA methylation studies using twins : What are they telling us ? », *Genome Biology*, 13 (10), 172.

Boileau, P., Bain, P., Rives, S. et Toublanc, J. E. (2004), « Earlier onset of treatment or increment in LT_4 dose in screened congenital hypothyroidism : Which as the more important factor for IQ at 7 years ? », *Hormone Research*, 61 (5), 228-233.

Boulle, F., van den Hove, D. L., Jakob, S. B., Rutten, B. P., Hamon, M., van Os, J., …, Kenis, G. (2012), « Epigenetic regulation of the BDNF gene : Implications for psychiatric disorders », *Molecular Psychiatry*, 17 (6), 584-596.

Cassio, A., Corbetta, C., Antonozzi, I., Calaciura, F., Caruso, U., Cesaretti, G., …, Olivieri, A. (2013), « The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism : Actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance », *Journal of Endocrinological Investigation*, 36 (3), 195-203.

Chahrour, M. H., Yu, T. W., Lim, E. T., Ataman, B., Coulter, M. E., Hill, R. S., …, Walsh, C. A. (2012), « Whole-exome sequencing and homozygosity analysis implicate depolarization-regulated neuronal genes in autism », *PLoS Genetics*, 8 (4), e1002635.

Chakraborty, G., Magagna-Poveda, A., Parratt, C., Umans, J. G., MacLusky, N. J. et Scharfman, H. E. (2012), « Reduced hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in neonatal rats after prenatal exposure to propylthiouracil (PTU) », *Endocrinology*, 153 (3), 1311-1316.

Chamorro-Garcia, R., Sahu, M., Abbey, R. J., Laude, J., Pham, N. et Blumberg, B. (2013), « Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice », *Environmental Health Perspectives*, 121 (3), 359-366.

Charles, J., Harrison, C. M. et Britt, H. (2011), « Management of children's psychological problems in general practice 1970-1971, 1990-1991 and 2008-2009 », *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45 (11), 976-984.

Courchesne, E. (1997), « Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism », *Current Opinion in Neurobiology*, 7 (2), 269-278.

Courchesne, E., Mouton, P. R., Calhoun, M. E., Semendeferi, K., Ahrens-Barbeau, C., Hallet, M. J., …, Pierce, K. (2011), « Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism », *Journal of the American Medical Association*, 306 (18), 2001-2010.

Cox, A. D. (1991), « Is Asperger's syndrome a useful diagnosis ? », *Archives of Disease in Childhood*, 66 (2), 259-262.

Davidovitch, M., Patterson, B. et Gartside, P. (1996), « Head circumference measurements in children with autism », *Journal of Child Neurology*, 11 (5), 389-393.

Dellovade, T. L., Kia, H. K., Zhu, Y. S. et Pfaff, D. W. (1999), « Thyroid hormone coadministration inhibits the estrogen-stimulated elevation of preproenkephalin mRNA in female rat hypothalamic neurons », *Neuroendocrinology*, 70 (3), 168-174.

Devlin, B. et Scherer, S. W. (2012), « Genetic architecture in autism spectrum disorder », *Current Opinion in Genetic Development* 22 (3), 229-237.

Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X. et Milham, M. P. (2009), « Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders : A activation likelihood estimation meta-analysis », *Biological Psychiatry*, 65 (1), 63-74.

Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., …, Bourgeron, T. (2007), « Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding

protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders », *Nature Genetics*, 39 (1), 25-27.

Eayrs, J. T. (1953), « Thyroid hypofunction and the development of the central nervous system », *Nature*, 172 (4374), 403-404.

Ebejer, J. L., Medland, S. E., van der Werf, J., Gondro, C., Henders, A. K., Lynskey, M., …, Duffy, D. L. (2012), « Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults : Prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage », *PLoS One*, 7 (10), e47404.

Eggertson, L. (2010), « Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines », *Canadian Medical Association Journal*, 182 (4), E199-200.

Evans, I. M., Sinha, A. K., Pickard, M. R., Edwards, P. R., Leonard, A. J. et Ekins, R. P. (1999), « Maternal hypothyroxinemia disrupts neurotransmitter metabolic enzymes in developing brain », *Journal of Endocrinology*, 161 (2), 273-279.

Evliyaoglu, O., Kutlu, A., Kara, C. et Atavci, S. G. (2008), « Incidence of iodine deficiency in Turkish patients with congenital hypothyroidism », *Pediatrics International*, 50 (3), 276-280.

Fatemi, S. H. (2001), « Reelin mutations in mouse and man : From reeler mouse to schizophrenia, mood disorders, autism and lissencephaly », *Molecular Psychiatry*, 6 (2), 129-133.

Fatemi, S. H. (2002), « The role of Reelin in pathology of autism », *Molecular Psychiatry*, 7 (9), 919-920.

Fatemi, S. H., Halt, A. R., Realmuto, G., Earle, J., Kist, D. A., Thuras, P. et Merz, A. (2002), « Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism », *Cellular and Molecular Neurobiology*, 22 (2), 171-175.

Folstein, S. et Rutter, M. (1977), « Infantile autism : A genetic study of 21 twin pairs », *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18 (4), 297-321.

Folstein, S. E. et Rosen-Sheidley, B. (2001), « Genetics of autism : Complex aetiology for a heterogeneous disorder », *Nature Reviews Genetics*, 2 (12), 943-955.

Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C. H., Ramos-Quiroga, J. A., …, Reif, A. (2012), « The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review », *Molecular Psychiatry*, 17 (10), 960-987.

Geschwind, D. H. (2011), « Genetics of autism spectrum disorders », *Trends in Cognitive Science*, 15 (9), 409-416.

Giusti, R. M., Iwamoto, K. et Hatch, E. E. (1995), « Diethylstilbestrol revisited : A review of the long-term health effects », *Annals of Internal Medicine*, 122 (10), 778-788.

Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Bateson, P., Beedle, A. S., Law, C. M., Bhutta, Z. A., …, West-Eberhard, M. J. (2009), « Towards a new developmental synthesis : adaptive developmental plasticity and human disease », *The Lancet*, 373 (9675), 1654-1657.

Goriely, A. et Wilkie, A. O. (2012), « Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection : Causes and consequences for human disease », *American Journal of Human Genetics*, 90 (2), 175-200.

Gregory, S. G., Connelly, J. J., Towers, A. J., Johnson, J., Biscocho, D., Markunas, C. A., …, Pericak-Vance, M. A. (2009), « Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism », *BMC Medicine*, 7, 62.

Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K. et Ramos, O. (1983), « A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls : Rett's syndrome : Report of 35 cases », *Annals of Neurology*, 14 (4), 471-479.

Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., …, Risch, N. (2011), « Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism », *Archives of General Psychiatry*, 68 (11), 1095-1102.

Hamza, R. T., Hewedi, D. H. et Sallam, M. T. (2013), « Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers : Relation to disease severity », *Archives of Medical Research*, 44 (7), 555-561.

Harris, K. B. et Pass, K. A. (2007), « Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States », *Molecular and Genetic Metabolism*, 91 (3), 268-277.

Hauser, P., Zametkin, A. J., Martinez, P., Vitiello, B., Matochik, J. A., Mixson, A. J. et Weintraub, B. D. (1993), « Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone », *New England Journal of Medicine*, 328 (14), 997-1001.

Hauser, P., Zametkin, A. J., Martinez, P., Vitiello, B., Matochik, J. A., Mixson, A. J. et Weintraub, B. D. (1994), « ADHD and the thyroid controversy », *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33 (5), 756-758.

Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., …, Piven, J. (2005), « Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism : Birth through age 2 years », *Archives of General Psychiatry*, 62 (12), 1366-1376.

Hertzberg, V., Mei, J. et Therrell, B. L. (2010), « Effect of laboratory practices on the incidence rate of congenital hypothyroidism », *Pediatrics*, 125 (Suppl. 2), S48-S53.

Hinton, C. F., Harris, K. B., Borgfeld, L., Drummond-Borg, M., Eaton, R., Lorey, F., …, Pass, K. A. (2010), « Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors : Data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas », *Pediatrics*, 125 (Suppl. 2), S37-S47.

Iossifov, I., Ronemus, M., Levy, D., Wang, Z., Hakker, I., Rosenbaum, J., …, Wigler, M. (2012), « De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum », *Neuron*, 74 (2), 285-299.

Ishida, M. et Moore, G. E. (2013), « The role of imprinted genes in humans », *Molecular Aspects of Medicine*, 34 (4), 826-840.

Jablonka, E. et Lamb, M. J. (2005), *Evolution in Four Dimensions : Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*. Cambridge, MA, MIT Press.

Johnson, R. H., Chien, F. L. et Bleyer, A. (2013), « Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009 », *Journal of the American Medical Association*, 309 (8), 800-805.

Kanner, L. (1968), « Autistic disturbances of affective contact », *Acta Paedopsychiatrica*, 35 (4), 100-136.

Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., …, Grinker, R. R. (2011), « Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample », *American Journal of Psychiatry*, 168 (9), 904-912.

King, B. H. et Lord, C. (2011), « Is schizophrenia on the autism spectrum ? », *Brain Research*, 1380, 34-41.

King, M. et Bearman, P. (2009), « Diagnostic change and the increased prevalence of autism », *International Journal of Epidemiology*, 38 (5), 1224-1234.

Knapp, M., Romeo, R. et Beecham, J. (2009), « Economic cost of autism in the UK », *Autism*, 13 (3), 317-336.

Koibuchi, N. et Chin, W. W. (1998), « ROR alpha gene expression in the perinatal rat cerebellum : Ontogeny and thyroid hormone regulation », *Endocrinology*, 139 (5), 2335-2341.

Kooij, S. J., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P. J., …, Asherson, P. (2010), « European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD : The European Network Adult ADHD », *BMC Psychiatry*, 10, 67.

Kulesza, R. J., Jr., Lukose, R. et Stevens, L. V. (2011), « Malformation of the human superior olive in autistic spectrum disorders », *Brain Research*, 1367, 360-371.

Landrigan, P. J., Lambertini, L. et Birnbaum, L. S. (2012), « A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities », *Environmental Health Perspectives*, 120 (7), a258-260.

Lampi, K. M., Lehtonen, L., Tran, P. L., Suominen, A., Lehti, V., Banerjee, P. N., …, Sourander, A. (2012), « Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants », *Journal of Pediatrics*, 161 (5), 830-836.

Lange, K. W., Reichl, S., Lange, K. M., Tucha, L. et Tucha, O. (2010), « The history of attention deficit hyperactivity disorder », *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2 (4), 241-255.

LaSalle, J. M. (2011), « A genomic point-of-view on environmental factors influencing the human brain methylome », *Epigenetics*, 6 (7), 862-869.

Lichtenstein, P., Carlstrom, E., Rastam, M., Gillberg, C. et Anckarsater, H. (2010), « The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood », *American Journal of Psychiatry*, 167 (11), 1357-1363.

Liu, L., Guan, L. L., Chen, Y., Ji, N., Li, H. M., Li, Z. H., …, Wang, Y. F. (2011), « Association analyses of MAOA in Chinese Han subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder : Family-based association test, case-control study, and quantitative traits of impulsivity », *American Journal of Medical Genetics B : Neuropsychiatric Genetics*, 156B (6), 737-748.

Liu, D., Teng, W., Shan, Z., Yu, X., Gao, Y., Wang, S., …, Zhang, H. (2010), « The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring », *Thyroid*, 20 (8), 909-915.

McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P. et Hirschhorn, J. N. (2008), « Genome-wide association studies for complex traits : Consensus, uncertainty and challenges », *Nature Reviews Genetics*, 9 (5), 356-369.

McDonald, M. P., Wong, R., Goldstein, G., Weintraub, B., Cheng, S. Y. et Crawley, J. N. (1998), « Hyperactivity and learning deficits in transgenic mice bearing a human mutant thyroid hormone beta1 receptor gene », *Learning and Memory*, 5 (4-5), 289-301.

McLean, C. Y., Reno, P. L., Pollen, A. A., Bassan, A. I., Capellini, T. D., Guenther, C., …, Kingsley, D. M. (2011), « Human-specific loss of regulatory DNA and the evolution of human-specific traits », *Nature*, 471 (7337), 216-219.

Michaelson, J. J., Shi, Y., Gujral, M., Zheng, H., Malhotra, D., Jin, X., …, Sebat, J. (2012), « Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation », *Cell*, 151 (7), 1431-1442.

