

2022-2023

Thèse

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en
Pharmacie**

**THYROÏDE ET
NEURODEVELOPPEMENT
GESTATIONNEL: QUAND LES
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
S'EN MÊLENT**

Portal Enzo |

Né le 01 Octobre 1999 à Toulouse (31)

Sous la direction de Mme. Savary Camille |

Membres du jury

Anne Landreau | Présidente

Camille Savary | Directrice

Brigitte Pech | Membre

Jacques-Antoine Duval | Membre

Soutenue publiquement le :
4 octobre 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

2022-2023

Thèse

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en
Pharmacie**

**THYROÏDE ET
NEURODEVELOPPEMENT
GESTATIONNEL: QUAND LES
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
S'EN MÊLENT**

Portal Enzo |

Né le 01 Octobre 1999 à Toulouse (31)

Sous la direction de Mme. Savary Camille |

Membres du jury

Anne Landreau | Présidente

Camille Savary | Directrice

Brigitte Pech | Membre

Jacques-Antoine Duval | Membre

Soutenue publiquement le :
4 octobre 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné PORTAL Enzo
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.
signé par l'étudiant le **24 / 08 / 2023**

DÉCLARATION D'ENGAGEMENT DE L'AUTEUR

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses
qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs,
et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine

GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine

UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine

PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
---------------------	-------------	-----------

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST

CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

REMERCIEMENTS

A **Camille Savary**, je vous remercie d'avoir dirigé ma thèse. Merci pour votre accompagnement et vos conseils tout au long de ma rédaction ainsi que pour vos enseignements de toxicologie qui apportent une touche verte à notre profession.

A **Anne Landreau**, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci de transmettre chaque année votre passion et votre savoir en botanique et mycologie, des enseignements précieux et propres au pharmacien.

A **Brigitte Pech**, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon cursus et pour votre dévouement quant à la filière officine, merci de valoriser chaque jour notre profession qui le mérite.

A **Jacques-Antoine** et **Julia Duval**, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury. Merci de m'avoir transmis l'envie de faire pharmacie, de m'avoir fait confiance depuis la 3^{ème} année et pour tous les bons moments passés au travail. Vous avez contribué au jeune pharmacien que je suis devenu et d'une certaine façon, vous y contribuerez pour toujours.

A **Maëlys**, merci d'être la personne que tu es. Merci d'être à mes côtés, de me combler de bonheur et d'amour tous les jours. Merci pour tes précieux conseils et ta relecture de ce travail. En attendant notre nouvelle vie à deux incessamment sous peu, crois en toi parce que tu as toutes les qualités pour réussir tout ce que tu entreprendras. Te quiero.

A mes **parents**, merci pour votre amour, votre soutien et votre confiance en moi. Merci pour l'exigence et les valeurs que vous m'avez inculquées, merci pour tous les moments privilégiés passés en famille et pour la vie que vous nous donnez.

A **mon frère** et à **ma sœur**, la vie sans vous serait fade. A tous nos souvenirs de vacances, à notre complicité et à la solidarité qui règnent entre nous. Je vous transmets le flambeau et la réussite qui va avec. Sans oublier **Ina** alias "fouifoui", "kiki", "nina" : la quatrième de la famille.

A mes **grands-parents**, merci pour tous les souvenirs qui resteront gravés en moi. Merci pour les vacances en camping-car à la mer, les parties de pêche dans les Hautes-Pyrénées, la cueillette des champignons, les parties de tennis, etc. Des moments rares mais intenses comme on dit "loin des yeux, près du cœur". Pensée pour Papy Jacques.

REMERCIEMENTS

A **l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie Duval**, merci pour votre amabilité, vos conseils et pour la bonne ambiance qui règne. Vous m'avez vu grandir et avez contribué à mon développement. Merci **Hülya** pour ton aide précieuse toutes ces années, pour ton attachement et ton dévouement à ce métier qui sont sources d'inspiration et à notre bonne entente. Quand je suis arrivé, après le travail tu te replongeais dans l'écriture de ta thèse, aujourd'hui c'est mon tour.

Aux **équipes de la Pharmacie Israël** et de la **Pharmacie Les Hauts de Saint-Aubin**, merci de m'avoir accueilli et accompagné durant mon cursus pour mes stages de deuxième, quatrième et sixième année.

A **Aline**, merci d'être la personne que vous êtes. Une troisième mamie qui fait partie de la famille.

A **Dorian, Clément, Piou** merci pour ces années lycées mémorables. Les parties de baby-foot, les voyages scolaires, les devoirs surveillés de 4H. Que de bons souvenirs.

Aux **copains/ copines** de fac, merci pour ces six belles années, pour les soirées par-ci par-là, pour les révisions de dernière minute et sans oublier nos chers TP. Tous dans le même bateau jusqu'à l'aboutissement.

A l'ensemble des **enseignants** de la Faculté de Pharmacie, merci pour votre accompagnement durant ces six années. Merci de défendre et de valoriser chèrement notre profession.

A l'ensemble de la rédaction du site **LesViolets.com**, de me permettre tous les jours d'être au plus proche des exclusivités concernant le TFC. Le sacre en Coupe de France, 66 ans après, merci de m'avoir permis d'être présent ce 29 avril 2023.

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

Liste des abréviations

INTRODUCTION

1. La thyroïde, une glande endocrine

1.1. Glande endocrine

1.1.1. Glande endocrine versus glande exocrine

1.1.2. Qu'est-ce qu'une hormone ?

a) Définition

b) Les classes d'hormones

c) Régulation de l'activité hormonale

1.2. Axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïde

1.2.1. Hypothalamus

a) Anatomie

b) Embryologie

1.2.2. Hypophyse

a) Anatomie

b) Embryologie

1.2.3. La cascade hypothalamo-hypophysaire

a) L'hypothalamus, rampe de lancement

b) L'hypophyse, exécutrice des signaux transmis par l'hypothalamus

1.2.4. Thyroïde

a) Anatomie

b) Embryologie

c) Synthèse des hormones thyroïdiennes

1.3. Effets physiologiques

1.3.1. Chez l'adulte

1.3.2. Chez le fœtus

a) Croissance fœtale

b) Maturation fœtale

1.4. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

1.4.1. Le récepteur thyroïdien

1.4.2. Une interaction complexe mais nécessaire

2. Lien entre la thyroïde et le développement cérébral du fœtus lors de la grossesse

2.1. Changements physiologiques de la thyroïde lors de la grossesse

2.1.1. Evolution du taux d'hormones thyroïdiennes fœtales durant la grossesse

2.1.2. Mécanismes impliqués

a) L'hyperœstrogénie

b) La diminution de la disponibilité en iode

c) L'hCG placentaire

d) La désiodase placentaire de type 3

2.1.3. Un volume thyroïdien modifié

2.1.4. Des modifications hormonales et protéiques

2.2. Rôles spécifiques des hormones thyroïdiennes durant la grossesse

2.2.1. Placenta et hormones thyroïdiennes : une interrelation

- a) Le placenta : kesako ?
- b) Développement du placenta : l'influence des hormones thyroïdiennes

2.2.2. Une influence sur le développement cérébral du fœtus

- a) Carence en hormones thyroïdiennes et développement du cerveau
- b) Les répercussions sur les fonctions motrices et cognitives

2.3. Dysthyroïdies retrouvées au cours de la grossesse

2.3.1. Carence en iode

- a) Conséquences sur la mère
- b) Conséquences sur le fœtus
- c) Conséquences sur l'enfant

2.3.2. Hypothyroïdie

- a) Généralités
- b) Diagnostic
- c) Etiologies
- d) Complications
- e) Traitement
- f) L'exemple de la maladie d'Hashimoto

2.3.3. Hyperthyroïdie

- a) Généralités
- b) Diagnostic
- c) Etiologie
- d) Complications
- e) Traitements
- f) L'exemple de la maladie de Basedow

2.3.4. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

2.3.5. Thyroïdite auto-immune du post-partum

2.3.6. Nodules et cancers thyroïdiens

3. Les perturbateurs endocriniens agissent sur la thyroïde et sur le développement du nouveau-né

3.1. Généralités

3.1.1. Définition

3.1.2. Classification

3.1.3. Effets toxiques pour l'Homme

- a) Le système endocrinien comme cible
- b) Populations vulnérables
- c) Voies d'exposition

3.1.4. Particularités

- a) Effet dose-réponse
- b) Mode d'action
- c) Enjeux

3.1.5. Réglementation

- a) Règlement européen REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*)
- b) Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

- c) Règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides
- d) Qu'en est-il de la France ?
- e) Des listes pour les identifier et les recenser

3.2. Les perturbateurs endocriniens de la thyroïde

3.2.1. Perchlorates

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) Données actuelles / Réglementation
- d) Recommandations

3.2.2. Polychlorobiphényles (PCB) et dioxines

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) L'étude Esteban
- d) Réglementation / Recommandations

3.2.3. Polybromodiphényléthers (PBDE)

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) L'étude Esteban
- d) Réglementation

3.2.4. Perfluoroalkyles

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) L'étude Esteban
- d) Réglementation

3.2.5. Phtalates

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) L'étude Esteban
- d) Médicaments et phtalates
- e) Réglementation

3.2.6. Bisphénol A

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) L'étude Esteban
- d) Réglementation
- e) Quid des autres bisphénols pour substituer le BPA ?

3.2.7. Pesticides

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) Le recours aux pesticides en Europe
- d) L'étude Esteban
- e) Réglementation

3.2.8. Triclosan

- a) Caractéristiques
- b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement
- c) Données actuelles
- d) Réglementation

4. Conseil et prévention par le pharmacien d'officine

4.1. La prévention dans nos maisons : les bons gestes à adopter

- 4.1.1. Dans la cuisine
- 4.1.2. Dans la salle de bain
- 4.1.3. Dans les produits d'entretien de la maison et l'aménagement
- 4.1.4. Dans l'environnement des enfants

4.2. Le bon usage du médicament durant la grossesse

- a) Médicaments à usage limité : l'exemple du Paracétamol
- b) Le danger des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- c) Médicaments à éviter
- d) Les conseils vis-à-vis des traitements utilisés dans les dysthyroïdies

4.3. Iode : nutrition et alimentation

4.4. Repérer et dépister

4.5. Les outils à disposition du pharmacien d'officine

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES MATIERES

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique des stéroïdes et du cholestérol (Susanne Hiller-Sturmhöfel et co., 1998)	3
Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes de régulation au niveau thyroïdien par l'axe hypothalamo-hypophysaire. TRH : thyroïdolibérine ; TSH : thyroïdestimuline (CH-Carcassonne, 2015-2016)	6
Figure 3 : Vue sagittale schématique des noyaux de l'hypothalamus (Linda Johnston Rohrbasser et co., 2016)	7
Figure 4 : Localisation de l'hypophyse (Société Française d'Endocrinologie, 2022)	8
Figure 5 : Coupes sagittales passant par la région céphalique d'un embryon de 6 semaines (A) et passant par l'hypophyse en développement à la 11ème (B) et 16ème semaine (C) (J. Langman, 1965)	9
Figure 6 : Aperçu simplifié de la régulation hypothalamo-hypophysaire avec l'exemple d'hormones de libération (<i>Medicine Key</i> : Maladies endocriniennes, 2017)	10
Figure 7 : Localisation de la thyroïde sur une face antérieure (Simon Idelman et Jean Verdeti, 2008)	12
Figure 8 : Embryologie thyroïdienne au cours de la troisième semaine de gestation (Bruno Policeni et co., 2012)	13
Figure 9 : Descente du tissu thyroïdien primitif le long du canal thyroïdoglosse (Bruno Policeni et co., 2012)	14
Figure 10 : Histologie de la glande thyroïde (CHU-Bordeaux, 2014-2015)	16
Figure 11 : Réactions impliquées dans la synthèse des HT (<i>Basic Medical Key</i> , 2016)	17
Figure 12 : Schéma récapitulatif de la synthèse des HT (<i>Basic Medical Key</i> , 2016)	19
Figure 13 : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale responsable de la phosphorylation oxydative (A. Pennisi et co., 2022)	23
Figure 14 : Taille des cardiomyocytes en fonction de l'état thyroïdien (Natasha Chattergoon et co., 2012)	28
Figure 15 : Niveau d'expression du PNA et des pompes SERCA2 au niveau cardiaque en fonction de la thyroïde (Natasha Chattergoon et co., 2012)	29
Figure 16 : Expression de G6P et PEPCCK au niveau hépatique en fonction de l'état de la thyroïde : intact (blanc) ou thyroïdectomisé (noir) (Alison J. Forhead et co., 2003) ...	30

Figure 17 : Thermorégulation du nouveau-né en cas d'hypo ou d'hyperthermie (P. Tourneux et co., 2009)	31
Figure 18 : Schéma de l'activation transcriptionnelle induite par les récepteurs thyroïdiens (Barbara Demeneix et co., 2005).....	34
Figure 19 : Métabolisme de la thyroïde lors de la gestation (J-L Wémeau et co., 2005)	35
Figure 20 : Concentration d'HT circulantes au cours de la grossesse et répartition de la production maternelle/ fœtale (Shiao Y Chan et co., 2009).....	36
Figure 21 : Biogénèse des HT avec mise en évidence du symport NIS (DEHAL-1 : déshalogénase 1 ; DIT : 3,5-di-iodotyrosine ; DUOX2 : double oxydase 2 ; ITD : défaut de transport I^- ; MIT : 3-mono-iodotyrosine ; NIS : Na^+/I^- symporteur ; TG : thyroglobuline ; TH : hormone thyroïdienne ; TMS : segment transmembranaire ; TPO : peroxydase thyroïdienne ; TSH : hormone stimulant la thyroïde ; TSHR : récepteur TSH ; vSGLT : <i>Vibrio parahaemolyticus</i> Na^+ /transporteur de galactose) (Silvia Ravera et co., 2017)	37
Figure 22 : Variation du taux de TSH et d'hCG au cours de la grossesse (J-L Wémeau et co., 2005)	38
Figure 23 : Passage transplacentaire des hormones, anticorps et médicaments (T4 : thyroxine ; T3 : tri-iodo-3,5,3' thyronine ; FT4 : thyroxine libre ; FT3 : tri-iodo-3,5,3' thyronine libre ; Ac : anticorps ; TSH : hormone stimulant la thyroïde ; TPO : thyroperoxydase ; RTSH : récepteur de la TSH ; ATS : antithyroïdiens de synthèse) (J-L Wémeau et co., 2005)	41
Figure 24 : Formation des villosités primaires, secondaires et tertiaires	42
Figure 25 : Circulation intervillieuse au premier trimestre avec obstruction d'une artère spiralée par le cytotrophoblaste (Jean-Claude Challier et Serge Uzan, 2003)	43
Figure 26 : Besoins en iode selon la tranche d'âge (P. Caron, 2007).....	48
Figure 27 : Evolution de la fonction thyroïdienne au cours de la thyroïdite auto-immune du post-partum (Luc Portmann, 2005)	60
Figure 28 : Représentation d'un nodule sur la glande thyroïde (HAS, 2021)	60
Figure 29 : Evaluation clinique des nodules thyroïdiens (Société Française d'Endocrinologie, 2011)	61

Figure 30 : Le système endocrinien, cible des PE (Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au Travail, 2022).....	66
Figure 31 : Périodes de vulnérabilité aux PE (Institut National de Recherche et de Sécurité,2021).....	67
Figure 32 : Impact de la concentration en thyroxine libre sur le volume du cortex (A) et sur le pourcentage de QI < 85 (B) chez des enfants (B. Demeneix et R. Slama, 2019)	68
Figure 33 : Synergie d'action entre TNC et EE2 dans l'activation du PXR (V. Delfosse et co., 2015)	70
Figure 34 : Influence du DDT sur le pourcentage de femelles et de males développant une obésité sur les générations F1 et F3 (M. Skinner et co., 2013).....	73
Figure 35 : Carte représentative de l'utilisation des pesticides en Europe en 2020 (Raphaël Chamoulaud, 2020)	105
Figure 36 : Graphique représentant l'usage de pesticides par pays de l'UE de 2011 à 2020 (Raphaël Chamoulaud, 2020)	106
Figure 37 : Pictogrammes à éviter (Perturbateur Endocrinien.com)	112
Figure 38 : Carte interactive sur la qualité de l'eau à Angers et dans un rayon de 20 km (UFC–Que Choisir, 2021)	114

Table des tableaux

Tableau 1 : Les effets cliniques de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie.....	20
Tableau 2 : Mesures hémodynamiques en fonction de l'état de la thyroïde (TX : groupe thyroïdectomisé) (Natasha Chattergoon and co., 2012)	26
Tableau 3 : Poids des organes en fonction de l'état de la thyroïde (TX : groupe thyroïdectomisé) (Natasha Chattergoon and co., 2012)	27
Tableau 4 : Thermogénèse chez des agneaux avec ou sans thyroïde au 127 ^{ème} jour de gestation (Samantha J. Schermer and co., 1996)	31
Tableau 5 : Effet de la thyroïdectomie fœtale sur le poids moyen et la composition du tissu adipeux périlésionnel chez l'agneau au 127 ^{ème} jour de gestation (Samantha J. Schermer and co., 1996)	32

