

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم : البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Sciences de
La Nature et de la Vie**
Filière: Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée

Thème

**Impact des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et
le développement du SNC pendant la période de gestation**

Membres de Jury

Président (e) : Dr. CHEBAB Samira

Examineur : Dr. MEKIRCHA Fatiha

Encadrant : Dr. LEBSIR Dalila

Présenté par

HAMZAOUI Farah

BOUAKOUCHE Yamina

ZAOUI Houriya

Année Universitaire 2022-2023

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Avant tout on remercie Dieu tout puissant de nous avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de nous avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail.

*Nous remercions naturellement notre encadreur, **Dr. Lebsir Dalila** pour son orientation éclairée, et son aide dans l'élaboration de notre mémoire.*

*Nous remercions les membres du jury **Dr. Chebab** et **Dr. Mekircha** pour le temps consacré à l'examination de notre travail.*

*Nous remercions également à tous nos enseignants
Qui ont contribué à notre formation*

Dédicace

Avant tout, je remercie Dieu pour toute la force, la volonté et le courage qu'il m'a donnés pour terminer ce mémoire.

Je dédie ce mémoire :

À ma chère mère **Nadira** pour sa tendresse, son amour, sa patience, ses valeureux conseils durant ma vie qui m'ont donné confiance, Courage et sécurité.

À mon cher père **Ahcen** pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, son sacrifice et ses valeureux conseils durant ma vie qui m'ont donné confiance, Courage et sécurité.

À ma grand-mère **رحمها الله** qui est ma deuxième mère pour son soutien, sa gentillesse.

Aux meilleurs frères du monde: **Mohamed, Taher et Moussa** ma source d'espoir et de motivation m'ont donné confiance et Courage.

A mes binômes : **Yamina** et **Horiya**

À tous mes amies: **Khadîdja, Souad, Asma, Malika, Wafa, Hassiba et Roukya** ma source d'espoir et de motivation.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin que ce mémoire soit possible, je vous dis

Merci.

Farah

Dédicace

Avant tout, je remercie dieu pour toute la force, la volonté et le courage qu'il m'a donnés pour terminer ce mémoire.

Je dédie ce mémoire :

À ma mère **Ouardia** qui m'a élevé quand j'étais jeune, m'a appris, et m'a donné toute la tendresse et l'amour, et qui la trouve toujours et à jamais à mes côtés dans mes crises, que Dieu te protège et prenne soin de toi.

À mon cher père **Abde Allah** pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, son sacrifice et ses valeureux conseils durant ma vie qui m'ont donné confiance, Courage et sécurité

À ma grand-mère et grand-père **رحمهما الله**

À Mes frères: **Zayed, Ibrahim, Zuhair**

À Mes soeurs : **Rima, Chafia, Yousra, Chaima, Marwa** Merci pour tout le soutien et les encouragements

À Ma chère amie **Lubna**, ma compagne, je te souhaite une vie heureuse

À Mes amis : **Yousra, Yasmina, Wafa, Somaya, Ferial, Chaima, Iman, Khawla, Amal, Assia, Zainab, Maryam, Suhaila**

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

YAMINA

DEDICACES

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu

De m'avoir donné la force et le courage de mener

A bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail :

A mes chers parents **Ali** et **Fahima** qui m'ont accompagné tout au long de
mon parcours universitaire,

A mes frères : **Ahmed ; Madjid Abd Elrahim ; Nour Eldin** et **Abd Elwahab**

A mes sœurs : **Nadjwa ; Massaouda** et **Radia**

A mes princesses : **Yassmine** et **Hadile**

A mes princes : **Youssef** et **Oussama**

A mes binômes : **Farah** et **Yamina**

A mes amies et sœurs **Fatine Zouaghi** et **Amina Boukhouna** qui m'ont
soutenu dans mes bons et mauvais moments

A mon amie **Moufida Boussebci**

A mes meilleures amis : **Amal ; Manal ; Dounia ; chayma ; Inas ; Ghada** et
Hassina

A ma spéciale **Makhnach Djamila**

A ma cousine **Yassmine**

A tous mes collègues en toxicologie promo 2022/2023

A tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenu et encouragé au
cours de la réalisation de ce modeste travail.

Houriya

Remerciements

Sommaire

Liste de figures

Liste de tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

CHAPITRE I : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

I. Introduction3

II. Rappel sur l'axe Hypothalamo- Hypophysaire.....3

 II.1. L'hypothalamus.....3

 II.2. L'hypophyse.....4

III. La régulation de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire5

IV. La thyroïde5

 IV.1. Physiologie de la glande thyroïde.....6

 IV.1.1. Anatomie et structure de la glande thyroïde.....6

 IV.1.2. histologie de la glande thyroïde.....6

 IV.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (HT)7

 IV.3. Le transport des hormones thyroïdiennes.....10

 IV.4. Mode d'action des hormones thyroïdiennes.....10

 IV.5. Le rôle des hormones thyroïdiennes.....10

 IV.6. La physiopathologie de la thyroïde.....11

CHAPITRE II: Le système nerveux central

I. Introduction.....	14
II.L'anatomie et la physiologie de système nerveux central.....	14
II.1. La moelle épinière.....	14
II.2. L'encéphale.....	17
III. Les cellules de système nerveux central.....	17
IV. Fonction de système nerveux central.....	20
V. La physiopathologie de system nerveux.....	21

CHAPITRE III: LES PERTUBATEURS ENDOCRINIENS

I. Introduction.....	25
II. Définition.....	25
III. Les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	25
IV. La classification des perturbateurs endocriniens.....	28
IV.1.Les PE naturels.....	28
IV.2.Les PE synthétiques.....	28
V. Des Exemples sur la toxicité des perturbateurs endocrinienne	31
V.1. Le bisphénol A.....	31
V.1.1. La toxicité bisphénol A.....	31
V.2. Les Phtalates	32
V.2.1.La toxicité de phtalates.....	33
V.3.Exemple de perturbateurs endocrinien en Algérie (Les pesticides le cas de fongicide).....	34
V.3.1.La toxicité.....	35

Chapitre IV : Impacte des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation

I. Introduction	37
II. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde.....	38
III. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur le système nerveux central.....	42
VI. Les effets des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation.....	46
Conclusion et perspectives.....	50
Références bibliographique.....	53
Résumé	

Liste des figures

Figure 1: Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain	4
Figure 2: Anatomie de l'hypophyse.....	4
Figure 3: L'axe hypothalamo-hypophysaire- thyroïdienne	5
Figure 4: Localisation de la thyroïde.....	6
Figure 5: Follicules thyroïdiens et cellules para folliculaire.....	7
Figure 6: La structure des hormones thyroïdiennes.....	7
Figure 7: Représentation schématique de la biosynthèse et de la libération d'HT .A- Structure tridimensionnelle des follicules thyroïdiens qui est entouré de cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes	9
Figure 8: Une coupe transversale de la moelle épinière humaine	15
Figure 9: La répartition de la substance grise (SG) et blanche (SB) au sein du système nerveux central (SNC).....	15
Figure 10: L'organisation de la substance grise de la moelle épinière.....	16
Figure 11: La structure des cellules nerveuses.....	18
Figure 12: La forme des astrocytes	18
Figure 13: Les cellules épendymaires	19
Figure 14: Les Oligodendrocytes.....	19
Figure 15: Les cellules microgliales	20
Figure 16: Exposition aux perturbateurs endocriniens	28
Figure 17: La structure chimique du bisphénol A (BPA).....	31
Figure 18: La structure chimique des phthalates.....	32

Figure 19: Chronologie du développement du système thyroïdien et du système nerveux, de la conception à la naissance	38
Figure 20: Mécanisme potentiel du dysfonctionnement thyroïdien et des troubles du comportement induits par la deltaméthrine chez les souris adolescentes.....	40
Figure 21: Vue d'ensemble des effets de trois néonicotinoïdes sélectionnés sur les hormones et les gènes liés à la thyroïde.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales particularités entre substance grise et substance blanche.....	17
Tableau 2: Les sources de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et leur effets.....	26
Tableau 3: Pesticides associés aux effets sur le neurodéveloppement de l'enfant.....	45

AChE: Acétylcholinestérase

ACTH: Hormone adrénocorticotrope

ADH: Hormone antidiurétique

ADN: Acide désoxyribonucléique

AR: Récepteurs androgènes

AVP: Arginine vasopressine

BBP: Phtalate de benzylbutyle

BPA: Le bisphénol A

CRF: Facteur de libération de la corticotropine

CRH: Hormone libérant la corticotropine

CTHBP: Cytosolic thyroïde hormone binding protéine

DI1: Désiodases de type 1

DI2: Désiodases de type 2

DI3: Désiodases de type 3

DAT: Dopamine transport

DBP: Phtalate de dibutyle

DDE: Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT: Dichlorodiphényltrichloroéthane

DEHP: Di-(2-éthylhexyle) palatale

DEP: Phtalate de diéthyle

DI: Déficience intellectuelle

DiBP: Phtalate di-isobutyl

DIN: Dinotéfuran

DIT: Diiodotyrosine

DM: Deltamethrin

DnBP: Phtalates de butyle

DUOX 1: Dual oxydase 1

DUOX 2: Dual oxydase 2

EBDTC: Décarbonate d'éthylène

EDC: Endocrine –disrupting chemical

ERO: Espece réactif aux oxcygen

F1: Première génération

FSH: Hormone de stimulation folliculaire

FT4: Thyroxine libre

IRD: Innerring deiodisation

GHRH: Hormone de libération de l'hormone de croissance

H2O2: Peroxyde d'hydrogène

HAP: Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

HDL: Lipoprotéines de haute densité

HO: Peroxyde d'hydrogène

HPT: L'axe hypothalamo- hypophyso- thyroïdien

HS: Hormone stéroïdienne

IMI: L'imidaclopride

IRM: Imagerie par résonance magnétique

LCR: Liquide céphalo-rachidien

LCS: Liquide cébrospinal

LH: Hormone de lutéinisante

LHRH: Hormone de libération de la lutéinostimuline

MCT 10: Monocarboxylate transporter 10

MCT 8: Monocarboxylate transporter 8

MEC: La matrice extracellulaire

MIT: Monoiodotyrosine

MP: La maladie de Parkinson

MPTP: 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tetrahydropyridine

NIS: Symporteur d'iodure des sodiums

OATP1C1: Polypeptide transporteur d'anions organiques 1c1

OMS: Organisation mondiale de la santé

ORD: Outer-ring deiodisation

PBDE: Le polybromodiphényléther

PCB: Polychlorobiphényle

PE: Perturbateurs endocriniens

PETP: Le poly téréphtalate d'éthylène

PFC: Les composés perfluorés

PIF: Facteur inhibiteur de la prolactine

PONI: Paraoxonase 1

PVC: Polychlore de vinyle

QI: Quotient intellectuel

RE: Récepteurs des œstrogènes

rT3: T3 reverse

SB: La substance blanche

SEP: La sclérose en plaques

SG: La substance grise

SLA: La sclérose latérale amyotrophique

SN: Le système nerveux

SNC: Système nerveux central

SNP: Système nerveux périphérique

T3: Tri-iodothyronine

T4: Tétra – iodothyronine / Thyroxine

TDAAH: Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité

TG: Thyroglobuline

TH: Hormone thyroïdienne

TMX: Thiaméthoxame

TPO: La thyropéroxydase

TR: Récepteurs thyroïdiens

Tr: Transthyréline

TRa: Récepteur des hormones thyroïdiennes

TRb: Récepteur des hormones thyroïdiennes

TRH: Hormone de libération de la thyrotropine

TSA: Troubles du spectre autistique TSA

TSH: Hormone stimulant la thyroïde

Introduction

La notion de perturbateur endocrinien (PE) est née en 1991. Dans le cadre de l'appel de Wingspread (Wisconsin, États Unis) sous l'impulsion de Théo Colborn, docteur en zoologie, cherchant une cause aux troubles physiologiques et /ou comportementaux observé sur beaucoup d'animaux vivant près des grands Lacs Canado-Américains: malformations congénitales, incapacité à se défendre contre leurs prédateurs ...etc, les PE constituent un ensemble hétérogène de composés chimiques, naturels ou non, interférant avec le système endocrinien des êtres vivants(**Monneret et Jacquesy. 2017**).Les perturbateurs endocriniens comprennent une large gamme de molécules comme les plastifiants, certains des surfactants ou retardant de flammes, dont plusieurs membres peuvent interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes ou leurs actions (**Fini et Demeneix. 2019**).

Les perturbateurs thyroïdiens produits d'environnement susceptibles de perturber l'économie thyroïdienne (**Brucker-Davis et Hiéronimus.2018**), En raison de leur forte similitude structurelle avec les hormones thyroïdiennes, certains pesticides ainsi que d'autres polluants environnementaux et des substances chimiques exogènes de l'organisme sont susceptibles d'altérer le fonctionnement normal de la glande thyroïde (**Leux et Guenel. 2010**). Ces perturbations se traduisent par la modification des fonctions qui sont sous le contrôle des hormones thyroïdiennes (transcription, prolifération, neurogenèse, gliogenèse et migration) (**Fini et Demeneix. 2019**).

Le développement du système nerveux central (SNC) dépend de nombreux facteurs internes. Les hormones thyroïdiennes et les hormones stéroïdes sexuelles font partie des systèmes endocriniens les plus étudiés pour leurs effets neuroprotecteurs, dès les premiers stades du développement embryonnaire. Les hormones thyroïdiennes (TH) sont essentielles au bon développement du cerveau. Les HT exercent des rôles pendant la période temporelles caractéristiques de la neurogenèse, de la migration neuronale, de la différenciation des neurones et des cellules gliales et de la myélinisation. Concernant ce dernier aspect, les HT favorisent la maturation des Oligodendrocytes (**Fini et Mhaouty-Kodja. 2021**).

Une augmentation de la prévalence de nombreuses maladies affectant le système nerveux, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte a été rapportée. Certaines de ces maladies sont en relation avec des dysfonctionnements endocriniens et particulièrement de l'axe thyroïdien (**Fini et Demeneix. 2019**).

L'objectif de ce mémoire est de faire un état de lieu sur l'effet de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sur la glande thyroïde durant la période la grossesse et son effet sur le développement du système nerveux central de la progéniture.

Ce travail est organisé en quatre parties :

- Le premier chapitre présente un rappel physiologique sur le système endocrinien et la glande thyroïde.
- Le deuxième chapitre s'intéresse au système nerveux central.
- Le troisième chapitre est consacrée à l'étude des perturbateurs endocriniens les plus connus; leur sources d'exposition et leur toxicité.
- Le dernier chapitre élucide quelques mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens ainsi que leur impacte sur la thyroïde et le développement de système nerveux central pendant la période de la gestation.

Chapitre 1 : Rappel physiologique

I. Introduction :

Le système endocrinien est une série des glandes (thyroïde, surrénales, ovaire, testicules, hypophyse, pancréas) qui sécrètent des hormones dans le sang, ces hormones agissent comme des messages chimiques naturels entre les différents organes du corps (**Kaya et al., 2020**). Ce système assure en collaboration avec le SNC la transmission d'informations entre différents tissus afin de permettre l'adaptation de l'organisme à des situations particulières telles que : la croissance, la puberté. La reproduction, le jeûne, le stress, La production, ainsi que l'utilisation et le stockage de l'énergie (**Sekkal. 2017**).

Le système endocrinien participe à la régulation et au maintien de l'homéostasie du milieu intérieur. et comprend « l'unité Hypothalamo-Hypophysaire » qui joue un rôle fondamental dans la synthèse et la régulation de nombreuses sécrétions endocriniennes (**Bessaguet et al., 2023**).

II. Rappel sur l'axe Hypothalamo- Hypophysaire

L'hypothalamus est un organe neuroendocrinien mixte qui stimule l'hypophyse, il sécrète des substances stimulatrices ou inhibitrices en quantité très faible dans la circulation (TRH, LHRH, GHRH, CRF, PIF) alors que l'hypophyse antérieure sécrète la TSH, la FSH, LH, l'ACTH et la prolactine; ces hormones déclenchent au niveau des organes cibles la libération d'hormones périphériques qui sont les hormones thyroïdiennes, les progestatifs, l'hormone de croissance, et le cortisol plasmatique (**Sekkal. 2017**).

II.1.L'hypothalamus

L'hypothalamus est une structure cérébrale faisant partie du diencephale et située sous le thalamus (Figure 1).

L'hypothalamus joue un rôle central dans le contrôle de nombreuses fonctions vitales, notamment la prise alimentaire et la perception de la satiété, les rythmes circadiens, la réponse immunitaire et endocrinienne, la thermorégulation et l'activité cardiovasculaire (**Billot et al., 2021 ; Bessaguet et al., 2023**).

Il synthétise un nombre important de Neuro-hormones pouvant stimuler ou inhiber les sécrétions antéhypophysaire. Il sécrète également l'AVP et l'Ocytocine (**Billot et al., 2021**).