Minshew, N. J. et Keller, T. A. (2010), « The nature of brain dysfunction in autism : Functional brain imaging studies », *Current Opinion in Neurology*, 23 (2), 124-130.

Mitchell, M. L., Hsu, H. W. et Sahai, I. (2011), « The increased incidence of congenital hypothyroidism : Fact or fancy ? », *Clinical Endocrinology* (Oxford), 75 (6), 806-810.

Muers, M. (2012), « Human genetics : Fruits of exome sequencing for autism », *Nature Reviews Genetics*, 13 (6), 377.

Muir, T. et Zegarac, M. (2001), « Societal costs of exposure to toxic substances : Economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation », *Environmental Health Perspectives*, 109 (Suppl. 6), 885-903.

Murphy, D. et Spooren, W. (2012), « EU-AIMS : A boost to autism research », *Nature Revies Drug Discoveries*, 11 (11), 815-816.

Nagayama, J., Kohno, H., Kunisue, T., Kataoka, K., Shimomura, H., Tanabe, S. et Konishi, S. (2007), « Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism », *Chemosphere*, 68 (5), 972-976.

Neale, B. M., Kou, Y., Liu, L., Ma'ayan, A., Samocha, K. E., Sabo, A., …, Daly, M. J. (2012), « Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders », *Nature*, 485 (7397), 242-245.

Nguyen, A., Rauch, T. A., Pfeifer, G. P. et Hu, V. W. (2010), « Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain », *FASEB Journal*, 24 (8), 3036-3051.

Olivieri, A., Medda, E., De Angelis, S., Valensise, H., De Felice, M., Fazzini, C., …, Stazi, M. A. (2007), « High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92 (8), 3141-3147.

Olney, R. S., Grosse, S. D. et Vogt, R. F., Jr. (2010), « Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions : Workshop summary », *Pediatrics*, 125 (Suppl. 2), S31-S36.

O'Roak, B. J., Vives, L., Fu, W., Egertson, J. D., Stanaway, I. B., Phelps, I. G., …, Shendure, J. (2012a), « Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders », *Science*, 338 (6114), 1619-1622.

O'Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., …, Eichler, E. E. (2012b), « Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations », *Nature*, 485 (7397), 246-250.

Palha, J. A. et Goodman, A. B. (2006), « Thyroid hormones and retinoids : A possible link between genes and environment in schizophrenia », *Brain Research Reviews*, 51 (1), 61-71.

Pathak, A., Sinha, R. A., Mohan, V., Mitra, K. et Godbole, M. M. (2011), « Maternal thyroid hormone before the onset of fetal thyroid function regulates reelin and downstream signaling cascade affecting neocortical neuronal migration », *Cerebral Cortex*, 21 (1), 11-21.

Pearce, J. M. (2005), « Kanner's infantile autism and Asperger's syndrome », *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76 (2), 205.

Pearl, P. L., Weiss, R. E. et Stein, M. A. (2001), « Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931, 97-112.

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. et Rohde, L. A. (2007), « The worldwide prevalence of ADHD : A systematic review and metaregression analysis », *American Journal of Psychiatry*, 164 (6), 942-948.

Randolph-Gips, M. et Srinivasan, P. (2012), « Modeling autism : A systems biology approach », *Journal of Clinical Bioinformatics*, 2 (1), 17.

Ritvo, E. R., Freeman, B. J., Scheibel, A. B., Duong, T., Robinson, H., Guthrie, D. et Ritvo, A. (1986), « Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects : Initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report », *American Journal of Psychiatry*, 143 (7), 862-866.

Roman, G. C. (2007), « Autism : Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents », *Journal of Neurological Sciences*, 262 (1-2), 15-26.

Ronald, A. et Hoekstra, R. A. (2011), « Autism spectrum disorders and autistic traits : A decade of new twin studies », *American Journal of Medical Genetics B : Neuropsychiatric Genetics*, 156B (3), 255-274.

Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Ravelli, A. C., Osmond, C., Barker, D. J. et Bleker, O. P. (2001), « Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life : An overview », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185 (1-2), 93-98.

Roth, C., Magnus, P., Schjølberg, S., Stoltenberg, C., Surén, P., McKeague, I. W., …, Susser, E. (2011), « Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children », *Journal of the American Medical Association*, 306 (14), 1566-1573.

Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R., Murdoch, J. D., Raubeson, M. J., Willsey, A. J., …, State, M. W. (2012), « De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism », *Nature*, 485 (7397), 237-241.

Santos, N. C., Costa, P., Ruano, D., Macedo, A., Soares, M. J., Valente, J., …, Palha, J. A. (2012), « Revisiting thyroid hormones in schizophrenia », *Journal of Thyroid Research*, 2012, 569147.

Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., …, Wigler, M. (2007), « Strong association of de novo copy number mutations with autism », *Science*, 316 (5823), 445-449.

Sebat, J., Levy, D. L. et McCarthy, S. E. (2009), « Rare structural variants in schizophrenia : One disorder, multiple mutations ; one mutation, multiple disorders », *Trends in Genetics*, 25 (12), 528-535.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Guite, J. et Harding, M. (1995), « ADHD and thyroid abnormalities : A research note », *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36 (5), 879-885.

Strick, P. L., Dum, R. P. et Fiez, J. A. (2009), « Cerebellum and nonmotor function », *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413-434.

Tsai, P. T., Hull, C., Chu, Y., Greene-Colozzi, E., Sadowski, A. R., Leech, J. M., …, Sahin, M. (2012), « Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice », *Nature*, 488 (7413), 647-651.

Vermiglio, F., Lo Presti, V. P., Moleti, M., Sidoti, M., Tortorella, G., Scaffidi, G., …, Trimarchi, F. (2004), « Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency : A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (12), 6054-6060.

Weintraub, K. (2011), « The prevalence puzzle : Autism counts », *Nature*, 479 (7371), 22-24.

Weiss, B. (2009), « The first 83 and the next 83 : Perspectives on neurotoxicology », *Neurotoxicology*, 30 (5), 832-850.

Werling, D. M. et Geschwind, D. H. (2013), « Understanding sex bias in autism spectrum disorder », *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 110 (13), 4868-4869.

Wong, C. C., Meaburn, E. L., Ronald, A., Price, T. S., Jeffries, A. R., Schalkwyk, L. C., …, Mill, J. (2013), « Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits », *Molecular Psychiatry*, 19, 495-503.

Yip, J., Soghomonian, J. J. et Blatt, G. J. (2009), « Decreased GAD65 mRNA levels in select subpopulations of neurons in the cerebellar dentate nuclei in autism : An in situ hybridization study », *Autism Research*, 2 (1), 50-59.

Yu, T. W., Chahrour, M. H., Coulter, M. E., Jiralerspong, S., Okamura-Ikeda, K., Ataman, B., …, Walsh, C. A. (2013), « Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism », *Neuron*, 77 (2), 259-273.

Yuen, R. K., Thiruvahindrapuram, B., Merico, D., Walker, S., Tammimies, K., Hoang, N., …, Scherer, S. W. (2015), « Whole genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder », *Nature Medicine*, 21 (2), 185-191.

CHAPITRE 8. CE QUE LES INDIVIDUS, LES ASSOCIATIONS ET LES GOUVERNEMENTS DOIVENT FAIRE

Aben, K. K., van Gaal, C., van Gils, N. A., van der Graaf, W. T. et Zielhuis, G. A. (2012), « Cancer in adolescents and young adults (15-29 years), a population-based study in the Netherlands 1989-2009 », *Acta Oncologica*, 51 (7), 922-933.

Al-Saleh, I., Shinwari, N. et Alsabbaheen, A. (2011), « Phthalates residues in plastic bottled waters », *Journal of Toxicological Sciences*, 36 (4), 469-478.

Amiridou, D. et Voutsa, D. (2011), « Alkylphenols and phthalates in bottled waters », *Journal of Hazardous Materials*, 185 (1), 281-286.

Andersen, A. B., Farkas, D. K., Mehnert, F., Ehrenstein, V. et Erichsen, R. (2012), « Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children : A population-based Danish cohort study », *Clinical Epidemiology*, 4, 33-40.

Andersson, M., Aeberli, I., Wüst, N., Piacenza, A. M., Bucher, T., Henschen, I., …, Zimmermann, M. B. (2010), « The Swiss iodized salt program provides adequate iodine for school children and pregnant women, but weaning infants not receiving iodine-containing complementary foods as well as their mothers are iodine deficient », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (12), 5217-5224.

Anway, M. D., Memon, M. A., Uzumcu, M. et Skinner, M. K. (2006), « Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis », *Journal of Andrology*, 27 (6), 868-879.

Bakkeheim, E., Mowinckel, P., Carlsen, K. H., Haland, G. et Carlsen, K. C. (2011), « Paracetamol in early infancy : The risk of childhood allergy and asthma », *Acta Paediatrica*, 100 (1), 90-96.

Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P. et Rayman, M. P. (2013), « Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children : Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) », *The Lancet*, 382 (9889), 331-337.

Bjornberg, K. A., Vahter, M., Berglund, B., Niklasson, B., Blennow, M. et Sandborgh-Englund, G. (2005), « Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant », *Environmental Health Perspectives*, 113 (10), 1381-1385.

Bogdal, C., Schmid, P., Kohler, M., Müller, C. E., Iozza, S., Bucheli, T. D., …, Hungerbühler, K. (2008), « Sediment record and atmospheric deposition of brominated flame retardants and organochlorine compounds in Lake Thun, Switzerland : Lessons from the past and evaluation of the present », *Environmental Science and Technology*, 42 (18), 6817-6822.

Cao, X. L., Perez-Locas, C., Dufresne, G., Clement, G., Popovic, S., Beraldin, F., …, Feeley, M. (2011), « Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates », *Food Additives and Contaminants Part A : Chemistry, Analysis, Control Exposure, and Risk Assessment*, 28 (6), 791-798.

Charnley, G. (2003), « Pesticide exposures and children's risk tradeoffs », *Environmental Health Perspectives*, 111 (13), A689 ; réponse de l'auteur, A689-691.

Choi, A. L., Budtz-Jørgensen, E., Jørgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P. et Grandjean, P. (2008), « Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity », *Environmetnal Research*, 107 (1), 45-52.

Chung, F., Lu, J., Palmer, B. D., Kestell, P., Browett, P., Baguley, B. C., …, Ching, L. M. (2004), « Thalidomide pharmacokinetics and metabolite formation in mice, rabbits, and multiple myeloma patients », *Clinical Cancer Research*, 10 (17), 5949-5956.

Curl, C. L., Fenske, R. A. et Elgethun, K. (2003), « Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets », *Environmental Health Perspectives*, 111 (3), 377-382.

De Angelis, S., Tassinari, R., Maranghi, F., Eusepi, A., Di Virgilio, A., Chiarotti, F., …, Mantovani, A. (2009), « Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice », *Toxicological Sciences*, 108 (2), 311-319.

Deary, I. (2008), « Why do intelligent people live longer ? », *Nature*, 456 (7219), 175-176.

Desvergne, B., Feige, J. N. et Casals-Casas, C. (2009), « PPAR-mediated activity of phthalates : A link to the obesity epidemic ? », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304 (1-2), 43-48.

DiGangi, J., Blum, A., Bergman, A., de Wit, C. A., Lucas, D., Mortimer, D., …, Webster, T. F. (2010), « San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants », *Environmental Health Perspectives*, 118 (12), A516-518.

Enneking, P. A. (2006), « Phthalates not in plastic food packaging », *Environmental Health Perspectives*, 114 (2), A89-90.

Fang, M., Webster, T. F., Gooden, D., Cooper, E. M., McClean, M. D., Carignan, C., …, Stapleton, H. M. (2013), « Investigating a novel flame retardant known as v6 : Measurements in baby products, house dust, and car dust », *Environmental Science and Technology*, 47 (9), 4449-4454.

Fantke, P., Friedrich, R. et Jolliet, O. (2012), « Health impact and damage cost assessment of pesticides in Europe », *Environment International*, 49, 9-17.

Fierens, T., Van Holderbeke, M., Willems, H., De Henauw, S. et Sioen, I. (2013), « Transfer of eight phthalates through the milk chain–a case study », *Environment International*, 51, 1-7.

Goulas, A. E., Zygoura, P., Karatapanis, A., Georgantelis, D. et Kontominas, M. G. (2007), « Migration of di(2-ethylhexyl) adipate and acetyltributyl citrate plasticizers from food-grade PVC film into sweetened sesame paste (halawa tehineh), kinetic and penetration study », *Food Chemistry and Toxicology*, 45 (4), 585-591.