Liste des abréviations

ADP	Adénosine diphosphate
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATP	Adénosine triphosphate
ATS	Antithyroïdiens de synthèse
BBP	Phtalate de benzyle et de butyle
BHA	Butylhydroxyanisol
BPA	Bisphénol A
BPB	Bisphénol B
BPF	Bisphénol F
BPS	Bisphénol S
CaMKII	<i>Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II</i>
CEV	Cytotrophoblaste extra villositaire
COV	Composé organique volatil
CT	Calcitonine
DBP	Phtalate de dibutyle
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP	Phtalate de di-(2-éthylhexyle)
DHT	Dose hebdomadaire tolérable
DIBP	Phtalate de diisobutyle
DIDP	Phtalate diisodécylique
DINP	Phtalate de diisononyle
DIT	Diiodotyrosine
DMEP	Phtalate de bis(2-méthoxyéthyle)
DMTP	Diméthylthiophosphate
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>

EDCH	Eau(x) destinée(s) à la consommation humaine
EE2	17- α -éthynyl-oestradiol
EFE	Entretien Femme Enceinte
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
Esteban	Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
EU-TIRADS	<i>European Thyroid Imaging-Reporting and Data System</i>
FSH	Hormone folliculostimulante
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GHRH	Hormone de libération de l'hormone de croissance
G6P	Glucose-6-phosphatase
HAP	Hydrocarbure aromatique polycyclique
hCG	Hormone chorionique gonadotrope
HCH	Hexachlorocyclohexane
HE	Huile essentielle
HT	Hormone(s) thyroïdienne(s)
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
LH	Hormone lutéinisante
LMR	Limite maximale de résidus
MAG	Glycoprotéine associée à la myéline
MBP	Protéine basique de la myéline
MCDA	Matériaux au contact des denrées alimentaires
MEEHP	Phtalate de mono-2-éthyl-5-hydroxyhexyle
MEOHP	Phtalate de mono-2-éthyl-5-oxohexyle
MIT	Monoiodotyrosine
MMP	Métalloprotéinases
NCoR	<i>Nuclear receptor corepressor</i>
NFS	Numération Formule Sanguine
NIS	Symport sodium-iode

NOS2	<i>Nitric oxide synthase 2</i>
OCDE	<i>Organisation de Coopération et de Développement Economiques</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PBB	Polybromobiphényle / biphényle polybromé
PBDE	Polybromodiphényléthers
PC	Polycarbonate
PCB	Polychlorobiphényle
PCB-DL	Polychlorobiphényle <i>"Dioxin-Like"</i>
PCB-NDL	Polychlorobiphényle <i>"Non Dioxin-Like"</i>
PCDD	Polychlorodibenzodioxine
PCDF	Polychlorodibenzofurane
PE	Perturbateur(s) endocrinien(s)
PEPCK	Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PFAS	Substances per- et polyfluoroalkylées
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluorooctane
PLP	Protéine protéolipidique
PLT	Potentialisation à long terme
PNA	Peptide natriurétique atrial
PNRPE	Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
POP	Polluant organique persistant
PPAR	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes
PS	Polystyrène
PVC	Polychlorure de vinyle
PXR	<i>Pregnane X receptor</i>
QI	Quotient intellectuel
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals</i>
RFB	Retardateur de flamme bromé
RT	Récepteur thyroïdien
RTSH	Récepteur de la TSH

RXR	Récepteur X des rétinoïdes
SERCA	<i>Sarcoplasmic reticulum calcium ATPase</i>
SMRT	<i>Silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors</i>
SNC	Système nerveux central
SNPE	Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens
SRC	<i>Steroid receptor co-activator</i>
TBG	Globuline liant la thyroxine
TCDD	Tétra-Chloro-Dibenzo para-Dioxine
TCS	Triclosan
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TEDX	<i>The Endocrine Disruptors Exchange</i>
TGT	Thyrotoxicose gestationnelle transitoire
TNC	Trans-nonachlore
TPO	Thyroperoxydase
TRAK	Anticorps anti-récepteur de la TSH
TRE	Elément de réponse aux hormones thyroïdiennes
TRH	Thyréolibérine
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
TSH	Thyréostimuline
UE	Union Européenne
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé
VT	Volume thyroïdien

Introduction

Au XVIII^{ème} siècle, les habitants des Alpes présentaient, pour la plupart, une petite taille, une prédominance thyroïdienne et un retard intellectuel. Ces symptômes leur ont valu le surnom de "crétins des Alpes" et ont donné, par la suite, place à un état pathologique : le crétinisme.

Ce n'est qu'en 1819 que Jean-François Coindet, médecin suisse, met en exergue l'importance de l'iode dans la prise en charge de cette pathologie. Une découverte qui incitera bon nombre de scientifiques dont le docteur Peter Pharoah à supplémenter les populations dans le besoin comme ce fut le cas, en 1966, en Papouasie-Nouvelle-Guinée où 1 enfant sur 7 présentait un goitre. Ce phénomène n'est plus source d'inquiétude aujourd'hui puisqu'une simple supplémentation suffit à prévenir le crétinisme. Toutefois depuis les années 1990 et malgré les progrès concernant la carence en iode, la thyroïde se retrouve confrontée à un nouvel enjeu : l'émergence des "perturbateurs endocriniens".

Ces substances chimiques sont à l'origine de nombreux dysfonctionnements chez l'être humain et notamment sur la thyroïde, glande endocrine essentielle au développement cérébral du nouveau-né pendant la grossesse. Une menace qui n'épargne pas les populations dites fragiles comme c'est le cas des femmes enceintes et des enfants où le pharmacien d'officine peut, par ses compétences, prévenir et sensibiliser sur cette thématique.

1. La thyroïde, une glande endocrine

Au cours de cette première partie, nous nous intéresserons à l'axe hypothalamo-hypophysaire, régulateur indispensable de la glande thyroïde. Nous verrons ensuite, l'anatomie et la formation de celle-ci durant les premiers moments de vie et enfin, la manière dont les hormones thyroïdiennes (HT), une fois synthétisées, régulent notre organisme.

1.1. Glande endocrine

1.1.1. Glande endocrine versus glande exocrine

Constituant essentiel du système endocrinien, une glande est un organe capable de sécréter puis d'excréter certaines substances, appelées "hormones". Les glandes endocrines sont à distinguer des glandes exocrines. Le premier type agit essentiellement au niveau du sang et de la lymphe tandis que l'autre agit à l'extérieur de l'organisme comme c'est le cas de la glande salivaire ou encore de la glande mammaire. Cas particulier, le pancréas est une glande mixte, disposant de ces deux fonctions (1). Le terme "endocrine" tire ses racines du grec où "endo" signifie "dedans" et "crinos" "sécréter". Une glande endocrine a la capacité de sécréter une ou plusieurs hormones (1).

1.1.2. Qu'est-ce qu'une hormone ?

Indispensable au bon fonctionnement de l'organisme et à son équilibre homéostatique, la communication entre les différentes parties du corps permet à l'organisme de s'adapter en permanence. Pour cela, deux systèmes prédominent : le système nerveux, qui permet une communication rapide et le système hormonal, qui repose sur la production et la libération d'hormones à partir de glandes ainsi que le transport de ces substances à travers la circulation sanguine. Ces deux systèmes sont complémentaires (1).

a) Définition

Une hormone est une molécule produite uniquement par une glande endocrine comme par exemple, l'hypothalamus, l'hypophyse, les glandes surrénales, les glandes parathyroïdes, la thyroïde, les organes sexuels (testicules, ovaires) et le pancréas (1).

Pour qu'il y ait production et libération d'hormones, des stimuli spécifiques sont nécessaires. Une fois le signal transmis, l'hormone est libérée dans la circulation sanguine pour atteindre les cellules cibles, qui présentent des récepteurs intracellulaires ou de surface. C'est cette association hormone-récepteur de la cellule cible qui permet au corps de s'adapter à son environnement et d'induire une modification de la fonction cellulaire, par le biais d'une cascade de réactions biochimiques. De manière générale, les hormones contrôlent la croissance, le développement et le métabolisme du corps, la composition électrolytique des fluides corporels et la reproduction (2).

b) Les classes d'hormones

Les hormones se répartissent en trois groupes : les stéroïdes, les dérivés d'acides aminés et les protéines/polypeptides (3).

- Stéroïdes

Les hormones appartenant aux stéroïdes sont produites essentiellement par les organes sexuels (testicules, ovaires) et par une partie de la glande surrénale : le cortex surrénalien (1). Elles sont reconnaissables à leur structure chimique, semblable à celle du cholestérol (Figure 1), précurseur de cette famille. Le cortisol est un exemple d'hormone stéroïdienne (4).

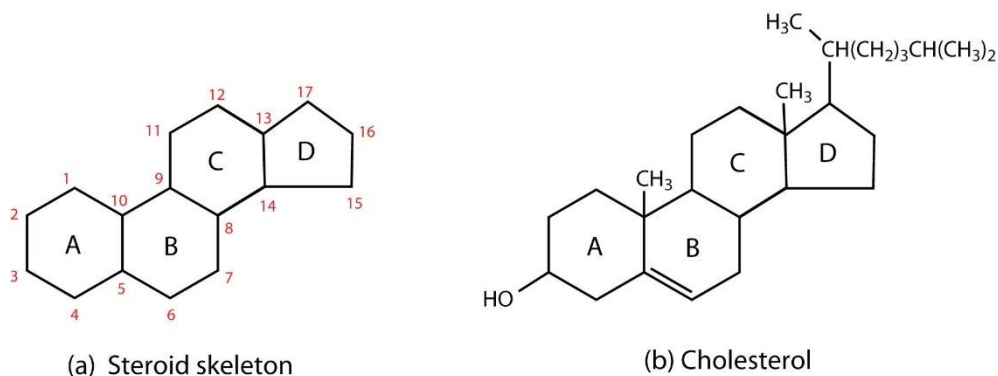


Figure 1 : Structure chimique des stéroïdes et du cholestérol (Susanne Hiller-Sturmhöfel et co., 1998)

Les molécules peuvent ainsi pénétrer dans les cellules cibles et interagir avec les récepteurs.

- Dérivés d'acides aminés

Les dérivés d'acides aminés sont des versions modifiées de certains éléments constitutifs des protéines (1). En effet, elles se composent de peptides, eux-mêmes constitués d'acides aminés. Cette classe d'hormones est produite par la glande thyroïde et une région de la glande surrénale : la médullosurrénale (1). Concernant le mécanisme d'action, celui-ci est similaire au groupe des stéroïdes. On retrouve notamment dans cette catégorie, les HT avec la thyroxine (T4) ainsi que les catécholamines (adrénaline, dopamine).

- Protéines / Polypeptides

Retrouvées au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse et du pancréas, les hormones polypeptidiques et protéiques sont des chaînes d'acides aminés de longueurs variables (1). Dans certains cas, elles peuvent dériver de précurseurs inactifs, appelés "pro-hormones", qui sont clivés pour donner naissance à une ou plusieurs hormones actives (1). A cause de leur structure chimique, ces hormones agissent uniquement au niveau de la surface de la cellule cible en interagissant avec le récepteur présent mais en aucun cas, elles ne peuvent pénétrer au sein de cette dernière. L'insuline et le glucagon appartiennent, par exemple, à ce sous-groupe.

c) Régulation de l'activité hormonale

Comme évoqué précédemment, la production et la libération d'hormones doivent répondre à des stimuli : hormonaux, humoraux ou nerveux.

- Stimulus hormonal

La sécrétion d'une hormone peut être régie par le stimulus induit par une autre hormone avec une action en cascade (5). Par exemple, l'hypothalamus sécrète des hormones dites de libération, qui agissent en aval sur l'hypophyse conduisant à la production d'hormones hypophysaires. Ces dernières sont transportées dans le sang vers les organes/glandes cibles comme les reins avec la vasopressine, les seins avec la prolactine ou encore la thyroïde avec la thyroïdostimuline (TSH) avec la thyroïde (3).

- Stimulus humoral

Dans d'autres cas, la production d'une hormone peut être induite par la variation de certains ions ou nutriments, autrement appelé stimulus "humoral" (5). Par exemple, lorsque le taux de glucose augmente pendant un repas, en contrepartie, le pancréas libère une hormone hypoglycémisante : l'insuline.

- Stimulus nerveux

Bon nombre de fonctions de l'organisme sont commandées de façon automatique comme le fait de respirer ou de maintenir une tension artérielle correcte. Des actions régies par le système nerveux autonome où le système sympathique s'oppose au parasympathique. Par exemple, en cas de stress, le système sympathique stimule la glande médullosurrénale qui sécrète adrénaline et noradrénaline (5).

1.2. Axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïde

La thyroïde, lieu de synthèse des HT, est la première glande endocrine à se développer chez l'embryon (6). La sécrétion est régulée par l'hypothalamus qui produit la thyroïdolibérine (TRH). Celle-ci activera l'hypophyse qui sécrètera la TSH, qui elle-même stimulera la production d'HT (T3/T4). Dans le cas où la production d'HT est trop importante, l'hypothalamus en est informé et abaisse automatiquement la synthèse de TRH. Il se passe un mécanisme inverse si le taux d'HT est trop faible. Cette régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur la glande thyroïde est décrite dans la Figure 2.

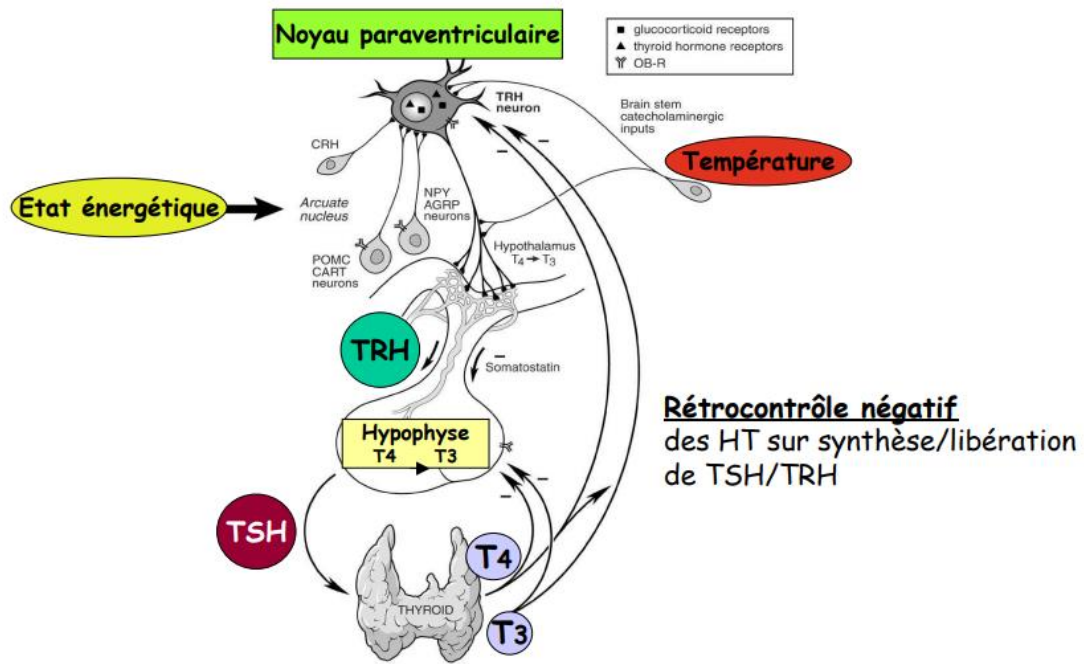


Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes de régulation au niveau thyroïdien par l'axe hypothalamo-hypophysaire. TRH : thyroéolibérine ; TSH : thyroestimuline (CH-Carcassonne, 2015-2016)

Par la suite, nous évoquerons respectivement l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde en décrivant leur anatomie, leur embryologie et les sécrétions associées.

1.2.1. Hypothalamus

a) Anatomie

L'hypothalamus pèse approximativement 5 grammes et représente moins de 1% du volume cérébral (7). Une petite structure située sous le thalamus et au-dessus de l'hypophyse et dont l'absence serait incompatible avec la vie. Il s'étend du chiasma optique et de la commissure antérieure jusqu'aux bords postérieurs des corps mamillaires et du thalamus latéralement pour former le plancher ainsi qu'une partie de la paroi latérale du troisième ventricule (7). Ce plancher hypothalamique se prolonge vers le bas pour conduire à une éminence médiane puis à l'infundibulum et enfin, à l'hypophyse postérieure : la neurohypophyse. Les hormones libérées par l'éminence médiane

atteignent l'hypophyse antérieure, appelée également "adénohypophyse" via le système porte hypophysaire. Les structures régionales de l'hypothalamus sont définies par des noyaux (Figure 3) avec des fonctions distinctes. Le plancher, situé entre l'infundibulum et les corps mammillaires, contient la plupart des corps cellulaires des petits neurones où résident les hormones de libération hypothalamiques.