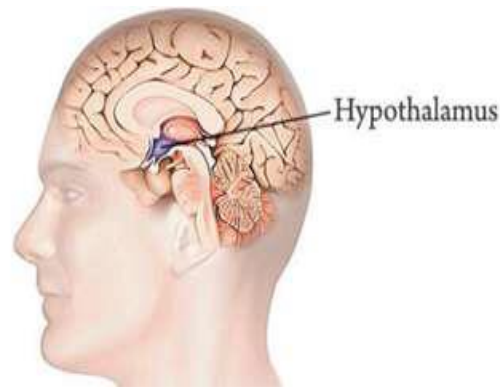


Figure 1: Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain (Coon et al., 2016).

II.2.L'hypophyse

Est une glande située hors de la barrière Hémato-méningée, elle repose dans une logette creusée dans l'os sphénoïde (base du crâne) appelée selle turcique. La loge hypophysaire est tapissée de dure-mère. L'hypophyse est constituée de deux lobes:

- Lobe antérieur: antéhypophyse constitué des cellules: corticotrope, somatotropes, gonadotropes, thyrotropes, et lactotropes.
- Lobe postérieur: posthypophyse responsable de sécrétion des ADH, ocytocine (figure 2) (Sekkal .2017).

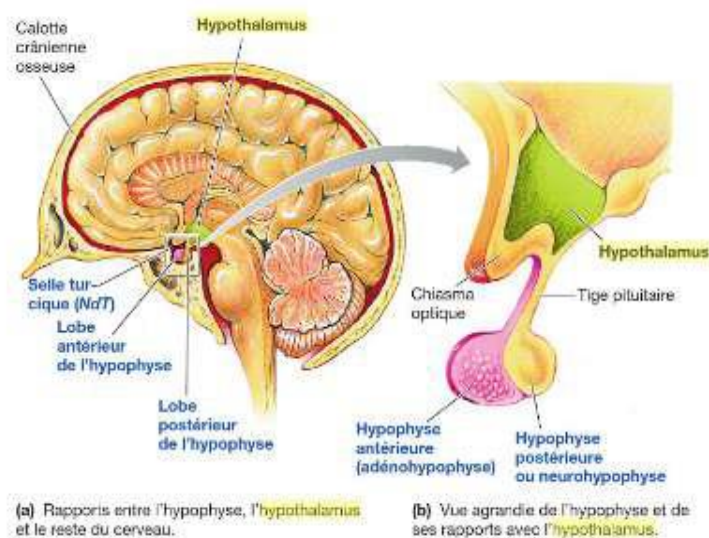


Figure 2 : Anatomie de l'hypophyse (Sherwood. 2015).

III. La régulation de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle fondamental dans la synthèse et la régulation de nombreuses sécrétions endocriniennes (**Bessaguet et al., 2023**).

L'hormone de libération des thyrotropines (TRH) est produite dans les Neurones hypophysiotropes du noyau para ventriculaire de l'hypothalamus (**Feldt-Rasmussen et al., 2021**).

TRH stimule la glande pituitaire à sécréter la thyrotropine (TSH) dans l'hypophyse antérieure, où ils sont transportés *via* le système porte hypophysaire.

La TSH, à son tour, stimule les cellules folliculaires de la glande thyroïde à sécréter la thyroxine (T4) (80 %) et la triiodothyronine (T3) (20 %) (**Feldt-Rasmussen et al., 2021**).

Le maintien d'une fonction thyroïdienne normale dépend du système de contrôle de rétroaction. Les hormones (T4 et T3) affectent la biosynthèse et la sécrétion de la TRH dans l'hypothalamus et de la TSH dans l'hypophyse antérieure de plus, il existe une rétroaction de la TSH dans l'hypophyse antérieure (figure 3) (**Feldt-Rasmussen et al., 2021**).

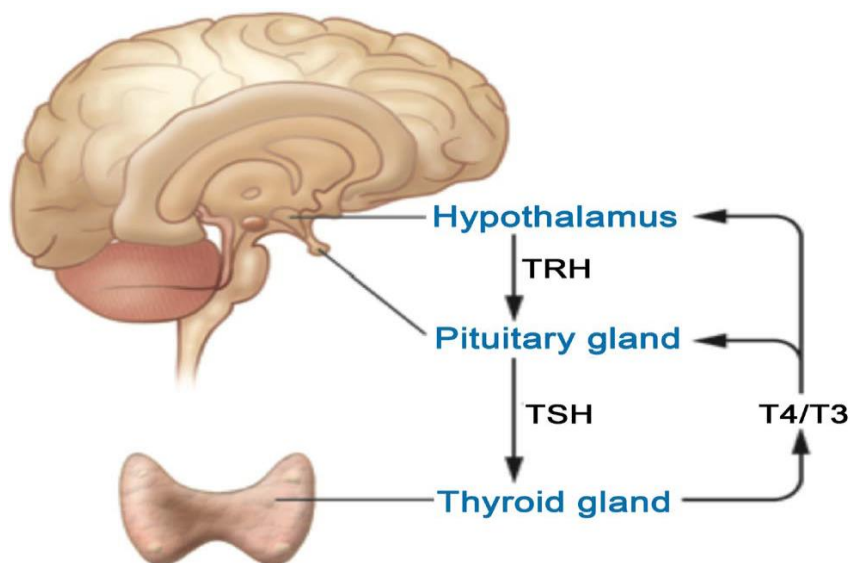


Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien (**Arrangoiz et al., 2018**).

IV. La thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme, formé de deux lobes situés sur la face antérieure de cou.

Elle assure la synthèse des hormones thyroïdiennes (HT) à partir de l'iode alimentaire (figure 4) (Ryndak. 2022).

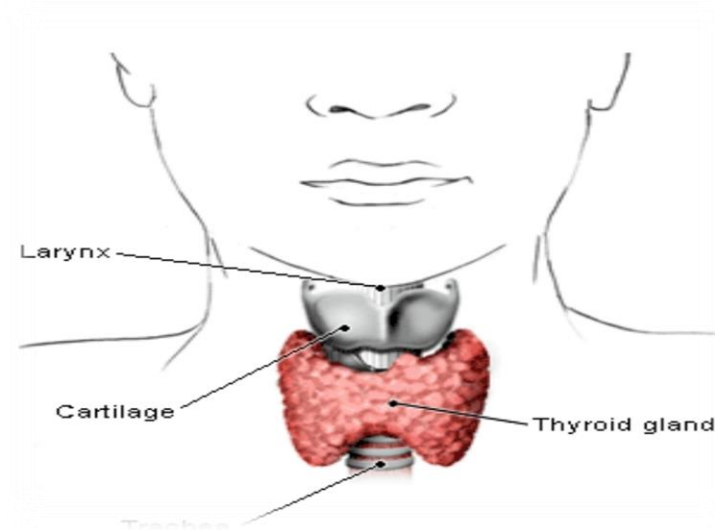


Figure 4: Localisation de thyroïde (Sekkal. 2017).

IV.1. Physiologie de la glande thyroïdienne

IV.1.1. Anatomie et structure de la glande thyroïdienne

La glande thyroïde enserme les faces latérales du larynx et les premiers anneaux de la trachée,

son poids ne dépasse pas 30 g, il est en moyenne de 15 g chez la femme et 18 chez l'homme. Elle a la forme d'un papillon avec 2 lobes reliés par un isthme (Sekkal. 2017).

IV.1.2.

histologie

L'unité de base anatomique et fonctionnelle est le follicule, il a une forme sphérique et est composé d'un épithélium simple de cellules (thyrocytes) entourant un espace contenant le colloïde. Les cellules thyroïdiennes sont constituées à 99 % par les thyrocytes qui synthétisent les hormones thyroïdiennes (Sekkal. 2017).

Les autres cellules claires ou para-folliculaires produisent la thyrocalcitonine, une hormone hypocalcémiant intervenant dans le métabolisme phosphocalcique (figure 5) (Sekkal. 2017).

Le thyrocyte a un pôle basal en bordure des capillaires et un pôle apical délimitant le colloïde et possèdent une double fonction exocrine, qui se résume au passage de la thyroglobuline dans l'espace folliculaire et endocrine, et la sécrétion des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine (Sekkal. 2017).

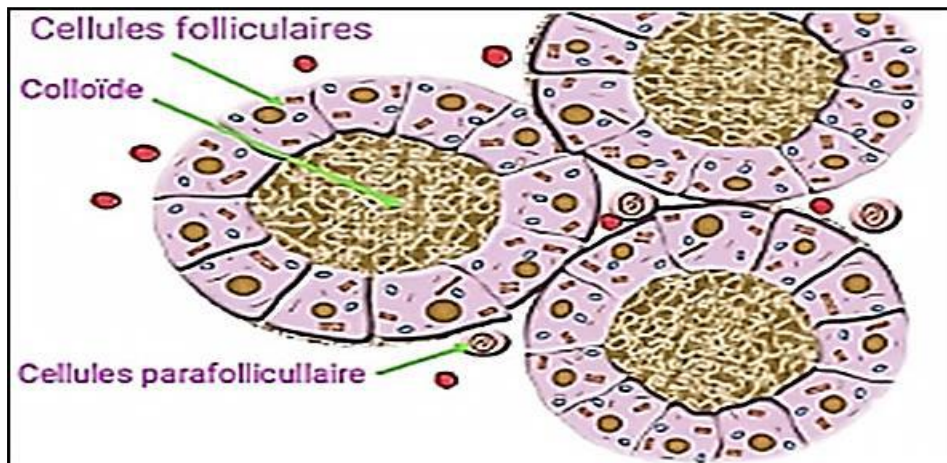


Figure 5 : Follicules thyroïdiens et cellules para folliculaire (Arrangoiz et al., 2018).

IV.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (HT)

Les hormones thyroïdiennes (TH) sont des régulateurs endocriniens clés du développement tissulaire et de l'homéostasie. Ils sont constamment libérés dans la circulation sanguine et aident à réguler de nombreuses fonctions cellulaires (figure 6) (Mancino et al. 2021).

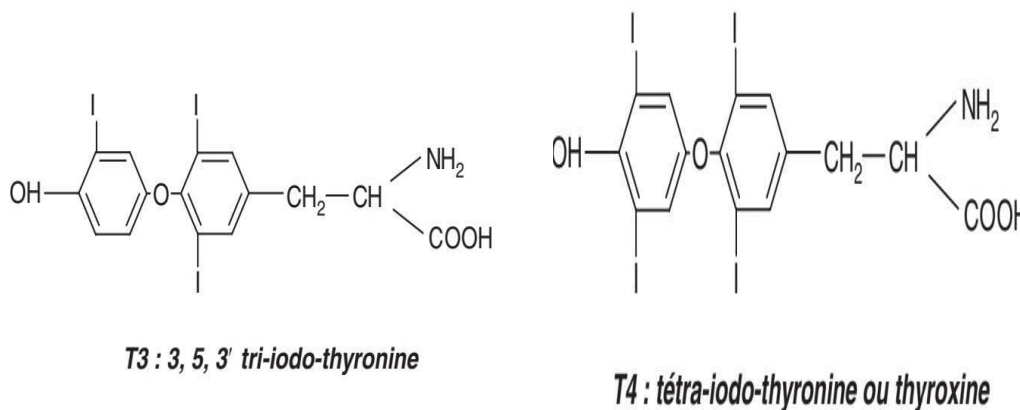


Figure 6 : La structure des hormones thyroïdiennes (Les maladies de la thyroïde 2022).

Leur synthèse comprend plusieurs étapes stimulées par la TSH (figure 7) :

1-capture et transport de l'iodure dans la thyroïde

Le transport de l'iodure inorganique dans les cellules folliculaires est la première étape de la biosynthèse des TH. Bien que la concentration d'iodure dans le plasma soit très faible chez les mammifères (50-300 μg), la glande thyroïde possède un système de transport unique pour acquérir efficacement l'iodure à partir du sang (Mondal et al., 2016).

L'apport iodé est géographiquement variable et peut varier d'un jour à l'autre. Les besoins alimentaires sont essentiellement sous forme d'iodure ou transformé en iodure au niveau intestinal. L'iode, sous forme d'iodure, est capté par la cellule thyroïdienne selon un mécanisme actif grâce à une pompe (NIS) cette étape est limitant (**Sekkal. 2017**).

2-Organification de l'iode

Par la suite, l'Organification ou l'oxydation de l'iodure se fait par une enzyme spécifique la thyropéroxydase (TPO) localisée notamment au niveau des microvillosités du pôle apical (**Sekkal. 2017**) et génération de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par les peroxydases (DUOX1 et DUOX2) (Mondal et al., 2016).

3-l'incorporation de l'iodure sur les résidus tyrosyl de la thyroglobuline(TG) qui est le composant protéique essentiel de la thyroïde, elle constitue 95% du colloïde, c'est une glycoprotéine volumineuse de 660 000 Da. L'iode oxydé se fixe sur les résidus tyrosine de cette substance pour donner les précurseurs des hormones thyroïdiennes : la 3 monoiodotyrosine ou MIT et la 3-5 diiodotyrosine ou DIT. Cette iodation, sous l'influence de la TPO, se fait au niveau de la membrane apicale (**Sekkal. 2017**).

4-le couplage des précurseurs

Toujours sous l'effet de la TPO, les résidus d'iodotyrosyl sont couplés en hormones thyroïdiennes: la triiodothyronine ou T3 et la tétraïodothyronine ou T4 (**Sekkal. 2017**).

Ces dernières ont la même structure de base: la thyronine composée de deux noyaux aromatiques liés par un pont éther. Ces hormones au sein de la thyroglobuline sont stockées dans le colloïde où elles peuvent constituer une réserve d'environ deux mois (**Sekkal. 2017**).

La TG et les hormones thyroïdiennes sont en fonction des besoins, résorbés par phagocytose puis fusionnés aux lysosomes (phagolysosomes) afin d'y être digérés par des protéases ou peptidases. Ce qui permet la libération dans le sang de T3, T4 et TG (**Sekkal. 2017**)

4-L'étape de désiodation des MIT et DIT

Les iodotyrosines (mono et diiodotyrosines) qui réagissent et qui permettent la synthèse de T3 et T4 sont sur des segments éloignés, situés aux extrémités de la molécule de thyroglobuline. C'est le repliement de cette glycoprotéine qui permet leur rapprochement. La structure de la Tg facilite le rapprochement de deux résidus des iodotyrosines. Les extrémités de la molécule de thyroglobuline sont donc enrichies en T3 et T4 (**Martin C et al., 2017**)

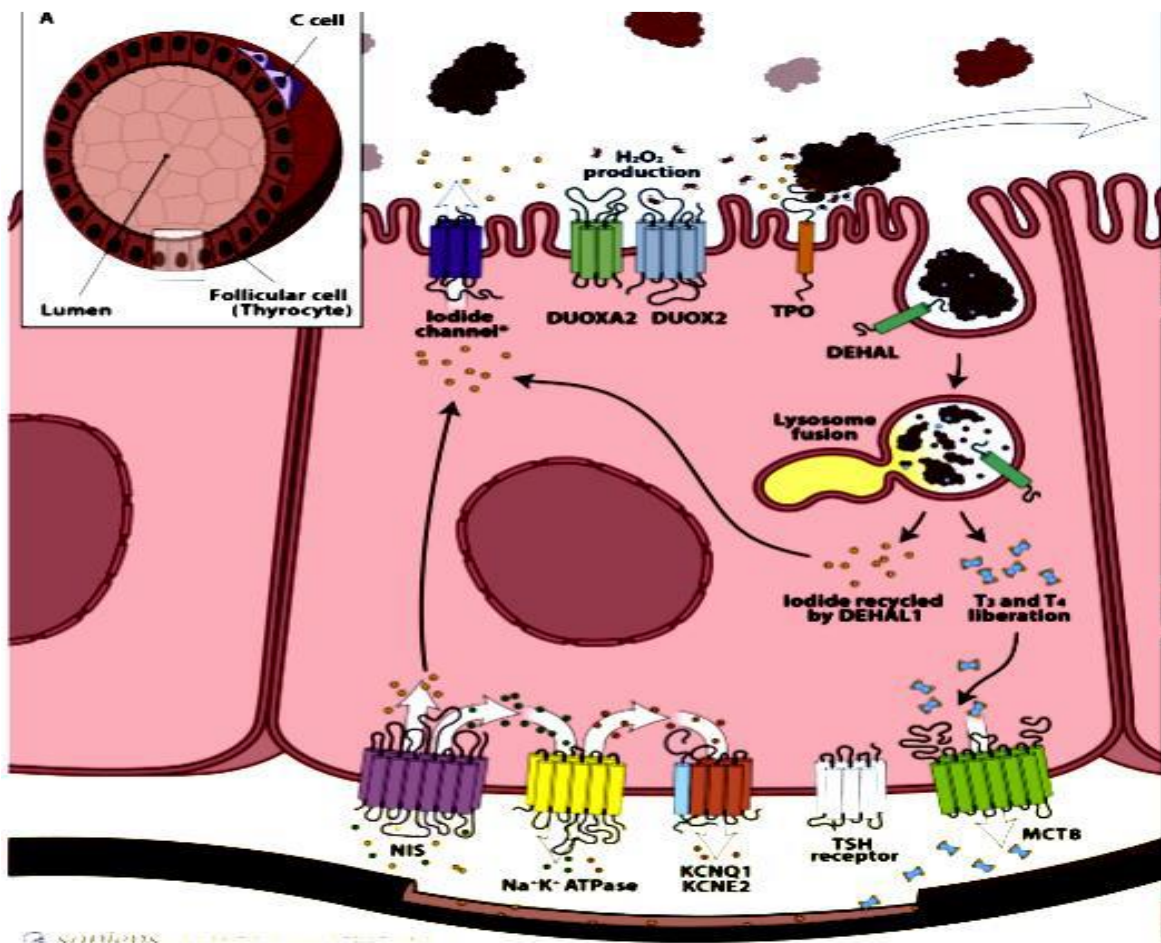


Figure 7 : Représentation schématique de la biosynthèse et de la libération d'HT .A- Structure tridimensionnelle des follicules thyroïdiens qui est entouré de cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes (Carvalho et Dupuy, 2017).