Heinig, M. J. et Dewey, K. G. (1996), « Health advantages of breast feeding for infants : A critical review », *Nutrition Research Review*, 9 (1), 89-110.

Horton, M. K., Bousleiman, S., Jones, R., Sjodin, A., Liu, X., Whyatt, R., …, Factor-Litvak, P. (2013), « Predictors of serum concentrations of polybrominated flame retardants among healthy pregnant women in an urban environment : A cross-sectional study », *Environmental Health*, 12 (1), 23.

Hvistendahl, M. et Enserink, M. (2012), « GM research. Charges fly, confusion reigns over golden rice study in Chinese children », *Science*, 337 (6100), 1281.

Hynes, K. L., Otahal, P., Hay, I. et Burgess, J. R. (2013), « Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring : 9-year follow-up of the gestational iodine cohort », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98 (5), 1954-1962.

Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (1996), « Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero », *New England Journal of Medicine*, 335 (11), 783-789.

James, J. et Kerr, D. (2005), « Prevention of childhood obesity by reducing soft drinks », *International Journal of Obesity* (Londres), 29 (Suppl. 2), S54-S57.

Jones, W. J. et Silvestri, G. A. (2010), « The Master Settlement Agreement and its impact on tobacco use 10 years later : Lessons for physicians about health policy making », *Chest*, 137 (3), 692-700.

Jordan, S. J., Cushing-Haugen, K. L., Wicklund, K. G., Doherty, J. A. et Rossing, M. A. (2012), « Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer », *Cancer Causes and Control*, 23 (6), 919-927.

Koletzko, B., Cetin, I. et Brenna, J. T. (2007), « Dietary fat intakes for pregnant and lactating women », *British Journal of Nutrition*, 98 (5), 873-877.

Krieger, R. I., Dinoff, T. M., Williams, R. L., Zhang, X., Ross, J. H., Aston, L. S. et Myers, G. (2003), « Correspondence : Preformed biomarkers in produce inflate human organophosphate exposure assessments », *Environmental Health Perspectives*, 111 (13), A688-689 ; réponse de l'auteur, A689-691.

Krieger, R. I., Keenan, J. J., Li, Y. et Vega, H. M. (2006), « OP pesticides, organic diets, and children's health », *Environmental Health Perspectives*, 114 (10), A572 ; réponse de l'auteur, A572-573.

Lakind, J. S. et Naiman, D. Q. (2011), « Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure : 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey », *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 21 (3), 272-279.

Lanphear, B. P., Vorhees, C. V. et Bellinger, D. C. (2005), « Protecting children from environmental toxins », *PLoS Medicine*, 2 (3), e61.

Lemaux, P. G. (2008), « Genetically engineered plants and foods : A scientist's analysis of the issues (Part I) », *Annual Review of Plant Biology*, 59, 771-812.

Leung, A. M., Pearce, E. N. et Braverman, L. E. (2013), « Sufficient iodine intake during pregnancy : Just do it », *Thyroid*, 23 (1), 7-8.

Lopez-Espinosa, M. J., Mondal, D., Armstrong, B., Bloom, M. S. et Fletcher, T. (2012), « Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant », *Environmental Health Perspectives*, 120 (7), 1036-1041.

Lu, C., Adamkiewicz, G., Attfield, K. R., Kapp, M., Spengler, J. D., Tao, L. et Xie, S. H. (2013), « Household pesticide contamination from indoor pest control applications in urban low-income public housing dwellings : A community-based participatory research », *Environmental Science and Technology*, 47 (4), 2018-2025.

Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M., Bartell, S. et Bravo, R. (2006), « A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides », *Environmental Health Perspectives*, 114 (9), 1419-1423.

Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., Walker, L. A. et Bravo, R. (2009), « The attribution of urban and suburban children's exposure to synthetic pyrethroid insecticides : A longitudinal assessment », *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 19 (1), 69-78.

Lu, C., Toepel, K., Irish, R., Fenske, R. A., Barr, D. B. et Bravo, R. (2006), « Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides », *Environmental Health Perspectives*, 114 (2), 260-263.

Normile, D. (2013), « Vietnam turns back a "tsunami of pesticides" », *Science*, 341 (6147), 737-738.

Pimentel, D. (2012), « Silent Spring : The 50th anniversary of Rachel Carson's book », *BMC Ecology*, 12, 20.

Potrykus, I. (2010), « Lessons from the "Humanitarian Golden Rice" project : Regulation prevents development of public good genetically engineered crop products », *New Biotechnology*, 27 (5), 466-472.

Pretty, J. N., Noble, A. D., Bossio, D., Dixon, J., Hine, R. E., Penning De Vries, F. W. et Morison, J. I. (2006), « Resource-conserving agriculture increases yields in developing countries », *Environmental Science and Technology*, 40 (4), 1114-1119.

Quiros-Alcala, L., Bradman, A., Nishioka, M., Harnly, M. E., Hubbard, A., McKone, T. E., …, Eskenazi, B. (2011), « Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California : An observational measurement study », *Environmental Health*, 10, 19.

Rauh, V., Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B. et Whyatt, R. (2011), « Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide », *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 1196-1201.

Roberts, E. M., English, P. B., Grether, J. K., Windham, G. C., Somberg, L. et Wolff, C. (2007), « Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley », *Environmental Health Perspectives*, 115 (10), 1482-1489.

Scholz, S., Renner, P., Belanger, S. E., Busquet, F., Davi, R., Demeneix, B. A., …, Embry, M. R. (2013), « Alternatives to in vivo tests to detect endocrine disrupting chemicals (EDCs) in fish and amphibians–screening for estrogen, androgen and thyroid hormone disruption », *Critical Reviews in Toxicology*, 43 (1), 45-72.

Sexton, K., Ryan, A. D., Adgate, J. L., Barr, D. B. et Needham, L. L. (2011), « Biomarker measurements of concurrent exposure to multiple environmental chemicals and chemical classes in children », *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 74 (14), 927-942.

Snijder, C. A., Kortenkamp, A., Steegers, E. A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Hass, U. et Burdorf, A. (2012), « Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadia in the offspring : The Generation R Study », *Human Reproduction*, 27 (4), 1191-1201.

Stagnaro-Green, A. et Pearce, E. N. (2013), « Iodine and pregnancy : A call to action », *The Lancet*, 382 (9889), 292-293.

Szlinder-Richert, J., Barska, I., Mazerski, J. et Usydus, Z. (2009), « PCBs in fish from the southern Baltic Sea : Levels, bioaccumulation features, and temporal trends during the period from 1997 to 2006 », *Marine Pollution Bulletin*, 58 (1), 85-92.

Takahashi, K. et Yamanaka, S. (2006), « Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors », *Cell*, 126 (4), 663-676.

Tang, G., Hu, Y., Yin, S. A., Wang, Y., Dallal, G. E., Grusak, M. A. et Russell, R. M. (2012), « Beta-Carotene in golden rice is as good as beta-carotene in oil at providing vitamin A to children », *American Journal of Clinical Nutrition* 96 (3), 658-664.

Thornton, J. (2000), *Pandora's Poison : Chlorine, Health, and a New Environmental Strategy*, Cambridge, MA, MIT Press.

Tilman, D., Cassman, K. G., Matson, P. A., Naylor, R. et Polasky, S. (2002), « Agricultural sustainability and intensive production practices », *Nature*, 418 (6898), 671-677.

Trasande, L., Attina, T. M. et Blustein, J. (2012), « Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents », *Journal of the American Medical Association*, 308 (11), 1113-1121.

Wagner, M. et Oehlmann, J. (2011), « Endocrine disruptors in bottled mineral water : Estrogenic activity in the e-screen », *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127 (1-2), 128-135.

Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., …, Ning, G. (2012), « Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (2), E223-227.

Whyatt, R. M., Rauh, V., Barr, D. B., Camann, D. E., Andrews, H. F., Garfinkel, R., …, Perera, F. P. (2004), « Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort », *Environmental Health Perspectives*, 112 (10), 1125-1132.

Wolf, C. J., LeBlanc, G. A., Ostby, J. S. et Gray, L. E., Jr. (2000), « Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to vinclozolin », *Toxicological Sciences*, 55 (1), 152-161.

Woodman, I. (2002), « Breast feeding reduces risk of breast cancer, says study », *BMJ*, 325 (7357), 184.

Zewdie, T., Smith, C. M., Hutcheson, M. et West, C. R. (2010), « Basis of the Massachusetts reference dose and drinking water standard for perchlorate », *Environmental Health Perspectives*, 118 (1), 42-48.

Zhang, X., Gandhi, N., Bhavsar, S. P. et Ho, L. S. (2013), « Effects of skin removal on contaminant levels in salmon and trout filets », *Science of the Total Environment*, 443, 218-225.

Zimmermann, M. B. (2009a), « Iodine deficiency », *Endocrine Review*, 30 (4), 376-408.

Zimmermann, M. B. (2009b), « Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring : A review », *American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (2), 668S-672S.

Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., …, Vom Saal, F. S. (2012), « Endocrine-disrupting chemicals and public health protection : A statement of principles from The Endocrine Society », *Endocrinology*, 153 (9), 4097-4110.

Zhou, S. N., Moody, R. P., Aikawa, B., Yip, A., Wang, B. et Zhu, J. (2013), « In vitro dermal absorption of di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) in a roll-on deodorant using human skin », *Journal of Toxicology and Environmental Health* A, 76 (3), 157-166.

Index

Les folios en italique renvoient à des notes de bas de page, ceux en gras renvoient à des figures.

2-napthol : 231

A2BP1 (*ataxin-2 binding protein 1*) : 279
acétylcholine (ACh) : 199, 203
acétylcholinestérase (AChE) : 203
acide folique : 93, 289, 323
acide perfluoroalkyle (PFAA) : 185
acide perfluorononanoïque (PFNA) : 183
acide perfluoro-octanesulfonique (PFOS) : 183-184, **185**, 186
acide perfluoro-octanoïque (PFOA) : 183-186, **185**, 324
acide perfluorotridecanoïque (PFTrDA) : 185
acide rétinoïque (AR) : 152
acides gras poly-insaturés (AGPI) : 81-82
actions de groupe (justice) : 323, 325
actions (recommandées) :
  apport en iode suffisant : 327-328
  comparaison de l'efficacité mode de vie/politique : 334
  embryons de poissons et d'amphibiens en tant que modèle alternatif : 333-334
  méthodes d'expérimentation en laboratoire : 332
  modèles animaux, éthique des : 332, 334
  modification du mode de vie. *Voir* mode de vie (modification du)
  organisations non gouvernementales (ONG) : 323, 327
  recours collectif (justice) : 323, 325
  réglementation chimique internationale : 329-331
adaptation physiologique : 302
ADDM (réseau) : 257, 259
Adverse Outcome Pathway (commission) : 329
Afrique : 75-76
  bilan iodé : 75-76
  consommation de manioc et goitre : 196
agent orange : 164
AhR (hydrocarbures aromatiques) : 156, 163, 169
albumine : 146, 148
alcool : 41, 47-49, 232
Algérie : 76
alimentation/nutrition :
  aliments frais contre aliments emballés : 316-317, 322
  apport alimentaire nécessaire en iode : 67, 74-75, 77
  apport alimentaire nécessaire en sélénium : 77

apport nécessaire en iode : 75-77
avantages de l'alimentation biologique : 306-310
importance au début du développement : 289, 309
modification du mode de vie : 306, 308-309, 322
obésogènes : 144-145, 212, 317
recommandations en termes d'apports en iode : 328
sel de mer : 58, 78-79, 83
sel iodé : 58, 67, 74-76, 79, 83, 139, 195, *264*
sources alimentaires de sélénium : 80-81
sources alimentaires d'iode : 78-83, *81*
aliments frais contre aliments emballés : 316-317, 322
allaitement contre lait maternisé : 321-323
Allemagne : 75-76
Altman, Joseph : 94-95, 132
Alvarez-Buylla, A. : 95
amalgames dentaires : 34-35, 209
AMPc : 90, 130, 138, 144
amphibiens :
métamorphose chez les : 11, 61, 179
animaux souffrant d'hypothyroïdie (étude) : 252
antimicrobiens : 206, 208
Apert (syndrome d') : 292
Aroclor 1254 : 157, 161-163
arsenic : 226
Asie : 190, 195
Asperger, H. : 253
Asperger (syndrome d') : 253
asthme : 50
astrocytes : 71, 85, 95-96, 103, 105-106, 115
ataxin-2 binding protein 1 (A2BP1) : 279
Australie : 258
Autism Speaks : 294
autopsies (études d') :
mercure : 37-38
troubles du spectre autistique : 267-269
Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority) : 212, 330-331
avis de préfabrication (PMN) : 220
axe hypothalamo-hypophysaire :
développement de l' : 129, 131-132
fonction de l' : 123, 126, **127**, 129