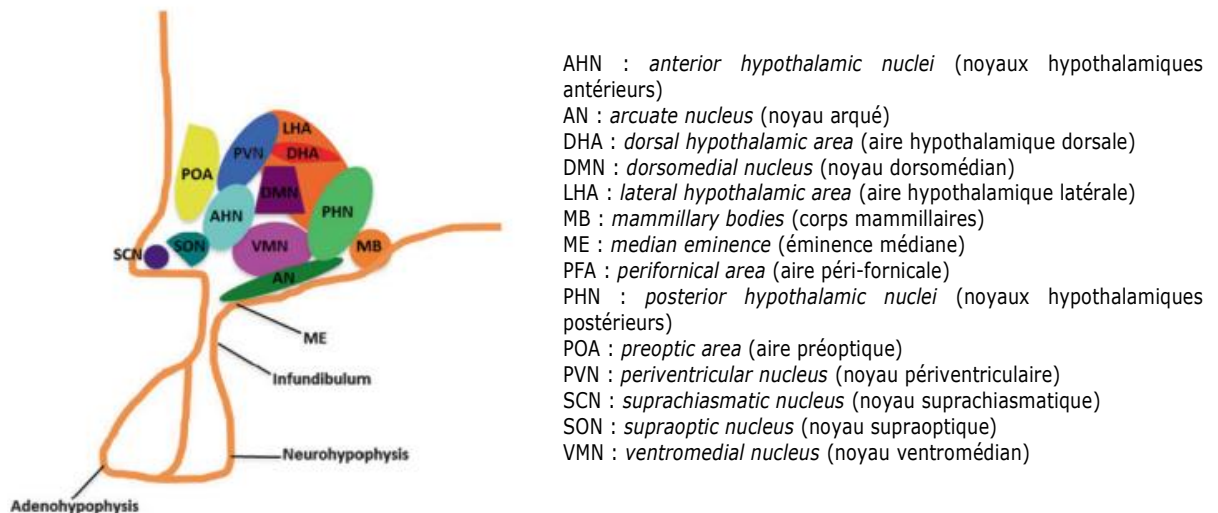


Figure 3 : Vue sagittale schématisée des noyaux de l'hypothalamus (Linda Johnston Rohrbasser et co., 2016)

b) Embryologie

Trois semaines après la conception, les cellules de l'embryon en développement se différencient en trois feuillets : ectoderme, mésoderme et endoderme (7). L'ectoderme, couche la plus distale, donne naissance aux cellules épidermiques de la peau ainsi qu'au neuroectoderme, qui conduira à son tour à la formation du tube neural et de la crête neurale. A la fin de la quatrième semaine, le tube neural se divise pour former trois vésicules : le prosencéphale (futur cerveau antérieur), le mésencéphale (futur cerveau moyen) et le rhombencéphale (futur cerveau postérieur) (7). A la fin de la cinquième semaine, ces vésicules qui étaient au nombre de trois, sont désormais au nombre de cinq avec la formation du cerveau antérieur et postérieur. Ces deux nouveaux constituants vont se scinder pour former le télencéphale et diencéphale, qui dérivent du cerveau antérieur (prosencephale) et le métencéphale et myélencéphale, dérivant du cerveau

postérieur (rhombencéphale) (7). Le diencephale est constitué de l'épithalamus, du thalamus et de l'hypothalamus.

1.2.2. Hypophyse

a) Anatomie

L'hypophyse qui n'est à peine plus grand qu'un petit pois, pèse 0,5 gramme et se localise dans la selle turcique, entre le chiasma optique et l'os sphénoïde (Figure 4) (7). Il est important de noter que l'hypothalamus et l'hypophyse sont reliés par la tige pituitaire et que cette dernière se décline en deux lobes : antérieur (adénohypophyse) et postérieur (neurohypophyse).

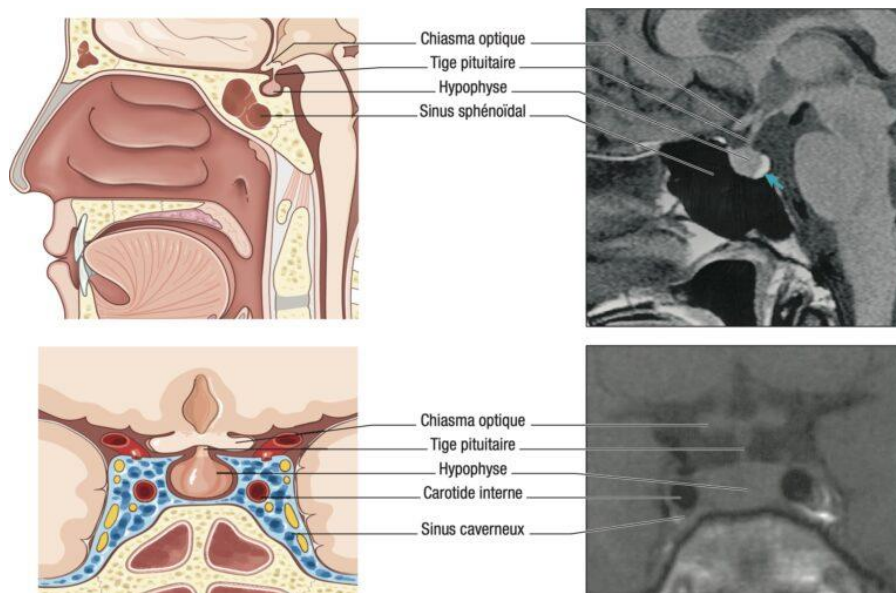


Figure 4 : Localisation de l'hypophyse (Société Française d'Endocrinologie, 2022)

b) Embryologie

L'hypophyse se décline en deux lobes : la neurohypophyse et l'adénohypophyse. Avant d'arriver à la formation complète de cette glande, il est important de savoir que les lobes antérieur et intermédiaire proviennent de l'ectoderme oral tandis que l'hypophyse postérieure tire sa source de l'ectoderme neural (7). Pendant la troisième semaine de gestation, une excroissance de l'ectoderme oral se forme : le diverticule hypophysaire.

Ce dernier se retrouve en face de la membrane buccopharyngienne, précédé de la placode hypophysaire (épaississement localisé de l'ectoderme). Ce diverticule hypophysaire forme la poche de Rathke (Figure 5) qui, à terme, donnera naissance au lobe antérieur de l'hypophyse : l'adénohypophyse (7). Au cours de la cinquième semaine de gestation, le neuroectoderme du diencephale s'étend pour former l'infundibulum. Ce diverticule neurohypophysaire va se développer vers le bas pour devenir le lobe postérieur : la neurohypophyse (7).

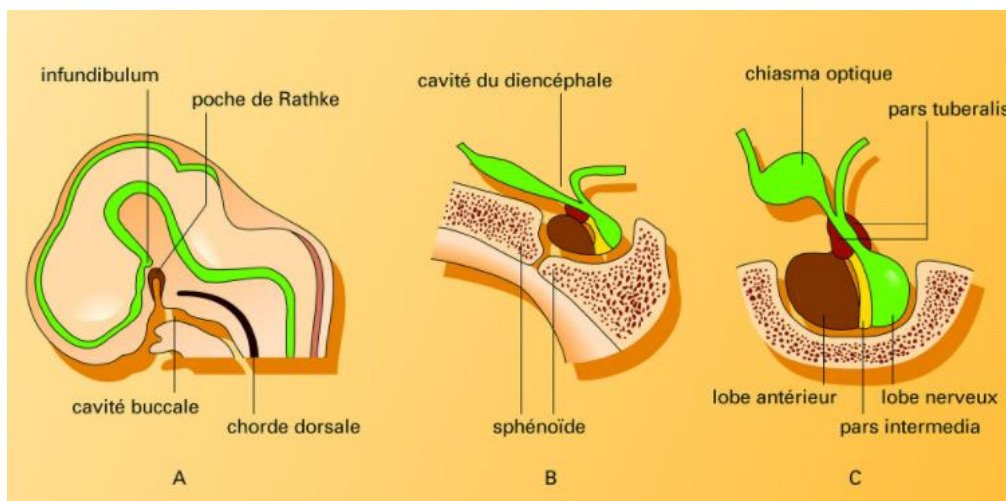


Figure 5 : Coupes sagittales passant par la région céphalique d'un embryon de 6 semaines (A) et passant par l'hypophyse en développement à la 11ème (B) et 16ème semaine (C) (J. Langman, 1965)

1.2.3. La cascade hypothalamo-hypophysaire

a) L'hypothalamus, rampe de lancement

Comme évoqué précédemment, pour qu'il y ait sécrétion d'hormones, un stimulus est nécessaire et parfois ce dernier est d'origine hormonal. Dans ce cas-là, l'hypothalamus a un rôle prépondérant puisqu'il sert de lien entre les systèmes nerveux et endocrinien en produisant des hormones qui favoriseront ou à l'inverse, inhiberont la libération d'autres hormones par l'hypophyse et notamment l'adénohypophyse (Figure 6). Ces hormones hypothalamiques sont appelées "hormones de libération" et "d'inhibition" (1).

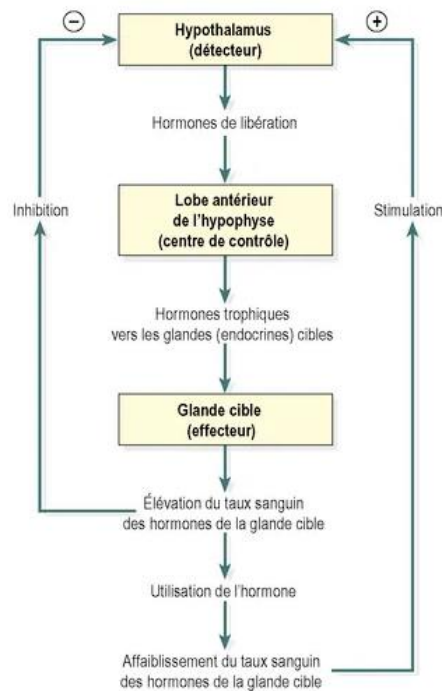


Figure 6 : Aperçu simplifié de la régulation hypothalamo-hypophysaire avec l'exemple d'hormones de libération (*Medicine Key : Maladies endocriniennes, 2017*)

Parmi celles-ci, on retrouve (1):

- l'hormone de libération de la corticotrophine : rôle dans le métabolisme des glucides, des protéines, des graisses ainsi que dans l'équilibre sodique et hydrique du corps.
- l'hormone de libération des gonadotrophines : rôle dans le contrôle des fonctions sexuelles et reproductives et notamment dans la grossesse et l'allaitement.
- la TRH : rôle au niveau de la thyroïde avec la libération de thyroïdostimuline et dans la lactation avec la prolactine.
- l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) : rôle dans la croissance de l'individu.
- la somatostatine : hormone d'inhibition, avec l'effet inverse de la GHRH.
- la dopamine : hormone d'inhibition, agissant au niveau de la lactation.

b) L'hypophyse, exécutrice des signaux transmis par l'hypothalamus

Une fois, le stimulus hormonal déclenché et en fonction des hormones hypothalamiques qui ont été libérées, l'hypophyse prend le relais et sécrète à son tour de nouvelles hormones.

- Adénohypophyse

L'adénohypophyse ou hypophyse antérieure est le lieu de synthèse de six hormones qui dérivent toutes des hormones hypothalamiques, citées au-dessus.

On retrouve donc (1,7) :

- l'hormone adrénocorticotrope
- les gonadotrophines : hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculostimulante (FSH)
- la TSH
- l'hormone de croissance
- la prolactine

- Neurohypophyse

Au niveau postérieur de l'hypophyse, la neurohypophyse, contrairement à son lobe voisin, ne sécrète pas d'hormone mais en stocke (1). En effet, la neurohypophyse est un lieu de stockage de deux hormones : la vasopressine et l'ocytocine. Ces dernières sont produites par les neurones de l'hypothalamus. La première citée a un rôle important dans la réabsorption de l'eau et des électrolytes (1) tandis que la seconde est primordiale lors de l'accouchement pour stimuler les contractions utérines et pour favoriser l'émission de lait lors de l'allaitement (1).

1.2.4. Thyroïde

a) Anatomie

- Localisation

La thyroïde est une glande bilobée, située antérolatéralement au larynx et à la trachée (8), au niveau des deuxième et troisième anneaux trachéaux. Les lobes droit et gauche

sont reliés entre eux par un isthme (Figure 7). Autre particularité de cette glande, son poids est d'environ 30 grammes et plus conséquent chez la femme (9). Lors de la grossesse, la thyroïde a même tendance à s'hypertrophier. Attachée au larynx et à la trachée dans l'espace viscéral, cette glande bouge de façon synchrone avec le larynx lors de la déglutition.

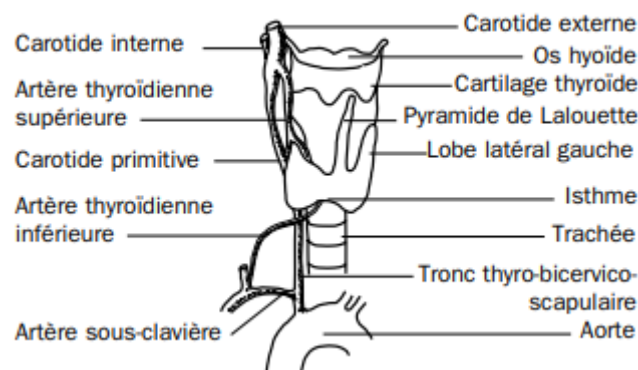


Figure 7 : Localisation de la thyroïde sur une face antérieure
(Simon Idelman et Jean Verdeti, 2008)

- Vascularisation

L'irrigation sanguine de la thyroïde est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures et inférieures, garantes d'un des débits sanguins les plus élevés de l'organisme : 5 L/ h, soit deux fois plus que le rein, à poids égal de tissu (10). Cette glande a la particularité d'être très vascularisée grâce à un réseau de vaisseaux qui présentent de nombreuses anastomoses (9). Ce réseau vasculaire est observable par angiographie par résonance magnétique et par tomodensitométrie (9). Concernant le réseau veineux, le drainage de la thyroïde se fait sous la forme d'un plexus qui se jette dans la veine jugulaire interne et la veine brachio-céphalique.

- Innervation

Au niveau de la thyroïde, l'innervation est double avec d'une part, des terminaisons myélinisées, centripètes avec des fonctions sensibles et d'autre part, des terminaisons amyéliniques, centrifuges et davantage effectrices. Parmi les terminaisons amyéliniques,

on retrouve celles issues du système parasympathique, venues du nerf vague (nerf X) et celles dites "orthosympathiques", nées de la chaîne cervicale.

Ces terminaisons sont vaso-motrices et de ce fait, ne commandent pas la sécrétion glandulaire (10).

b) Embryologie

Trois périodes de l'embryogenèse seront développées afin de bien comprendre les temps critiques auxquels est exposé l'embryon, qui deviendra fœtus, lors d'une grossesse que ce soit face à certaines pathologies ou encore certains perturbateurs endocriniens (PE).

- Troisième semaine de gestation

Pour commencer, la thyroïde prend naissance entre la première et deuxième poche pharyngée (Figure 8) près de la base de la langue. Ensuite, vers J20 et J24, la prolifération des cellules endodermiques du pharynx primitif aboutit à la création du diverticule thyroïdien (11). Ce dernier migrera à partir de la 5ème semaine de gestation.

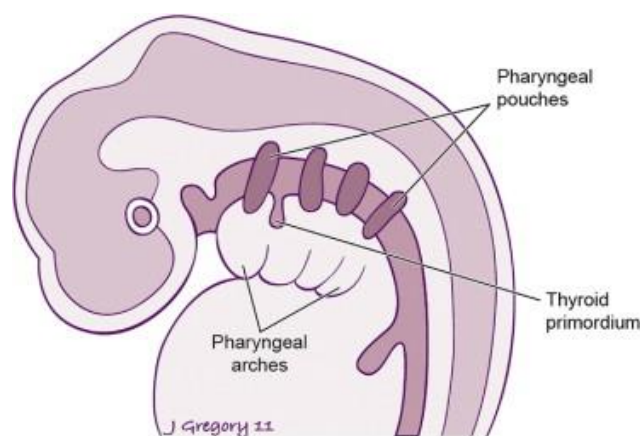


Figure 8 : Embryologie thyroïdienne au cours de la troisième semaine de gestation (Bruno Policeni et co., 2012)

- Cinquième semaine de gestation

Le diverticule thyroïdien crée, celui-ci va migrer caudalement le long de la ligne médiane, traversant en avant l'os hyoïde et le cartilage laryngé (Figure 9). Au cours de la migration, le canal thyroéglasse permet à la thyroïde de rester liée à la langue. Au début de la

descente, la thyroïde est creuse mais se solidifie lors de la migration afin de former les éléments folliculaires de la thyroïde. C'est aussi à ce moment-là que la thyroïde se divise en lobes droit et gauche (11).

Également, au cours de la cinquième semaine, les corps ultimobranchiaux naissent des quatrième et cinquième poches pharyngiennes et sont à l'origine des cellules C parafolliculaires. S'ensuit la formation du tubercule de Zuckerkandl qui résulte de la fusion de ces corps avec l'aspect dorsolatéral supérieur de la thyroïde en développement (11). Les cellules C parafolliculaires vont par la suite se répartir dans la thyroïde. Une dissémination limitée aux zones supérieures et latérales de la thyroïde, puisque la partie inférieure en est dépourvue. Une fois que les cellules C sont complètement développées, la sécrétion de calcitonine (CT), hormone hypocalcémiante, peut commencer (11).

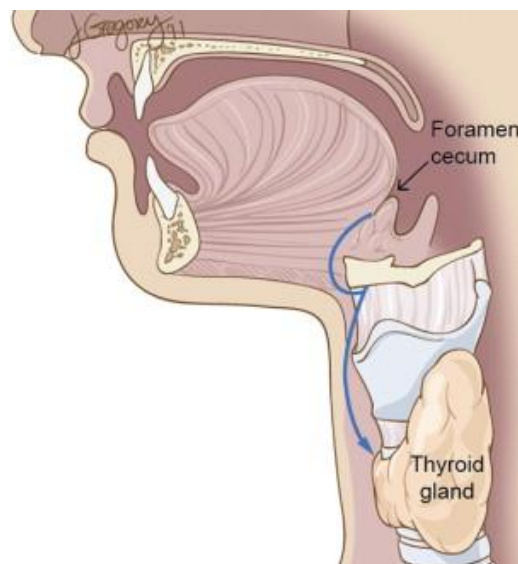


Figure 9 : Descente du tissu thyroïdien primitif le long du canal thyroéoglosse (Bruno Policeni et co., 2012)

- De la septième à la douzième semaine de gestation

La septième semaine de gestation marque la destination finale de la thyroïde, le processus de migration est enfin achevé. Le canal thyroéoglosse, qui permettait à la thyroïde de rester attachée à la langue, dégénère à la dixième semaine (11). Une dégénérescence qui conduira à la formation du foramen caecum de la langue, vestige du canal. Malheureusement, cette migration n'est pas toujours optimale et peut entraîner,

dans certains cas, une oblitération incomplète de ce canal conduisant à des anomalies telles que des kystes du canal thyroïdienne, une thyroïde linguale ou un lobe pyramidal. La glande thyroïde est considérée pleinement mature d'un point de vue fonctionnel qu'à partir de la douzième semaine de gestation, une fois la différenciation cellulaire et la maturation terminées (11).

c) Synthèse des hormones thyroïdiennes

Afin de mieux appréhender les mécanismes inhérents à la synthèse des HT, il est important d'évoquer l'histologie de la glande thyroïde pour comprendre l'organisation de son tissu, siège de la production hormonale.