IV.3. Le transport des hormones thyroïdiennes

-**Transport transmembranaire** : La pénétration ne s'effectue pas par simple diffusion ; elle est active, consommatrice d'énergie. Elle implique différents transporteurs qui pour la plupart contribuent aussi au transport d'acides aminés et d'autres substances : MCT8, MCT10 et OATP1C1 dont on sait aujourd'hui le rôle prépondérant dans la physiologie thyroïdienne (Wémeau et al., 2019).

-**Transport intracellulaire** : Il est assuré par diverses protéines cytosoliques (cytosolique thyroïde hormone binding protein ou CTHBP) qui lient particulièrement la T3, la véhiculant depuis la membrane vers le noyau ou intervenant dans son stockage intracellulaire (Wémeau et al., 2019).

IV.4. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Les effets biologiques des HT sont finement régulés par différents mécanismes qui font intervenir le transport des HT à travers les membranes cellulaires, la conversion intracellulaire de la T4 en T3 ou leur inactivation, et l'interaction de l'hormone active T3 avec le récepteur nucléaire de l'HT et leur liaison à l'ADN. Pris ensemble, ces mécanismes conduisent finalement à la régulation transcriptionnelle de plusieurs gènes cibles des HT. Notamment, en plus du mécanisme d'action génomique classique, la signalisation des HT se produit également par des interactions avec des protéines cellulaires, telles que la liaison à l'intégrine membranaire $\alpha\beta_3$, ce mécanisme est connu par le nom d'action non génomique des HT (**Mancino et al., 2021**).

IV.5. Le rôle des hormones thyroïdiennes

Les activités des hormones thyroïdiennes (HT) sont multiples et leur rôle dans les mécanismes de régulation de la transcription lors du développement est largement étudié

Les HT sont impliquées dans le développement du système nerveux et en particulier dans la différenciation des neurones (**Fini et Demeneix. 2019**).

Les hormones thyroïdiennes (TH) sont nécessaires à la régulation de multiples effets physiologiques, telles que la croissance, la structure et le métabolisme des cellules, elles jouent également un rôle obligatoire dans de nombreux processus essentiels qui sous-tendent le développement et la maturation du cerveau et le développement embryonnaire (**Liu et al., 2019**).

IV.6. La physiopathologie de la thyroïde

-L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est l'une des maladies les plus courantes dans le monde, c'est une maladie chronique associée à un déficit en hormones thyroïdiennes (**Chiovato et al, 2019**).

L'hypothyroïdie survient lorsque la glande thyroïde ne produit pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes pour les besoins de l'organisme. Cela peut entraîner des maladies cardiaques, l'infertilité et un mauvais développement du cerveau chez les enfants (**Chiovato et al., 2019**).

Les personnes atteintes d'hypothyroïdie peuvent avoir des changements de poids corporel et se sentir fatiguées, faibles ou malheureuses, ce qui peut réduire leur qualité de vie. Dans les régions sous-développées du monde, la principale raison pour laquelle les gens développent une hypothyroïdie est qu'ils n'obtiennent pas suffisamment d'iode dans les aliments. Ainsi, de

nombreux pays essaient d'augmenter l'apport en iode en ajoutant de l'iode au sel. Dans les régions du monde où les gens ingèrent suffisamment d'iode, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est la maladie de Hashimoto. Il s'agit d'une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire de la personne produit des cellules et des anticorps qui attaquent la glande thyroïde (**Chiovato et al., 2019**).

-L'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est due à une concentration excessive d'hormones thyroïdiennes dans les tissus résultant d'une synthèse accrue d'hormones thyroïdiennes, l'excès de la libération d'hormones thyroïdiennes préformées ou source endogène en dehors de la glande thyroïde. Les causes les plus fréquentes d'une production excessive d'hormones thyroïdiennes est une maladie de Basedow toxique, goitre multi nodulaire, thyroïdite, et adénome toxique (*Am Fam Physician. 2016*).

-Le goitre

Le goitre est défini par une augmentation de volume de la glande thyroïde (**Sekkal. 2017**).

-Le cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est le cancer endocrinien dont l'incidence et la prévalence sont les plus élevées au monde. Il a généralement une bonne survie et un bon pronostic, en particulier chez les personnes atteintes de la forme la plus répandue, le carcinome papillaire différencié de la thyroïde. (**Feldt-Rasmussen. 2020**)

L'incidence a augmenté au cours des dernières décennies. Les facteurs de risque potentiels comprennent les antécédents familiaux de carcinomes thyroïdiens et l'exposition aux rayonnements, en particulier pendant l'enfance et l'adolescence, les retombées nucléaires accidentelles, les rayonnements naturels des zones volcaniques et les irradiations thérapeutiques et diagnostiques. De plus, l'apport en iode d'une population et d'autres facteurs environnementaux ont été suspectés d'être associés (**Feldt-Rasmussen. 2020**)

Chapitre 2 :Le système nerveux central

I. Introduction

Le système nerveux (SN) est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations qui sont présentes dans toutes les régions du corps, il représente un des plus importants moyens de communication de l'organisme. Il est commode de distinguer, dans le système nerveux (SN), le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP), tout en se souvenant que cette distinction est arbitraire et que le SN forme un tout qui, chez l'homme, n'est pas découpé en organes séparés (**Poirier. 2020 ; Zayed et al., 2003**).

Le SNC est formé du cerveau (**Zayed et al., 2003**) et c'est une partie du système nerveux situées à l'intérieur du crâne. (**Poirier. 2020**) Le système nerveux central (SNC) est constitué de l'encéphale et de la moelle épinière. Cet ensemble est individualisé de la périphérie et protégé du compartiment plasmatique par la barrière hémato-encéphalique. (**Calvino. 2003**).

II.L'anatomie et la physiologie de système nerveux central

Le système nerveux central (SNC) est formé de l'encéphale et de la moelle épinière, qui sont situés dans la cavité postérieure (**Marieb. 2008**).

II.1.La moelle épinière : est la partie du système nerveux central contenue dans le canal rachidien (**Habrand et Drouet. 2010**), c'est le premier site de transmission des informations nociceptives de la périphérie au cerveau. Les signaux sensoriels sont transmis de la périphérie par les fibres primaires afférentes jusqu'à la corne, dans la corne dorsale de la moelle épinière, où ces afférences se synapser avec les neurones intrinsèques de la corne dorsale de la colonne vertébrale. Les neurones de projection spinale transmettent ensuite ces informations aux centres supérieurs du cerveau, où des signaux non nocifs et nocifs peuvent être perçus (**D'Mello et Dickenson. 2008**).

La moelle épinière, ou moelle spinale est cylindrique et longue d'environ 42 cm. D'un blanc luisant, elle forme le prolongement du tronc cérébral. Elle achemine les influx qui proviennent de l'encéphale et ceux qui se dirigent vers lui. De plus, elle constitue un important centre réflexe, celui des réflexes spinaux. Enfermée dans la colonne vertébrale, la moelle épinière s'étend du foramen magnum de la tête jusqu'à la première ou à la deuxième vertèbre lombaire, juste sous les côtes (figure 8) (**Marieb. 2008**).

Les faisceaux situés dans la substance blanche de la moelle épinière constituent des voies destinées à la conduction de l'influx nerveux. Le long de celles-ci, les influx sensitifs

circulent de puis la périphérie jusqu'à l'encéphale, alors que les influx moteurs vont en sens inverse. La substance grise de la moelle épinière reçoit et intègre l'information entrante et sortante. Ces deux fonctions de la moelle épinière sont essentielles au maintien de l'homéostasie. (Grotowski. 1995).

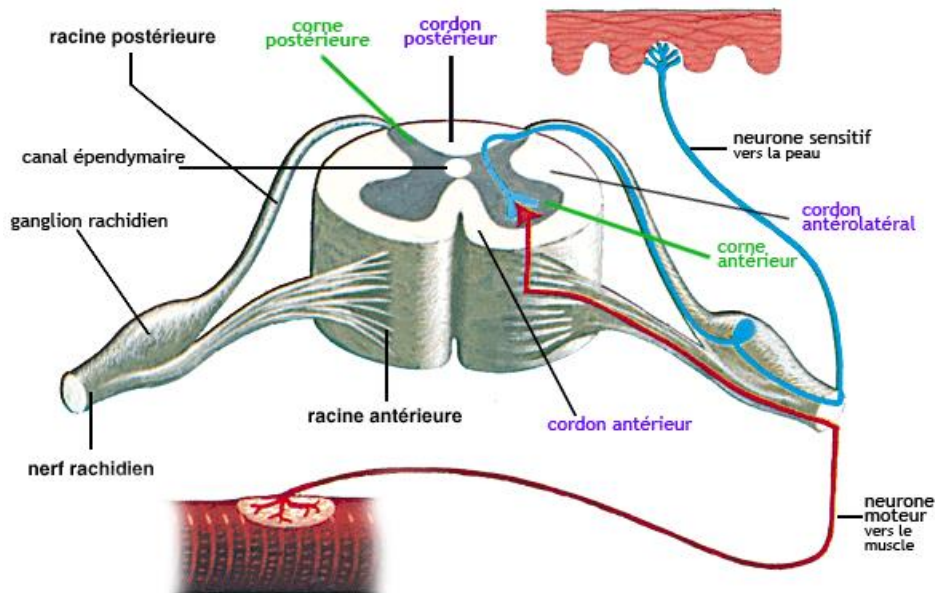


Figure 8: Une coupe transversale de la moelle épinière humaine (Poirier. 2020).

La moelle épinière est formée d'un cordon central de substance grise en forme de «H», renflé à ses quatre extrémités – les cornes – et entouré de cordons de substance blanche réunis « en pont », en avant (figure 9) (Habrand et Drouet. 2010).

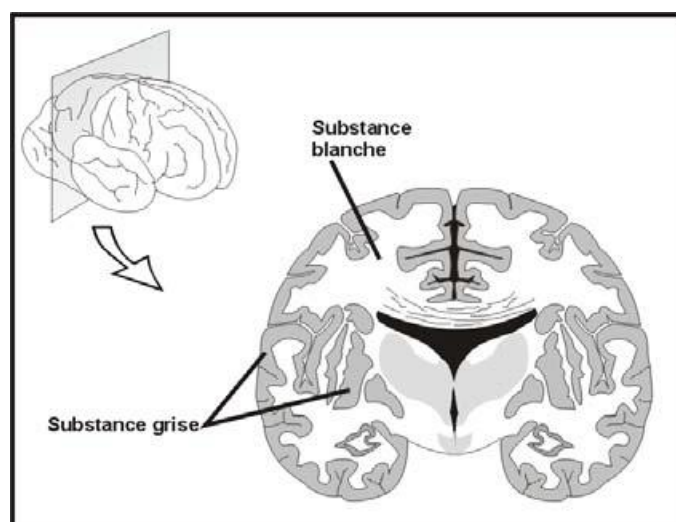


Figure 9: La répartition de la substance grise (SG) et blanche (SB) au sein du système nerveux central (SNC) (Poirier. 2020).

La substance grise (SG) de la moelle épinière présente la forme d'un H ou d'un papillon elle est formée de masses grises synergétiques reliées par un pont de substance grise, appelé la commissure grise, qui entoure le canal central de la moelle épinière, ou canal de l'épendyme, qui contient le (liquide cébrospinal (LCS)). Les deux projections postérieures de la substance grise sont appelées cornes dorsales ou postérieures, et les deux projections antérieures sont appelées cornes ventrales ou antérieures (**Marieb. 2008**).

La substance grise (SG) correspond aux régions du système nerveux central (SNC) où s'établissent les contacts entre les neurones et c'est dans cette zone que siègent toutes les synapses du SNC. C'est donc dans la substance grise que sont reçues, traitées et intégrées les informations. Elle est constituée par le groupement des corps cellulaires neuronaux et de leurs prolongements (figure10) (**Poirier. 2020**).

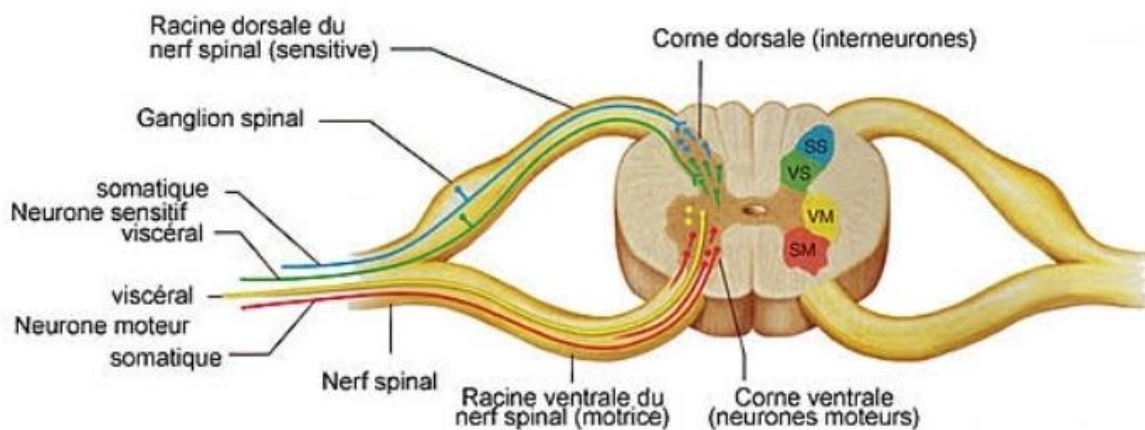


Figure 10: L'organisation de la substance grise de la moelle épinière (**Marieb. 2008**).

La substance blanche (SB) de la moelle épinière comprend des neurofibres myélinisées et des neurofibres myélinisées. Elle prend la couleur blanche de la myéline, car le nombre d'axones myélinisés y est supérieur à celui des axones a myélinisés; c'est également le cas de la région sous-corticale du cerveau (**Marieb. 2008**).

La substance blanche des hémisphères cérébraux est essentiellement formée de faisceaux de fibres nerveuses myélinisées. Le trajet de ces fibres est plus ou moins complexe, elles se croisent très fréquemment les unes avec les autres. On trouve trois types de fibres : les fibres d'association qui relient deux régions plus ou moins éloignées d'un même hémisphère du cortex cérébral; les fibres commissurales, ou commissures, qui unissent les deux hémisphères

entre eux; les fibres de projection qui relient le cortex aux noyaux gris centraux. Dans la matière blanche on retrouve aussi des cellules gliales (**Medani. 2016**).

La SB est avant tout un organe de conduction de l'influx nerveux et son organisation très différente de celle de la SG va de paire avec une activité métabolique moindre (**Poirier. 2020**).

Tableau 1: Principales particularités entre substance grise et substance blanche (**Poirier. 2020**).

Substance Grise	Substance Blanche
Corps cellulaires des neurones	Axones
Synapses	Oligodendrocytes
Capillaires sanguins	Myéline

II.2.L'encéphale: est situé à l'intérieur de la cavité crânienne. Il comprend les hémisphères cérébraux, le diencephale, le tronc cérébral et le cervelet. Il croît à partir de la partie rostrale du tube neural embryonnaire. Les premières structures cérébrales à apparaître au cours du développement embryonnaire sont les trois vésicules encéphaliques primitives: le prosencéphale (les hémisphères cérébraux et le diencephale), le mésencéphale et le rhombencéphale (le bulbe rachidien et le cervelet). La céphalisation, provoque l'enveloppement du diencephale et de la partie supérieure du tronc cérébral par les hémisphères cérébraux (**Marieb. 2008**).

Le cervelet, et dans une moindre mesure les ganglions de la base, sont des structures connues pour leur rôle dans le contrôle et l'exécution des mouvements mais aussi de certaines fonctions cognitives telles que la mémoire et le langage (**Jaber. 2017**).

