

# MALADIES NEUROLOGIQUES EN LIEN AVEC L'ENVIRONNEMENT

*MALADIES NEURODÉVELOPPEMENTALES ET PERTE DE QI ASSOCIÉES AUX PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES*

*Jean-Baptiste Fini, Barbara Demeneix\**

\* UMR CNRS 7221,  
Évolution des Régulations Endocriniennes,  
Muséum National d'Histoire Naturelle,  
Sorbonne Université

En 2015, une approche conservatrice a estimé à 157 milliards d'euros en Europe, le coût sociétal annuel de la perte de QI et l'augmentation des maladies neuro-développementales, dues à trois perturbateurs endocriniens [1]. Les trois types de molécules en question étaient un pesticide organochloré (le chlorpyrifos), une catégorie des retardateurs de flamme (les polybromodiphényl-éthers ou PBDE) et un plastifiant du groupe des phtalates. La plus grande part était due au pesticide chlorpyrifos. Les pesticides forment une catégorie de molécules dont plusieurs ont la capacité d'interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes ou leurs actions. Le rôle important de la glande thyroïdienne dans le développement du cerveau post-natal a été décrit à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Une déficience totale en hormones thyroïdiennes entraîne le crétinisme, syndrome relié à de sévères retards mentaux. Ce n'est qu'en 2016 qu'il a été montré qu'une hypothyroïdie comme une hyperthyroïdie chez la mère, lors des premiers mois de grossesse, étaient associées avec une perte significative de QI et une structure modifiée du cerveau de l'enfant [2]. Étant données les nombreuses molécules dans l'environnement connues ou soupçonnées d'interférer avec l'axe thyroïdien et le rôle crucial des hormones thyroïdiennes pour le bon développement du cerveau, une hypothèse est qu'une part de l'augmentation des maladies neurologiques relevée actuellement a pour origine une exposition à des perturbateurs thyroïdiens. De telles maladies incluent l'autisme, les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TAHA), la schizophrénie [3] ou la maladie d'Alzheimer.

Nous assistons aujourd'hui à une augmentation importante de nombreuses maladies qui affectent le système nerveux. Aux États-Unis, un garçon sur 42 est diagnostiqué avec une maladie du spectre autiste [4]. Certaines de ces maladies sont clairement en relation avec des dysfonctionnements endocriniens et notamment l'axe thyroïdien [5]. Un dysfonctionnement du système thyroïdien a souvent été mis en cause dans l'augmentation du risque de développer une déficience intellectuelle, des troubles de l'attention ou l'hyperactivité (TAHA), des syndromes liés à l'autisme, mais aussi la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer.

### **Hormones thyroïdiennes et développement du système nerveux**

L'implication d'un déficit en iode dans un retard du développement mental a été décrite à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. En effet, une déficience totale en hormones thyroïdiennes (HT) induit le crétinisme, syndrome dû à un manque en iode. Le crétinisme est caractérisé par un retard mental sévère et un QI (quotient intellectuel) inférieur à 35. La supplémentation du sel en iode et la mesure des HT à la naissance ont pu éradiquer le crétinisme dans nos sociétés. Cependant, il a été démontré récemment que de faibles variations en hormones thyroïdiennes chez la mère (en dessous ou au-dessus des seuils acceptés), et spécifiquement pendant les premières 18 semaines de grossesse, avaient des conséquences sur les facultés cognitives et le QI de l'enfant [2]. Par ailleurs, Roman et coll. [6], avaient déjà montré un risque accru pour les enfants d'être atteints de troubles liés à l'autisme si la mère était en hypothyroïdie lors de ce premier trimestre.

### **Perturbateurs thyroïdiens (PT)**

Comme dans tous les systèmes endocriniens, la synthèse, la sécrétion et le métabolisme des HT sont complexes : il y a accumulation de l'iode dans la glande thyroïdienne, synthèse des hormones T4 (ou thyroxine) et T3, transport sanguin avec des protéines distributrices (transthyretine [TTR], thyroxine *binding globuline* [TBG], ou albumine), entrée dans la cellule par des transporteurs membranaires spécifiques, activation et inactivation par des enzymes (désiodases), interaction avec les récepteurs dans le noyau des cellules et élimination du surplus par conjugaison. La synthèse des HT est régulée par l'hypothalamus et l'hypophyse via la production de deux neuropeptides<sup>1</sup>, respectivement la TRH et la TSH. L'homéostasie<sup>2</sup>, lors de l'ensemble des étapes sus-décrites, peut être modifiée par des molécules chimiques qui sont des leurres pour différentes protéines, pouvant mimer ou bloquer l'action des HT. Une préoccupation majeure est donc que des xénobiotiques<sup>3</sup> puissent interférer avec la disponibilité en HT lors des fenêtres de vulnérabilité<sup>4</sup>. Une fenêtre particulièrement critique est le premier trimestre de grossesse dont l'importance pour le développement optimal du cerveau vient d'être soulignée [2].