- Histologie

Le tissu thyroïdien s'organise en follicules ou vésicules thyroïdiennes (Figure 10). Ces structures sphériques comprennent une paroi, elle-même riche de deux types de cellules : les thyrocytes (ou cellules folliculaires) et les cellules C (ou parafolliculaires) (12). Ces follicules disposent également d'une substance : la colloïde, composée essentiellement d'une glycoprotéine : la thyroglobuline (10).

Les thyrocytes sécrètent les HT T3 (triiodothyronine) et T4 (tétraiodothyronine). Les cellules C produisent une hormone polypeptidique : la CT (12), dont l'effet hypocalcémiant s'explique par l'inhibition de la résorption osseuse en agissant sur les ostéoclastes. Chaque follicule est bordé par du tissu conjonctif ainsi que des capillaires sanguins (10).

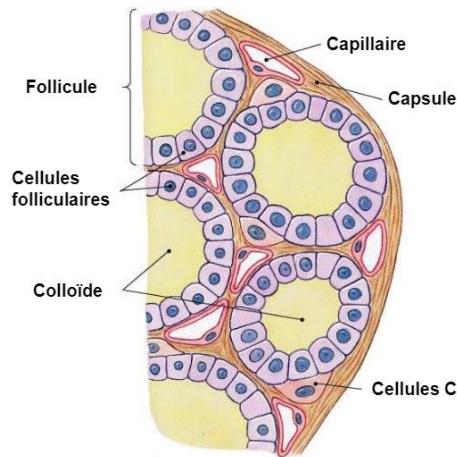


Figure 10 : Histologie de la glande thyroïde (CHU-Bordeaux, 2014-2015)

- Synthèse de la thyroglobuline

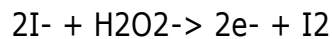
Composant majoritaire du colloïde, la thyroglobuline est sécrétée à partir de la tyrosine (13) dans le réticulum endoplasmique rugueux du thyrocyte (14). S'ensuit un passage par l'appareil de Golgi où sa fraction protéique sera glycosylée et emballée dans des vésicules. Cette étape de glycosylation permet d'ajouter un résidu glucidique sur la thyroglobuline, qui, par la suite, entrera dans le lumen du follicule thyroïdien par exocytose (14).

- Captation et concentration des iodures par les cellules thyroïdiennes

L'iode entre dans les thyrocytes grâce à un symport sodium-iode (NIS), un système de transport actif qui nécessite de l'énergie puisqu'il se réalise contre un gradient électrochimique et dont l'activité est stimulée par la TSH (10). Ce symport se situe au niveau basal du thyrocyte. Les iodures captés doivent poursuivre leur trajet vers le pôle apical de la cellule, dans la lumière folliculaire où se trouve la thyroperoxydase (TPO). Cette sortie dans la lumière folliculaire est permise par la pendrine, un transporteur d'iodure/chlorure indépendant du sodium (8,14). Certaines substances peuvent venir bloquées ces étapes en agissant tels des inhibiteurs compétitifs (10). C'est le cas du chlorate de potassium, des perchlorates et des thiocyanates.

- Oxydation de l'iode

Cette étape d'oxydation est très rapide, de l'ordre de quelques minutes. Sous l'action d'une enzyme, la TPO, deux iodures sont oxydés en deux électrons et un atome d'iode moléculaire où l'oxydant est le peroxyde d'hydrogène (10) (Figure 11).



A l'image de l'étape précédente, celle-ci aussi peut être le siège d'un blocage par la thiourée, le thiouracile ou encore le cyanure (10), réputé pour être inhibiteur enzymatique.

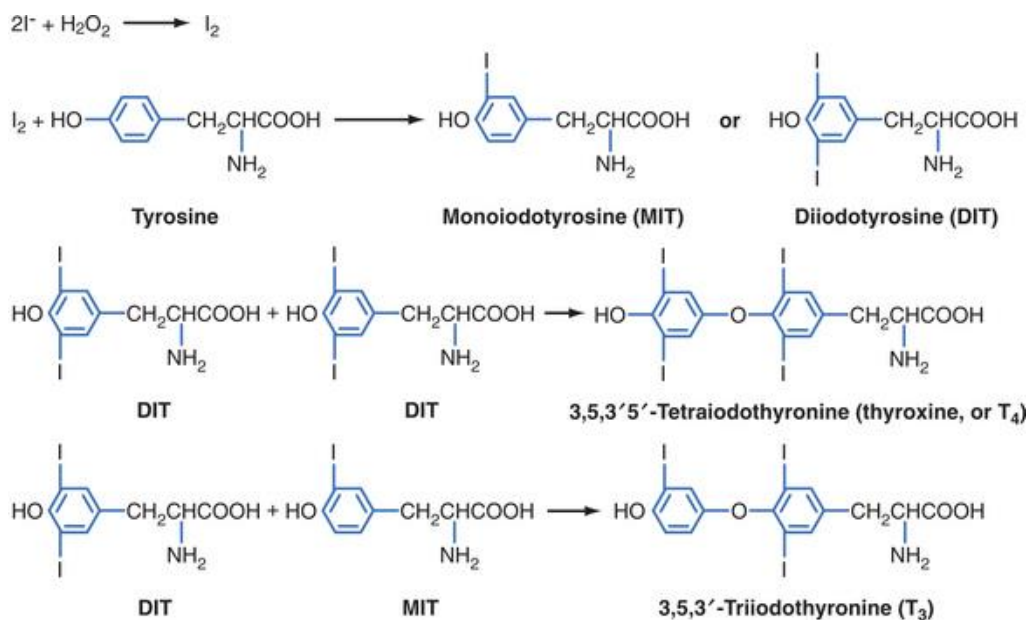


Figure 11 : Réactions impliquées dans la synthèse des HT (*Basic Medical Key*, 2016)

- Incorporation de l'iode dans la thyroglobuline : l'organification

Après les étapes de captation et d'oxydation, l'iode se fixe sur la thyroglobuline au niveau des groupements tyrosiniques, en ortho du phénol pour donner la monoiodotyrosine (MIT) ou la diiodotyrosine (DIT). Ces réactions sont catalysées par la TPO. Une fois ces

deux intermédiaires formés, les HT prennent naissance au sein de la thyroglobuline. La thyroxine ou tétraiodothyronine (T4) est produite par condensation de deux résidus de DIT tandis que la triiodothyronine (T3) est obtenue à partir d'un résidu de DIT et de MIT. Ces réactions de couplage impliquent une nouvelle fois la TPO (14). A l'inverse de l'étape d'oxydation de l'iode, les étapes de condensation des MIT et DIT sont plus chronophages, nécessitant plusieurs heures (10). La thyroglobuline iodée est réabsorbée par les cellules thyroïdiennes, par pinocytose (endocytose). Ce processus permet la formation de vacuoles de résorption qui fusionneront, par la suite, avec des lysosomes (8,10).

- Protéolyse de la thyroglobuline

Dernière étape du processus de synthèse des HT, la protéolyse de la thyroglobuline est stimulée par la TSH mais est, à contrario, inhibée en cas de fortes doses d'iode (10). Cette protéolyse va libérer dans la cellule par le biais d'endo et d'exopeptidases, retrouvées dans les lysosomes, les MIT et DIT et les HT T4 et T3, qui seront transportées dans la circulation sanguine (Figure 12).

Il est important de noter que les MIT et DIT renferment près des deux tiers de l'iode de la thyroglobuline et ne passent quasiment pas dans le plasma (10). Elles serviront également au métabolisme cellulaire. Les iodotyrosines vont être désiodées par une déshalogénase (désiodase) pour libérer des iodures dont une partie servira à l'iodation de la thyroglobuline. L'iode subit donc un recyclage au sein même de la thyroïde, on parle de cycle intra-thyroïdien (10). Pour terminer, la T4 représente 90% des HT mais n'est qu'une pro-hormone de la T3, qui elle, est l'hormone active. Le passage de T4 à T3 se réalise grâce à des enzymes : les désiodases 1 et 2 (15). La désiodase 3 transforme T4 en une T3 inactive (15).

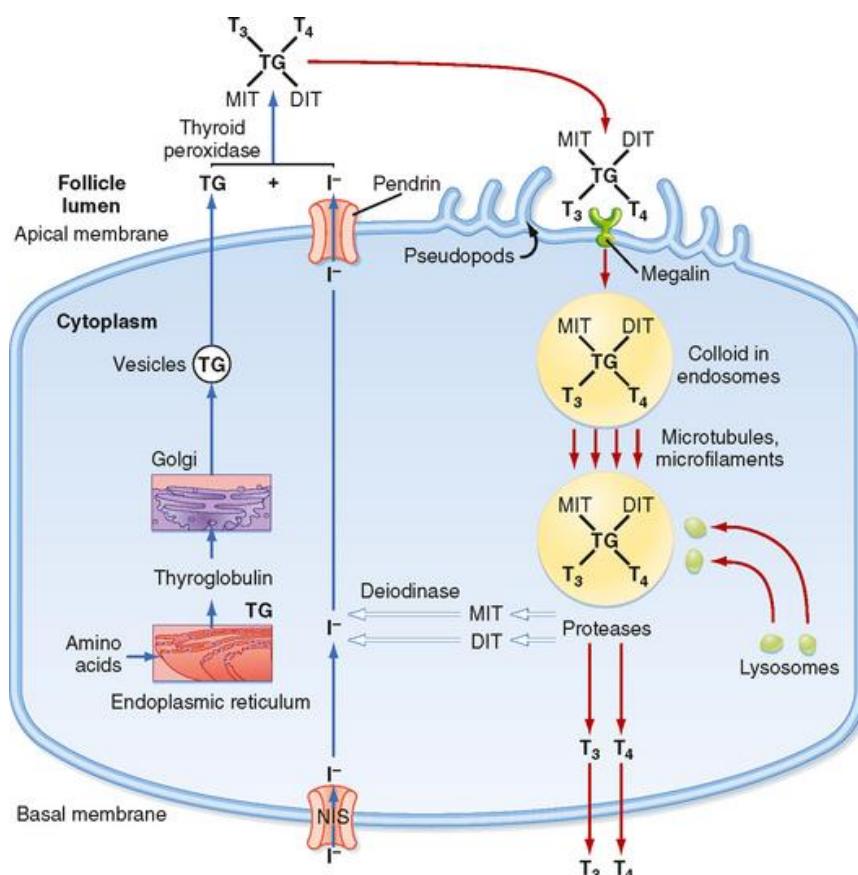


Figure 12 : Schéma récapitulatif de la synthèse des HT (*Basic Medical Key*, 2016)

1.3. Effets physiologiques

La glande thyroïde à travers ses HT a des répercussions sur l'ensemble de l'organisme, du cœur au système nerveux, en passant par le système digestif, génital, les os ou encore le métabolisme. Physiologiquement, l'HT entraîne plusieurs effets et maintient un état d'équilibre essentiel à la vie. En cas de dysthyroïdie, c'est tout l'organisme qui en est impacté.

1.3.1. Chez l'adulte

La dysthyroïdie est définie comme une anomalie au niveau de la sécrétion des HT avec soit un défaut de production : l'hypothyroïdie ou au contraire, un excès : l'hyperthyroïdie. Ces deux dysthyroïdies seront abordées plus en détail dans la Partie 2.

Les effets qu'elles engendrent au niveau de chaque organe sont décrits dans le [Tableau 1](#) et démontrent qu'un niveau d'HT équilibré ni trop faible ni trop élevé est essentiel dans le maintien de multiples fonctions vitales.

Tableau 1 : Les effets cliniques de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie

Organes	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Système cardio-vasculaire (14) (16) (17)	<ul style="list-style-type: none"> - diminution fréquence cardiaque - augmentation résistance vasculaire périphérique - hypertension artérielle diastolique - augmentation du risque de maladie coronarienne - athérosclérose 	<ul style="list-style-type: none"> - palpitations - prédisposition à la fibrillation auriculaire - augmentation volume sanguin et précharge - diminution postcharge - augmentation fréquence cardiaque - hypertrophie ventriculaire gauche - hypertension - insuffisance cardiaque (patients âgés) - douleur de poitrine - rythmes cardiaques anormaux
Température corporelle & métabolisme basal (14)	<ul style="list-style-type: none"> - fatigue - intolérance au froid - gain de poids - petit appétit 	<ul style="list-style-type: none"> - fatigue - intolérance à la chaleur - perte de poids - augmentation de l'appétit
Métabolisme des glucides, lipides et protéines (14) (18) (19)	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation des épisodes hypoglycémiques par une diminution du taux de dégradation d'insuline - hypercholestérolémie - diminution de la synthèse protéique 	<ul style="list-style-type: none"> - hyperglycémie avec activation de la néoglucogénèse - excrétion accrue du cholestérol avec renouvellement accru des lipoprotéines de faible densité (LDL) - diminution de la masse musculaire par augmentation de la protéolyse
Système nerveux (14)	<ul style="list-style-type: none"> - dépression - altération de la mémoire et de la concentration - diminution de l'attention et des réflexes 	<ul style="list-style-type: none"> - agitation - anxiété - dépression - instabilité émotionnelle - insomnie - tremblements - hyperréflexie - exophtalmie

Système musculo-squelettique (14) (20) (21)	<ul style="list-style-type: none"> - myopathie, raideurs, crampes, syndromes de piégeage - relaxation retardée des réflexes tendineux profonds - réduction du remodelage osseux, risque de fractures - retard de croissance et petite taille à l'âge adulte 	<ul style="list-style-type: none"> - tremblements au niveau des doigts - myopathie avec atrophie - ostéoporose chez les sujets âgés avec risque de fractures - croissance précoce avec taille adulte atteinte rapidement
Système digestif (14)	- constipation	- diarrhée
Appareil génital (14) (22)	<ul style="list-style-type: none"> - hyperprolactinémie - galactorrhée - dysfonction érectile, retard d'éjaculation, infertilité chez l'homme - diminution de la libido - anomalie de la morphologie des spermatozoïdes - altération de l'ovulation, de la fécondation et de l'implantation - anomalies menstruelles (aménorrhée, oligoménorrhée, ménorragies) - risque de fausses couches 	<ul style="list-style-type: none"> - réduction de la motilité des spermatozoïdes - dysfonction érectile - augmentation de la testostérone - anomalies menstruelles (aménorrhée, oligoménorrhée, hypoménorrhée, ménorragie, anovulation)
Système tégumentaire (14) (17) (23) (24) (25)	<ul style="list-style-type: none"> - perte de cheveux - peau froide, épaisse et sèche - cheveux secs et cassants - ralentissement de la croissance des ongles - hyperkératose, hypohidrose 	<ul style="list-style-type: none"> - peau chaude, humide, souvent prurigineuse - hyperhidrose - croissance accélérée des ongles - onycholyse distale - hyperpigmentation

1.3.2. Chez le fœtus

Différentes études ont été menées dans le but d'analyser l'impact des HT sur le développement fœtal. Pour cela, des modèles animaux ont été utilisés notamment des ovins et des rongeurs.

Le modèle ovin est celui qui se rapproche le mieux de l'humain. En effet, le développement des principaux organes se produit avant et autour de la naissance comme pour l'être humain alors que chez les rongeurs, c'est plutôt après le terme (26). Même si des différences existent, le modèle ovin possède des similarités dans le développement cérébral, pulmonaire, cardio-vasculaire et concernant le métabolisme glucidique également (26). L'influence des HT sur le placenta ainsi que sur le développement cérébral sera abordée dans la partie suivante.

a) Croissance fœtale

- Un impact sur la consommation d'oxygène et de glucose

Il a été démontré que les HT avaient un rôle important dans la consommation d'oxygène et de glucose. Par exemple, chez le mouton, l'injection d'hormone T3 sur une durée de 5 jours augmente la consommation d'oxygène de 28% (27). Une hausse corrélée à une augmentation du débit sanguin cardiaque et du flux sanguin ombilical. En revanche, en cas de thyroïdectomie, la consommation d'oxygène chute de 20 à 30% avec une oxydation du carbone du glucose moins efficace (27,28). Une évolution réversible, qui peut revenir à des taux normaux par le remplacement de l'hormone T4. La consommation réduite d'oxygène peut induire une anémie fœtale. Globalement, le taux d'HT T3 et T4 circulant est positivement corrélé à la consommation d'oxygène chez le fœtus du moins au niveau du muscle squelettique et de la graisse fœtale. En effet, au niveau rénal, hépatique, cérébral et au niveau du placenta des fœtus thyroïdectomisés, aucun changement n'a été observé concernant la consommation en oxygène (27).