Baccarelli, A. : 167
Bâle (conventions de) : 330
Barker, D. : 289
Barker (hypothèse de) : 289
Barres, B. : 108-109
Barroso, José Manuel : 16
Basedow (maladie de) : 127, *128*
BCL2 : 293
BDE 209 : 240
BDE 47 : 240
BDE 99 : 240
BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) : 113, 283-285
Belgique : 76, 241
étude HBCD : 176
benzophénone 3 : 230
benzyle-butyle-phtalate : 187-190, 192-193
benzylparabène : **207**
Bernal, J. : 112
biocides/herbicides : *165*, 199, 202, 225, 315, 325-326
Birnbaum, L. : 298
bisphénol A (BPA) :
alimentation, aliments frais contre aliments emballés : 316-317
courbes dose-réponse non monotones : 242, 244
eau de boisson : 312
effets (généralités) : 219
exposition des femmes enceintes : 181-184, *182*, 230
généralités : 181-183, *182*
Biswas, S. C. : 119
Bleuler, P. : 250
Blum, A. : 54, 240-241, 325
Blumberg, B. : 212, 291
boosters au plomb : 45
Bradman, A. : 231
BRAIN Initiative : 26
Braun, D. R. : 82

Breivik, K. : 158
brome : 44, 47, 55, 79-80. *Voir également* retardateurs de flamme bromés (RFB)
Brower, A. : 162
Brucker-Davis, F. : 201
Bryson, W. : 43
Bulgarie : 41

cadmium : 70, 226, 230
Californie : 198, 203, 231, 238, 257, 259, 275-276, 318
Canada : 45, 49, 51, 158-159, 171, 173, 184, 188, 317
cancer : 50, 68, 191, 291, 303
Cao, Y. : 199
carbamate : 199, 201, 203-204, 231
carbimazole : 138
Caroline du Nord (étude sur les PBDE) : 173
Carson, Rachel : 30
cellules gliales : 85, 94, 96, **97**, 106, 109
cellules souches neurales : 94-95, **97**, 98
céréales traitées au fongicide : 36, 36
césium : 226
CHAMACOS (étude) : 183, 230
ChemTrust : 324
Chicago (étude sur les PCB) : 159
Chine : 45, 73, 188, *303*
chlordane : 201
chlore : 44, 156, 180, 315
chlorofluorocarbure (CFC) : 43
chloroforme : 226
chlropyriphos : 180, 203-204, 307, 320
chou : 129, 196
Clarkson, T. W. : 34, 37
Cleveland (étude sur les PCB) : 159
cobalt : 226
cochlée : 113-114
Colborn, T. : 54, 201, 224, 241
Collins, W. T. Jr : 161
colorants alimentaires : 54
coma myxœdémateux : 128
composés hallogénés : 44, 80, 124, 153, 155, 239. *Voir aussi composés spécifiques*
composés perfluorés (PFC) : 183-186, **185**, 229, 231
Conseil international contre les troubles dus à une carence en iode (ICCIDD) : 75, 328
Consumer Protection Safety Improvement Act en 2009 : 188
Cordain, L. : 82
Corée du Sud : 193, 258
cortex (développement) : 49, 119, **119**, 267
cosmétiques : 186, 205, 207-209, 219, 223, 228, 235-237, 245, 317, 322, 331
courbes dose-réponse non monotones : 241-243, **243**
Courchesne, E. : 267-268
coûts économiques :
  de la pollution chimique : 40, 49-50, 53, 295
  des troubles du neurodéveloppement : 49, 51, 53, 294
  syndrome d'alcoolisation fœtale : 47, 49
craniâtes : 59
crèmes solaires : 205, 208, 235, 237, 245, 322
crétinisme : 62, 74, 77, 86-87, 202, 237, 327. *Voir également* hypothyroïdie congénitale
crevettes : 80-81
Crichton, A. : 255
Crofton, K. : 174, 206
crustacés, poissons :
  contenu en iode/sélénium : 80, 83
  oméga-3 (acide gras) : 81, 310
  risques/avantages : 309
Cunnane, S. C. : 81-82
Curl, C. L. : 306-307

daidzéine : 214-216
Danemark : 184, 190, 193
DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) : 200-201, 218
DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) : 30, 157, 199-202, 227-228, 235, 239
décrassants chimiques : 44
DEHA (adipate de bis-(2-éthylhexyle)) : 317
DEHAL : 138

DEHP (di-(2-éthylhexyl)phtalate) : 187-189, **187**, 191-193
Del Rey, Gabriela Escobar : 99
Demeneix, B. : 135-136
dendrites : 118-119, **119**
DEP (diéthyl-phtalate) : 187, 189-190, 193, 236
dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) : 68, 139
DES (diéthylstilbestrol) : 291
désiodases :
D1 (*Dio1*) : **69**, 70, 150, 180
D2 (*Dio2*) : 69, **69**, 106, 113-114, 141
D3 (*Dio3*) : 57, 69, **69**, 90, 114, 116, 150
dans le développement cérébral en général : 90, 92, 106, 114-115
développement des cellules gliales : 106
fonction du neurone TRH : 140-141
inhibition par le TBPH : 180
interactions avec la thyroglobuline : 137
interactions avec la thyroxine (T_4) : **69**
interactions avec la tri-iodothyronine (T_3) : 69-70, **69**
interactions avec le mercure : 70-72, 83
sélénium en tant qu'élément constitutif : 57, 59, 70
voies du métabolisme des hormones thyroïdiennes : 151
développement cérébelleux : 110, 112, 267
développement cérébral :
accouchement prématuré : 121
acétylcholine (ACh) : 199, 203
acétylcholinestérase (AChE) : 203
astrocytes : 71, 85, 95-96, 103, 105-106, 115
cellules de Purkinje : 110-111, **112**, 113, 118, 267-268
cellules de Schwann : 96
cellules gliales : 85, 95-96, **97**, 106, 109
cellules souches neurales : 94-95, **97**, 98
cérébelleux : 110-113, **112**, 267
chez les mammifères en général : 61
cochlée : 113-114
consommation d'iode/fruits de mer dans l'évolution : 81-83
cortex : 49, 119, **119**, 267
coût économique des anomalies : 51, 53, 294
crête neurale : 93, **95**
décrassants chimiques : 44
dendrites : 117-119, **119**
ectoderme : 93, **95**
effets de la pollution chimique. *Voir* pollution chimique
effets non génomiques : 92
éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (ERT) : 89
éléments nécessaires à la signalisation des hormones thyroïdiennes : 25, 61, 63-65, 85-86, 88-89, 94, 97-98, 114-115, 121
épiderme : 93, **95**
études d'autopsies : 37-38, 267
études épidémiologiques, signalisation des hormones thyroïdiennes : 98-101
études sur embryons de poussins : 97
facteurs de transcription : 87-88, 88, 92
goitrogènes : 82-83
hippocampe : 95, 116-117, 175
hyperthyroïdie : 113, 115
hypophyse : 133, 135
hypothyroïdie : 25, 101, 111-113, 115-119
interneurones GABAergiques : 112, **112**, 116-117
iode dans les plantes : 81-83
klf9 (BTEB) : 109
LXR : 120
mercure : 33-34, 36, 38-39, 41
métabolisme cérébral : 120
microglies : 85, 97, 105-106
migration, engagement cellulaire : 115
moelle épinière : 93, 96
myélination : 96, 106-107, 109, 115, 122, 169, 175
neurodéveloppement : 93, 98-99
neurogenèse : 94, 98, 115-117, 237, 267, *269*
neurulation primaire : 93
niche neurogénique : 94, 98, 102, **103**
NR1A1/NR1A2 : 89

oligodendrocytes : 85, 96, 105-109, 115, 120
pendant la grossesse : 25, 28
progéniteurs prolifératifs (PP) : 102, **103**
rats (études de) : 95, 108, 115, 117-120
récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT) : 34-35, 85, 87-90, 90, **91**, 92, 145, 174
régulation de la transcription génétique : 25, 85-89, **91**, 92, 98, 113, 121
rétine : 113-114, 116
sensibilité (fenêtre de) : 50, 113-114, 121, 304-305
souris (études de) : 101, 114
Sox2 : 98
synaptogenèse : 85, 101, 106, 113, 115, 117, 122
syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) : 47-49
tanycytes : 106, 109, 141
THRA/THRB : 59, 89
transporteur du monocarboxylate (MCT) : 36, 103, 105, 141
transporteur polypeptide des anions organiques (OATP) : 103, 141
tributylétain (TBT) : 136, 211-213, 291
trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF) : 49
TRα/TRβ : 85-89, **91**, 92, 102, 108-109, 111-112, 114, 116, 140-141, 163, 182
tube neural : 93-94, **95-96**, 102, 118
Xenopus (études de) : 98
zone sous-ventriculaire (ZSV) : 95, 98, 117
Voir aussi intelligence, anomalies des capacités intellectuelles
DHA (acide docosahexaénoïque) : 81
Di Martino, A. : 269
diabète : 51
Diamond, M. L. : 159
dibromoéthane : 44
dibutyl-phtalate (DBP) : 187-190, 192-193
dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) : 200-201
dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) : 30, 157, 199, 201-202, 227-228, 235, 239
dichloroéthane : 44
DIDP (di-isodécyl-phtalate) : 187-189
diéthylstilbestrol (DES) : 291
di-iodotyrosine (DIT) : 137-138
diméthylthiophosphate (DMTP) : 226
Dingemans, M. M. : 79, 175
Dio1 : **69**, 70, 150, 180
Dio2 : 69, **69**, 106, 113-114, 141
dioxines :
dans l'eau de boisson : 163, 310
effets sur le développement : 156, 163, **164**, 165-169, 218, 236
évaluation des risques : 156, 163, **164**, 165-169, 218, 231, 236
dioxines (étude taïwanaise) : 165, 167
DMP (diméthyl-phtalate) : 187
DNHP (di-n-hexyl-phtalate) : 187, 192
DNOP (di-n-octyl-phtalate) : 187-189
Dodson, R. E. : 239-240
Doerge, D. R. : 215
dopamine : 280
dose minimale pour un effet nocif observable (*lowest observable adverse effect level* : LOAEL) : 167, 241-242
dose sans effet nocif observable (*no observable adverse effect level* : NOAEL) : 212
DUOX1, DUOX2 (THOX-1, THOX2) : 130, 137-138
dysgénésie testiculaire (syndrome de) : 191
dysgénésie thyroïdienne : 263-265
dyshormonosynthèse thyroïdienne : 263

eau de boisson : 311-316
Égypte : 76
éléments de réponses aux hormones thyroïdiennes (ERT) : 89
Empire romain : 41
Environmental Health Perspectives : 53
enzyme paraoxonase 1 (PON1) : 204
ERT (éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes) : 89
Eskanazi, B. : 238, 241
Espagne : 40, 201-202

essence au plomb : 42-47
Estonie : 76
États-Unis :
alcool, avertissements officiels quant à la consommation pendant la grossesse : 47
autisme (diagnostic) : 258, 260
bilan iodé : 76
dépistage des anomalies thyroïdiennes : 263-264
diéthylstilbestrol (DES) : 291
épidémiologie du thiocyanate/perchlorate : 291
études du développement fœtal : 100
histoire législative : 45-46, 331
hypothyroïdie congénitale : 64, **65**
interdiction du PBDE : 171-172
phtalates (législation) : 188
plomb (législation) : 45
procédure de marketing des produits chimiques : 219-220
production de PCB : 157-158
utilisation de pesticide : 202-203
Europe : 75-76, 157, 195, 202, 205, 227-228, 308. *Voir également pays spécifiques*
Europe de l'Est : 41
évacuation rapide (théorie de l') : 178
évaluation de la santé communautaire (méthodologies de l') : 50
évaluation des risques :
courbes dose-réponse non monotones : 241-243, **243**
défis : 228-229
faibles doses : 241-244
indicateurs de l'exposition fœtale et postnatale (généralités) : 229, 231
lait maternel : 234, 236-237
liquide amniotique : 14, 131-132, 189-190, 200, 223, 229, 231-232
méconium : 190, 232-233
poussière domestique : 237-239
sang du cordon ombilical : 14, 31, 38, 169, 178, 184, 202, 204, 223, 232-234
seuil toxicologique : 17
exposition (base de données des CDC sur l') : 224-225

facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) : 283-284
Féroé (îles) : 41, 72, 310
Finlande : 76, 190
Fisher, P. W. F. : 79
Flamant, F. : 97
fluorine : 44
FMR1 : 270
foie : **149**, 150, 192
Folstein, S. : 273-274
fongicides : 36, 39, 199, 225, 291, 320
Forrest, D. : 114
France : 75-76, 198, 211, 235
fréon : 43
Fund, M. M. : 42