III. Les cellules de système nerveux central

Par l'examen microscopique du SN, il est possible de distinguer les cellules qui constituent le SNC et leur organisation. Les éléments constitutifs sont les neurones, les cellules gliales aussi appelées glie (astrocytes, cellules épendymaires, Oligodendrocytes et cellules microgliales), les vaisseaux sanguins et la matrice extracellulaire (MEC) (**Poirier. 2020**)

Les neurones : les neurones forment les cellules microscopiques du système nerveux. Les neurones constituent l'élément de base pour les communications nerveuses. L'ensemble des

fonctions effectuées par l'organisme, d'une manière consciente ou inconsciente, sont les résultats de communication entre les neurones. Le neurone est composé de trois parties principales. Le noyau ou corps cellulaire, appelé soma, l'axone et les dendrites (figure 11) (Medani. 2016).

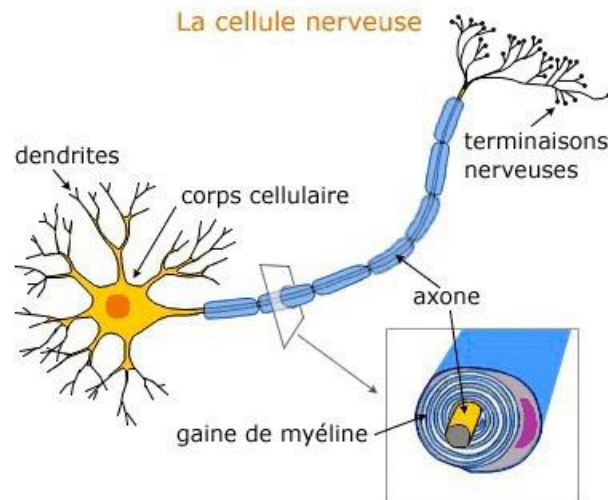


Figure 11: La structure des cellules nerveuses (Poirier. 2020)

Les astrocytes: le corps cellulaire des astrocytes contient le noyau et revêt une forme étoilée – d'où leur nom – du fait des nombreux prolongements cytoplasmiques diversement ramifiés qui en partent. Les astrocytes se caractérisent par l'abondance dans leur cytoplasme d'une protéine particulière qui permet de les identifier. Ils renferment également un stock de sucre, sous la forme de glycogène, qui constitue la principale réserve énergétique du cerveau, car le sucre est l'aliment préféré des neurones (figure12) (Poirier. 2020).

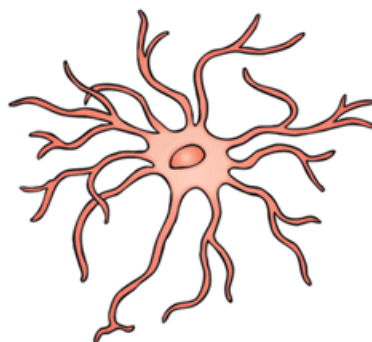


Figure 12: La forme des astrocytes (Poirier. 2020)

Les cellules épendymaires: les cellules épendymaires (ou épendymocytes) sont des cousines des astrocytes. Elles assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et

jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalo-rachidien (LCR) contenu dans ces cavités (figure 13) (Poirier, 2020).

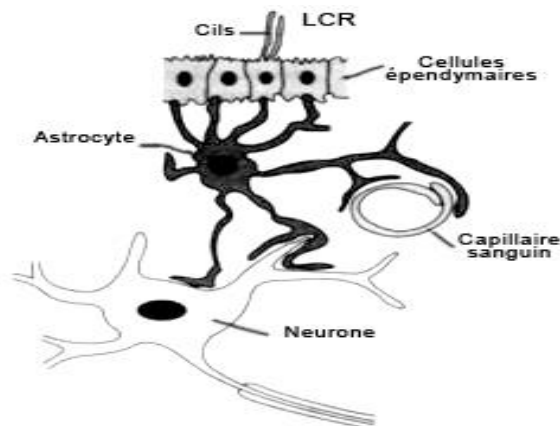


Figure 13: Les cellules épendymaires (Poirier, 2020).

Les Oligodendrocytes: sont pourvus de prolongements aplatis qui s'enroulent fermement autour des neurofibres du SNC. Ils constituent ainsi des enveloppes lipidiques isolantes appelées gaines de myéline (figure 14) (Marieb, 2008).

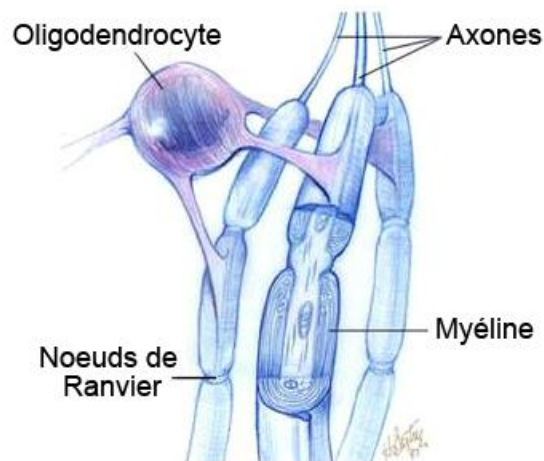


Figure 14: Les Oligodendrocytes (Poirier, 2020).

Les cellules microgliales: les cellules microgliales, ou microglie, font partie d'un ensemble de cellules spécialisées dans le nettoyage des tissus par l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles dérivent des monocytes du sang ayant pénétré dans le SNC. Les cellules microgliales sont, dans le SNC, les principales cellules présentatrices de l'antigène. Elles peuvent, lors de lésions du tissu nerveux, s'activer et se mettre à sécréter de

nombreuses molécules servant à « faire le ménage », notamment des enzymes digérant les protéines (figure15) (Poirier. 2020).

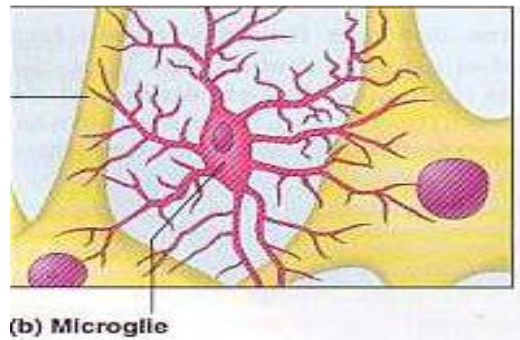


Figure 15: Les cellules microgliales (Traoré et Guinto. 2013).

La matrice extracellulaire

Bien que les cellules du système nerveux central (SNC), ainsi que leurs prolongements, soient tassées les unes contre les autres, il persiste entre elles un espace extracellulaire contenant un gel protéique fluide, la matrice extracellulaire (MEC).

Elle joue un rôle fondamental dans les échanges entre les neurones qui n'ont aucun contact direct avec les capillaires sanguins et le sang. Ces échanges s'effectuent par l'intermédiaire des astrocytes et par diffusion dans les espaces extracellulaires (Poirier. 2020).

IV. Les fonctions de système nerveux central

Le SNP, en parfaite continuité avec le SNC, est la forme de ganglions et nerfs périphériques qui irradient de l'encéphale et de la moelle vers tous les points de l'organisme, assurant l'acheminement :

- Des informations sensibles vers le SNC (comme la sensibilité de la peau et la vision, l'audition, le goût, ou l'odorat)
- Des ordres de SNC vers les effecteurs périphériques (par exemple vers les muscles pour effectuer des mouvements volontaires) (Poirier. 2020).

Le système nerveux central (ou névraxe) noté SNC : assure l'intégration de l'information (Medani. 2016).

Le système nerveux central (SNC) comprend le cerveau et la moelle épinière. Il contrôle et régule les fonctions corporelles de base telles que la motricité, la cognition, les fonctions intellectuelles, les émotions, le comportement. Les informations sensorielles et réactives sont transportées vers et depuis le système nerveux central par les nerfs qui composent le système nerveux périphérique, les composants cellulaires du système nerveux central sont constitués

de neurones et de cellules gliales, Les neurones sont les principaux composants cognitifs du système nerveux central, transmettant des informations au cerveau et à la périphérie à l'aide d'impulsions électriques ou de signaux chimiques (**Deramoudt. 2022**).

V. La physiopathologie de system nerveux

L'ensemble des maladies neuronale dégénératives, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, sclérose latérale amyotrophique, ou maladie à prions se caractérisent toutes, dans le système nerveux central, de protéine anormalement repliée (**Bezard et Dehay. 2022**).

Les tumeurs du système nerveux central sont des maladies relativement rares, mais leur fréquence a augmenté au cours des dernières décennies dans la plupart des pays industrialisés (**Piel, C. 2018**). **Le lymphome primitif du système nerveux central** est une tumeur rare, représentant 4 % des tumeurs intracrâniennes et 4 à 6 % des localisations extra ganglionnaires des lymphomes malins).non hodgkiniens (**Bellefqih et al., 2014**).

Les expositions aux pesticides sont soupçonnées d'être impliquées dans l'excès de tumeurs du système nerveux central (SNC) observé chez les agriculteurs, dans une cohorte prospective Française AGRICAN, des tumeurs hyperplasiques du SNC ont été observées chez des utilisateurs de pesticides potentiellement exposés aux insecticides carbamates. En particulier, l'étude a fourni des preuves supplémentaires pour plusieurs ingrédients actifs précédemment associés à la tumorigènes du SNC tels que le carbaryl ou le phénoxy-carbe ou le thiodicarbe. d'autres insecticides contenant des carbamates, qui présentent de fortes similitudes dans les structures chimiques et les modes d'action agricoles, ont également été associés à un risque accru de tumeurs du SNC (**Piel et al., 2019**).

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et neurodégénérative chronique avec une atteinte multifocale du système nerveux central, La SEP est une maladie acquise chronique définie par des troubles neurologiques en rapport avec des lésions inflammatoires démyélinisantes et axonales disséminées dans le système nerveux central (SNC) (**Tison. 2022**).

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative rare incurable qui touche le système moteur, elle est principalement caractérisée par la perte progressive des motoneurones localisés au niveau du cortex cérébral et du bulbe (neurones

moteurs centraux), ainsi que dans la corne antérieure de la moelle spinale (motoneurones périphériques) (**Tison. 2022**).

Des enquêtes ont été menées auprès des vétérans de la guerre du Golfe, exposés lors de leurs missions à divers neurotoxiques, pour beaucoup inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : insecticides, armes chimiques neurotoxiques (principalement organophosphoré et traitement préventif contre ces mêmes substances (bromure de pyridostigmine), Les militaires présentant de manière générale un risque plus élevé de SLA (**Blanc-Lapierre et al., 2012**).

*Chapitre 3 : Les
perturbateurs
endocriniens*

I. Introduction

En 1992 certains composés chimiques pouvant interférer avec le fonctionnement du système endocrinien ont été qualifiés pour la première fois de perturbateurs endocriniens (PE). De très nombreux travaux ont eu lieu depuis et l'OMS a défini en 2002 un PE comme une « substance exogène ou un mélange, qui altère les fonctions du système endocrinien et par conséquent qui cause des effets délétères à un organisme intact, sa progéniture ou des sous-populations». Les PE sont aujourd'hui source de nombreuses inquiétudes de la part de la communauté scientifique (**Baboudjian et al., 2019**).

II. Définition

Un perturbateur endocrinien est " une substance exogène ou un mélange qui a un mode d'action endocrinien c'est-à-dire altère la/les fonction(s) du système endocrinien (**Baboudjian et al., 2019**), et capables d'interférer à chaque étape du fonctionnement hormonal (production, transport, métabolisme, interaction avec le récepteur membranaire, régulation génétique) (**Pauluis. 2019**), et sont des contaminants ubiquitaires de notre environnement. (**Cornet et al., 2013**).

I.2. Les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui interfèrent avec les systèmes hormonaux et produisent des effets néfastes sur le développement, et la reproduction, et causent des troubles neurologique et immunologique chez les mammifères. Les perturbateurs endocriniens sont présents dans de nombreux produits dont les bouteilles en plastique, les boîtes de conserve en métal, et les nettoyeurs ignifuges, la nourriture, les jouets, les produits cosmétiques, et les pesticides (**Yang et al., 2015 ; Camard, et al., 2019 ; Combarous et Nguyen T M D. 2019**).

Les composés perturbateurs endocriniens (PE) sont majoritairement des molécules synthétiques d'origine industrielle mais aussi certaines molécules naturelles présentes dans l'environnement et favorisant des modifications néfastes de l'homéostasie endocrinienne chez l'homme et/ou la faune sauvage (**Combarous et Nguyen. 2019**).

Les produits chimiques et sous-produits industriels constituent une source importante de perturbateurs endocriniens qui peuvent interférer avec le système endocrinien de l'homme ou

de l'animal. Ils représentent, à l'heure actuelle, plus d'un millier de produits de nature chimique variée (**Camard et al., 2019**).

Parmi les plus fréquents, on peut citer les produits de combustion comme les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les produits industriels ou domestiques (tableau 2) :

Tableau 2: Les sources de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et leur effet

PE	La source de l'exposition	Les effets	La référence
Phtalates	-PVC (canalisations, revêtement du sol) -Sacs plastiques, jouets -Cosmétiques (crème, déodorant) -Dispositifs médicaux (tubulures, cathéters...).	-Des effets anti androgénique et anti thyroïdiens -Perturbation de la fonction thyroïdienne et la diminution de T4 total et augmentation de TSH. -Des retards de neuro développement chez les enfants) -Troubles du spectre autistique TSA -TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité) -La diminution de QI	(CHAOUKI et DRIAS. 2022) (Fini et Demeneix. 2019) (Jeanne et Cordier. 2022).
Bisphénols A	-Fabrication de plastiques polycarbonates, de	-Perturbent la signalisation thyroïdienne.	Huang et al., 2018 (CHAOUKI et

	<p>résines époxydes et de papier thermique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plastiques alimentaires (tétines, biberons), Intérieur des boites de conserves, Films alimentaires transparents, Ciments dentaires, tickets de caisse. 	<ul style="list-style-type: none"> - à l'origine d'une épidémie silencieuse de toxicité neurodéveloppementale. -Troubles du spectre autistique TSA. - TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans hyperactivité). 	<p>DRIAS. 2022)</p> <p>(Fini et Demeneix. 2019)</p> <p>(Sarrouilhe et Dejean. 2017)</p> <p>(Jeanne et Cordier . 2022).</p>
Les parabènes	<ul style="list-style-type: none"> -Les parabènes sont des conservateurs utilisés dans les médicaments et les aliments. -Utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques (rouge à lèvres, dentifrice). 	<ul style="list-style-type: none"> - TDAH (Trouble du déficit de l'Attention avec/sans hyperactivité) -Dysfonctionnement des hormones thyroïdiennes maternelles - Diminution de l'âge gestationnel et du poids à la naissance -Accouchement prématuré - Troubles du spectre autistique TSA. 	<p>(Rouillon et al., 2018)</p> <p>(CHAOUKI et DRIAS. 2022)</p> <p>(Salazar et al., 2021)</p>
<p>les pesticides</p> <ul style="list-style-type: none"> -Insecticides -Herbicides -Fongicides 	<ul style="list-style-type: none"> -Utilisés dans l'agriculture - Graisses animales (alimentation), -les utilisations restreintes sous la 	<ul style="list-style-type: none"> -Inhabitation de l'acétylcholinestérase - Diminution du développement mental et physique - TDAH (Trouble du 	<p>(CHAOUKI DRIAS . 2022)</p> <p>(Darbre . 2019).</p> <p>(Fini et Demeneix . 2019)</p>

	supervision d'une ingénieure agronome permettent expositions par inhalation ou par voie cutanée. -Jardins agricoles, urbains ou domestiques.	déficit de l'Attention avec/sans hyperactivité) . -Altéré la fonction thyroïdienne avec diminution des hormones T3 et T4 et augmentation de la TSH, témoignant d'un hypothyroïdisme.	(Jeanne et Cordier. 2022). (CHEFIRAT. 2022)
--	---	---	--

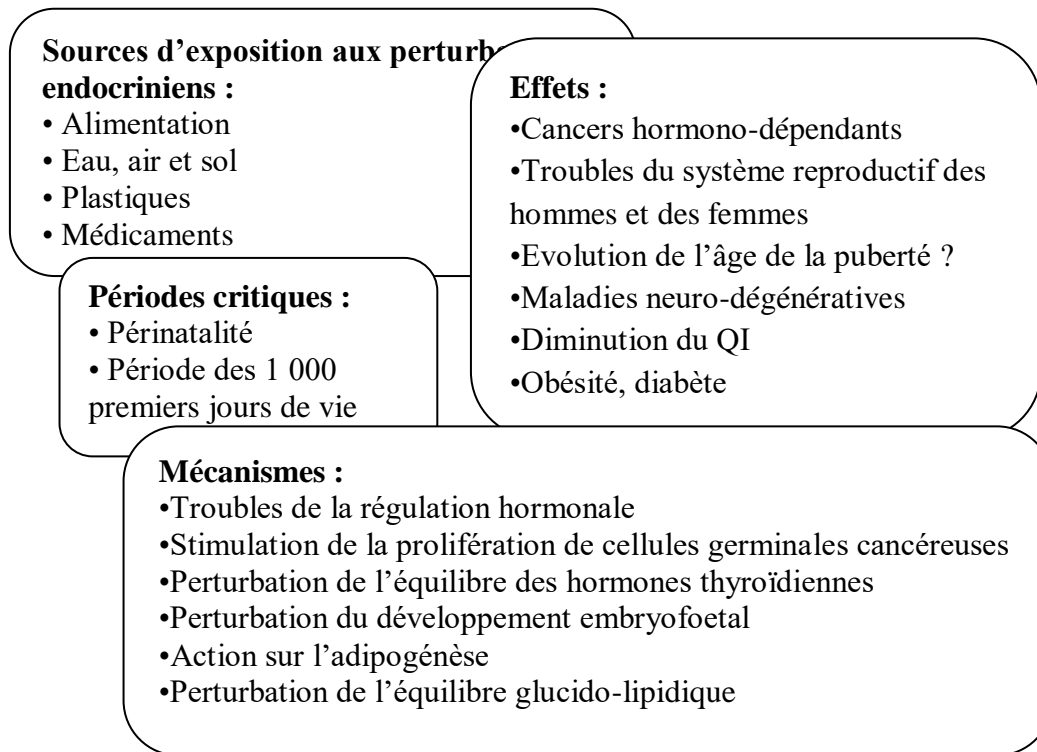


Figure 16: L'exposition aux perturbateurs endocriniens (Camard et al., 2019).