- Action sur le métabolisme oxydatif

Les HT ont également un rôle dans le métabolisme oxydatif en agissant au niveau de la pompe Na/K ATPase ou alors sur la chaîne mitochondriale de transport des électrons et notamment sur la phosphorylation oxydative (27). Centrale énergétique de la cellule, la

mitochondrie synthétise 90% d'adénosine triphosphate (ATP) par phosphorylation oxydative. A l'intérieur de ces organites, de nombreux récepteurs de haute affinité aux HT ont été retrouvés (29). La phosphorylation oxydative est un processus complexe permettant le passage de l'adénosine diphosphate (ADP) en ATP grâce à plusieurs réactions qui impliquent les électrons issus du NADH et du succinate où le passage d'un donneur à un accepteur d'électrons selon un gradient électronégatif, permettra la réduction de l'oxygène (30). Ce transfert d'électrons libres est pourvoyeur d'énergie, entraînant la sortie des protons de la matrice mitochondriale. Un gradient électrochimique est ainsi généré au niveau de la membrane mitochondriale interne. Grâce à ce gradient, l'ATP synthase peut produire l'ATP à partir de l'ADP (Figure 13). Une fois formé, l'ATP quittera la mitochondrie pour aller alimenter en énergie les autres composants de la cellule (30).

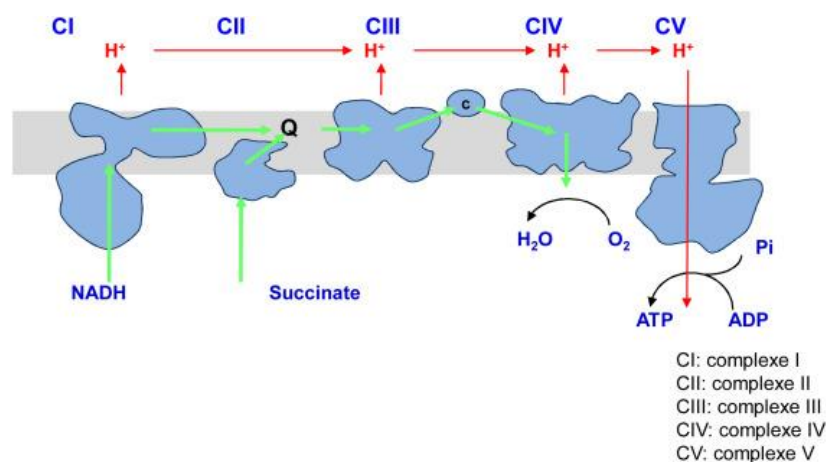


Figure 13 : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale responsable de la phosphorylation oxydative (A. Pennisi et co., 2022)

De plus, les concentrations plasmatiques de T3 chez le fœtus de mouton affectent les protéines de découplage mitochondriales 1 et 2 (UCP1 et UCP2) dans le tissu adipeux. En cas d'augmentation du taux de T3, l'expression de ces protéines sera accrue et dissipera le gradient de protons mitochondriaux, induisant une production d'ATP moins efficace (27). C'est d'ailleurs par le biais de ce mécanisme que les protéines découplantes permettent la thermogénèse en cas d'hibernation chez certains mammifères, en libérant

de la chaleur grâce à la respiration cellulaire au détriment de la synthèse d'ATP. Les HT affectent donc les mitochondries et la production d'ATP. Par conséquent, les fœtus hypothyroïdiens disposeront d'une quantité en ATP provenant du métabolisme oxydatif plus faible que les fœtus euthyroïdiens et auront donc moins d'énergie disponible pour satisfaire les besoins cellulaires afin d'assurer la croissance des tissus non essentiels (27).

- Des effets sur les facteurs de croissance analogues de l'insuline

D'autres études mettent en exergue l'impact des HT sur la biodisponibilité fœtale de plusieurs hormones et facteurs de croissance dont l'analogue à l'insuline (*IGF*). Ces derniers sont largement répandus dans les tissus fœtaux et sont nécessaires à la croissance fœtale et placentaire. Preuve de cet impact, en cas d'hypothyroïdie chez les fœtus ovins et porcins, la concentration plasmatique d'*IGF1* est réduite (27). Heureusement, elle peut être rétablie en cas de traitement par T4. Si l'impact des HT sur l'*IGF* semble indéniable, il convient de noter que chez le porc, cette réduction est généralisée alors que chez le mouton, elle est spécifique aux tissus. Par exemple, pour un fœtus ovin thyroïdectomisé, l'expression de l'*IGF1* se retrouve diminuée dans le muscle squelettique mais augmentée dans le foie (27).

b) Maturation fœtale

- Le système pulmonaire

Le développement du système respiratoire nécessite l'intervention des HT. En effet, en cas d'ablation de la glande thyroïde, le taux de sécrétion du liquide pulmonaire se retrouve réduit (31). Pourtant, il est fondamental pour la croissance et la maturation structurelle du poumon. Les fœtus ovins thyroïdectomisés nés par voie naturelle à terme, sont capables d'établir une respiration continue mais disposent de poumons un peu plus lourds que la normale avec un taux de glycogène également plus élevé, conduisant à une synthèse de surfactant amoindri (31). Le surfactant est une substance tensioactive qui a la particularité d'abaisser la tension de surface entre l'air et la paroi alvéolaire, la rendant plus extensible pour faciliter la dilatation des alvéoles et donc l'entrée d'oxygène. Ce surfactant est libéré par les pneumocytes de type 2. De plus, même si le ratio poids poumon/ consommation d'oxygène demeure plus faible chez les fœtus thyroïdectomisés,

la fréquence respiratoire quant à elle n'est pas vraiment impactée (31). En revanche, le taux d'hémoglobine est lui diminué et donc la quantité d'oxygène transportée et délivrée aux tissus est également abaissée (31).

- Le système cardio-vasculaire

Les HT contribuent aussi à la maturation normale des cardiomyocytes et du système cardiovasculaire. Une étude réalisée par Natasha Chattergoon et ses collaborateurs (2012) s'est intéressée à l'influence des HT sur plusieurs éléments cardiovasculaires : l'hémodynamique, le poids des organes et notamment le cœur, la maturation et la taille des cardiomyocytes ainsi que les marqueurs moléculaires qui y sont associés (32). Pour cela, trois groupes ont été établis : un groupe de moutons thyroïdectomisés avec une concentration plasmatique plus faible de T3, un groupe témoin et un groupe recevant une perfusion de T3 avec une concentration plasmatique plus élevée d'HT. Ce travail s'est basé sur le modèle ovin puisque ce dernier présente un développement temporel cardiaque proche de celui de l'Homme notamment en ce qui concerne la maturation des cardiomyocytes et l'innervation cardiaque *in-utéro*. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Mesures hémodynamiques

Les valeurs des gaz sanguins fœtaux n'ont pas montré de différence significative entre les trois groupes distincts malgré des taux différents d'HT. En revanche, on peut constater que la pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque tendent à diminuer en l'absence de T3 et au contraire, sont plus élevées en présence de T3 (32) (Tableau 2). Ces résultats portent sur une période d'étude de 5 jours.

Tableau 2 : Mesures hémodynamiques en fonction de l'état de la thyroïde (TX : groupe thyroïdectomisé) (Natasha Chattergoon and co., 2012)

La mesure	État de la thyroïde		
	TX	Contrôler	Perfusion T3 _
Pression artérielle (mmHg)	37,1 ± 0,7 1	40,1 ± 1,0	47,6 ± 1,2 ***
Fréquence cardiaque (bpm)	146,2 ± 5,4 1	162,9 ± 3,3	163,2 ± 3,3
Gaz du sang			
P _{O₂} (mmHg)	23,5	20,9	22,8
P _{CO₂} (mmHg)	50,1	52,1	48,6
pH	7.34	7.33	7.35

Poids des organes

Le poids des organes peut être impacté par la présence ou non de T3 (32). Cette même étude démontre que la plupart des organes en termes de masse ne sont pas impactés selon l'état de la thyroïde. En revanche, le ratio poids cardiaque et poids corporel est plus faible dans le groupe thyroïdectomisé que dans les deux autres (Tableau 3). Également, on constate un poids plus conséquent au niveau du rein pour le groupe avec le plus faible taux de T3.

Tableau 3 : Poids des organes en fonction de l'état de la thyroïde (TX : groupe thyroïdectomisé) (Natasha Chattergoon and co., 2012)

Organe	État de la thyroïde					
	TX		Contrôler		Perfusion T3	
	Cru (g)	Rapport (g/kg)	Cru (g)	Rapport (g/kg)	Cru (g)	Rapport (g/kg)
Corps (kg)	3,5 ± 0,1		3,2 ± 0,2		3,3 ± 0,2	
Cœur	21,1 ± 1,2	5,9 ± 0,2 *, 1	21,6 ± 0,9	6,8 ± 0,3	22,3 ± 1,0	6,8 ± 0,3
Cerveau	41,4 ± 1,3	11,7 ± 0,1 1	40,1 ± 1,5	12,6 ± 0,5	42,4 ± 1,4	13 ± 0,5
Foie	74,5 ± 7,2	20,8 ± 1,3	58,8 ± 0,0	18,2 ± 0,6	65,7 ± 4,3	20 ± 1
Un rein	22,6 ± 1,6 *	6,4 ± 0,3 **, 1	17,3 ± 1,4	5,3 ± 0,2	17,7 ± 1	5,4 ± 0,2
Surrénal	0,3 ± 0,02	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,03	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,03	0,1 ± 0,01
Thyroïde	N / A	N / A	0,6 ± 0,05	0,2 ± 0,02	0,7 ± 0,05	0,2 ± 0,01

L'état de maturation des cardiomyocytes fœtaux

La binucléation est un indice de maturation des cardiomyocytes, c'est pourquoi cette particularité a été étudiée au sein des trois groupes. Il s'avère que le groupe disposant de la plus grande quantité de T3 présente le plus grand pourcentage de myocytes binucléés et donc une maturation plus optimale (32).

Taille des cardiomyocytes

En fonction de la quantité de T3, la taille des cardiomyocytes varie également (32). Par exemple, un taux faible ou élevé de T3 contribue à une hypertrophie de ces cellules cardiaques tant au niveau du ventricule droit que gauche (Figure 14). Le groupe témoin avec un taux de T3 normal présente des cardiomyocytes de taille inférieure par rapport aux deux autres groupes.

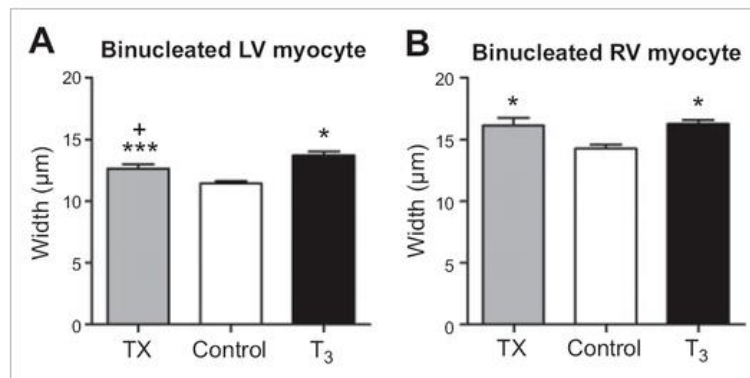


Figure 14 : Taille des cardiomyocytes en fonction de l'état thyroïdien
(Natasha Chattergoon et co., 2012)

Marqueurs moléculaires de la maturation et de l'hypertrophie des cardiomyocytes

Divers marqueurs permettent de suivre la maturation et la taille des cardiomyocytes tels que le peptide natriurétique atrial (PNA) ou encore les pompes calciques de type SERCA (Figure 15). Ces pompes à calcium ATPase dépendantes permettent l'entrée de calcium du cytoplasme vers l'intérieur du réticulum sarcoplasmique. La présence de ce dernier facilite la contraction du myocarde. En ce qui concerne le premier marqueur, l'expression de PNA est largement augmentée en présence d'une quantité importante de T₃ et demeure plus basse mais identique entre le groupe témoin et thyroïdectomisé (32). Pour l'autre marqueur, l'expression des pompes SERCA est positivement corrélée au taux de T₃ puisque plus la concentration est élevée, plus le niveau d'expression de ces pompes est conséquent (32).

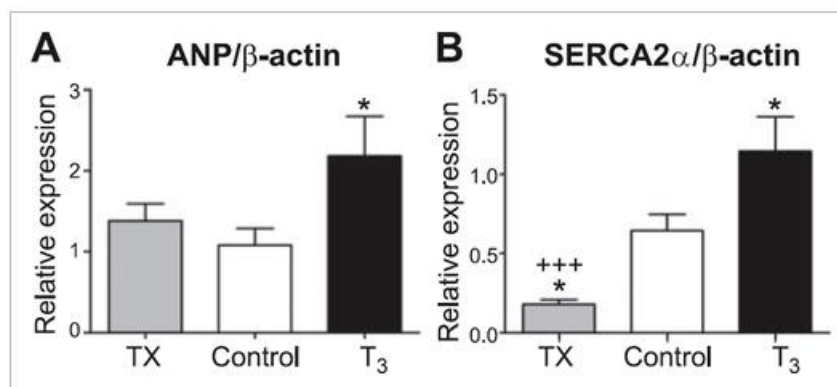


Figure 15 : Niveau d'expression du PNA et des pompes SERCA2 au niveau cardiaque en fonction de la thyroïde (Natasha Chattergoon et co., 2012)

- Le foie

Pendant la majeure partie de la gestation, la production endogène de glucose chez le fœtus est négligeable. Néanmoins, à l'approche du terme, la néoglucogénèse va peu à peu se mettre en place pour satisfaire les besoins en glucose du nouveau-né à sa sortie et faciliter le passage de sa vie intra à extra-utérine (33). Une néoglucogénèse activée et assurée par des enzymes notamment la glucose-6-phosphatase (G6P) et la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK). Une étude menée en 2003 par des chercheurs de l'université de Cambridge s'est intéressée à l'activité de ces deux enzymes au niveau hépatique sur des fœtus de moutons. Au cours de ce travail, certains avaient une thyroïde intacte (en blanc sur le graphique), d'autres une glande thyroïdectomisée (en noir sur le graphique). Les résultats de cette étude montrent une tendance claire : l'activité de la G6P et/ou de la PEPCK augmentent au cours de la gestation et plus précisément entre les 127-130ème jours et 140-145ème jours lorsque la thyroïde est intacte (33) (Figure 16). A l'inverse, sur cette même période, une thyroïdectomie ne modifie pas ou que très peu le niveau d'expression de ces enzymes, pourtant, nécessaires à la synthèse de glucose chez le fœtus (33).

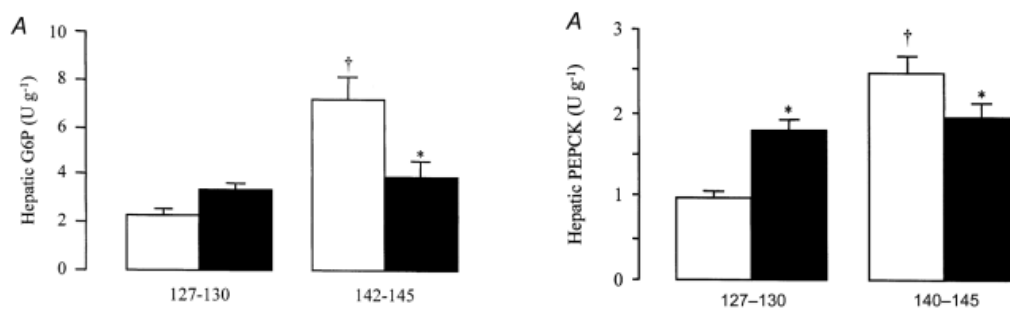


Figure 16 : Expression de G6P et PEPCK au niveau hépatique en fonction de l'état de la thyroïde : intact (blanc) ou thyroïdectomisé (noir) (Alison J. Forhead et co., 2003)

- Thermorégulation au niveau du tissu adipeux

Thermogénèse du nouveau-né

Avant la naissance, le maintien d'une température corporelle optimale pour le fœtus est assuré par la mère par le biais du placenta et de l'utérus, vecteurs de chaleur. A la naissance, le nouveau-né quitte sa vie intra-utérine pour se retrouver dans un environnement extra-utérin relativement froid et doit mettre en place diverses stratégies pour assurer sa survie et lutter contre cette chute de température néonatale. Par exemple, il peut adopter une réponse comportementale : position fœtale, augmentation des mouvements corporels ou une réponse autonome : vasoconstriction périphérique et thermogénèse sans frisson (Figure 17). Chez le nouveau-né, la régulation de la température face au froid par le biais du frisson n'est que très rarement utilisée (34). Elle n'intervient que lorsque la thermogénèse sans frisson devient insuffisante. Cette dernière est rapidement limitée par l'épuisement des réserves énergétiques et implique le tissu adipeux brun. Une particularité que les nouveau-nés partagent avec les mammifères hibernants.