GABAergique (interneurones) : 112, **112**, 116-117
galaxolide : 228
Gambie : 76
General Motors (GM) : 43
génistéine : 82, 213-216, 226
globuline liant la thyroxine (TBG) : 146, 148, 174
Glover, A. : 16-17
glucosinolates : 129
glutathion peroxydase (GPx) : 68, 70-71, 73, 137
goitre : 62, 62, 129, 138
goitrogènes : 82-83
Goodman, A. B. : 252
Goodman, J. E. : 167-168
GPx (glutathion peroxydase) : 68, 70-71, 73, 137
Grandjean, P. : 38-39, 54, 310
Grèce : 40, 195
Green Science Policy Institute : 240, 325
grossesse :
besoins alimentaires en iode/sélénium : 77, **78**
complémentation en iode : 314, 323
développement cérébelleux : 110-112, 267

développement cérébral pendant la grossesse : 25, 28
développement de la thyroïde : 129-130, 132-133
effets de la carence en iode : 67
épidémiologie de la dioxine : 169
épidémiologie des phtalates : 188-191
épidémiologie du BPA : 183
épidémiologie du PBDE : 174
épidémiologie du PCB : 160-161, 163
épidémiologie du thiocyanate/perchlorate : 195
évaluation des risques. *Voir* évaluation des risques
exposition à des mélanges complexes : 229
exposition maternelle : 290-292
fenêtre de sensibilité : 112, 121, 195, 305
hypophyse : 133, 135
modification du mode de vie. *Voir* mode de vie (modification du)
pesticides (études de) : 201
précoce : 121
signalisation des hormones thyroïdiennes dans le développement cérébral (études épidémiologiques) : 98-101
sources alimentaires de sélénium : 80-81
sources alimentaires d'iode : 79-83, *81*

HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) : 94, 229
hareng : 80, 310
HBCD (hexabromochlorodécane) : 175-176, 227, 239
herbicides/biocides : *165*, 199, 202, 225, 315, 326
Herbstman, J. B. : 161
hexabromochlorodécane (HBCD) : 175, 227, 239
hexachlorobenzène (HCB) : 201-202, 230, 235
hippocampe : 48-49, 95, 116-117, 175
Hites, R. A. : 165
Hoekstra, R. A. : 274, 276
Hoffmann, H. : 255
homard : 80-81
Hongrie : 41
hormones thyroïdiennes en tant que molécules halogénées : 44. *Voir aussi* thyroxine (T_4) tri-iodothyronine (T_3)
Hosokawa, H. : 37
huître : 80
Human Brain Project (européen) : 26
Human Genome Project : 26
hydrocarbures aromatiques (AhR) : 156, 163, 169
hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : 94, 229
hyperthyroïdie :
crise thyréotoxique : 128
développement cérébral : 90, 113, 115
diagnostic, traitement : 126-128, *128*
hypochlorite : 313
hypophyse : 133, **134**, 135
hypothalamus : 90, 92, 133, **134**, 135-136, 140-141, 213, 291
hypothyroïdie :
effets sur le développement cérébral : 111-113, 115-117, 120-121, 124-125
Voir aussi hypothyroïdie congénitale
hypothyroïdie congénitale :
accouchement prématuré : 121, 264-265
aux États-Unis : 64, **65**
carence en iode dans l' : 64-65, **65**, 83, 263-264, 281-282
coma myxœdémateux : 128
crétinisme : 62, 64, 74, 77, 86-87, 202, 236-238, 327
développement cérébral : 101, 111-114, 116, 118-119
effets (généralités) : 124-125
effets (nutrition/régime) : 289
étiologies (généralités) : 132, 135, 138, 202
exposition maternelle : 290-292
facteurs contribuant à l' : 264
intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 34, 48, 51, 281
interactions gènes-environnement (généralités) : 289, 293

maladie de Basedow : 127, *128*
modèles animaux : 281
pesticides : 202, 235-236
prévalence : 262-266
processus neurodéveloppemental : 281-285
régulation épigénétique : 285-293
signalisation des hormones thyroïdiennes dans l' : **61**, 63-64, 83
traitement à base de thyroxine (T_4) : 281

indices de développement mental ou psychomoteur des nourrissons : 193
Indonésie : 200
insecticides : 30, 199, 203, 230, 232-233, 238, 308-309, 320
intelligence, anomalies des capacités intellectuelles :
alcool : 47-49
associations d'hormones thyroïdiennes maternelles : 98-101
boosters du plomb : 45
carence en iode et intelligence : 18, 57, 64-65, 67, 74, 76, 83, 85-86, 100, 121, 327
colorants alimentaires : 54
coûts économiques des anomalies : 51-52, 294
crétinisme : 63-64, 74, 77, 86, 202, 237, 327
développement des dendrites : 117, **119**
diagnostic : 257-260
effets de la pollution chimique (généralités) : 13-14, 25-26
hypothyroïdie : 34, 48, 51, 281-282
mercure : 25, 34, 36-37, 39, 41
pesticides (études de) : 202-203
polybromobiphényles (PBB) : 31-32, 161, 170-171, 175
rats (études de) : 49
recherche, histoire législative : 18, 25-28, 30
TDA/H et intelligence : 262
toxicité du plomb : 41-43, *43*, 45-46
troubles du spectre autistique : 257-259, 274, 295, 298-299
Voir également pollution chimique
interneurones GABAergiques : 112, **112**, 116-117
iode :
apport suffisant : 327-328
besoins en termes d'alimentation : 67, 74-75, 77
bilan (données mondiales) : 75-76
complémentation pendant la grossesse : 77, **78**, 314, 323
dans la signalisation des hormones thyroïdiennes : 57-59
dans les produits végétaux : 81-83
et neurodéveloppement : 99-101
iode/fruits de mer et évolution cérébrale : 80-83
recommandations alimentaires : 327
rôle du placenta dans l'apport en iode : 132
sources alimentaires : 78-83, *81*
iode (carence) :
besoins pendant la grossesse : 67, 77, **78**
crétinisme : 62, 74, 76, 86, 202, 236-237, 327
dans le TDA/H : 100-101, 262
dans l'hypothyroïdie congénitale : 64-65, 83, 262, 264, 281-282
effets (généralités) : 11, 14, 18, 67, 83, 86, 100, 121-122
effets goitrogènes : 82-83
en tant que cause de déficience intellectuelle évitable : 18, 48, 57, 64-65, 67, 74, 76-77, 83, 86
et intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 18, 57, 64-65, 67, 74, 76-77, 83, 86, 100, 121-122, 327
goitre : *62*, 129, 138
lait : 74
sel de mer : 58, 67, 78-79, 83
sel iodé : 58, 67, 74-76, 79, 83, 139, 195, *264*
iodothyronines. *Voir* thyroxine (T_4) ; triiodothyronine (T_3)

Iouchtchenko, Viktor : 165
Irak : 36, 36, 39
Irlande : 76
isoflavones : 214-216
Italie : 75-76, 265

Jablonka, E. : 271
Jacobson, J. : 31-32, 54
Jacobson, S. : 31-32, 54
Japon : 25, 37-39, 45, 64, 173, 201, 236, 265
jumeaux (études de), TSA : 270-271, 273-277, 292-293

Kanner, L. : 248-252, 255
Kirghizstan : 76
Kocher, E. T. : 62
Koopman-Esseboom, C. : 167

L'Abbé, M. : 79
lactation : 77
laine : 319, 322
lait maternel :
  évaluation des risques : 234-237
  filtres UV : 205, 209
  hexabromochlorodécane (HBCD) : 176
  mercure : 36
  PBDE : 173
  PCB : 31-32, 168
  perchlorate : 194-196
  pesticides : 201-202
  PFC : 184
  phtalates : 188, 190
  polluants organiques persistants (POP) : 176
  pollution chimique (généralités) : 30-31, 34, 223, 234-236
  produits à base de soja : 215-216, 218
lait maternisé (pollution chimique du) : 188, 190, 195-196, 215
Lamb, M. : 271
Lambertini, L. : 298
Landrigan, P. : 50, 54, 298
Lange, K. W. : 255-256
Legrand, J. : 118
leptine : 143, **143**
lindane : 201
lipides (métabolisme des) : 192
liquide amniotique : 14, 131, 189-190, 200, 223, 229, 231-232
lobbying industriel : 16, 37, 42
longévité : 302-303
Lu, C. : 306-307
Luo, W. : 45

Main, K. M. : 190
maladies auto-immunes : 127-128, *127*
malathion : 307
manioc : 196
Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. DSM-5 : 250
maquereau : 80-81
Markowitz, G. E. : 16, 42, 45, 244
Master Settlement Agreement : 324
McLachlan, J. : 214
MCT8 (transporteur du monocarboxylate 8) : 103, 105, 141
méconium : 190, 232-233
médicaments à base de thiocarbamide : 138
MEHHP (mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate) : 193
MEHP (mono-(2-éthylhexyl)phtalate) : **187**, 189-190, 192-193, *192*
Mendel, C. M. : 148
MEOHP (mono-(2-éthyl-5-oxohexyl)phtalate) : 193
MEPC2 : 253-254
MEPH : 236
mercure :
  amalgames dentaires : 34-35, 209
  dans les troubles du comportement : 25, 33-34, 36-39
  effets (généralités) : 209-210
  effets sur la signalisation des hormones thyroïdiennes : 70-74, 83
  effets sur le développement cérébral : 25, 33-36, 38-39, 41
  études d'autopsies : 37-38
  exposition des femmes enceintes : 229-230

intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 26, 33-34, 36-37, 39
interactions avec le sélénium : 70-73, 83
interactions avec les désiodases : 70-73, 83
lait maternel : 36
maladie de Minamata : 33, 36, 39
valeurs des CDC : 226
métamorphose amphibienne : 12, 61, 179
essai de : 11-12
métaux lourds : 226. *Voir aussi* plomb, mercure
méthimazole (MMI) : 138
méthylmercure. *Voir* mercure
Mexique : 64
Michigan (lac) : 30-31, **33**, 244
microglie : 85, 97, 105-106
Midgley, T. Jr : 43
Mielke, H. W. : 45-46
Minamata (maladie de) : 33, 36-39
MMI (méthimazole) : 138
mobilier/produits/équipement domestique : 317-320, 322
mode de vie (modification du) :
alimentation, aliments emballés contre aliments frais : 316-317, 322
alimentation/nutrition : 306, 308-309, 322
allaitement au sein contre lait maternisé : 321-323
avantages : 305-306
eau de boisson : 311-316
laine : 319, 322
mobilier/produits/équipements domestiques : 317-320, 322
plantes génétiquement modifiées (OGM) : 308
politique contre mode de vie : efficacités comparées : 334
réduction de l'exposition à la pollution chimique : 319, 322
réduction des pesticides domestiques : 320
utilisation de sel iodé : 79. *Voir aussi* sel iodé
modèles animaux (éthique des) : 332, 334
moelle épinière (développement de la) : 93, 96
monoamine oxydase (MAO) : 280
mono-iodotyrosine (MIT) : 137-138
mono-isononyl-phtalate (MINP) : 187, 189-191
Monsanto : 158
moules : 80-81
Muir, T. : 50
myélination : 96, 106-107, 109, 115, 122, 169, 175
myxœdème. *Voir* hypothyroïdie congénitale

neurodéveloppement : 93, 98-99
neurogenèse : 94-95, 98, 115-117, 237, 267, *269*
neurones TRH : 140-141, 143-144
neurotransmetteurs : 280
NGF : 113
NHANES (études) : 76, 186, 189, 193, 203, 208, 229, 316
niche neurogénique : 94, 98, 102, **103**
NIS (transporteur sodium-iodure) : 130-132, 137-138, 195-196, 198
nitrates :
dans l'eau de boisson : 312-315
effets sur le développement : 196, **197**, 198-199, 202, 225
effets sur le développement de la thyroïde : 132
évaluation des risques : 196, **197**, 198-199, 202, 225-226
exposition des femmes enceintes : 225
inhibition du transport de l'iode : 132
nitrofen : 202
Nkx2-1 : 131
noradrénaline : 280
Nouvelle-Zélande : 72, 265
noyau arqué : 143
NR1A1/NR1A2 : 89
nutrition. *Voir* alimentation/nutrition