I. 3. La classification des perturbateurs endocriniens

Selon les définitions, on peut considérer qu'il existe des PE naturels et des PE de synthèse (VIGAN. 2017).

I.3.1. Les PE naturels

Les hormones naturelles produites dans le corps (œstrogènes, testostérone, hormones thyroïdiennes, insuline, etc.) ; les hormones naturelles fabriquées par des plantes (phytoestrogènes, isoflavones (soja) ou resvératrol (raisin et vin) (Monneret et Jacquesy. 2017).

Comme les mycoestrogènes (zéaralénone) qui sont produits par des fusariums colonisant des graminées qui induisent des problèmes de reproduction, notamment chez le porc (VIGAN. 2017).

I.3.2. Les PE synthétiques

Il existe globalement plusieurs perturbateurs endocriniens synthétiques

- **Le bisphénol A**: dans les ordinateurs, les époxy qui chemisent l'intérieur des boîtes de conserve et des canettes, et les papiers thermiques. Les ordinateurs sont symbolisés par le chiffre 7. (VIGAN. 2017).

-**Les agents ignifuges bromés et chlorés**: le polybromodiphényléther (PBDE) est l'ignifuge de composés électroniques (téléviseur, ordinateur..., etc.), de matériaux électriques et d'éclairage, de vêtements, de composants d'automobile (coussins en mousse et textiles). . (VIGAN. 2017).

-**Les phtalates**: plastifiants présents dans les PVC (polychlorure de vinyle). Un exemple: il y a eu des phtalates dans des rideaux de douche, des films alimentaires. Les PVC sont symbolisés par le chiffre 3. Le poly téréphtalate d'éthylène, noté 1 PETP, est dit sûr, mais une étude non reproduite montre que l'eau contenue dans du PETP contient des phtalates alors que l'eau en bouteille de verre n'en contient pas (VIGAN. 2017).

-**Les composés perfluorés (PFC)** ont été trouvés dans les antiadhésifs, emballages papiers de boucherie résistant aux graisses, boîtes de fastfood (VIGAN. 2017).

-**Les produits phytopharmaceutiques**:

- Les organochlorés: le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) est interdit mais pas le chlordécone;
- Les organoazotés, les pyréthriinoïdes... la liste des produits finis dangereux, sans que l'ingrédient dangereux ne soit noté, est consultable sur le site du ministère (<https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr>) (VIGAN. 2017).

-Les composés organométalliques: les sels de tributylétain trouvés dans les agents de traitement des coques de navire sont des PE de gastéropodes; le méthyle mercure trouvé en pollution des effluents d'usines, le plomb et ses sels sont aussi des PE, on trouve des PCB liposolubles, stables et peu biodégradables dans les aliments (poissons gras, lait...) (VIGAN. 2017).

-Les produits de combustion: les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

-Les alkylphénols: les nonylphénols ont été trouvés comme antioxydants, plastifiants, détergents, agents mouillants.

-Le silicone: une matière première, intermédiaire ou sous produit de la production de fluides de silicone, d'élastomères et de résines utilisée dans la fabrication de détergents, d'agents de nettoyage, de produits cosmétiques, de produits pharmaceutiques, de peintures, de laques, d'encres d'imprimerie, de colorants, de colles, de cires et de cirages, d'ingrédients inertes de pesticides, l'octaméthylcyclotérasiloxane, est classée PE; c'est un élément du cyclométhicone, listé dans CosIng (Cosmetic Ingredients & Substances) (VIGAN. 2017).

-Les PE des cosmétiques: l'exposition à des produits chimiques provenant de diverses sources imprègne la vie quotidienne; l'une de ces sources est la large gamme de produits répertoriés sous la rubrique "Cosmétiques", y compris les différents types d'écrans solaires populaires et largement annoncés. Les femmes sont encouragées par les publicités à adopter le mythe de la jeunesse éternelle, et l'une des conséquences les plus troublantes est l'exposition *in utero* aux produits chimiques. La principale voie d'exposition est la peau, mais le principal point final d'exposition est la perturbation endocrinienne. En effet, il existe de nombreuses substances dans les cosmétiques et les écrans solaires qui ont des propriétés actives endocriniennes qui affectent la santé reproductive, mais qui ont également d'autres effets, comme le cancer (Nicolopoulou-Stamati et al., 2015).

La source des PE des cosmétiques peut être double : ils peuvent provenir du contenant et/ou des ingrédients du cosmétique (VIGAN. 2017).

II. Exemple sur la toxicité des perturbateurs endocriniens

II.1 Le bisphénol A

Le bisphénol A ou BPA est un composé de synthèse utilisé dans la fabrication des plastiques alimentaires, polycarbonates et résines époxy qui entrent principalement dans la composition des biberons, canettes, boîtes de conserve et bouteilles d'eau. (Monneret et Jacquesy. 2017) ..

Le bisphénol A BPA est un composé chimique utilisé en grande quantité dans la production de polymères synthétiques et de papier thermique (figure17) (Michalowicz. 2014).

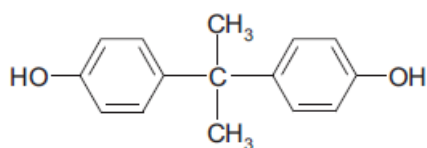


Figure 17: la structure chimique des le bisphénol A (BPA) (Michalowicz. 2014) .

Le bisphénol A (BPA) est le composé synthétique le plus important avec une production annuelle mondiale supérieure à 3,8 millions de tonnes, Il apparaît donc couramment dans divers produits d'usage quotidien, notamment les conduites d'eau, les équipements électroniques, le papier ou les jouets (Michalowicz. 2014).

II.1.1. La toxicité bisphénol A

Le bisphénol A est également utilisé dans les matériaux en contact avec les aliments, y compris les emballages, les bouteilles et les revêtements de laques pour les boîtes de conserve, entraînant une exposition des consommateurs au BPA par le biais des aliments et de l'eau potable. La population générale est également exposée au BPA par inhalation de poussières, alors que les travailleurs sont exposés au BPA lors de son inhalation et de son contact cutané et capable de se lier à plusieurs types de récepteurs, y compris les récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes, ainsi qu'aux récepteurs d'hydrocarbure aryle et aux récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydases, qui sont associés aux hormones du

système endocrinien (Michalowicz .2014) , Il a été prouvé que le BPA perturbe la fonction de diverses hormones, y compris les hormones sexuelles, la leptine, l'insuline et la thyroxine et provoque des effets hépatotoxiques, immuno toxiques, mutagènes et cancérigènes et également supposé être neurotoxique et tératogène, c'est un xénoestrogène, un composé qui perturbe le fonctionnement du système endocrinien (perturbateur endocrinien ou composé perturbateur endocrinien), Il a été prouvé que le BPA se comportait de la même manière que l'œstrogène naturel–17-œstradiol. Le BPA induit des récepteurs aux œstrogènes mais à des concentrations environ mille fois supérieures (10^{-6} à 10^{-4} M) par rapport à l'œstradiol, qui ne se trouve pas dans le sang humain (Michalowicz. 2014)

II.2. Les Phtalates

Les phtalates sont une famille de produits chimiques synthétiques (figure 18) (Barakat R.2018).

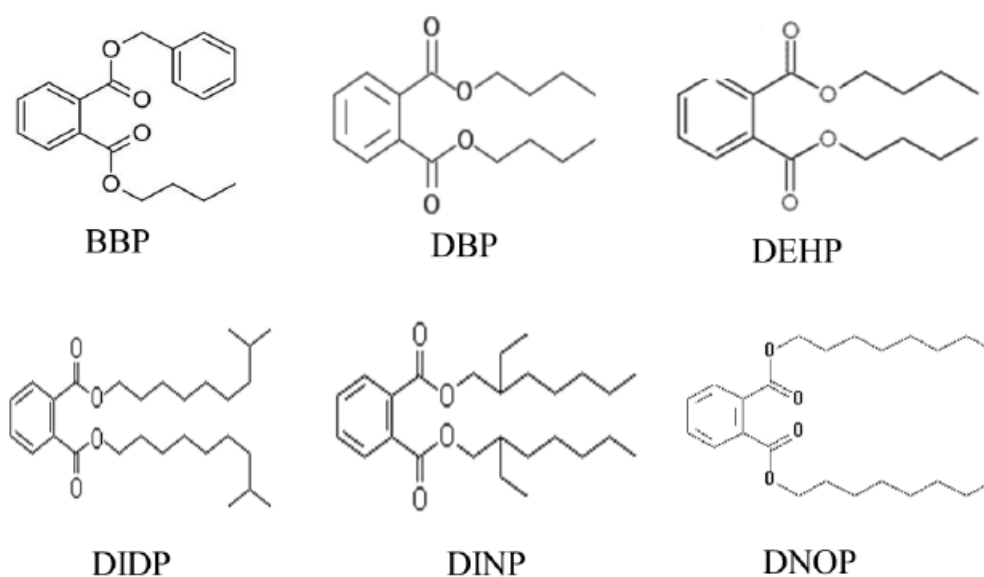


Figure 18: La structure chimique des phthalates (Chen et al., 2014).

Se sont des diester d'acides phtaliques couramment utilisés comme plastifiants pour augmenter la flexibilité, souplesse et élasticité des plastiques, et également largement utilisé dans les cosmétiques, les soins personnels alimentaires, emballages alimentaires , produits médicaux.(Chen et al., 2014), carreaux de vinyle, matériaux de transformation des aliments, sacs en plastique et jouets (Kim et al., 2015).

II.2.1. La toxicité de phtalates

L'exposition aux phtalates a été associée à une perturbation endocrinienne, dommages au développement de la reproduction, toxicité pour le développement neurologique et problèmes liés à la croissance dans plusieurs études expérimentales (**Kim et al., 2015**).

Pour tester l'effet de l'exposition maternelle au Di-(2-éthylhexyle) (DEHP) sur la prolifération et le développement neurologique des cellules granulaires primaires du cervelet (GCPS). Fu et ses collègues en 2019 ont assignés au hasard des rats Wistar femelles (230-250 g) dans quatre groupes d'exposition 0, 30, 300 ou 750 mg/kg/jour de DEHP par administration intra gastrique du jour gestationnel (JG) 0 au jour postnatal , il a été observé que l'exposition maternelle au DEHP réduit la prolifération des cellule granulaires cérébelleuses GCP et la progression de la neurogenèse, et a altéré le neurodéveloppement (**Fu et al., 2019**).

Adeogun et ces collègues en 2018 ont testé la réprotoxicité et la toxicité de développement d'un perturbateur endocrinien de Di-(2-éthylhexyle) (DEHP) d'origine hydrique. sur poisson-chat Africain à dents acérées (*Clarias gariepinus*), exposant à différences concentration de DEHP : (0 (groupe contrôle), 10, 100, 200 et 400 µg / L) de DEHP, il à été observés Une atrésie des ovocytes, une intersexualité (ovotestis) et une agglutination du caryoplasmique chez les femelles, tandis que les poissons mâles présentaient une distorsion et une dégénérescence des tubules séminifères et une condensation des tubules celluloses (**Adeogun et al., 2018**) .

Principalement en raison de leur pouvoir perturbateur endocrinien, qui provoque des effets néfastes sur la santé, les phtalates qui étaient autrefois considérés comme sûrs sont maintenant très préoccupants ,Certains phtalates ont été signalés car ils ont le potentiel de provoquer une diminution du poids des testicules et une atrophie des tubes séminifères, une augmentation des dommages à l'ADN dans le sperme des hommes, développement prématuré des seins chez les filles, grossesse raccourcie et diminution de la distance anogéitale chez les nouveau-nés de sexe masculin (**Chen et al.,2014**) .

Les phtalates tels que le DEP, le DBP, le BBP et le DEHP ont été signalés comme possédant une activité oestrogénique *in vitro*, la toxicité et le pouvoir perturbateur endocrinien

ostrogénique de certains phtalates et mélange de phtalates dans des système in vivo ne sont pas claire (**Chen et al.2014**).

Le phtalates de butyle (DnBP) a également été lié à une perturbation de l'équilibre hormonal sexuel en raison d'une différenciation cellulaire rapide et d'un système métabolique incomplet, le fœtus et le nourrisson sont généralement considérés comme plus vulnérables ;la perturbation et la toxicité pour le développement neurologique suite à l'exposition aux phtalates sont donc plus importantes pendant les premières étapes de la vie. L'exposition prénatale à certains phtalates tels que DEHP ou DnBP a été souvent associée au développement mental et moteur défavorable (**Kim et al., 2015**).

La plupart des métabolites du DEHP, Le DnBP, le DiBP et le DEP ont été détectés dans les échantillons de lait maternel à haute fréquence (N79%). Pour estimer les risques d'apport de phtalates par l'allaitement, (**Kim et al., 2015**) ont été supposé que la toxicité endocrinien du monoester similaire à celle des forme diester ; et que la forme diester présent dans le lait maternel dans rapport spécifique au monoester , Sur la base des niveaux actuels de contamination du lait maternel et étant donné que le lait maternel est le seul élément nutritionnel pour les nouveau-nés. Des efforts pour réduire l'exposition aux phtalates chez les femmes qui allaitent sont justifiés. (**Kim et al., 2015**).

L'exposition prénatale au DEHP entraînait une anxiété et une fonction de mémoire altérée chez les souris mâles. Ces anomalies neurocomportementales peuvent provenir d'un défaut de développement du système nerveux central, une neurodégénérescence permanente ou une neurodégénérescence qui commence plus tard dans la vie causée par des dommages oxydatifs et/ou une inflammation de l'hippocampe. Ces syndromes sont le résultat direct de l'impact du DEHP, ou dus à la diminution observée de la testostérone (**Barakat. 2018**).

II.3. Les pesticides

Les pesticides sont un groupe de produits chimiques utilisés pour la destruction des insectes, mauvaises herbes, champignons et bactéries; ils sont généralement classés dans les insecticides, les fongicides bactéricides, les herbicides et la plupart, sont conçus pour perturber les activités physiologiques des organismes cible provoquant des dysfonctionnements et même une vitalité réduite. Les pesticides sont considérés comme la

menace environnementale la plus polluante en raison de la forte utilisation dans l'agriculture et l'industrie (Assia et al., 2020).

II.3.1.La toxicité

Rivanebe®80 est une sorte des fongicides non systémiques appartenant à la famille des Dithiocarbamates, classe Ethylène Besdithiocarbamatis, Le traitement au Rivanebe®80 provoque des effets néfastes sur l'organisme, entraînant une augmentation significative de la masse corporelle et de la consommation d'aliments par les animaux traités, par rapport au groupe témoin. En outre, un effet hépatotoxique par une augmentation significative de la masse du foie et des paramètres biochimiques a été rapportée notamment l'hyperglycémie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie et augmentation de la bilirubine et des transaminases. Enfin, une perturbation de la fonction thyroïdienne ou une diminution significative des taux plasmatiques de thyroxine a également été signalée (Assia et al., 2020) .

Des études ont montré, lorsqu'un organisme est exposé à cette substance toxique (Rivanebe®80), une réaction émotionnelle dans système limbique active l'hypothalamus pour produire la corticolibérine (CRH), et cette dernière stimule l'hypophyse pour libérer de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui est un activateur des glandes surrénales pour la production et la sécrétion de cortisol dans le sang (Assia et al., 2020) .