L'Organisation de coopération et de développements économiques, en 2014, a insisté sur l'importance capitale d'améliorer les tests permettant la détection de perturbateurs endocriniens (PE) agissant sur l'axe thyroïdien. Étant donnés les besoins déterminants en HT pour un développement cérébral optimal, une question fondamentale est de savoir si ces molécules chimiques sont présentes dans le compartiment embryofœtal. Une étude américaine a dosé la présence d'une cinquantaine de xénobiotiques communs, montrant que les femmes enceintes portent entre 20 et 50 molécules chimiques détectables [7]. Cette imprégnation a récemment été confirmée en France (Santé publique, France, 2016). La très grande majorité de ces molécules traverse la barrière placentaire et nos propres études [8] montrent que deux tiers d'entre eux interfèrent avec l'action des HT.

L'iode, un atome halogène, est nécessaire pour la synthèse des HT. En 2016, deux publications ont corrélé une déficience en iode et la sévérité des symptômes de l'autisme [9] ainsi qu'une association avec les troubles d'attention [10]. La prise d'iode par exemple peut être inhibée par les nitrates ou le perchlorate, détectables entre autres, dans les eaux de surface ou du robinet. Plusieurs moyens ont été suggérés pour diminuer l'exposition au perchlorate, notamment dans les emballages [11]. La fonction thyroïdienne peut aussi être perturbée par la présence d'autres halogènes tels que le brome utilisé dans les retardateurs de flamme; le fluor, utilisé dans les surfactants; et le chlore trouvé dans plusieurs catégories de produits, notamment les pesticides et biocides, ainsi que plusieurs plastifiants. Entre autres, une corrélation entre les taux périnataux de composés perfluorés (PFC), utilisés pour leurs propriétés anti-adhésives dans les poêles, certaines peintures ou imperméabilisants pour tissus, et un risque accru de problèmes comportementaux à 7 ans a été montrée [12].

1 Il s'agit d'une petite protéine dont la fonction est de réguler le fonctionnement de neurones.

2 Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales.

3 Molécules chimiques de synthèse étrangères à l'organisme et résistantes à la biodégradation.

4 Périodes du développement ou l'embryon est particulièrement vulnérable.

Plusieurs catégories de molécules substituées en halogènes peuvent interférer avec la signalisation par les HT [6]. Certains pesticides interdits depuis longtemps, tel le DDT, sont toujours détectables dans des fluides humains et peuvent altérer les fonctions thyroïdiennes et cognitives. Les mêmes inquiétudes existent pour des pesticides moins persistants [13]. En 2013, l'Agence de sécurité sanitaire européenne a rapporté que 101 des 287 pesticides examinés avaient potentiellement une action de perturbation thyroïdienne.

Les phtalates sont des plastifiants qui représentaient, en 2010, 70 % du marché des plastifiants. Ils sont trouvés dans les shampoings et étaient utilisés dans les jouets jusqu'en 2005 en Europe. Des études épidémiologiques ont par ailleurs montré une relation entre les taux de certains métabolites des phtalates, les phénols et les PFC chez la mère, et des retards neurodéveloppementaux chez les enfants [11]. Certains ont été bannis mais souvent remplacés de façon regrettable, par des produits peu testés pour leur toxicité et encore moins pour leurs potentiels de perturbation hormonale.

Enfin, la question cruciale des effets « mixture » ou « mélange » se pose. Cette problématique n'est pas prise en considération par la législation actuelle. Pourtant ces mélanges chimiques dans lesquels se développent les fœtus et l'association avec l'augmentation des maladies neurodéveloppementales sont des questions de santé publique! La même question peut se poser chez l'adulte où les HT ont de nombreux rôles dans le fonctionnement du système nerveux et comme régulateurs du métabolisme. Un manque ou un excès des HT affectent la cognition, la mémoire et l'humeur. Aujourd'hui, on sait aussi que les HT agissent sur la différenciation des cellules souches neurales adultes. Ainsi, les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez l'adulte et la personne âgée, et le lien éventuel avec des maladies neurodégénératives sont des domaines d'investigation importants.

Actuellement, la législation européenne sur les perturbateurs endocriniens a été retardée : dans le texte préparé par la commission, le niveau de preuves requis pour retirer les perturbateurs endocriniens du marché était jugé bien trop important par certains états membres, dont la France. Plus de 500 000 tonnes de molécules chimiques (environ 90 000 molécules différentes) sont produites par an ce qui représente une augmentation de près de 300 fois depuis les années 1970 (données des Nations unies). Cependant, une publication majeure en 2016 a souligné le fardeau inacceptable des maladies neuro-développementales lié à l'exposition aux xénobiotiques [14]. Il est donc urgent afin de protéger la santé mentale des futures générations que l'Europe agisse et légifère rapidement.

**Liens d'intérêt en rapport** avec le texte publié : **aucun**

### Références

1. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, et al. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocr Metabolism* 2015 ; 100: 1256-66.
2. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring iq and brain morphology in childhood: A population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes & endocrinology* 2016 ; 4 : 35-43.
3. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, et al. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biol Psy* 2016 ; 79 : 962-70.
4. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years--autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* 2016 ; 65 : 1-23.
5. Lyall K, Anderson M, Kharrazi M, Windham GC. Neonatal thyroid hormone levels in association with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2016. [Epub ahead of print]
6. Roman GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Annals of neurology* 2013 ; 74 : 733-42.