OATP14 (transporteur polypeptide des anions organiques 14) : 103, 141

Obama, Barack : 26-27
obésogènes : 144-145, 212, 317
octa-BDE : 239
oligodendrocytes : 85, 96, 105-109, 115, 120
Olivieri, A. : 265
oméga-3 (acides gras) : 81, 310
Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) : 11-12, 18, 329
Organisation mondiale de la santé (OMS) : 74, 328-329
organisations non gouvernementales (ONG) : 323-324, 326-327
origines développementales de pathologies adultes (hypothèse des) : 289
Ostrom, L. : 15, 18
ours polaires : 158

Palha, J. A. : 252
parabènes : 206-209, **207**, 225-226
paracétamol : 322
Parkinson (maladie de) : 51
parvalbumine : 117
Pax8 : 131
Pays-Bas : 99, 167
PBB (polybromobiphényle) : 31, 161, 170-171, **172**, 174-176
PBDE. *Voir* polybromodiphényléther (PBDE)
PCB. *Voir* polychlorobiphényles (PCB)
Pcp-2 : 113
pendrine : 130, 137
penta-BDE : 239
perchlorate :
  dans l'eau de boisson : 194, 312-314
  effets sur la physiologie de la thyroïde : 138
  effets sur le développement cérébral : 194-196, 198-199, 202, 226, 229-230
  et inhibition du transport de l'iode : 132
  évaluation des risques : 194-196, 198-199, 202, 226, 229-230
  exposition des femmes enceintes : 226, 229-230
perfluoroalkyles carboxylates (PFAC) : 183
perfluoroalkyles sulfonates (PFAS) : 183
peroxyde d'hydrogène : 137, 139
perturbateurs endocriniens (PE) :
  débat sur leur action et leur importance : 17, 241
  définition : 329-330
  et développement cérébral. *Voir* développement cérébral
  recherche, histoire législative : 15-17, 54
  sensibilité de la thyroïde : 138
  signalisation thyroïdienne en tant que cible : 123-125, 151-152
  Voir également produits et familles chimiques spécifiques
Pesticide Action Network (PAN) : 326-327
pesticides :
  carbamate : 199, 201, 203-204, 231
  chlorpyriphos : 180, 203-204, 307, 320
  dans l'hypothyroïdie congénitale : 202, 236
  effets sur la signalisation des hormones thyroïdiennes : 44, 200-202, *200*
  effets sur le développement cérébral : 44, 180, 199, 201-203
  études américaines : 202
  études sur la grossesse : 201
  études sur le TDA/H : 203
  études sur les troubles du spectre autistique : 202-203
  exposition des femmes enceintes : 224, 227, 229-230, 232
  exposition des nourrissons/bébés : 236, 238, 241
  fongicides : 36, 39, 199, 225, 291, 320
  herbicides/biocides : *165*, 199, 202, 225, 315, 326
  insecticides : 30, 199, 203, 232-233, 238, 306-309, 320
  intelligence, études sur les anomalies des capacités intellectuelles : 202-203
  lait maternel : 201-202
  malathion : 307
  organochlorine : 199, 201-202, 230-231, 236, 239-240, 265

organophosphates : 180, 199, 201-204, 225-226, 229-231, 239, 306-308
pyréthrinoïdes : 199, 308
réduction de l'exposition. *Voir* mode de vie (modification du)
réduction de l'utilisation : 320, 326-327
réglementation internationale : 331, 334
pesticides organochlorés : 199-202, 236, 239-240, 265
pesticides organophosphates : 180, 199-204, 225-226, 229-231, 239, 306-307
PFC (composés perfluorés) : 183-186, **185**, 229, 231
PFOA (acide perfluoro-octanoïque) : 183-186, **185**, 324
phosphate de tris(1,3,chloro-2-propyle) (TDCPP) : 55, 180-181
phtalates :
aliments emballés contre aliments frais : 317
eau de boisson : 312
effets (généralités) : 219
effets sur le développement : 183, 186, 188-193, *192*
évaluation des risques : 183, 186, 188-193, *192*
exposition des femmes enceintes : 229-230, 236
lait maternel : 188, 190
phyto-œstrogènes : 213-215
Pit-1 : 135
plastifiants : 44, 157, 178, 316
plastiques : 170, 181, 186-187, 303, 312, 322
plie : 80
plomb :
boosters dans l'essence : 45
dans les troubles du comportement : 41-43, 45-46
essence au plomb : 42-46
et intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 41-42, 44-46
exposition et TDA/H : 45-46
législation aux États-Unis : 45
taux dans le sang : 226, 229-230
plomb tétraéthyle (TEL) : 43, 45
poisson. *Voir coquillages et poissons spécifiques*
pollution chimique : 231
acide perfluoro-octanoïque (PFOA) : 183-186, **185**, 324
antimicrobiens : 206, 208
arsenic : 226
base de données des CDC sur l'exposition : 224-225
benzophénone 3 : 230
bisphénol A (BPA). *Voir* bisphénol A (BPA)
cadmium : 226, 230
carbimazole : 138
césium : 226
chloroforme : 226
chlorpyriphos : 180, 203-204, 307, 320
cobalt : 226
composés halogénés : 44, 80, 123-124, 153, 155, 239, 276
composés perfluorés (PFC) : 183-186, 229, 231
coûts économiques : 49-50, 53, 295
crèmes solaires : 205, 208, 235, 237, 245, 322
dans le lait maternel en général : 31, 34, 223, 234
dans le lait maternisé : 188, 190, 195-196, 215
dans les cosmétiques : 186, 205, 207, 209, 219, 223, 228, 235-237, 245, 317, 322
déclin de la longévité : 303
dépistage : 15-16, 28, 40-41, 64
dioxines. *Voir* dioxines
effets (généralités) : 11, 13-14, 123-124, 126, 153-155, 216, **217**, 218-219, 223
effets additifs (synergiques) : 155
équivalents toxiques (TEQ) : 165, *165*
filtres ultraviolets (UV) : 205, 209, 235-236, 244, 322
galaxolide : 228
hexabromochlorodécane (HBCD) : 175-176, 227, 239
histoire : 223-224

hydrocarbures aromatiques (AhR) : 156, 163, 169
hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : 94, 229
MEPH : 236
méthimazole (MMI) : 138
2-naphtol : 231
nitrates. *Voir* nitrates
parabènes : 206-209, 225-226
Parlement européen (étude) : 227
perchlorate. *Voir* perchlorate
pesticides. *Voir* pesticides
phosphate de tris(1,3,chloro-2-propyle) (TDCPP, tris) : 180-181
phtalates. *Voir* phtalates
phyto-œstrogènes : 213-215
plomb : 41-43, 45, 47, 226, 229-230
polluants organiques persistants (POP) : 157-158, 175
polybromobiphényles (PBB) : 31, 161, 170-171, 174-176
polychlorobiphényles (PCB). *Voir* polychlorobiphényles (PCB)
polychlorure de vinyle (PVC) : 186, 188, 317, 322
procédés publicitaires : 219-221
produits chimiques proches de la dioxine : 156, 167, 169
propoxur : 233
propylthiouracile (PTU) : 138
réduction de l'exposition : 320, 322
retardateurs de flamme bromés (RFB). *Voir* retardateurs de flamme bromés (RFB)
rongeurs (étude de) : 161, 163, 168, 177-178, 182, 192, 214
T_3 libre (T_3L) : 166, 192
T_3 totale (TT_3) : 160
T_4 libre (T_4L) : 160-161, 166-167, 182, 186, 192
T_4 totale (TT_4) : 161, 163, 166-167
TBPH (bis-(2-éthylexyl)tétrabromophtalate) : 180
tétrabromobisphénol A (TBBPA) : 136, 170, 177-179, 219, 234, 239
théorie de l'« évacuation rapide » : 178
thiocyanate : 132, 195, **197**, 198-199, 226
traitements à base de thiocarbamide : 138
tributylétain : 211, 213
triclosan : 206, **207**, 208-209, 226, 228
tris bromé (TDBPP) : 239
tris-(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP) : 319
Xenopus (études de) : 179
polybromobiphényles (PBB) : 31, 161, 170-171, **172**, 174-176
polybromodiphényléther (PBDE) :
dans la poussière domestique : 239-240
dans le lait maternel : 234-235
effets (généralités) : 170-176, **172**, 218
exposition chez les femmes enceintes : 226-230, 232
polychlorobiphényles (PCB) :
effets (généralités) : 29-32, *30*, 94, 156-163, *157*, 167-168, 218
exposition des femmes enceintes : 227, 231, 234-237
intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 25-26, 30-32, **33**, 54
réduction de l'exposition : 310
polychlorodibenzo-furanes (PCDF) : 163, 165-168
polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) : 163, 165-168
polychlorure de vinyle (PVC) : 186, 188, 317, 322
polytéréphtalate d'éthylène (PET) : 317
poussière domestique : 237-239
PP (cellules progéniteurs prolifératifs) : 102
PPAR (récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes) : 90, *90*, 120, 145, 212-213, 291
Printemps silencieux (Carson) : 30
Proceedings of the National Academy of Science : 12
progéniteurs prolifératifs (PP) (cellules) : 102, **103**
programmes de dépistage :
embryons de poissons et d'amphibiens en tant que modèles alternatifs : 333-334

éthique de l'expérimentation animale : 331
méthodes d'expériences en laboratoire : 332
produits chimiques : 16, 29, 40-41, 331, 333-334
thyréostimuline : 263
propoxur : 233
propylthiouracile (dérivés) : 82
propylthiouracile (PTU) : 138
protéine associée aux microtubules (MAP2) : 119
protéines de liaison cytosoliques : 147
protéines distributrices : 146, 148, **149**, 152, 174, 177-178
PTU (propylthiouracile) : 138
Purkinje (cellules de) : 110-111, **112**, 113, 118, 267-268, 296
Purpura, D. P. : 118
PVC (polychlorure de vinyle) : 186, 188, 317, 322
pyréthrinoïdes : 199, 308

Raff, Martin : 108
Rall, D. : 28, 293
Rayman, M. : 18, 76, 99-100
REACH : 15, 220-221
récepteur activé par les prolifélateurs de peroxysomes. *Voir* PPAR (récepteur activé par les prolifélateurs de peroxysomes)
récepteur relié aux œstrogènes (ERRγ) : 182
récepteurs des androgènes (RA) : 35, 54, 87-89
récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT) : 34-35, 85, 87-90, 90, **91**, 92, 145, 174
récepteurs des œstrogènes (RO) : 35, 54, 87-89, 145, 182, 214
récepteurs nucléaires (RN) : 34-35, 54, 88, 90, **91**, 92, 145, 182
Redei, E. : 48
reeline : 113
réglementations chimiques internationales : 329-331
régulation épigénétique : 285-293
résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) : 261, 282
retardateurs de flamme bromés (RFB) :
besoins en termes de recherche : 244-245
effets (généralités) : 44, 55, 139, 218-219
effets sur la signalisation des hormones thyroïdiennes : 170-171, 176-179
exposition des femmes enceintes : 227-228, 234
exposition des nourrissons/bébés : 237, 239-241
inhibition de la prise d'iode : 80, 139
mobilier/produits/équipements domestiques : 318-320
propriétés mutagènes : 55
réduction de l'exposition : 322
réduction de l'utilisation : 325
Voir aussi PBB ; composés perfluorés (PFC) ; polybromodiphényléther (PBDE)
retardateurs de flamme polybromés (PFR) : 44, 47, 54-55, 79, 139, 170-171, 177
rétine : 113-114, 116
Rett (syndrome de) : 253
RFB. *Voir* retardateurs de flamme bromés (RFB)
riz : 72-73, 200, 308
Roberts, E. M. : 309
Roman, G. C. : 282
Ronald, A. : 274, 276
RORα : 113, 293
Rose, S. : 28
Rosner, D. : 16, 42, 45, 244
Rotterdam (convention de) : 199, 330
Roumanie : 41
Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) : 305, 314
Royaume-Uni : 75-76, 80, 100
RTH (résistance aux hormones thyroïdiennes) : 261, 282
Russell, D. S. : 37
Russie : 303
Rutter, M. : 273