Assia et al en 2020 ont montré une diminution de la concentration de la thyroxine (T4) chez les lapins mâles traités à la dose de 5mg/kg/J de Rivanebe®80 par rapport au témoin, et ont montré que l'exposition humaine aux fongicides à base de décarbonate d'éthylène (EBDTC) contenant du manganèse est associée à une sécrétion anormale d'hormones thyroïdiennes chez les humains et les animaux. et ont trouvé les mêmes résultats montrant que le traitement au mancozèbe provoquait une diminution de T4 (Assia et al., 2020) .

Physiologiquement, Assia et al en 2020 ont expliqué leur résultat par l'effet des métabolites dithiocarbamiques en raison d'une influence sur les enzymes impliquées dans la fonction de l'iode ; qui induisent une diminution de l'absorption de ces derniers car l'iode est un oligo-élément minéral nécessaire à la vie et à la production des hormones thyroïdiennes T3 et T4 , Rivaneb®80 a agit comme un perturbateur endocrinien qui a provoqué de graves troubles du système hormonal des animaux. (Assia et al., 2020) .

Chapitre 4 :
L'impacte des
perturbateurs
endocriniens sur la
thyroïde et le
développement du
SNC pendant la
période de gestation

I. Introduction

Les produits chimiques sont un problème mondial d'environnement et de santé humaine. Un produit chimique exogène, ou une combinaison de produits chimiques peut interférer avec n'importe quel aspect de l'action hormonal on estime qu'il existe environ 1000 produits chimiques ayant une propriété d'action endocrinienne. Pesticides, fongicides, produits chimiques industriels et plastifiants, Nonylphénols, minéraux, agents pharmaceutiques et phytoestrogènes. L'exposition aux perturbateurs endocrines principalement par l'ingestion et, dans une Certains mesure par inhalation et absorption cutanée (**Yilmaz et al., 2020**).

Les perturbateurs endocriniens sont des substances synthétiques ou composés naturels qui interfèrent avec l'un des principaux systèmes endocriniens (Parlement européen. Endo, 2019). Pendant la grossesse, le développement neurologique de l'embryon et du fœtus peut être compromis par divers processus, les perturbateurs de la fonction thyroïdienne étant importants et facteurs inconnus dans l'organisme affectant cette évolution. Il est bien établi que les hormones thyroïdiennes sont cruciaux pour le développement neurologique, les THs maternels transférés à travers le placenta sont critiques, en particulier lorsque la glande thyroïde se développe et la fonction thyroïdienne du fœtus soit en cours de maturation (figure 19); même des changements légers chez la mère des concentrations de TH circulantes peuvent augmenter le risque de développement prénatal altéré, avec possibilité de retard de croissance, troubles cognitifs, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH), et troubles du spectre autistique (TSA) (**Salazar et al., 2021**).

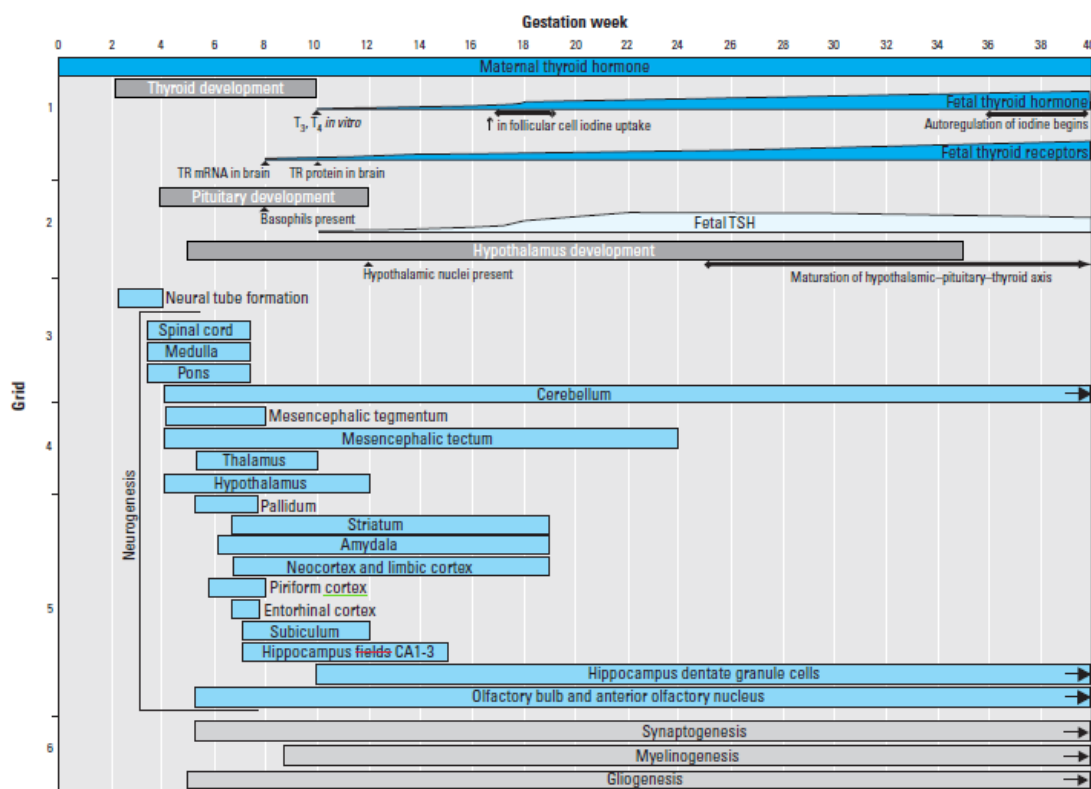


Figure 19 : chronologie du développement du système thyroïdien et du système nerveux, de la conception à la naissance (Howdeshell, 2002)

II. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde

La glande thyroïde est une glande endocrine importante du système endocrinien. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le métabolisme du corps, en particulier la différenciation et le développement précoce de l'embryon et le développement du cerveau (Zhang et al., 2020).

L'exposition continue aux dinotéfurane, au thiaméthoxame et à l'imidaclopride, Ces insecticides néonicotinoïdes pourraient sérieusement affecter la concentration de T4 dans le plasma de lézard et la conversion de T4 en T3 dans la glande thyroïde (Wang et al., 2020)

Plus précisément, l'exposition au dinotéfurane a affecté l'absorption et l'utilisation de l'iode dans la glande thyroïde, entraînant une fonction thyroïdienne insuffisante, qui à son tour conduit à une hyperplasie épithéliale thyroïdienne et l'élargissement du volume folliculaire par rétroaction négative. L'exposition au thiaméthoxame pourrait activer la fonction thyroïdienne, en augmentant significativement les concentrations plasmatiques de T3 et de T4

Chapitre 4 Impact des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation

et favorisant la liaison des récepteurs T3 et des hormones thyroïdiennes. L'exposition à l'imidaclopride pourrait inhiber la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, entraînant une régulation négative des récepteurs d'hormones thyroïdiennes, et des gènes d'enzymes métaboliques de phase II (**Wang et al., 2020**).

L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut provoquer des troubles biologiques des hormones thyroïdiennes, Zhang et ses collègues ont montré que les niveaux de TSH augmentent et T4 et T3 ont diminué chez les souris exposées à 6mg / kg de Deltaméthrin (DM), tandis que la teneur en TRH augmentait (**Zhang et al., 2020**).

Après exposition à 6 et 12 mg/ /kg de DM, diminution des niveaux d'expression des gènes, le symporteur d'iodure/sodium (NIS), la thyroperoxydase TPO, la thyroglobuline TG dans les tissus thyroïdiens, conduisant à la diminution des hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Les niveaux faibles des hormones thyroïdiennes ont favorisé la libération de TRH, entraînant une augmentation du taux de TRH, et les résultats histomorphologiques ont montré que le tissu thyroïdien de souris après l'exposition au DM a été endommagé, affectant la fonction de la glande thyroïde (**Zhang et al., 2020**).

L'exposition à différentes doses de DM sur des rats adolescents entraîne une activité accrue (en particulier la nuit), une présence de comportement anxieux prononcé, un déficit de l'attention, un comportement dépressif, une perturbation de l'homéostasie hormonale, une perturbation des niveaux d'expression des gènes liés à l'axe hypothalamus-hypophysaire - thyroïdien HPT, des dommages au tissu thyroïdien, baisse le niveau d'expression des protéines liées aux neurotransmetteurs dopaminergiques, ce qui conduit au TDAH (**Zhang et al., 2020**).

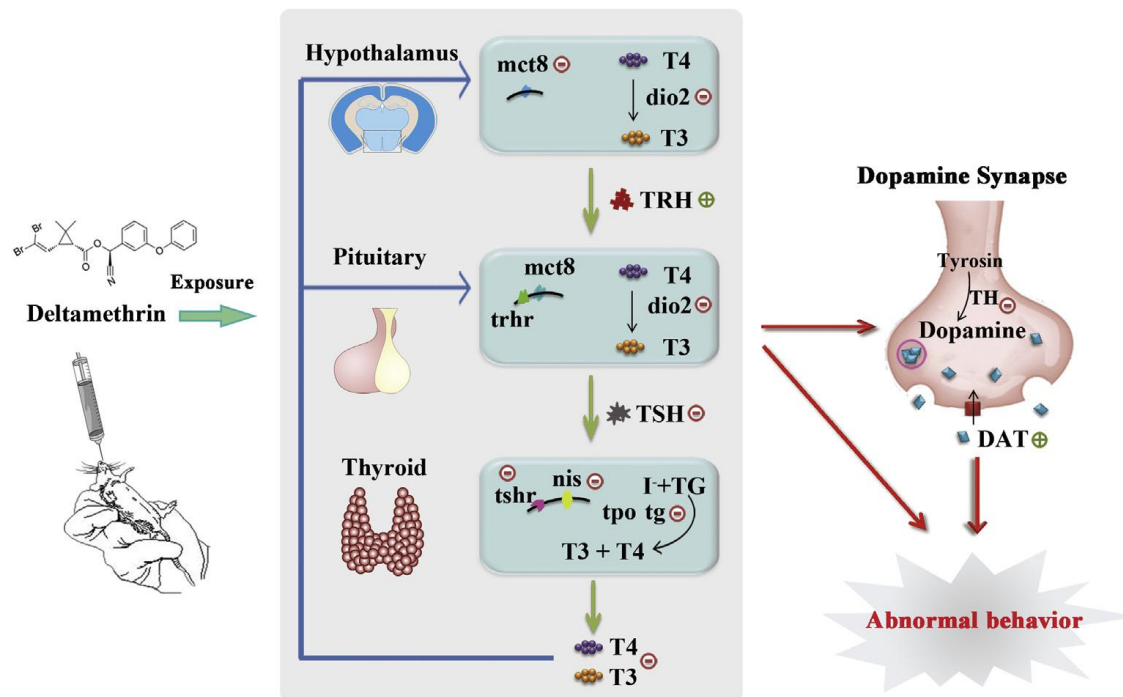


Figure 20: Mécanisme potentiel du dysfonctionnement thyroïdien et des troubles du comportement induits par la deltaméthrine chez les souris adolescentes (Zhang et al., 2020) . mct8 : Monocarboxylate transport 8, tshr : récepteur de stimulation des hormone thyroïdien, DAT: Dopamine transport, NIS : Symporteur d’iodure des sodiums, T3 : Tri-iodothyronine ,T4 : Tétrá – iodothyronine / Thyroxine , TG : Thyroglobuline , TPO : La thyropéroxydase , dio 2 : iodothyronine désiodases de type 2 , - : diminution ; + : augmentation

Erbs et Joubert en 2017 ont testé la toxicité du bisphénol A sur la glande thyroïde , car la similitude structurale entre les hormones thyroïdien et le au BPA permettent d’inhiber la transcription des récepteurs des hormones thyroïdine et le BPA responsable de l’inhibition de la liaison T3 a ces récepteurs .Il est également capable d’exercer sa toxicité via des récepteurs Dary Hydrocarbure et pourrait aussi s’exercer via sa fixation sur les récepteurs aux oestrogènes. Il y aurait également la liaison à des séquences nucléotidiques particulières, les éléments de réponse aux œstrogènes ou espèce réactif d’oxygène (ERO). Cela induit l’expression des gènes contenant ces éléments dans les cellules cibles, parmi lesquelles on retrouve les thyrocytes . Les PCB et PCB hydroxylés exerceraient leur toxicité sur la thyroïde via d’autres mécanismes. Ils pourraient en effet diminuer la synthèse des HT,

Chapitre 4 Impact des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation

perturber leur métabolisme (désiodation, glucuronidation, ... etc.) ou bien agir sur leur fixation sur leurs protéines de transport (**Erbs et Joubert. 2017**).

Les polychlorobiphényles (PCB) peuvent supprimer la transcription en inhibant la liaison de T3 aux récepteurs des hormones thyroïdiennes et par conséquent en dissociant le complexe hétérodimère transcriptionnelle actif TR/récepteur rétinol X de l'élément de réponse (HRE) (**Combarrous et Nguyen. 2019**).

Wang Y et al ont démontré que les néonicotinoïdes affectent principalement la concentration de T4 dans le plasma et la conversion de T4 en T3 dans la thyroïde. Plus précisément, l'exposition au Dinotéfuran (DIN) affecte l'absorption et l'utilisation de l'iodure par la glande thyroïde, entraînant une insuffisance thyroïdienne, une rétroaction négative entraînant une hyperplasie épithéliale thyroïdienne, une augmentation du volume folliculaire et, finalement, l'hypothyroïdie. Cet effet favorise une expression accrue du gène de la transthyrétine (Tr) impliqué dans la régulation du transport des hormones thyroïdiennes. L'exposition dans le foie au Thiaméthoxame (TMX) a non seulement provoqué une hyperthyroïdie, mais également causé des dommages morphologiques à la thyroïde chez les lézards. Cette exposition stimule l'excitation thyroïdienne, ce qui augmente les concentrations plasmatiques de T3 et de T4 et favorise la liaison de la T3 aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (TRa et TRb) dans le foie. Bien que l'exposition à l'imidaclopride (l'IMI) n'ait pas causé de dommages histologiques significatifs à la thyroïde du lézard, elle a inhibé la synthèse des hormones thyroïdiennes, entraînant une régulation négative du récepteur des hormones thyroïdiennes (TRb) dans les gènes du foie et de la thyroïde. Enzymes métaboliques de phase II (**Wang et al., 2020**).

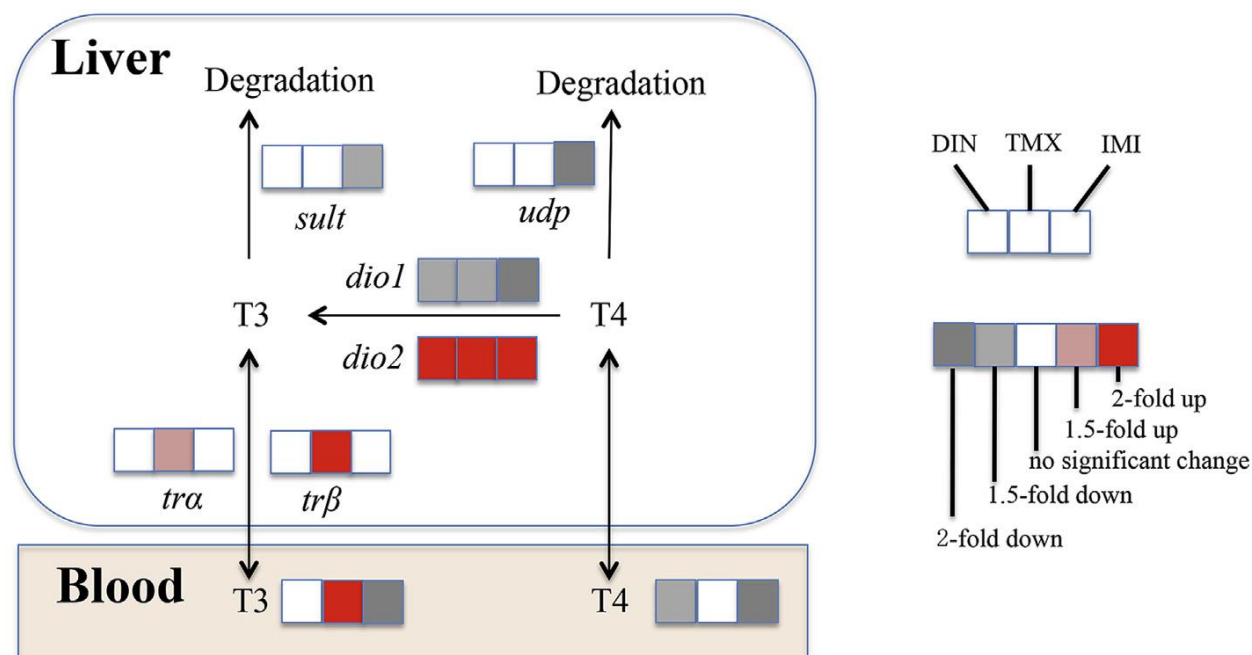


Figure 21: Vue d'ensemble des effets de trois néonicotinoïdes sélectionnés sur les hormones et les gènes liés à la thyroïde ((Wang et al., 2020).

III. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur le système nerveux central

Les facteurs de stress environnementaux, comme les perturbateurs endocriniens, sont considérés comme des contributeurs importants à l'augmentation des taux de dysfonctionnements neurodéveloppementaux (Ramírez et al., 2022).

Le développement du système nerveux central (SNC) dépend de nombreux facteurs endogènes. Les hormones thyroïdiennes figurent parmi les systèmes endocriniens les plus étudiés pour leurs effets neuronaux, et ce dès les stades embryonnaires de développement (Fini et Mhaouty-Kodja. 2021).

L'exposition environnementale à de faibles doses de substances chimiques est largement documentée. L'hypothèse que certaines de ces substances, appelées perturbateurs endocriniens, puissent interférer avec la production des hormones et/ou de leurs mécanismes d'action au niveau central (Fini et Mhaouty-Kodja. 2021).

Les troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles du spectre autistique (TSA), trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH), dyslexie et la déficience intellectuelle (DI) semble avoir augmenté en population pédiatrique au cours des dernières décennies, Les

Chapitre 4

Impact des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation

facteurs de stress environnementaux, comme les perturbateurs endocriniens chimiques (EDC), sont considérés comme des contributeurs importants à l'augmentation du taux de dysfonctionnements neurodéveloppementaux et sont donc classés comme neurotoxiques développementaux (**Ramírez et al., 2022**).

Le mécanisme généralement décrit qui sous-tend les effets du BPA est la liaison au récepteur nucléaire des œstrogènes. Cependant, le BPA peut se lier à d'autres récepteurs nucléaires ou membranaires. Le BPA qui active le récepteur aux androgènes, stimule l'activation de l'aromatase B, entraînant une neurogenèse prématurée dans l'hypothalamus et un comportement hyperactif. La neurotoxicité peut également être liée au stress oxydatif qui génère l'apoptose et affecte le comportement locomoteur, il interagit avec de nombreux récepteurs hormonaux et modifie différentes voies de signalisation selon le sexe et le stade de développement. (**Etiemble et Cordier. 2022**)

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir sur le système nerveux central de deux manières, en altérant les niveaux hormonaux et/ou en modifiant l'expression des voies de signalisation hormonales au niveau central. En ce qui concerne ces effets directs au niveau cérébral En ce qui concerne ces effets directs au niveau cérébral, plusieurs études ont décrit des changements dans l'expression des récepteurs des œstrogènes et des androgènes. Pour exemple, une étude montrée que l'exposition maternelle pendant la grossesse à des doses (2, 20 et 200 µg/kg pc/j) de BPA entraînait des changements dans les niveaux d'expression du récepteur des œstrogènes α , dépendants du sexe et de la région cérébrale considérée (cortex, hippocampe ou hypothalamus), via probablement une méthylation de la région promotrice de ce gène (**Fini et Mhaouty-Kodja. 2021**).

Les perturbateurs endocriniens (EDC) sont définis par la Société endocrine comme : « un produit chimique exogène, ou un mélange de produits chimiques, qui peut interférer avec tout aspect de l'action hormonale (**Ramírez et al., 2022**).

Les EDC sont capables de perturber le système endocrinien en :

- 1- Imitant ou antagonisant des hormones endogènes,
- 2-Inhibant ou stimulant la production d'hormones,
- 3- Modifiant leurs voies métaboliques,

4-Modifiant la liaison aux récepteurs hormonaux, ce qui entraîne une croissance et une fonction altérées. En plus des dysfonctionnements neurodéveloppementaux (**Ramírez et al., 2022**).

Les perturbateurs endocriniens chimiques pourraient exercer leur activité neurotoxique à travers de multiples mécanismes en plus de l'interaction directe avec des récepteurs hormonaux nucléaires comme les récepteurs des œstrogènes (RE), les récepteurs androgènes (AR) et récepteurs thyroïdiens (TR). C'est bien établi que l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (HPT) joue un rôle essentiel dans le développement périnatal du cerveau (**Ramírez et al., 2022**) ; par conséquent, toute perturbation de l'absorption d'iode affectera la synthèse, biodisponibilité, fonction et métabolisme de l'hormone thyroïdienne (TH) entraînant une altération du développement neurocognitif (**Ramírez et al., 2022**).

En cas d'exposition animale, prénatale ou néonatale à certains pesticides organophosphorés comme le chlorpyrifos est associé à des modifications des performances motrices ou troubles cognitifs tels que l'hyperactivité, les troubles de l'apprentissage et de la mémoire, le mécanisme d'action le plus fréquemment évoqué est l'inhibition irréversible l'acétylcholinestérase (AChE), et une conséquence directe de ceci est une augmentation de la concentrations d'acétylcholine dans la fente synaptique et la sur stimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques . Le métabolisme des organophosphorés et le ciblage de l'ACHE sont fortement dépendants de l'expression et de la variabilité du gène de la paraoxonase 1 (PON1) (**Etiemble et Cordier., 2022**), La paraoxonase 1 (PON1) est une estérase/lactonase sérique synthétisée par le foie et exprimée exclusivement à la surface des lipoprotéines de haute densité (HDL). Cette protéine est connue pour sa capacité à dégrader les composés organophosphorés, plusieurs études indiquent que PON1 joue un rôle critique dans la prédisposition génétique au développement de maladies neurodégénérative. (**Thany et al., 2013**).

Chapitre 4 Impact des
 peurtubateures endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC
 pendant la période de gestation

Tableau 3: Pesticides associés aux effets sur le neurodéveloppement de l'enfant (**Etiemble et Cordier., 2022**).

Expositions /(substances)	Altérations et troubles	Présomption d'un lien	Mécanismes d'action
Pesticides organochlorés (DDT/DDE, Chlordécone)	Développement mental et psychomoteur (<i>vision, trouble de la motricité fine</i>) TSA TDAH	++ +/- ? (études insuffisantes)	Activation ER, AR... Effet neuroendocrinien : HS(<i>hormone stéroïdienne</i>) ; HT Effet sur neurotransmission : <i>Sérotonine</i>
Pesticides organophosphorés (Chlorpyrifos)	Développement mental et psychomoteur (<i>vision, audition, motricité</i>) Cognition (<i>QI, attention, mémoire de travail</i>) TSA TDAH	++ ++ + ?	Stress oxydant Effet sur neurotransmission : <i>sérotonine, acétylcholine, dopamine</i> Effet neuroendocrinien : HT ? Neuro-inflammation
Pesticides pyréthrinoïdes	Développement mental et psychomoteur (<i>motricité</i>) Cognition(<i>langage, compréhension, mémoire de travail</i>) Comportement (<i>prosocial, émotionnel, hyperactivité</i>)	+ + +	Stress oxydant Effet sur canaux ioniques (sodium voltage dépendant) Effet sur neurotransmission <i>Dopamine (DAT), acétylcholine</i> Neuro-inflammation : <i>Astrocytes</i>

TSA	+
TDAH	? (études insuffisantes)

IV. Les effets des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation

Le développement du cerveau fœtal dépend de la fonction thyroïdienne materno-fœtale **Guignard et al., 2022**), l'hormone thyroïdienne est essentielle au développement du fœtus, en particulier la partie centrale du système nerveux, Les hormones thyroïdiennes aident à réguler le développement des neurones fœtaux avec migration, différenciation, myélinisation et signalisation (**Huget-Penner et Feig. 2020**).

Un apport iodé inadapté et/ou une exposition à des perturbateurs thyroïdiens (produits de l'environnement susceptibles de perturber l'économie thyroïdienne materno-fatale à tous ses niveaux) soient responsables d'anomalies cérébrales développées et l'exposition du fœtus et du nourrisson par le placenta ou la lactation, à laquelle s'ajoute l'exposition après la naissance. (**Brucker-Davis et Hiéronimus. 2018**), La maladie thyroïdienne est fréquente chez les femmes en âge de procréer et peut avoir des effets sur le développement du fœtus et la période périnatales. Les hormones thyroïdiennes maternelles sont essentielles au bon développement neurologique du fœtus pendant la première moitié de la grossesse (**Huget-Penner et Feig. 2020**).

Le système nerveux en développement chez le foetus et le jeune enfant est particulièrement sensible aux effets délétères de substances neurotoxiques de notre environnement, parmi lesquelles nous retrouvons des perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A (BPA ; 2,2-bis(4-hydroxyphényl)propane), un nombre important de ces molécules génèrent des effets cellulaires (prolifération, différenciation, survie) ubiquitaires après seulement quelques minutes d'exposition et pourraient donc être à l'origine d'une pandémie silencieuse de toxicité neuro développementale (**Sarrouilhe et Dejean. 2017**).

L'étiologie des troubles du spectre autistique (TSA) est multifactorielle et un nombre croissant d'arguments suggère l'implication d'interactions entre l'environnement et le génome

d'individus physiologiquement vulnérables. Parmi lesquelles nous retrouvons des perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A (BPA). Il est suspecté depuis longtemps que le BPA est lié d'une façon ou d'une autre à l'autisme chez l'enfant (**Sarrouilhe et Dejean, 2017**).

Guignard et al ont démontré en que le BPA peut affecter la fonction et l'équilibre de la thyroïde maternelle pendant la grossesse de brebis Lacaune. Cet effet a été exprimé à des niveaux d'exposition interne tels qu'évalués par 606 aglycone BPA similaires à celles décrites chez l'homme pour la concentration sanguine en BPA inférieures à la 1 ng/ml. Bien que dans le cadre de cette étude, les modifications maternelles n'ont pas pu être liées à des altérations de certains schémas de concentration sérique de TH fœtal, il reste possible que l'action et les concentrations de TH dans les tissus cibles, particulièrement dans le cerveau, pourraient avoir été affectées. Fait intéressant, les données suggèrent que l'exposition au BPA pourrait en quelque sorte modifier l'équilibre de désiodation, mettant ainsi en évidence un effet possible du BPA sur la fonction endocrinienne thyroïdienne du placenta (**Guignard et al., 2017**).

Chez les rongeurs et les ovins, l'exposition périnatal au BPA (périnatal au BPA) est associée à une perturbation de la thyroïde maternelle et/ou fœtale et à des altérations du développement du système nerveux central tel que démontré par les modulations métaboliques dans l'encéphale des souris, émis l'hypothèse que l'exposition gestationnelle à une faible dose de BPA affecte la fonction thyroïdienne materno-fœtale et le développement du cerveau fœtal de manière spécifique à la région. Des brebis gestantes, un modèle pertinent pour le développement de la thyroïde et du cerveau humain, ont été exposés au BPA (5 µg/kg pc/j, sc) (**Guignard et al., 2022**).

Le statut thyroïdien des brebis pendant la gestation et des fœtus à terme à la mise bas a été surveillé. Le développement du cerveau fœtal a été évalué par des empreintes métaboliques à la naissance, suivis de l'analyse basée sur le réseau métabolique. Le traitement au BPA a été associé à une diminution significative en fonction du temps de concentrations sériques maternelles de T4. Pour huit régions du cerveau fœtal, des modèles statistiques ont permis de discriminer les agneaux traités au BPA des agneaux témoins (**Guignard et al., 2022**).

L'analyse informatique du réseau métabolique a révélé que l'exposition prénatale au BPA modulé plusieurs voies métaboliques, en particulier les acides aminés excitateurs et

inhibiteurs, cholinergiques, énergétiques et les voies d'homéostasie des lipides. Ces voies pourraient contribuer aux troubles neurocomportementaux et cognitifs liés au BPA subtile de la fonction thyroïdienne maternelle (**Guignard et al., 2022**).

De nombreux effets d'une exposition précoce au BPA sur le développement cérébral et/ou neurocognitif-comportemental ont été signalés chez les rongeurs (**Guignard et al., 2022**).

Une étude pionnière dans ce domaine a démontré que l'exposition périnatale à une faible dose de BPA a produit des différences dans les empreintes métaboliques au niveau d'extraits de cerveau entier de souris de première génération (F1) âgées de 3 semaines. Les métabolites discriminant les animaux exposés périnatalement au BPA des animaux témoins étaient en grande partie liés aux acides aminés clés de la fonction excitatrice/inhibitrice des voies pivots du développement neuronal et de la plasticité. L'exposition au BPA conduisait à des voies neuronales perturbées par la modulation de l'activité des transaminases dans le cerveau des rongeurs, les résultats obtenus dans différents modèles animaux, indiquent que le BPA affecte la fonction thyroïdienne, en particulier lorsque l'exposition se produit pendant la période de développement (**Guignard et al., 2022**).

L'hypothyroïdie maternelle a été associée à des effets indésirables sur la substance grise du système nerveux central et le développement neurocognitif de la progéniture ainsi que des risques obstétricaux accrus (**Huget-Penner et Feig, 2020**).

Huget-Penner et Feig ont analysé en 2020 dans une étude de cohorte prospective basée sur la population a examiné à la fois les taux faibles et élevés de FT4 chez la mère et les effets sur le QI et la morphologie cérébrale chez les enfants. Cette étude a montré que les niveaux maternels de FT4 ont entraîné une association en forme de U inversé avec le QI chez les enfants (âge médian de 6 ans) ainsi que le volume de matière grise et de cortex à l'IRM. Il y avait une diminution statistiquement significative du QI de 1,4 à 3,7 points supérieure au 88 centile (**Huget-Penner et Feig, 2020**).

Sarrouilhe et Dejean (2017) ont démontré dans une étude portant sur 46 enfants autistes, comparés à 52 enfants d'un groupe témoin, publiée début 2015 par des chercheurs de Stratford et de Newark, pour la première fois que le BPA n'est pas parfaitement métabolisé de manière optimale lors de leurs premières d'entre eux. Les enfants atteints de TSA présentent une élévation du BPA urinaire total excrété comparé aux enfants témoins. Les études métabolique

permettent de faire une corrélation chez les enfants TSA entre le BPA urinaire total et le métabolisme des acides aminés essentiels, fait intéressant, les acides aminés essentiels sont des précurseurs de neurotransmetteurs, comme le tryptophane qui est le précurseur de la sérotonine (**Sarrouilhe et Dejean. 2017**).

D'autre part, l'exposition prénatale de souris au BPA augmente l'imminoréactivité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal. Enfin, une étude expérimentale sur des rats adultes a montré une relation entre l'exposition au BPA et l'élévation des taux de cortisol. Connaissant l'impact du cortisol sur le système sérotoninergique une nouvelle piste est en cours d'exploration notamment pour la recherche de biomarqueurs évaluent le risque de survenue d'autisme (**Sarrouilhe et Dejean. 2017**).

*Conclusion et
perspectives*

Ce travail consiste à étudier l'impacte d'une exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le SNC de la progéniture.

Notre recherche à montrer que les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui peuvent interférer avec le système hormonal de l'organisme *via* différents mécanismes tels que d'empêcher l'action de l'iode et la production des hormones qui assurent le bon développement du cerveau du fœtus.

La période de la grossesse est très cruciale pour la femme, l'exposition à certains polluants durant la grossesse, notamment les perturbateurs endocriniens, altère les fonctions thyroïdiennes essentielles au bon fonctionnement de l'organisme et au développement du fœtus.

Des perturbations du fonctionnement de la glande thyroïde de la mère au cours des premiers mois de grossesse ont été associées à une baisse importante de QI, à une modification de la structure du cerveau de l'enfant, à l'autisme, au trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), à la schizophrénie et à la maladie d'Alzheimer.