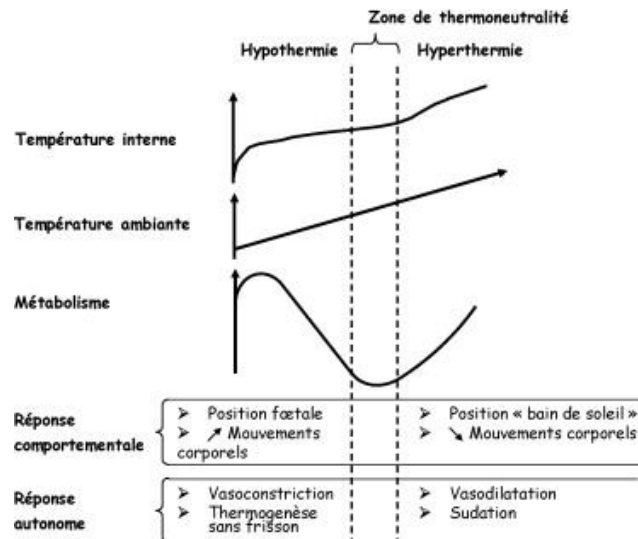


Figure 17 : Thermorégulation du nouveau-né en cas d'hypothermie ou d'hyperthermie (P. Tourneux et co., 2009)

Thermogénèse et hormones thyroïdiennes

A la naissance, le nouveau-né doit donc être capable d'assurer une thermogénèse viable de façon autonome pour sa survie. Un processus activé par les HT et démontré à travers une étude réalisée par Samantha J. Schermer et ses collaborateurs (1996), à partir de fœtus d'agneaux avec ou sans thyroïde (35). Une tendance se dégage pour les agneaux thyroïdectomisés où l'on remarque une diminution de leur température colique ainsi que leur consommation en oxygène (Tableau 4). Par conséquent, le groupe contrôle (avec thyroïde) est moins enclin à développer la thermogénèse par frisson contrairement au groupe sans thyroïde (35).

Tableau 4 : Thermogénèse chez des agneaux avec ou sans thyroïde au 127^{ème} jour de gestation (Samantha J. Schermer and co., 1996)

Lambs	Colonic temperature ^A	Whole-body oxygen consumption	Ventilation rate	Incidence of lambs shivering
Controls (<i>n</i> = 6)	39.7±0.19	23.8±2.9	54±3	1/6
Thyroidectomized (<i>n</i> = 5)	37.1±1.24 ^a	15.5±2.1 ^b	61±7	3/5

^A Measurements were made on 7 control lambs and 6 thyroidectomized lambs.

Par ailleurs, les agneaux thyroïdectomisés ont un tissu adipeux plus conséquent avec un poids et une teneur en lipides supérieurs au groupe contrôle (Tableau 5). L'activité thermogénique et la teneur de protéines découplantes demeurent plus faibles chez les agneaux sans thyroïde (35). Or, la thermogénèse sans frisson est couplée à la lipolyse du tissu adipeux brun et génère de la chaleur en découplant la synthèse d'ATP via l'oxydation des acides gras. Cette action est réalisée par l'intermédiaire des protéines découplantes au niveau mitochondrial. Ainsi, l'activité thermogénique est corrélée positivement au taux de protéines découplantes. Moins ces protéines sont présentes et plus, la capacité des fœtus à utiliser la thermogénèse sans frisson est faible. C'est d'ailleurs ce que conclut cette étude : la thyroïdectomie fœtale diminue la capacité des agneaux nouveau-nés à utiliser la thermogénèse sans frisson, les rendant plus vulnérables à l'hypothermie (35). Cette étude a été réalisée sur des fœtus ovins nés par césarienne. Or, ce mode d'accouchement est associé à des concentrations plasmatiques de T3 inférieures à celles d'un agneau né par voie naturelle (35).

Tableau 5 : Effet de la thyroïdectomie fœtale sur le poids moyen et la composition du tissu adipeux périlésionnel chez l'agneau au 127^{ème} jour de gestation (Samantha J. Schermer and co., 1996)

Lambs	Tissue weight (g)	Lipid content (g)	Protein content (g)	Mitochondrial protein content (g)	Mitochondrial recovery (%)	DNA content (mg)	Thermogenic activity ^A	Uncoupling protein content
Controls (n = 6)	19.61±2.06	5.2±1.1	2280±304	751±91	33±6	58.7±8.5	194±19	4.74±0.57
Thyroidectomized (n = 5)	29.35±4.90 ^b	12.4±3.7 ^c	1958±255	960±199	49±10	67.7±7.5	109±15 ^a	1.50±0.84 ^a

^A Measured as pmoles guanosine 5'-diphosphate bound per mg of mitochondrial protein.

^B Measured as the area under the peak from densitometric scanning 6 µg of mitochondrial protein.

Enfin, la thermogénèse est permise grâce au tissu adipeux dont les processus de formation et de maturation dépendent de l'hormone T3 et surtout des désiodases 2 et 3 (36). En effet, la première citée participe à la différenciation des adipocytes et fournit la

quantité nécessaire de T3 pour la thermogénèse et l'adipogénèse tandis que la deuxième est impliquée plus en amont lors de la prolifération des préadipocytes bruns (36).

1.4. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

1.4.1. Le récepteur thyroïdien

L'action induite par une HT est médiée par son récepteur thyroïdien (RT) au niveau nucléaire. D'un point de vue structural, ce récepteur s'organise en plusieurs domaines de A à F, de l'extrémité N-terminale à C-terminale. Le domaine A/B module l'activité transcriptionnelle du récepteur, le domaine C gère la liaison à l'ADN, le domaine D fait office de charnière entre les domaines C et E/F et participe à la liaison du ligand et de l'ADN tandis que le domaine E/F assure la reconnaissance du ligand (37).

Les HT disposent de deux types de récepteurs, codés par des gènes distincts mais dotés d'une grande homologie : *RTα* et *RTβ* (37). Le premier cité est localisé au niveau du chromosome 17 tandis que le second occupe le chromosome 3 (37). *RTα* compte trois produits d'épissage dont un liant (*RTα1*) et deux non liants (*RTα2*, *RTα3*) (38). Contrairement à *RTα1*, *RTα2* possède une extrémité C-terminale qui lui donne l'incapacité de fixer l'HT (37). Il peut néanmoins occuper les sites nucléotidiques en amont des gènes cibles et fait office d'inhibiteur compétitif de l'activité transcriptionnelle de T3. *RTα1* est principalement retrouvé au niveau du cœur, des muscles squelettiques et du cerveau. *RTβ*, lui aussi, compte trois principaux produits d'épissage de liaison à T3 : *RTβ1*, largement exprimé dans l'organisme, *RTβ2* majoritairement présent dans le cerveau, la rétine et l'oreille interne alors que les reins, le foie et les poumons abritent *RTβ3* (38).

1.4.2. Une interaction complexe mais nécessaire

Pour fonctionner, le RT doit former un complexe avec le récepteur X du rétinoïde (RXR), lui-même lié à un élément de réponse aux HT (TRE) (39). Cette interaction est responsable de l'activation ou de l'inhibition de la transcription des gènes.

Pour parfaire cette association, des coactivateurs ou corépresseurs sont recrutés par les RT hétérodimérisés avec RXR en fonction de la présence ou non de ligand (T3). Si le ligand est présent, cette association RT-RXR recrute des coactivateurs comme ceux des récepteurs stéroïdiens (SRC) (Figure 18) de façon à stimuler la transcription des gènes

et induire une réponse à l'échelle d'un tissu spécifique (39). A l'inverse, le corépresseur du récepteur nucléaire (NCoR) et le médiateur silencieux des récepteurs des rétinoïdes et des HT (SMRT) font office de corépresseurs, recrutés en l'absence de ligand pour réprimer et antagoniser les récepteurs nucléaires (39). Ils favorisent cette répression en recrutant des histones désacétylases sur les promoteurs des gènes cibles. La simple présence d'un ligand, ici T3, permet donc de basculer de la répression à l'activation de la transcription des gènes cibles.

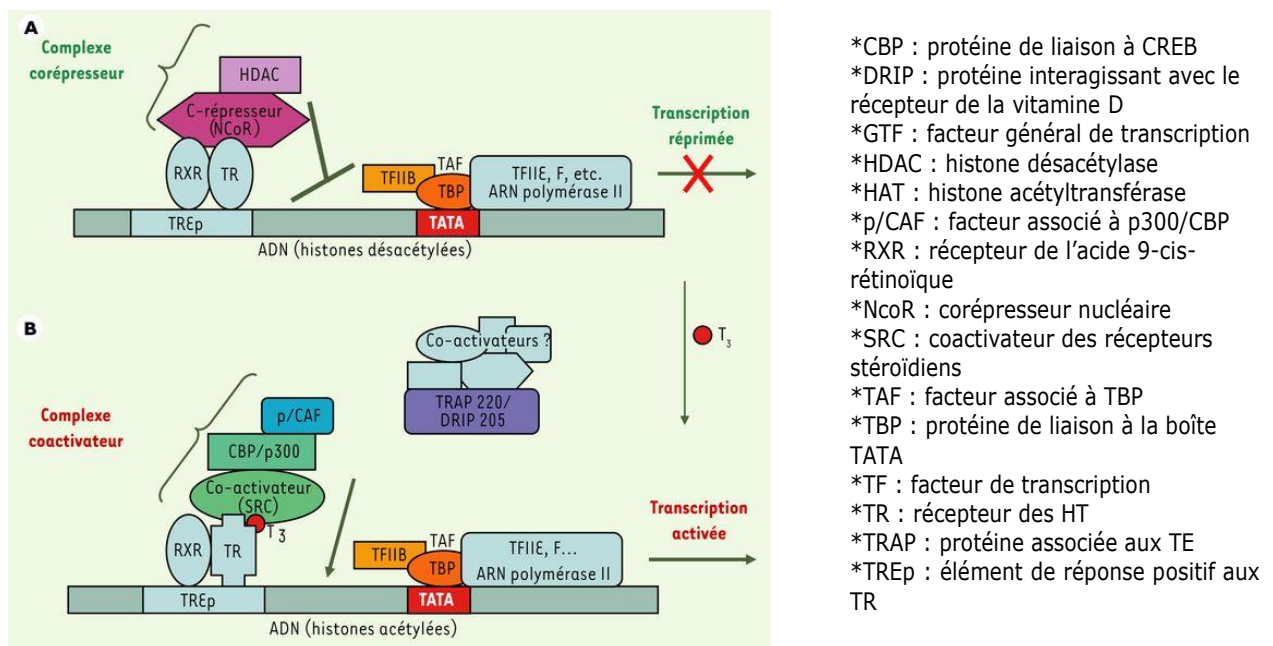


Figure 18 : Schéma de l'activation transcriptionnelle induite par les récepteurs thyroïdiens (Barbara Demeneix et co., 2005)

Cette première partie a permis d'introduire la thyroïde en tant que glande endocrine et donc sécrétrice d'HT, indispensables tant pour l'adulte où le moindre déséquilibre entraîne des répercussions que pour l'embryon/ fœtus où elles sont inhérentes à son développement. Cette partie 2 sera l'occasion d'aborder la grossesse et notamment les dysthyroïdies auxquelles peuvent être sujettes les femmes enceintes.

2. Lien entre la thyroïde et le développement cérébral du fœtus lors de la grossesse

Avant de développer les effets d'une dysthyroïdie lors de la grossesse, il est important de comprendre les changements physiologiques qui touchent la thyroïde ainsi que le rôle des HT durant cette période.

2.1. Changements physiologiques de la thyroïde lors de la grossesse

Lors de la grossesse, de nombreux changements physiologiques touchent la thyroïde, à commencer par la production d'HT, qui, au départ provient uniquement de la mère. A mesure que la grossesse avance, l'embryon (puis le fœtus) devient autonome et le principal producteur à terme. De plus, le métabolisme de la thyroïde est également perturbé. Son activité est augmentée de manière à satisfaire les besoins de la maman et du fœtus. Plusieurs éléments en sont la cause : l'hormone chorionique gonadotrope (hCG), l'hyperoestrogénie et l'augmentation de la clairance rénale de l'iode, réduisant ainsi sa disponibilité (Figure 19).

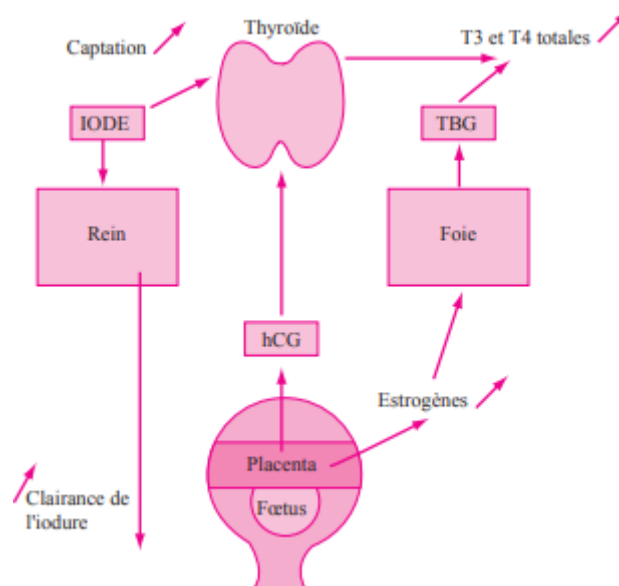


Figure 19 : Métabolisme de la thyroïde lors de la gestation (J-L Wémeau et co., 2005)

2.1.1. Evolution du taux d'hormones thyroïdiennes fœtales durant la grossesse

La production autonome d'HT par le fœtus ne débute qu'aux alentours de la 17^{ème} semaine de grossesse (40). Jusqu'à cette date, les HT proviennent uniquement de la mère. Au-delà de celle-ci, le fœtus peut produire ses propres HT et prendre le relai de la mère (Figure 20).

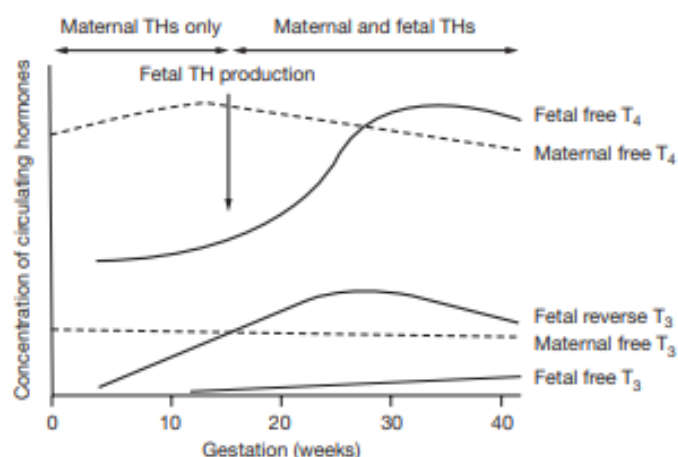


Figure 20 : Concentration d'HT circulantes au cours de la grossesse et répartition de la production maternelle/ fœtale (Shiao Y Chan et co., 2009)

2.1.2. Mécanismes impliqués

a) L'hyperœstrogénie

Un taux élevé en œstrogènes comme c'est le cas lors de la grossesse contribue à augmenter les protéines de transport de l'organisme. Or, à l'échelle de la thyroïde, le transport est assuré par la globuline liant la thyroxine (TBG) (41). Cette augmentation se traduit par des concentrations circulantes en HT totales élevées et à l'inverse, un taux d'HT libres abaissé. Ainsi, les besoins en HT s'accroissent durant la grossesse et la glande thyroïde se retrouve contrainte d'augmenter sa production d'hormones de 40% environ au 1^{er} mois et de 75% au 3^{ème} mois pour s'adapter au mieux à cette étape de la vie (41).

b) La diminution de la disponibilité en iode

La thyroïde est donc sollicitée pour augmenter sa production d'HT. Néanmoins, la quantité d'iode s'amointrit puisqu'elle est en partie destinée au fœtus et que sa clairance

rénale augmente au cours de la grossesse (41). Pour compenser ce phénomène, la clairance thyroïdienne est augmentée. La thyroïde peut donc capter une plus grande quantité d'iodures. Ces derniers franchissent la barrière placentaire pour se concentrer dans la thyroïde fœtale (42). L'hyperoestrogénie évoquée précédemment a des répercussions négatives sur le NIS. En effet, le NIS permet le cotransport d'un ion iodure I^- et de deux cations de sodium Na^+ (Figure 21) (43) mais son activité se retrouve perturbée par l'excès en œstrogènes, contribuant à l'appauvrissement en iode du contenu thyroïdien (41).