RXR (récepteur) : 89-90, *90*, **91**, 140, 145, 211-213

Samarut, J. : 97
sang du cordon ombilical : 14, 31, 38, 169, 178, 184, 202, 204, 223, 232-234
sapa : 41
saumon : 80
Schlumpf, M. : 235
Sebat, J. : 271
sel :
  de mer : 58, 67, 78-79, 83
  iodé : 58, 67, 74-76, 79, 83, 139, 195, *264*
sélénium :
  besoins alimentaires : 77
  dans la signalisation des hormones thyroïdiennes : 39, 57-59
  désiodases en tant que sélénoenzymes : 67
  effets sur la signalisation des hormones thyroïdiennes : 70-73, 83
  interactions avec le mercure : 70-72, 83
  sélénoenzymes : 67-68, 146
  sélénoprotéines : 57, 59, 71-73
  sources alimentaires : 80-81, 83
sélénocystéine (Sec) : 67
sélénoprotéine P (SePP) : 70-71
sélénoprotéines : 70
SelW (sélénoprotéine W) : 71
Semmelweis, Ignace : *309*
sensibilité (fenêtres de) : 114, 121, 303, 305
Sepp1 : 71
sérotonine : 280
Setchell, K. D. : 215-216
Seveso (accident de) : 165, 167
Sheehan, D. M. : 215
Sicile : 101
signalisation des hormones thyroïdiennes :
  AMPc : 90, 130, 138
  cortex : 49, 119, **119**, 266
  crétinisme : 62-63, 74, 77, 86-87, 202, 236, 327
  dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) : 68, 139
  désiodases (généralités). *Voir* désiodases
développement cérébelleux : 110-112, 267
développement des cellules de Purkinje : 110-111, 113, 118, 267-268
développement des cellules gliales : 85, 94, 96, 106, 109
développement des dendrites : 117, 119
Dio1 : **69**, 70, 150, 180
Dio2 : 69, **69**, 106, 113-114, 141
effets de l'alcool : 47-48
études épidémiologiques : 98-101
fenêtre de sensibilité : 113, 122, 302, 307
fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire : 123-124, 126, **127**, 129
fonctions régulatrices : 25, 59-65, *62*, 85-87, 89, 92, 97-98, 114, 122, 124-125
glutathion peroxydase (GPx) : 68, 70-71, 73, 137
goitre : 62, *62*, 129, 138
hippocampe : 48-49
hypophyse : 133, 135
hypothalamus : 90, 133, 135-136, 140, 213, 291
hypothyroïdie : **61**, 62, *62*, 64-65, 83
interactions mercure-sélénium : 70-72, 83
iode : 57-59
maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire : 129, 131-132
métabolisme cérébral : 120
métamorphose : 11-12, 61
protéines distributrices : 146, 148, **149**, 152, 174, 177, 179
rats (études de) : 72, 74
régulation (généralités) : 124-126, **127**
régulation (périphérique) : 145-146, 148-150, **149**
régulation (rétrocontrôle négatif) : 140-141
sélénium. *Voir* sélénium
sélénocystéine (Sec) : 67
sélénocystéine P (SePP) : 70-71
sélénoenzymes : 67-68, 146
sélénoprotéines : 66-70

SelW (sélénoprotéine W) : 71
Sepp1 : 71
souris (études de) : 71, 73
structures chimiques : **60**
thiorédoxine réductases (TrxR) : 68
THRA, THRB : 59, 89
thyréostimuline (TSH) : 126, **127**, 129-131, 133, 139, 263
thyroxine (T_4). *Voir* thyroxine (T_4)
transporteurs, expressions spécifiques des cellules : 101-102, 105
tri-iodothyronine (T_3). *Voir* tri-iodothyronine (T_3)
Xenopus (études de) : 179
Silva, J. E. : 119
SLC4A4 : 279
SNAP-25 : 280
Snow, John : *309*
Société américaine d'endocrinologie (Endocrine Society) : 330
soja (graine, produits à base de) : 214-216
Soto, A. : 16
Sox2 : 98
Still, G. F. : 255-256
Stockholm (convention de) : 157-159, *157*, 330
Strick, P. L. : 268
structure de la chromatine (modifications de la) : 286-287, 290
Suède : 173, 200
Suisse : 235
synaptogenèse : 85, 101, 106, 113, 115, 117, 122
syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) : 47-49

Takahashi, K. : 98, 178
Takser, L. : 160
tanycytes : 106, 141
TBBPA (tétrabromobisphénol A) : 136, 170, 177-179, 219, 234, 239
TBPH (tétrabromophtalate) : 180
TCEP : 240
TDBPP (tris bromé) : 239
Téflon : 185, 322
tensioactifs : 44
tétrabromobisphénol A (TBBPA) : 136, 170, 177-179, 219, 234, 239
thalidomide : 28, 47, 332
thiocyanate : 132, 195-196, 198-199, 226
thiomersal : 34
thiorédoxine réductases (TrxR) : 68
Thornton, J. : 326
THOX-1, THOX2 (DUOX1, DUOX2) : 130, 137
THRA/THRB : 59, 89
thyréostimuline (TSH) : 126, **127**, 128-131, 133, 139-140, 262-263
thyroglobuline (TG) : 130, 136-138
thyroïde :
développement : 129-133
exposition au froid : 144
facteurs de vulnérabilité : 138-139
morphologie : 58, **58**
structure/fonction : 136-139
thyroperoxydase (TPO) : 130, 137-138
thyroxine (T_4) :
développement hypophysaire : 135, 162
développement thyroïdien : 131
effets de la carence en iode : 74
effets du mercure (généralités) : 210
épidémiologie des dioxines : 167-169
épidémiologie des PCB : 160-163
et TDA/H : 262
interaction avec les désiodases : **69**
interactions avec le PFTrDA : 185
interactions avec le sélénium : 57-59, 66
métabolisme hépatique : 151, 161
neurones TRH : 141
phyto-œstrogènes : 214
protéines distributrices : 146, 148, **149**, 150, 152, 174, 177
régulations TRα/TRβ : 89-90, 92
sélectivité des transporteurs : 102-103
structure chimique : 153-154
T_4 libre (T_4L) : 160-161, 166-167, 182, 186, 192
traitement de l'hypothyroïdie congénitale : 151, 281
tofu : 215

Toronto (étude sur les PCB) : 159
ToxCast : 15
Toxic Substances Control Act (TSCA) (inventaire du) : 219-220, 223-224
traitement des eaux (méthode de) : 312, 315-316
transporteur apical d'iodure (AIP) : 137
transporteur du monocarboxylate 8 (MCT8) : 103, 105, 141
transporteur polypeptide des anions organiques 14 (OATP14) : 103, 141
transporteur sodium-iodure (NIS) : 130-132, 137-138, 195-196, 198
transthyrétine (TTR) : 146, 148-150, 152, 174, 177-178, 214
trèfle des prés : 214-215
Trh, *Tsh* : 135, 140-141, 144, 213, 261
tributylétain (TBT) : 136, 211-213, 291
triclosan : 206, **207**, 208-209, 226, 228, 230
tri-iodothyronine (T_3) :
développement cérébral : 114-117
développement hypophysaire : 135
développement thyroïdien : 131
effets de la carence en iode : 66
effets du mercure (généralités) : 210
épidémiologie des PCB : 160, 163
fonctions de régulation : 140-141, **142-143**, 143
interactions avec le BPA : 182
interactions avec les désiodases : 69-70, **69**
métabolisme : **147**
neurones TRH : 141
phyto-œstrogènes : 213-214
protéines de liaison cytosoliques : 147
protéines distributrices : 146, 148, **149**, 150, 152, 174, 178-179
régulation du TRα/TRβ : 87-90, **91**, 92-93
résistance aux hormones thyroïdiennes (RTH) : 261
sélectivité du transporteur : 102-104, 262
structure chimique et développement à partir de la T_4 : 57, 59, 153-154
T_3 libre (T_3L) : 166, 192
tributylétain : 135, 209-210, 212-213, 291
triclosan : 206, **207**, 208
tris bromé (TDBPP) : 239
trouble du déficit de l'attention (TDA/H) :
accouchement prématuré : 121
BDNF : 283
carences en iode et : 100-101, 262
coût économique : 50, 294
diagnostic : 255-256
épidémiologie : 12, 27, 260-261
étiologies (généralités) : 26, 46, 86, 105, 121
études sur les pesticides : 203
exposition au plomb : 46
héritabilité : 276
histoire : 248-254
hypothyroïdie congénitale et : 64-66
intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 262, 274
interactions gènes-environnement : 247-248, 289
jumeaux (études de) : 270, 292-293
monoamine oxydase (MAO) : 280
mutations de *novo* : 280-281
neurotransmetteurs : 280
prévalence : 247
processus neurodéveloppementaux : 285
régulations épigénétiques : 285-293
résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) : 261, 282
SNAP-25 : 280
trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF) : 49
troubles du comportement :
coûts économiques : 49, 52-53, 294
mercure : 26, 33-34, 36-39, 41
toxicité du plomb : 41-43, *43*, 45
troubles du spectre autistique (TSA) :
A2BP1 : 279
accouchement prématuré : 121
altérations cérébelleuses : 110, 267
animaux souffrant d'hypothyroïdie (études d') : 252
BCL2 : 293
BDNF : 283-284

concordance : 273-275
coûts économiques : 50, 51-52, 294
diagnostic : 249, 253, 257, 260
épidémiologie : 13, 27
étiologies (généralités) : 26, 32, 34, 86, 88, 105, 110, 121
études d'autopsies : 267-269, **268**
études neuroanatomiques : 266-267, **268**, 269
études par imagerie génétique : 269
études sur la connectivité et l'activité du réseau : 269
facteurs de risque génétiques (héréditaires) : 270, 272
financement de la recherche : 296, 299
gènes liés au chromosome X : 278
héritabilité : 274-275
histoire : 248, 253
hypothyroïdie congénitale (points communs) : 281, 283
indels : 277
intelligence, anomalies des capacités intellectuelles : 257-259, 274, 295, 298-299
interactions gènes-environnement : 247-248, 289
jumeaux (études de) : 270-271, 273, 277, 292-293
MEPC2 : 253-254
modifications de la structure de la chromatine : 286-287, 290
mutations de *novo* : 277, 280
perchlorate : 194-195
pesticides (études de) : 202-203
prévalence : 247, 249, 257, 260
processus neurodéveloppementaux : 281, 285
reeline : 282-283, **284**
régulation épigénétique : 285-293
RORα : 293
schizophrénie : 252
SLC4A4 : 279
souris (études de) : 267
syndrome d'Asperger : 253
syndrome de Rett : 253-254
SYNE (gène) : 272
taux de mutation : 279
Tsc1/TSC1 : 267
vaccination : 259-260
variabilité du nombre de copies (CNV) : 277-279
troubles neurocomportementaux. *Voir* troubles du comportement
TrxR (thiorédoxine réductases) : 68
TRα/TRβ : 85, 87-89, **91**, 92, 102, 108-109, 111-112, 114-116, 140-141, 144, 163, 182
TSH (thyréostimuline) : 126, **127**, 128-131, 133, 139-140, 262-263
tube neural : 93-94, **95-96**, 102, 118
Tunisie : 76, 234-235
Turquie : 64, 264, *264*

ultraviolets (UV) (filtres) : 205, 209, 235-236, 244, 322
Unicef : 328
Union européenne : 45, 172, 176, 188, 220-221, *221*

vaccins : 34-35, 260
Vandenberg, L. N. : 241-243
Vermiglio, F. : 262
vertébrés (évolution de la tête des) : 59-61, **60**
Vietnam : 76, 200
Vinclozoline : 192, 291
vinyle (production de) : 37
Visser, T. : 74, 104
vitamine A : 308
vulnérabilité (fenêtre de) : 114, 122, 195

Watanabe, C. : 73
Weintraub, K. : 258, 293
Weiss, B. : 53-54
Wickerham, E. L. : 233
Wing, L. : 253
Wingspread (appel de) : 54
World Wildlife Fund (WWF) : 54, 223, 227, 323

X fragile (syndrome de l') : 270
xénobiotiques : 149-150, 232
Xenopus (études de) :
développement cérébral : 98
effets de la pollution chimique : 179
signalisation des hormones thyroïdiennes : 179

Yamanaka, S. : 98, 332
Yangtsé (fleuve), études des phtalates du : 191

Zegarac, M. : 50
Zimmermann, M. B. : 327
Zoeller, T. : 48, 162-163, 169, 330
zone sous-ventriculaire (ZSV) : 95, 98, 117

Remerciements

Je me dois avant tout de remercier celles et ceux qui m'ont ouvert leurs portes pour me permettre d'écrire en toute sérénité – à commencer par mon vieil ami et mentor, François Lachiver. Une fois de plus, sa petite maison de Bourgogne s'est avérée essentielle à la bonne avancée de ce projet comme elle le fut pour tant d'autres. Aujourd'hui encore, il ne cesse de me rappeler les étonnantes propriétés de l'iode.