Il serait intéressant d'effectuer une étude enquête dans la région de Jijel pour estimer le taux d'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la population des femmes enceinte, dans la quelle il est possible de s'intéresser aux paramètres suivant :

- Cosmétiques et produits de soins personnels qui provoquent des troubles endocriniens (teintures capillaires, vernis à ongles, crème hydratante...) et leurs composition (% PE)
- L'exposition professionnelle ou non à certains perturbateurs endocriniens (phtalates et bisphénols A).
- L'alimentation (produits bio ou non)

*Références
bibliographiques*

- Am Fam Physician. (2016). Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment; 93(5):363-370**
- Adeogun, A O., Ibo OR., Imiuwa, M E., Omogbemi, E D., Chukwuka, A.V., Omiwole, R. A.,& Arukwe, A. (2018). Endocrine disruptor responses in African sharp-tooth catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to di-(2-ethylhexyl)-phthalate. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 213, 7-18**
- Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E.,& De León, E .L. (2018). Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology**
- Assia, T., Soumaya, B., Chérif, A.,& Salah, B .M. (2020). Study of the subacute toxicity of a fungicide on rabbits (Batna region). Journal of Advanced Pharmacy Education & Research| Apr-Jun, 10(2), 105**
- Baboudjian, M., Pinol, J., Ly, C., Boissier, R.,& Lechevallier., É. (2019). Les perturbateurs endocriniens en urologie: quelles informations communiquer à nos patients?. *Progrès en Urologie-FMC*, 29(2), F33-F39**
- Ballot, B., Bocchetta, M., Todd, E., Dalca, A.V., Rohrer, J.D.,& Iglesias, J.E. (2020). Automated segmentation of the hypothalamus and associated subunits in brain MRI. *NeuroImage*. 223:1053-8119**
- Barakat, R., Lin, P. C., Park, C. J., Best-Popescu, C., Bakry, H. H., Abosalem, M. E., & Ko, C. (2018). Prenatal exposure to DEHP induces neuronal degeneration and neurobehavioral abnormalities in adult male mice. *Toxicological Sciences*, 164(2), 439-452**
- Bellefqih, S., Mezouri, I., Khalil, J., Bazine, A., Diakite, A., El Kacimi, H.,& Benjaafar, N. (2014). Lymphome primitif du système nerveux central: quel rôle pour la radiothérapie?. *Cancer/Radiothérapie*, 18(7), 685-692.**
- Bessaguet, F., Suteau, V.,& Desmoulière, A. (2023) .L'axe hypothalamus-adénohypophysaire .*Actualité pharmaceutique*.,62 :57-61**
- Bezard, E.,& Dehay, B. (2022). Maladie de Parkinson-Le rôle de la synucléine. *médecine/sciences*, 38(1), 45-51**
- Blanc-Lapierre, A., Bouvier, G., Garrigou, A., Canal-Raffin, M., Raheison, C., Brochard, P.,& Baldi, I. (2012). Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux**

central: état des connaissances épidémiologiques. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 60(5), 389-400

-Brucker-Davis, F., & Hiéronimus, S. (2018). Carence iodée, perturbateurs thyroïdiens et grossesse: conséquences sur le neurodéveloppement. *Médecine de la Reproduction*, 20(3), 224-228.

-Calvino, B. (2003). *Introduction à la physiologie: cybernétique et régulations*. Editions Belin.

-Camard., J.F, Colombier., C., & Grémy I. (2019). *Perturbateurs endocriniens. Focus santé en île de France*. P2

-Carvalho, Dp., & Dupuy, C. (2017) *Thyroid hormone biosynthesis and release*. *Mol Cell Endocrinol*, 458 :6-15.

-CHEFIRAT, Bilel, REZK-KALLAH, Haciba, BETTAYEB, Hakima, *et al.* (2022) *.Exposure to organophosphate pesticides and thyroid function: A systematic review. ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES. 04 (02)*

- Chen, X., Xu, S., Tan, T., Lee, S .T., Cheng, S .H., Lee, F. W. F., & Ho, K.C. (2014). Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. *International journal of environmental research and public health*, 11(3), 3156-3168

-Chiovato, L ., Magri, F., & Carle, A. (2019). *Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going*. *Adv Ther* 36:S47–S58

-Combarous, Y ., & Nguyen, T.M. D. (2019). *Comparative overview of the mechanisms of action of hormones and endocrine disruptor compounds*. *Toxics*, 7(1), 5.

- *Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons* Rodrigo Arrangoiz*, Fernando Cordera, David Caba, Manuel Muñoz, Eduardo Moreno, Enrique Luquede León

-Coon, D., Mitterer, J. O., & Martini, T.S. (2016). *Psychology: Modules for Active Learning*.

- Cornet, P., Lazimi, G., Rondet, C., Lochard, M., Magnier, A.M., Ibanez, G. (2013). Impact of endocrine disrupting chemicals on birth outcomes. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 41(10), 601-610
- Darbre, P. D. (2019). The history of endocrine-disrupting chemicals. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 7, 26-33.
- Deramoudt, L. (2022). B cells and humoral immunity in demyelinating diseases of the central nervous system (Doctoral dissertation, Université de Lille).
- Erbs, V.,& Joubert, O. (2017). Les perturbateurs endocriniens et la glande thyroïde. *Environnement, Risques & Santé*, 16(6), 583-590.
- Etiemble, J.,& Cordier, S. (2022). Pesticides et neurodéveloppement de l'enfant. *Environnement, Risques & Santé*, 21(1), 51-65.
- Etiemble, J.,& Cordier, S. (2022). Polluants dans les matériaux de la vie quotidienne et neurodéveloppement de l'enfant. *Environnement, Risques & Santé*, 21(1), 35-50
- Eyenga, V .C., Eloundou Ngah, J., Atangana, R., Etom, E., Ngowe, N., & Bassong, Y. (2008). Les tumeurs du système nerveux central au Cameroun: histopathologie, démographie. *Cahier santé*, 18(1), 39-42.
- Feldt-Rasmussen, U., Effraimidis, G a.,& Klose, M .(2021) . The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions.*Endocrinologie moléculaire et cellular.*, 525:0303-7207
- Feldt-Rasmussen, U.2020. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer.*Current opinion in endocrinology,Diabetes and obesity*;27.347-371
- Fini, J B ., & Demeneix B. (2019). Les perturbateurs thyroïdiens et leurs conséquences sur le développement cérébral. *Biologie Aujourd'hui*, 213(1-2), 17-26
- Fini, J B.,& Mhaouty-Kodja, S. (2021). Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement?. *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 71(7), 735-739

- Fu, Y., Dong, J., You, M., Cong, Z., Wei, L., Fu, H., & Chen, J. (2019). Maternal di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure inhibits cerebellar granule precursor cell proliferation via down-regulating the Shh signaling pathway in male offspring. *Chemosphere*, 215, 313-322
- for surgeons. *International Journal Of Otolaryngology And Head & Neck Surgery*, 7(4), 160-188.
- Grotowski, S.R. (1995). *Biologie humaine: cytogénétique, régulation, reproduction: cours 101-921-78*. Anjou, Québec: Centre éducatif et culturel.
- Guignard, D., Gayrard, V., Lacroix, M. Z., Puel, S., Picard-Hagen, N., & Viguié C. (2017). Evidence for bisphenol A-induced disruption of maternal thyroid homeostasis in the pregnant ewe at low level representative of human exposure. *Chemosphere*, 182, 458-467.
- Guignard, D., Canlet, C., Tremblay-Franco, M., Chaillou, E., Gautier, R., Gayrard, V., & Cabaton, N.J. (2022). Gestational exposure to bisphenol A induces region-specific changes in brain metabolomic fingerprints in sheep. *Environment International*, 165, 107336.
- Habrand, J L., & Drouet, F. (2010). Tolérance à l'irradiation des tissus sains: moelle épinière. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4-5), 269-276.
- 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.
- Huget-Penner, S., & Feig, D.S. (2020). Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes. *Prenatal diagnosis*, 40(9), 1077-1084.
- Jaber, M. (2017). Le cervelet comme acteur majeur dans les troubles moteurs des syndromes autistiques. *L'Encéphale*, 43(2), 170-175
- Jeanne, E., & Cordier, S. (2022). Multi-polluants chimiques et neurodéveloppement de l'enfant. *Environnement, Risques Sante*, 21(1), 67-79.
- Joffre, C., Diné, A.L., & Layé, S. (2018). Neuro-inflammation dans les maladies neurologiques. Rôle des probiotiques. *Phytothérapie*, 16(6), 326-335.

- Kaya, S.L., Cetinkaya, A., Bakirhan, N.K., et Ozkan, S.A. (2020). Tendances des capteurs électrochimiques sensibles pour les composés perturbateurs endocriniens. *Tendances en chimie analytique environnementale*, 28, e00106
- Kim, S., Lee, J., Park, J., Kim, H.J, Cho, G., Kim, G.H., &Choi, K. (2015). Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: Estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. *Science of The Total Environment*, 508, 13-19
- Leux, C.,& Guenel, P. (2010). Risk factors of thyroid tumors. role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*, 58(5), 359-367
- Liu, Y.C., Yeh, C.T.,& Lin, K.H. (2019). Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 4986.
- Mancino, G., Miro, C., Di Cicco, E.,& Dentice, M. (2021). Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 44 :1571-1579
- Marieb, E. N. (2008). *Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie*. Pearson Education France
- Martin C, Riou B et Vallet B., 2017. *Physiologie humaine appliquée*, 2ème édition. Éditions Arnette. NP: 899.
- Medani, T. (2016). Contribution à l'amélioration du modèle de source dans la méthode des éléments finis pour la résolution du problème direct en électroencéphalographie (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
- Michalowicz, J. (2014). Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(2), 738-758.
- Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Muges, G. (2016). Chemistry and biology in the biosynthesis and action of thyroid hormones. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(27), 7606-7630.
- Monneret, C.,& Jacquesy, R.A. (2017). Les perturbateurs endocriniens: ce que l'on sait. *l'actualité chimique*, (421).

- Moog, N.K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P D., Kathmann, N.,& Buss, C. (2015). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*, 342, 68-100
- Nicolopoulou-Stamati, P., Hens, L., & Sasco, A.J. (2015). Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk?. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16, 373-383.
- Pauluis, J. (2019). Les perturbateurs endocriniens. *Revue médicale de Bruxelles*, 40(4).
- Piel, C., Pouchieu, C., Migault, L., Béziat, B., Boulanger, M., Bureau, M.,& Baldi, I. (2019). Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *International journal of epidemiology*, 48(2), 512-526.
- Piel, C. (2018). Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides (Doctoral dissertation, Bordeaux).
- Poirier, J. (2020). Le système nerveux central et périphérique: formation, fonction et rôle. Cité le, 16
- Ramírez, V., Gálvez-Ontiveros, Y., González-Domenech, P. J., Baca, M. Á., Rodrigo, L., & Rivas A. (2022). Role of endocrine disrupting chemicals in children's neurodevelopment. *Environmental Research*, 203, 111890
- Rouillon, S., Dupuis, A., Albouy-Llaty, M., Lelong, J., Binson, G., Migeot, V., & Venisse, N. (2018). Exposition aux parabènes pendant la grossesse: dosage dans les urines de femmes enceintes de la cohorte française EDDS. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30(2), S42.
- Ryndak- Swiercz, A. Ontogenèse, anatomie histologie et physiologie de la thyroïde. Les maladies de la thyroïde.ElsevierMsson SAS ; 2022 :p.4-14
- Salazar, P., Villaseca, P., Cisternas, P., Inestrosa, N. C. (2021). Neurodevelopmental impact of the offspring by thyroid hormone system-disrupting environmental chemicals during pregnancy. *Environmental Research*, 200, 111345.

References bibliographique

- Sarrouilhe, D., Dejean, C. (2017). Les relations entre le bisphénol A et les troubles du spectre autistique se précisent: la sérotonine est-elle le lien manquant?. *L'Encéphale*, 43(4), 402-404.
- Sekkal, F. Endocrinologie –Diabétologie et maladie métabolique : contrôle du system endocrinien. 7^{ème} éd. Office des publications universitaires ; 2017.
- Sherwood, D.L. (2015). Physiologie humaine .chapitre18 système reproducteur de Boeck. 3eme édition .553 P.
- Thany, S.H., Reynier., P.,& Lenaers., G. (2013). Neurotoxicité des pesticides-Quel impact sur les maladies neurodégénératives?. *médecine/sciences*, 29(3), 273-278
- Tison, F. (2022). Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique. Elsevier Health Sciences.
- Traoré, M., & Guinto, C. O. (2013). Profil Epidémio-Clinique des Tumeurs Cérébrales dans le Service de Neurologie du CHU Point «G».
- VIGAN, M.(2017). Les perturbateurs endocriniens et leur implication en cosmétologie. *Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* (266), 2
- Wang , Y ., Xu, P., Chang, J., Li, W, Yang, L., Tian, H. (2020). Unraveling the toxic effects of neonicotinoid insecticides on the thyroid endocrine system of lizards. *Environmental Pollution*, 258, 113731
- Wémeau, J-L., Espiard, S., Vlaeminck-Guillem, V.,& Jaffiol, C. (2019). Different grades of sensitivity to thyroid hormones. *Bulletin De L'Académie National De Médecine*, 204:186-197
- Yang, O., Kim, H L., Weon, J I., & Seo Y R. (2015). Endocrine-disrupting chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis. *Journal of cancer prevention*, 20(1), 12
- Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 21, 127-147

References bibliographique

-Zayed, J., Panisset, M., Mergler, D., Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., & Quénel P. (2003). Système nerveux. Environnement et santé publique-Fondements et pratiques, 699-712.

-Zhang, J., Liu, H., Li, J., Lou, L., Zhang, S., Feng, D., & Feng, X. (2020). Exposure to deltamethrin in adolescent mice induced thyroid dysfunction and behavioral disorders. *Chemosphere*, 241, 125118

Impacte des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et le développement du SNC pendant la période de gestation

RÉSUMÉ

Les hormones thyroïdiennes sont très importantes pour le développement du système nerveux du fœtus pendant le premier trimestre de la grossesse, car elles stimulent la production de myéline, de neurotransmetteurs et d'axones. Depuis plusieurs années, il a été démontré que des agents exogènes environnementaux appelés perturbateurs endocriniens (PEs), sont capables d'interférer avec les fonctions essentielles de reproduction et de développement chez de nombreux organismes vivants. Parmi les PEs, on retrouve les hormones naturelles et synthétiques, et les substances anthropiques telles que les pesticides et le bisphénol. Ils ont pour principale caractéristique un effet agoniste avec les œstrogènes naturelles mais peuvent également avoir un effet antagoniste et sont capables d'altérer l'activité hormonale, l'impact de ces PEs dépend de leur nombre ainsi que de la période et de la durée de l'exposition. Dans cette étude nous nous sommes intéressées à l'impact des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde et développement de system nerveux central. La recherche bibliographique que nous avons effectuée a montré que l'exposition périnatale aux PE tels que le BPA est associée à des troubles thyroïdiens maternels et/ou fœtaux et à des modifications de développement du système nerveux central. Toutes les études indiquent que l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse augmente le risque de troubles du développement périnatal, avec un potentiel de retards de développement, de troubles cognitifs, de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et de troubles du spectre autistique(TSA).

Mots clés : perturbateurs endocriniens, hormones thyroïdiennes, BPA

ABSTRAT

Thyroid hormones are very important for the development of the fetal nervous system during the first trimester of pregnancy because they stimulate the production of myelin, neurotransmitters and axons. For several years, it has been shown that environmental exogenous agents called endocrine disruptors (ED) are capable of interfering with essential reproductive and developmental functions in many living organisms. Among ED we have synthetic hormones, and anthropogenic substances such as pesticides and bisphenol A. Their main characteristic is an agonist effect with natural estrogens but can also have an antagonistic effect and is able to alter hormonal activity; the impact of this ED depends on their amount as well as the period and duration of exposure. In this study we looked at the impact of endocrine disruptors on the thyroid and central nervous system development. The literature research we conducted showed that perinatal exposure to ED such as BPA is associated with maternal and/or fetal thyroid disorders and changes in central nervous system development. All studies indicate that exposure to endocrine disruptors during pregnancy increases the risk of perinatal developmental disorders, with potential for developmental delays, cognitive impairment; attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASD).

Key words: endocrine disruptors, Thyroid hormones, BPA

الملخص

تعتبر هرمونات الغدة الدرقية مهمة جدا لتطور الجهاز العصبي للجنين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، حيث أنها تحفز إنتاج الميلانين، والناقلات والمحاور العصبية. لعدة سنوات تم إثبات أن العوامل البيئية الخارجية التي تسمى مسببات اختلال الغدد الصماء قادرة على التدخل في الوظائف الأساسية للتكاثر والتطور عند العديد من الكائنات الحية. من بين مسببات اختلال الغدد الصماء نجد الهرمونات الطبيعية والاصطناعية و الموارد البشرية مثل المبيدات و البسفينول ا. السمية الرئيسية للمواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء هي تأثيرها على الجرعة وكذلك على فترة ومدة التعرض. في هذه الدراسة كنا مهتمين بتأثير المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء على النشاط الهرموني، ويعتمد تأثيرها على الجرعة وكذلك على فترة ومدة التعرض. في هذه الدراسة كنا مهتمين بتأثير المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء على الغدة الدرقية وتطور الجهاز العصبي خلال فترة الحمل، أظهر البحث الذي أجريناه أن التعرض في الفترة المحيطة بالولادة للمواد المسببة لاختلال الغدد الصماء مثل البسفينول يرتبط باضطرابات الغدة الدرقية للام و الجنين و بالتغيرات في تطور الجهاز العصبي المركزي. تشير الدراسات إلى أن التعرض للمواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء أثناء الحمل يزيد من مخاطر اضطرابات النمو في الفترة المحيطة بالولادة، مع احتمال حدوث تأخيرات في النمو وضعف إدراكي، اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط واضطرابات طيف التوحد

الكلمات المفتاحية: هرمونات الغدة الدرقية، مسببات اختلال الغدد الصماء، البسفينول