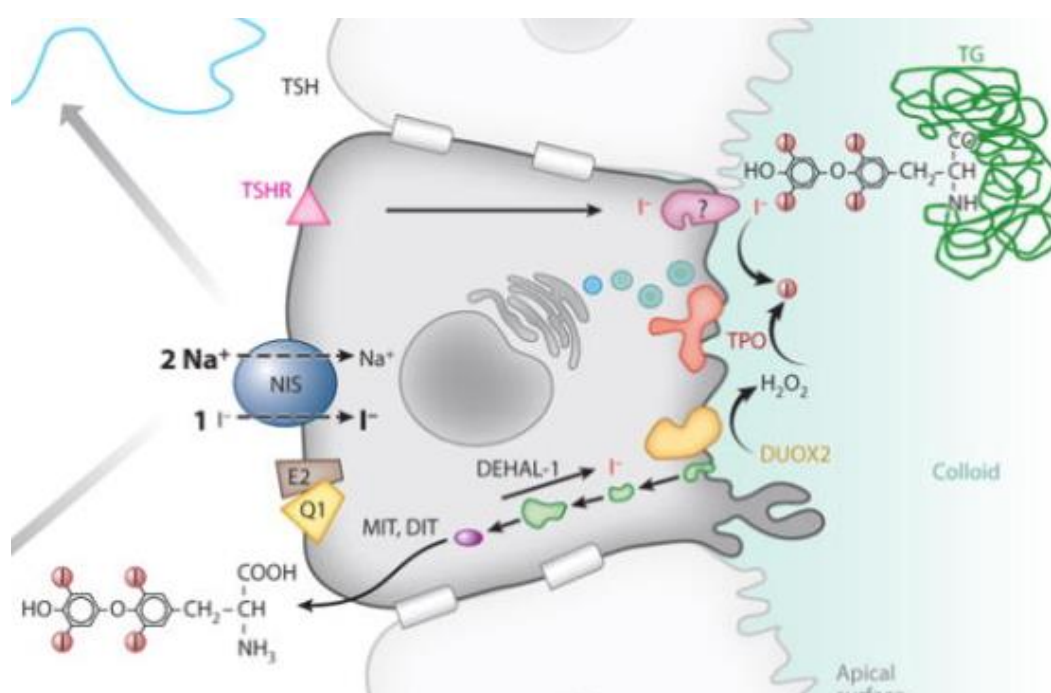


Figure 21 : Biogénèse des HT avec mise en évidence du symport NIS (DEHAL-1 : déshalogénase 1 ; DIT : 3,5-di-iodotyrosine ; DUOX2 : double oxydase 2 ; ITD : défaut de transport I^- ; MIT : 3-mono-iodotyrosine ; NIS : Na^+/I^- symporteur ; TG : thyroglobuline ; TH : hormone thyroïdienne ; TMS : segment transmembranaire ; TPO : peroxydase thyroïdienne ; TSH : hormone stimulant la thyroïde ; TSHR : récepteur TSH ; vSGLT : *Vibrio parahaemolyticus* Na^+ /transporteur de galactose) (Silvia Ravera et co., 2017)

c) L'hCG placentaire

Avec une sous-unité alpha similaire et des sous-unités bêta spécifiques mais proches au niveau de la structure protéique, l'hCG placentaire dispose d'une homologie structurale avec l'hormone lutéinisante (LH), la FSH ou encore la TSH (41). Une caractéristique qui atteint même les 85% de similarité entre β -hCG et β -TSH (41). Avec un effet "*TSH like*", l'hCG dispose d'un effet thyroïdostimulant notamment sur la croissance de l'épithélium thyroïdien et sur les différentes étapes de production hormonale (41). Au cours de la grossesse, la TSH et l'hCG ont une évolution dite "en miroir" (Figure 22).

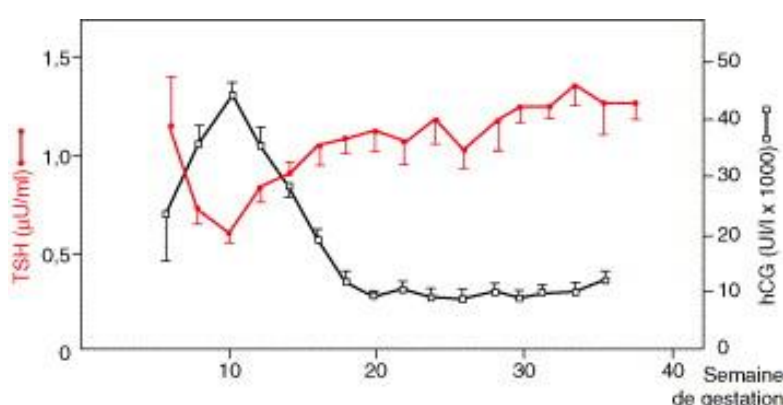


Figure 22 : Variation du taux de TSH et d'hCG au cours de la grossesse (J-L Wémeau et co., 2005)

Le taux de TSH baisse au premier trimestre, pour remonter à partir de la 10^{ème} semaine de gestation environ alors que c'est l'inverse qui se produit avec hCG où le taux grimpe jusqu'à cette 10^{ème} semaine de gestation pour connaître ensuite une chute au fur et à mesure que la grossesse avance (41).

d) La désiodase placentaire de type 3

Cette enzyme placentaire transforme la T4 maternelle en rT3 (T3 inverse) au cours de la deuxième moitié de la gestation (41,44). Cette rT3 est inactive et peut contribuer à une stimulation thyroïdienne d'où l'importance de suivre attentivement l'activité de la thyroïde chez la femme enceinte. Elle permet de protéger le fœtus d'un excès d'hormones maternelles en maintenant un taux bas de T3 (42,45).

2.1.3. Un volume thyroïdien modifié

Au cours de la grossesse, le volume de la thyroïde (VT) se trouve modifié et même augmenté dans la plupart des cas. Une augmentation qui fait suite à l'action de certaines hormones comme les œstrogènes, la TSH et l'hCG placentaire notamment (41). La carence en iode retrouvée dans certains pays sous-développés contribue à une glande thyroïde plus volumineuse avec le risque de formation d'un goitre. Toutefois, il convient de nuancer ces données puisque la taille et le volume de la glande thyroïde semblent être poids-dépendants. En effet, l'indice de masse corporelle (IMC) et le poids gestationnel influencent positivement le VT (46,47). En France, on pose le diagnostic de goitre lorsqu'à l'échographie, le VT dépasse 18 ml chez une femme et au-delà de 20 ml pour un homme (48).

Une étude, réalisée en 2017 par la Société Italienne d'Endocrinologie, s'est penchée sur les modifications du VT et de la CT sérique pendant la grossesse. La CT et le peptide, qui, lui est lié, occupe un rôle prépondérant dans le processus d'implantation. Au total, 155 femmes composaient cette étude et les résultats qui en ressortent sont les suivants (46) :

- le VT a connu sa plus grosse augmentation au troisième trimestre mais est revenu à un niveau normal 6 mois après l'accouchement.
- le VT a été directement corrélé à la prise de poids de la mère enceinte à chaque trimestre de la grossesse et corrélé à l'IMC de cette dernière.
- les taux sériques de CT n'ont pas montré de changements significatifs durant la grossesse.
- aucun lien n'a été établi entre taux sériques de CT et poids ou VT.

Plus la carence en iode est importante, plus le VT est considérable.

Néanmoins, toutes les femmes, au cours de leur grossesse, voient leur VT augmenter, même celles vivants dans des pays où le niveau d'iode est suffisant. C'est ce qu'a démontré une étude menée, en 2008, par le centre médical universitaire de Ljubljana,

en Slovénie. Les changements du VT sont, en réalité, associés à ceux de la TSH et de l'IMC au cours de la grossesse (47).

Il semblerait donc davantage plausible que l'augmentation du VT soit due au liquide extra-cellulaire et au sang plus abondants pendant la grossesse, d'autant plus, qu'après l'accouchement, une diminution du VT est constatée (46,47). Une chose est sûre, les cellules parafolliculaires de la thyroïde ne sont pas impliquées dans l'augmentation du VT puisque les taux sériques de CT sont restés inchangés (46).

2.1.4. Des modifications hormonales et protéiques

Le transport des HT est assuré par trois protéines : l'albumine, la transthyrétine et la TBG. Les deux premières sont considérées comme accessoires avec des affinités peu modifiées lors de la grossesse et une concentration pour chacune réduite de 10% à cette même période suite à l'hémodilution engendrée par la gestation (41). Concernant la TBG, bien qu'elle dispose d'une concentration assez faible, son affinité pour les HT est forte puisqu'elle assure le transport de 68% de la T4 et de 80% de la T3 (41). Indispensable durant cette période, la TBG voit sa synthèse hépatique augmentée en raison de l'hyperoestrogénie retrouvée à la grossesse.

Cette quantité importante d'oestrogènes majeure également sa sialylation (ajout d'acide sialique sur une glycoprotéine : la TBG, ici) qui permet à la TBG d'avoir une demi-vie prolongée et donc de maintenir dans le temps ses capacités de transport d'HT (41).

2.2. Rôles spécifiques des hormones thyroïdiennes durant la grossesse

2.2.1. Placenta et hormones thyroïdiennes : une interrelation

Le placenta fait office d'interface entre la mère et l'embryon. Très vascularisé, cet organe abrite la circulation sanguine maternelle et embryonnaire sans que jamais elles ne se mélangent (49). La Figure 23 met en exergue les échanges qui ont eu lieu à travers le placenta concernant les HT, anticorps et certains médicaments. Seules les formes libres de T3 et T4 atteignent le fœtus au même titre que l'iode, les antithyroïdiens de synthèse

(ATS) et β -bloquants (41). Les anticorps anti-TPO et anti-récepteurs de la TSH (TRAK) passent également la barrière placentaire et exposent le fœtus en cas de pathologie thyroïdienne retrouvée chez la mère (41).

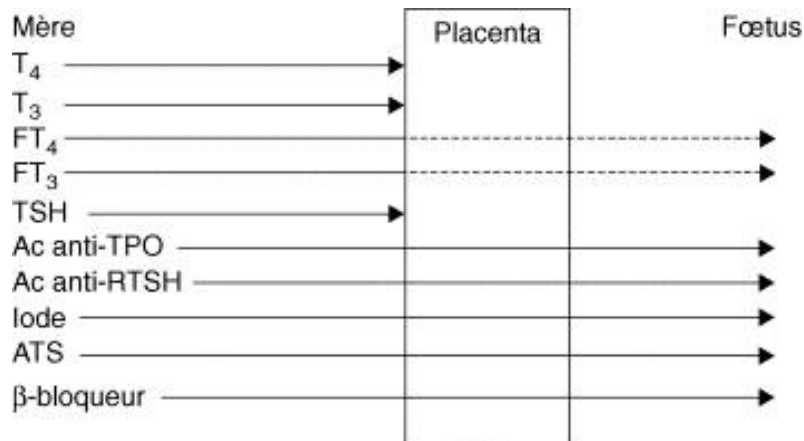


Figure 23 : Passage transplacentaire des hormones, anticorps et médicaments (T₄ : thyroxine ; T₃ : tri-iodo-3,5,3' thyronine ; FT₄ : thyroxine libre ; FT₃ : tri-iodo-3,5,3' thyronine libre ; Ac : anticorps ; TSH : hormone stimulant la thyroïde ; TPO : thyroperoxydase ; RTSH : récepteur de la TSH ; ATS : antithyroïdiens de synthèse) (J-L Wémeau et co., 2005)

a) Le placenta : kesako ?

Plus grand organe fœtal et le premier à se développer, le placenta est essentiel au bon développement de l'embryon puis du fœtus ainsi que pour la mère (50). Une anomalie au niveau du développement de ce dernier a des conséquences importantes sur la santé des protagonistes puisque cela peut mener à une croissance fœtale incomplète, à une prééclampsie, à des fausses-couches à répétition ou encore à une mortinaissance (50). Lors de l'implantation, le syncytiotrophoblaste (Figure 24) est préalablement formé à partir du trophoblaste, couche externe de cellules bordant le blastocyste. Cette structure nouvellement formée permet l'infiltration de l'embryon à 6 jours post-conception (51). A J8, des lacunes se forment à l'intérieur de ce syncytiotrophoblaste et créent, en fusionnant, un espace intervilleux entre les trabécules syncytiales. Le cytotrophoblaste, dérivé du trophoblaste, prolifère et pénètre dans le syncytiotrophoblaste des villosités primordiales à J12 pour former des colonnes cytotrophoblastiques (Figure 24). Ces

dernières sont elles-mêmes envahies par les cellules mésodermiques à J14 (51). Peu de jours après, les premiers vaisseaux sanguins se forment au même endroit (J18) (Figure 24). Le mésoderme, en envahissant la villosité, repousse les cellules cytotrophoblastiques qui s'accumulent pour donner naissance au cytotrophoblaste extra villositaire (CEV). Ces trois périodes permettent de distinguer les villosités primaires (J12), secondaires (J14) et tertiaires (J18) (51).

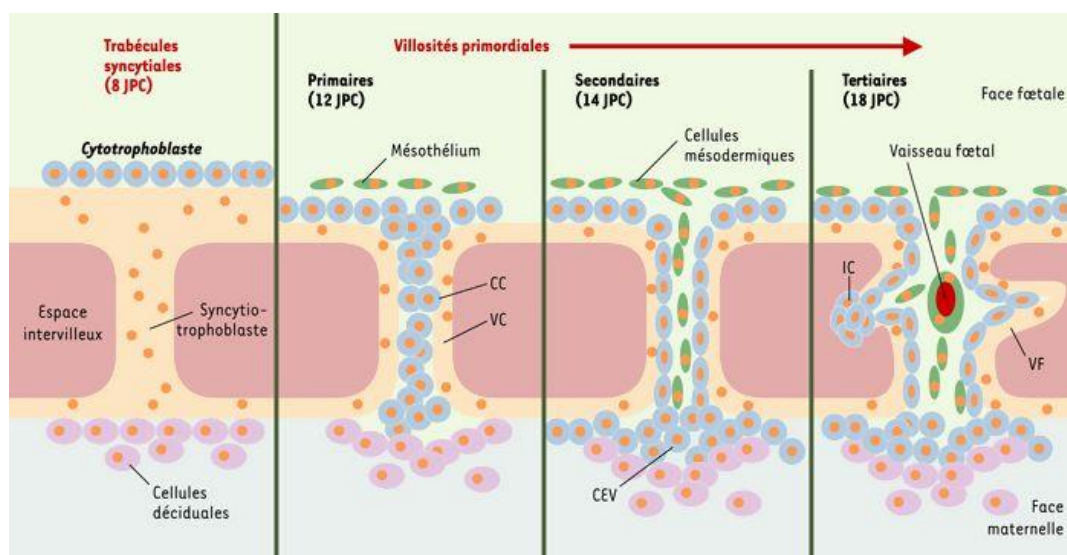


Figure 24 : Formation des villosités primaires, secondaires et tertiaires (JPC : jours post-conception ; CC : colonne cytotrophoblastique ; VC : villosité crampon ; CEV : cytotrophoblaste extra villositaire ; IC : îlot cytotrophoblastique ; VF : villosité flottante) (Jean-Claude Challier et Serge Uzan, 2003)

Les villosités crampons, contrairement aux villosités flottantes, adhèrent à l'endomètre et servent de point de fixation au cytotrophoblaste qui continue sa prolifération et recouvre peu à peu tout l'embryon (51). Cette expansion marque la première vague d'invasion du tissu interstitiel de l'endomètre et des artères spiralées utérines, qui sont d'ailleurs obstruées à J43 par le CEV (Figure 25). Cette obstruction est rétablie à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée.

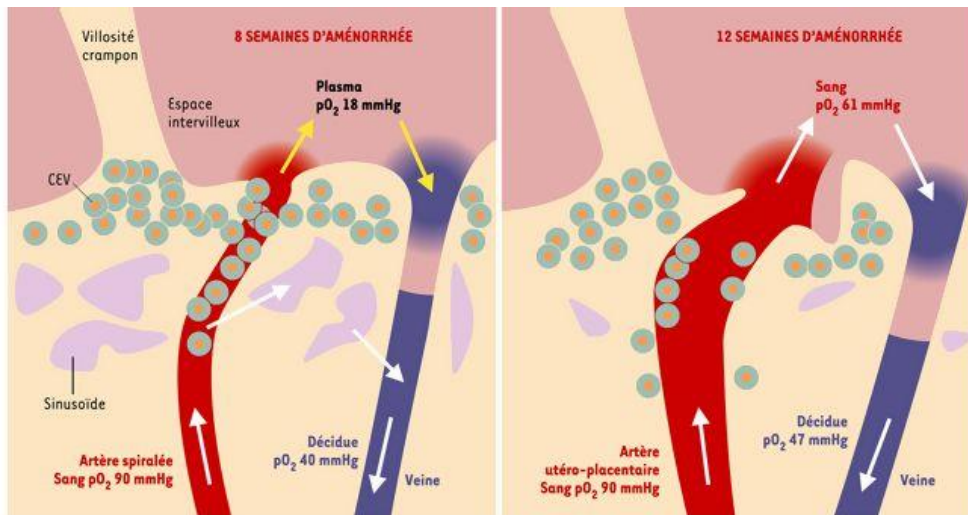


Figure 25 : Circulation intervilleuse au premier trimestre avec obstruction d'une artère spiralée par le cytotrophoblaste (Jean-Claude Challier et Serge Uzan, 2003)

b) Développement du placenta : l'influence des hormones thyroïdiennes

Les données présentées ci-dessous proviennent d'une revue écrite en 2020 par Enoch Appiah Adu-Gyamfi et ses collaborateurs qui nous présentent les rôles des HT dans le développement du placenta.

Un rôle dans la prolifération trophoblastique

Les HT auraient une fonction dans la prolifération des trophoblastes au niveau placentaire. En effet, tous les sous-types de trophoblastes montrent une réactivité aux HT, à l'exception du cytotrophoblaste au terme de la grossesse (52). En revanche, il est le sous-type le plus ciblé par la T3 au premier trimestre (52).

Un rôle dans la différenciation trophoblastique

Au cours de la grossesse, le cytotrophoblaste se développe et se différencie en syncytiotrophoblaste. Une différenciation marquée par la production d'hormones. Parmi ces hormones, on retrouve la lactogène placentaire humaine, l'estradiol-17-bêta, la progestérone et l'hCG (52). De ce fait, les HT faciliteraient la sécrétion de ces hormones placentaires. Un taux optimal de T3 et de T4 permet au placenta d'exercer efficacement

ses fonctions endocriniennes. En cas d'hypo ou d'hyperthyroïdie, le processus de syncytialisation peut-être imparfait puisqu'en dehors de la quantité cible d'HT nécessaire, l'effet "stimulant" se retrouve atténué (52).