Jacques et Gisou Bremond (Haute-Provence), Anne-Marie Jandaud (Limousin), Jean-François et Claire (Nouvelle-Zélande) : autant d'amis de longue date qui m'ont prodigué convivialité et dialogues, et m'ont fourni un refuge loin de la fureur du monde dans leurs environnements respectifs – très différents, mais tous idylliques. *Merci beaucoup, je reviendrai*[1] *!*

En mai 2012, j'ai pu accélérer mon rythme de travail au sein de la très stimulante Fondation des Treuilles. Je remercie cette fondation de m'avoir offert ce privilège ; je m'estime chanceuse d'avoir pu profiter de cet environnement unique.

Joanne Burden, mon amie et la responsable de mes projets européens, m'a aidée à maintenir le cap et à garder les pieds sur terre avec son attitude positive, ses immenses compétences d'organisation, son intuition et ses encouragements sans faille. Au début de l'écriture de ce projet, ses parents m'ont prêté leur charmant appartement de Dinard ; je leur en suis reconnaissante.

Je tiens également à remercier Vincent Laudet, qui m'a conseillé de contacter mon premier éditeur chez Oxford University Press. Ce fut un plaisir de travailler avec Joan Bossert et ses collègues à New York, comme avec Odile Jacob et Émilie Barian à Paris, pour l'édition française.

1. En français dans le texte.

Pendant l'été 2013, trois expertes ont pris le temps de relire mon texte original en anglais et de suggérer de judicieuses améliorations : Andrea Gore (Austin, Texas), Samantha Richardson (Melbourne) et Ana Soto (Boston). Leurs idées furent pertinentes, et particulièrement appréciées.

Ma présence au laboratoire était un peu réduite pendant cette période, mais mon équipe parisienne s'en est bien sortie ; mieux, elle m'a donné l'occasion de discuter et d'échanger des idées de toute première importance à de nombreuses reprises. Je remercie tout particulièrement Jean-Baptiste Fini et Marie-Stéphanie Clerget-Froidevaux, spécialistes participant activement à la recherche sur les perturbations endocriniennes, mais aussi Sylvie Renaud pour ses contributions originales quant aux effets des hormones thyroïdiennes sur les cellules souches neurales.

Je remercie également Sylvia Grommen pour avoir préparé – avec une aisance très enviable – les illustrations.

Un très grand merci à mon ami Michael Westlake qui, s'il est mon lecteur le plus critique, sait toujours rester constructif ; il était temps d'inverser les rôles d'auteur et de relecteur.

Un dernier remerciement, mais pas des moindres, à ma sœur Louise et à mes amies Brenda et Pauline pour leur soutien constant.

Table

Préface 7
Avant-propos 11
Abréviations 21

CHAPITRE 1 – Pollution chimique et perte de QI chez l'enfant 25
Contexte 26
Les polychlorobiphényles du lac Michigan 30
Le mercure et la maladie de Minamata 33
Le plomb et l'alcool : les neurotoxines omniprésentes 41
Le plomb (41) – La consommation d'alcool (47)
Les coûts de l'exposition à la pollution environnementale, des anomalies du neurodéveloppement et des troubles du comportement 49
Ils nous avaient prévenus 53

CHAPITRE 2 – Les hormones thyroïdiennes, l'iode, le sélénium et le mercure 57
Les hormones thyroïdiennes, l'iode et le sélénium 58
Les hormones thyroïdiennes contrôlent le développement chez tous les vertébrés : une perspective comparative et historique 59
Les désiodases et le sélénium 66
Le sélénium et le mercure 70
Le crétinisme, la carence en iode et le sel iodé 74
Quel est l'apport journalier nécessaire en iode et en sélénium ? 77
Le sel de mer ne contient pas d'iode (78)

Les sources nutritionnelles d'iode et de sélénium 80
Les fruits de mer, l'iode et les théories de l'évolution cérébrale 81

CHAPITRE 3 – Les hormones thyroïdiennes et le développement cérébral 85

Une carence en hormones thyroïdiennes altère le développement cérébral de manière permanente 86
Les hormones thyroïdiennes et leurs récepteurs nucléaires 88
Le neurodéveloppement précoce 93
L'importance de la signalisation des hormones thyroïdiennes dans les premiers stades du développement du cerveau fœtal 98
L'expression des transporteurs d'hormones thyroïdiennes en fonction des types de cellules 101
Les hormones thyroïdiennes permettent la maturation de toutes les cellules gliales 105
Les hormones thyroïdiennes et le développement du cervelet 109
La disponibilité des hormones thyroïdiennes dans le temps et le développement de la rétine et de la cochlée 114
Les hormones thyroïdiennes contrôlent le développement et la fonction de l'hippocampe 116
Les hormones thyroïdiennes, les épines dendritiques et la déficience intellectuelle 117
Le métabolisme cérébral et les hormones thyroïdiennes 120
L'accouchement prématuré, l'hypothyroïdie et le neurodéveloppement 121

CHAPITRE 4 – La signalisation par les hormones thyroïdiennes, cible de multiples polluants 123

Le contexte 124
La régulation de la production des hormones thyroïdiennes : l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien 126
La maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien chez l'humain et chez le rongeur : le développement de l'hypophyse 129
Le développement de l'hypothalamus et des cellules thyréotropes de l'hypophyse 133
La thyroïde mature 136
Le thyréotrope mature et la production de thyréostimuline 139

Le neurone TRH, un régulateur central de l'équilibre énergétique et de l'homéostasie thyroïdienne, et un lien vers l'hypothèse obésogène 140
La régulation périphérique de la distribution et de l'activité des hormones thyroïdiennes 146

CHAPITRE 5 – La pollution chimique et les hormones thyroïdiennes 153
Le contexte 154
Les dioxines et les polychlorobiphényles 156
Les polychlorobiphényles (156) – Les dioxines (163)
Les retardateurs de flamme bromés 170
Les effets des polybromodiphényléthers sur la signalisation des hormones thyroïdiennes (174) – L'hexabromochlorodécane (175) – Le tétrabromobisphénol A (177) – Les effets du TBBPA sur le neurodéveloppement et sur la signalisation des hormones thyroïdiennes (178) – Les retardateurs de flamme non bromés et de remplacement (180) – Le bisphénol A (181)
Les composés perfluorés 183
Les phtalates 186
Le perchlorate et autres anions inhibant la thyroïde 194
Le nitrate et le thiocyanate (196)
Les pesticides 199
Les filtres ultraviolets 205
D'autres exemples de perturbateurs endocriniens : les antimicrobiens, le triclosan et les parabènes 206
Le mercure 209
Le cas du tributylétain 211
Last, but not least : la génistéine représente-t-elle un risque particulier pour les bébés nourris au lait de soja ? 213
Post-scriptum 219
Commercialiser une substance chimique aux États-Unis (219) – Commercialiser une substance chimique dans l'Union européenne (220)

CHAPITRE 6 – Mélanges et faibles doses 223
Le contexte 224
L'exposition aux substances chimiques environnementales aux États-Unis : les données des CDC (2013) 225
Quelques exemples européens : l'échantillonnage sanguin chez l'adulte et sur plusieurs générations 227

Les indicateurs de l'exposition fœtale et postnatale aux mélanges chimiques 229
Le liquide amniotique (231) – Le méconium (232) – Le sang du cordon ombilical comparé au sang maternel (233) – Le lait maternel (234)
Les jeunes enfants et les mélanges de retardateurs de flamme dans les poussières domestiques 237
Les questions de la dose et des courbes dose-réponse non monotones 241

CHAPITRE 7 – Les troubles du spectre autistique, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et l'hypothyroïdie congénitale 247
Histoire de la classification et du diagnostic des troubles du spectre autistique et du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité 248
L'autisme (248) – Le syndrome d'Asperger (253) – Le syndrome de Rett (253) – Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H) (254)
L'augmentation exponentielle des troubles du spectre autistique n'est pas uniquement le fait de l'augmentation du nombre de diagnostics 257
La prévalence des troubles du spectre autistique (257) – La prévalence du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (260) – Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et les troubles hormonaux de la thyroïde (261)
L'incidence accrue de l'hypothyroïdie congénitale 262
Les études neuroanatomiques des troubles du spectre autistique 266
Les facteurs de risques génétiques héréditaires des TSA et du TDA/H 270
Les études de jumeaux dans le contexte des TSA et du TDA/H : consensus et controverse 273
Les mutations génétiques *de novo* et les troubles du spectre autistique 277
Les points de convergence : les processus neurodéveloppementaux et les gènes associés aux TSA, au TDA/H et à la HC non traitée 281
L'épigénétique et les interactions gènes-environnement dans les maladies neurodéveloppementales 285
La perturbation des hormones thyroïdiennes et l'augmentation des TSA, du TDA/H, de la HC et de la perte de QI : les interactions gènes-environnement 293

CHAPITRE 8 – Ce que les individus, les associations et les gouvernements doivent faire 301
Le contexte 302
Des choix individuels 304
L'alimentation : pourquoi les produits biologiques permettent de réduire l'exposition aux pesticides (306) – L'eau potable : en bouteille ou au robinet, filtrée ou non filtrée (311) – Les emballages, et les aliments frais contre les plats préparés (316) – Le choix du mobilier, des produits ménagers et des équipements électroniques (317) – La réduction de l'utilisation de pesticides domestiques (320) – Pourquoi l'allaitement au sein est préférable au lait maternisé (321)
Les actions associatives et non gouvernementales 323
Des associations ayant un large champ d'action environnemental (323) – Les retardateurs de flamme (325) – Les biocides et les pesticides (325)
L'action politique et législative 327
Garantir un apport en iode suffisant à l'échelle nationale pour les enfants et les femmes enceintes (327)
De la nécessité d'une coopération internationale autour de la régulation des produits chimiques (329)
De la nécessité de tester les substances chimiques tout en respectant l'éthique de l'expérimentation animale 331
Dernières observations : les actions individuelles ne peuvent jamais remplacer les décisions politiques 334

Références bibliographiques 337
Index 385
Remerciements 405

Ouvrage proposé
par Laurent Cohen

LE CERVEAU ENDOMMAGÉ

COMMENT LA POLLUTION ALTÈRE NOTRE INTELLIGENCE ET NOTRE SANTÉ MENTALE

Pesticides, plastiques, résidus de médicaments et beaucoup d'autres choses encore : chaque jour, des centaines de milliers de produits chimiques sont rejetés dans l'environnement.

Ces perturbateurs endocriniens affectent le développement du cerveau, le métabolisme, la reproduction, et ont une incidence sur les cancers.

Des études scientifiques récentes montrent que le nombre d'enfants atteints de dérèglements hormonaux, de désordres de type autistique ou de troubles de l'attention avec hyperactivité est en augmentation constante.

Barbara Demeneix parvient même à une conclusion inquiétante : les capacités intellectuelles des générations futures seront sérieusement compromises.

Quelles solutions pouvons-nous mettre en œuvre pour protéger les enfants, mais aussi les adultes, à titre individuel et surtout collectif ?

Si nous refusons d'agir, les générations futures pourraient bien se retrouver impuissantes face à ces problèmes de santé publique. Il leur manquera l'intelligence – à tout jamais.

BARBARA DEMENEIX

Barbara Demeneix est biologiste. Internationalement reconnue pour ses travaux en endocrinologie sur l'hormone thyroïdienne et les perturbateurs endocriniens, elle est à l'origine d'une technologie originale et innovante permettant l'identification de polluants environnementaux. Elle a reçu la médaille de l'innovation du CNRS. Elle codirige le laboratoire « Évolution des régulations endocriniennes » du Muséum national d'histoire naturelle.

En couverture : © Freshidea/Fotolia.