Un rôle dans l'invasion du cytotrophoblaste extra vilieux et dans l'angiogenèse déciduale

Tout d'abord, le CEV, déjà cité, envahit, lors du processus d'implantation, l'endomètre et les artères spiralées maternelles. Certaines molécules sont impliquées dans ce processus d'invasion. C'est le cas notamment des intégrines, des cadhérines, des fibronectines, des métalloprotéinases (MMP) ainsi que des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases. Il a été constaté que la prise de T3 augmentait les niveaux d'expressions des MMP2-3, de la fibronectine oncofœtale et des intégrines $\alpha 5\beta 1$ dans des CEV précoces (52). Un constat confirmé chez les rats hypothyroïdiens où la migration du CEV s'est retrouvée réduite. De plus, l'invasion du CEV et l'angiogenèse déciduale sont régulées par des médiateurs de l'inflammation. Or, en cas d'hypothyroïdie, ces derniers se retrouvent diminués comme l'IL-10, NOS2 et la leptine par exemple (52). L'apport de T3 au premier trimestre est associé à une augmentation de la production du facteur de croissance endothélial vasculaire A et de l'angiopoïétine-2 mais à une diminution de l'IL-10 (52). En revanche, au deuxième trimestre chez une patiente hypothyroïdienne, l'ajout de T3 contribue à une hausse d'IL-10 et d'angiogénine (52). En fonction du trimestre dans lequel on se trouve lors de la grossesse, la T3 n'aura pas le même impact sur la décidue. Les niveaux de facteurs angiogéniques et de cytokines inflammatoires placentaires varient physiologiquement au cours de la gestation (52).

2.2.2. Une influence sur le développement cérébral du fœtus

a) Carence en hormones thyroïdiennes et développement du cerveau

Des travaux publiés en 2015 et menés par Nora K. Moog et ses collaborateurs, se sont intéressés à l'influence des HT maternelles pendant la gestation sur le développement du cerveau fœtal. Ces résultats proviennent d'expérimentations faites sur des rongeurs.

Prolifération neuronale

La neurogénèse néocorticale des rongeurs s'étend du jour embryonnaire 12 à 18 (53). Dans le cerveau en développement, plusieurs gènes agissent dans la régulation du cycle cellulaire ainsi que dans la prolifération cellulaire. Ces gènes sont régulés par les HT. Chez les rats, le déficit maternel en HT est associé à un retard des divisions symétriques des progéniteurs neuronaux qui expriment divers transporteurs thyroïdiens (TRα1, Mct8, désiodase 2), à une réduction de la durée du cycle cellulaire et du pool de progéniteurs (53).

D'autres progéniteurs, cette fois-ci basaux ou intermédiaires, nécessiteraient la liaison de l'HT à un récepteur T4 de surface cellulaire (l'intégrine αvβ3) (53). Ce pool de progéniteurs est altéré suite à un déficit maternel en HT, entraînant par la suite une perte sélective des neurones de la couche supérieure (53).

Migration neuronale

Les HT sont importantes dans le processus de migration des neurones. En effet, comme le mentionne cette revue, des hétérotopies ont été retrouvées dans la progéniture de rats hypothyroïdiens (53). Les hétérotopies sont des malformations cérébrales où certains neurones résident dans des endroits atypiques, généralement en dehors du cortex (54).

En cas d'hypothyroïdie développementale, le nombre de neurones dans les couches corticales I-III est abaissé alors qu'il est augmenté dans les couches V-VI. Ces variations affectent la migration neuronale, qui peut, également, être retardée suite à une carence maternelle en HT (53).

Par ailleurs, ces dernières régulent l'expression de la rééline, une molécule intervenant dans la migration, la structure et le développement des neurones dans le cervelet (55). La carence en iode et l'hypothyroïdie affectent l'apoptose de cette molécule où le nombre de cellules apoptotiques est bien plus conséquent chez des rats carencés en iode (55).

Différenciation neuronale

Les progéniteurs neuronaux évoqués au-dessus vont devenir, par le biais de la différenciation, des neurones (53). Processus qui permet également l'obtention de cellules gliales (oligodendrocytes, astrocytes, microglie) à partir de progéniteurs gliaux.

Plusieurs facteurs régulent cette étape de différenciation comme :

- le facteur neurotrophique dérivé du cerveau
- le facteur neurotrophique-3
- le facteur de croissance analogue à l'insuline-I
- la sous-unité 5 du complexe 2/3 de la protéine liée à l'actine
- la protéine médiatrice de la réponse à la collapsine-2B
- la protéine de membrane plasmique présynaptique : SNAP-25

Or, une hypothyroïdie au cours du développement génère une diminution de l'expression de tous ces facteurs et altèrent par conséquent la différenciation neuronale (53).

Myélinisation

L'étape de myélinisation permet de former autour de la fibre nerveuse, une gaine de myéline, qui isole, protège et augmente la transmission de l'influx nerveux. Une myélinisation qui s'effectue à partir des cellules gliales et plus précisément des oligodendrocytes (56). Une nouvelle fois, les HT ont un impact considérable sur cette étape puisqu'en cas de déficit, un retard de myélinisation interviendra avec une diminution de l'expression des principales protéines de la myéline (MBP, PLP, MAG) (53).

Interneurones et circuits neuronaux

Les interneurones dans le réseau nerveux font office de neurones de jonction entre les neurones sensitifs qui conduisent l'influx vers le système nerveux central (SNC) et les

neurones moteurs qui transmettent l'influx aux muscles. La plupart de ces interneurons sont inhibiteurs et sécrètent un neurotransmetteur : l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Physiologiquement et à l'âge adulte, le GABA permet de réguler l'effet excitateur du glutamate et d'assurer ainsi un équilibre entre ces deux substances. En revanche, dans les premiers stades de développement, le GABA va agir en tant qu'excitateur et être impliqué dans des processus de développement comme la prolifération cellulaire, la migration ou la synaptogénèse (53). Il semblerait que là-aussi le taux d'HT influe sur les circuits neuronaux et plus précisément sur les interneurons. En présence d'une hypothyroïdie chez le rat, le développement d'une sous-population de neurones GABAergiques dans l'hippocampe et le néocortex a été réduit (53).

Une carence en HT diminue aussi la prolifération et retarde la maturation des précurseurs des interneurons GABAergiques cérébelleux (53).

b) Les répercussions sur les fonctions motrices et cognitives

Une hypothyroïdie lors de la gestation engendre des conséquences sur le développement cérébral du fœtus et notamment sur ses fonctions motrices et cognitives. Un aspect démontré lors d'études réalisées sur des rats hypothyroïdiens. En effet, une hypothyroïdie congénitale induit, à terme, une altération de la coordination motrice, de l'équilibre et une hypoactivité générale (53). Au niveau cognitif, elle perturbe l'attention visuelle. Elle altère aussi le processus d'apprentissage surtout si la carence en HT est retrouvée sur le long terme en impactant directement la mémoire (53).

Concernant les capacités cognitives, le cerveau établit également des connexions neuronales lors d'un nouvel apprentissage ou d'une nouvelle expérience. Il s'agit de la plasticité synaptique. La potentialisation à long terme (PLT), qui est un processus de renforcement synaptique, en est un exemple. Or, il s'avère que l'induction de la PLT puisse être bloquée par un inhibiteur sélectif de la protéine kinase dépendante de la Ca^{2+} -calmoduline multifonctionnelle (CaMKII) (57). Un blocage retrouvé en cas d'hypothyroïdie, qui se manifeste par des troubles de la transmission synaptique et de la PLT (53). De plus, une carence en iode diminue l'expression d'une protéine liant la calmoduline, inhérente au CaMKII : la neurogranine/RC3 (53). La plasticité synaptique est ainsi corrélée au taux d'HT.

2.3. Dysthyroïdies retrouvées au cours de la grossesse

La thyroïde est donc au centre du développement cérébral du fœtus et tout dérèglement de cette glande endocrine peut avoir des répercussions néfastes tant sur la mère que sur le futur bébé. Nous allons le développer dans cette partie.

2.3.1. Carence en iode

Comme nous l'avons vu dans la première partie, l'iode est un oligoélément fondamental à la synthèse d'HT. Un apport insuffisant ou au contraire trop important conduit à des dysthyroïdies ayant des conséquences non négligeables. Au cours de la grossesse et durant l'allaitement, les besoins sont majorés en raison d'une clairance rénale augmentée et du transfert transplacentaire d'une fraction de l'iode inorganique vers le fœtus (58,59). Les besoins en iode varient en fonction des personnes et des périodes de la vie. Par exemple, l'apport en iode pour une femme enceinte doit être compris entre 200 et 300 µg/j (Figure 26). L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) fixe ce taux à 200 µg/j (60).

Personnes concernées	Âge	Apport en iode (µg/j)
Nouveau-nés	1–12 mois	90–100
Enfants	1–10 ans	90–100
Adolescents		100–150
Adultes		100–150
Grossesse		200–300
Allaitement		200–300

Figure 26 : Besoins en iode selon la tranche d'âge (P.
Caron, 2007)

a) Conséquences sur la mère

Au cours de la deuxième moitié de la grossesse, une carence iodée chez la femme enceinte entraîne une augmentation de la concentration de TSH (58,59). La thyroïde se retrouve alors stimulée et gagne au fur et à mesure en volume. Comme évoqué précédemment, l'importance de la carence iodée est corrélée à l'hypertrophie thyroïdienne. Après l'accouchement, elle n'est que partiellement réversible, peut s'aggraver à chaque grossesse d'où l'importance de bien suivre sa TSH pour éviter la survenue d'un goitre (58,59).

b) Conséquences sur le fœtus

Indéniablement l'iode est important pour l'embryon/ fœtus puisque les HT participent au développement du cerveau chez l'Homme et notamment au niveau neuronal. De plus, comme pour la femme enceinte, une carence iodée lors de la grossesse expose le fœtus à une hyperplasie thyroïdienne voire à un goitre (58,59). Par exemple, en cas de déficit sévère, il a été rapporté des avortements spontanés, des accouchements prématurés avec des faibles poids à la naissance, une augmentation de la mortalité néonatale et périnatale suite à un système immunitaire plus fragile face aux infections (58). C'est également la première cause de retard mental, notamment dans les pays en voie de développement même si aujourd'hui, les cas se font plus rares. Ce déficit sévère entraîne des troubles de développement du SNC responsables d'un crétinisme endémique avec un retard psychomoteur (58,59).

c) Conséquences sur l'enfant

En cas de déficit plus léger en iode, l'hypothyroïdie de la mère peut être responsable, plus tard, d'anomalies de développement psychomoteur et intellectuel chez l'enfant (58,59). Dans certains cas, une diminution du quotient intellectuel (QI), une hyperactivité et un déficit de l'attention ont été notifiés chez des enfants nés de mères hypothyroïdiennes.

Dans la même lignée, un goitre euthyroïdien, une hypothyroïdie clinique ou infraclinique, une diminution des facultés adaptatives d'attention et de compréhension, un retard

staturopondéral et un retard pubertaire peuvent être retrouvés chez l'enfant suite à une carence en iode (58).

2.3.2. Hypothyroïdie

a) Généralités

L'hypothyroïdie peut être périphérique et dans ce cas, causée par une maladie de la thyroïde ou bien centrale et liée à une maladie de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (61). La dernière citée est néanmoins plutôt rare.

Deux types d'hypothyroïdie sont retrouvés dans la population et durant la grossesse :

- fruste/ infraclinique : taux de TSH $> 4\text{mUI/l}$ sur au moins deux prélèvements à 2-3 mois d'intervalle, sans anomalie concernant la concentration en T4 libre (62). Les signes cliniques associés peuvent être minimes voire absents, c'est pourquoi elle est aussi appelée hypothyroïdie "asymptomatique" ou "occulte" (63).
- avérée/ clinique : signes cliniques d'hypothyroïdie et TSH $> 4\text{mUI/l}$ avec une T4 libre basse (62).

L'hypothyroïdie fruste est plus fréquente avec une prévalence de 2,2 à 2,5% contre 0,3 à 0,7% pour l'hypothyroïdie avérée (44). Les signes cliniques associés à cette dernière ont été mentionnés dans le Tableau 1 de la Partie 1.

b) Diagnostic

Le diagnostic d'hypothyroïdie est posé après l'apparition de signes cliniques évocateurs tels que la chute des cheveux, une sécheresse cutanée, un goitre, un bourrelet pseudo myotonique ou encore une bradycardie (44,59). D'autres signes sont identifiables comme la fatigue, la constipation, les crampes musculaires, la rétention hydrique et la prise pondérale. Néanmoins, ils peuvent être attribués à la grossesse au détriment de l'hypothyroïdie (44,59). Par manque de spécificité, un bilan thyroïdien (dosage des HT et surtout de la TSH) est donc nécessaire pour poser ce diagnostic (62). En cas d'hypothyroïdie, la concentration en TSH se retrouve augmentée. Pour la femme enceinte, une TSH supérieure à 3 mUI/l doit faire renforcer la surveillance thyroïdienne

(62). Dans la population générale, le seuil est plutôt fixé à 4 mUI/l. Une palpation suivie d'une échographie au niveau du cou sont également envisageables de façon à mieux apprécier le volume de la glande thyroïde (64). Les besoins en HT étant augmentés de 25 à 50% lors de la grossesse, un dosage de la TSH est recommandé tous les mois (65). Si la TSH dépasse 3 mUI/l, celle-ci devra être de nouveau contrôlée au bout d'un mois avec un dosage des anticorps anti-TPO (62). Un dépistage ciblé est indiqué et recommandé chez les femmes en début de grossesse ou ayant un projet de conception en cas de signes évocateurs tels que par exemple : des antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie, suite à une intervention chirurgicale sur la thyroïde, une élévation des anticorps antithyroïdiens ou une maladie auto-immune (62).

c) Etiologies

Différentes causes peuvent être à l'origine d'une hypothyroïdie lors de la grossesse :

- un mécanisme auto-immun avec la présence d'anticorps anti-TPO (41,66) : la thyroïdite d'Hashimoto est la plus fréquente.
- une carence (41,66) ou un excès d'iode dans l'alimentation (66)
- des causes plus "accessoire" : consécutive à un traitement pour une hyperthyroïdie, une mauvaise observance du traitement, une radiothérapie anti-cancéreuse ou à cause de certains médicaments (lithium, interféron, amiodarone) (66).

d) Complications

Des complications obstétricales peuvent venir perturber la grossesse avec des cas plus fréquents d'hypertension gravidique, de prééclampsie, d'anémie, d'avortements prématurés et d'hémorragies du post-partum (59,62). Au niveau du fœtus, comme évoqué plus haut, une hypothyroïdie maternelle peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, des troubles de développement neuro-intellectuel chez l'enfant et un risque accru de mortalité fœtale et périnatale (59,62).

e) Traitement

Une fois l'hypothyroïdie diagnostiquée, la mise en place d'un traitement est nécessaire et passe par la supplémentation en lévothyroxine, HT de synthèse. Celui-ci est justifié dès que la TSH dépasse 4 mUI/l (62) (Annexe 1). Elle doit être prescrite d'emblée et un bilan de la TSH doit être réalisé après quatre à six semaines (59). La dose en lévothyroxine varie en fonction du type d'hypothyroïdie. Par exemple, dans le cadre d'une hypothyroïdie avérée (ou clinique), la dose substitutive est comprise entre 1,6 à 2,0 µg/kg par jour contre 1 µg/kg par jour pour une hypothyroïdie fruste (ou infraclinique) (59). L'objectif du traitement est de maintenir un niveau de TSH inférieur à 2,5 mUI/l pendant le premier trimestre de la grossesse et inférieur à 3 mUI/l au cours des deuxième et troisième trimestres afin de prévenir et d'éviter les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement cérébral du fœtus (59,62). La lévothyroxine doit être maintenue pendant toute la grossesse et n'est pas associée à un risque malformatif mais il est nécessaire de contrôler la fonction thyroïdienne du nouveau-né à la naissance (62). Dans ce contexte de grossesse (ou de désir de grossesse), la liothyronine, hormone synthétique de T3, est contre-indiquée puisqu'elle peut altérer le développement cérébral du fœtus (62).

f) L'exemple de la maladie d'Hashimoto

La maladie d'Hashimoto est une inflammation chronique de la thyroïde qui se caractérise par un goitre ferme et irrégulier, associé à des anticorps anti-TPO dont les taux peuvent être très élevés (62,65). Elle est considérée comme la plus fréquente des maladies auto-immunes (67) et la première cause d'hypothyroïdie pendant la grossesse (45). Le diagnostic repose donc sur la positivité des anticorps anti-TPO, retrouvés chez les femmes enceintes, chez 80 % des hypothyroïdies vraies et 50 % des hypothyroïdies infra-cliniques (45). En cas de négativité des anti-TPO, le diagnostic peut être établi à partir d'une augmentation des anticorps anti thyroglobuline mais cela est moins fréquent par manque de spécificité (44,65). Cette pathologie est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune (68). Un terrain génétique et probablement des facteurs environnementaux favorisent sa

survenue (65). La thyroïdite d'Hashimoto est une étiologie de l'hypothyroïdie et aboutit à cette dysthyroïdie tôt ou tard. Au niveau clinique, des signes similaires à l'hypothyroïdie comme évoqué dans le [Tableau 1](#) sont retrouvés. Pour rappel, la TPO est une enzyme impliquée dans la synthèse des HT en permettant l'oxydation de l'iode et son incorporation dans la thyroglobuline. Par conséquent, avec des anticorps dirigés contre cette enzyme, le risque de développer une hypothyroïdie est important. Le recours à une supplémentation par lévothyroxine synthétique est nécessaire. Un traitement qui s'attaque aux symptômes plutôt qu'à la pathogénèse de la maladie d'Hashimoto (67).

2.3.3. Hyperthyroïdie

a) Généralités

L'hyperthyroïdie compliquerait 2 à 3% des grossesses (69). Comme pour l'hypothyroïdie, elle peut être clinique (avérée) ou infraclinique (fruste). Sa fréquence est estimée aux alentours de 0,4 % pour une thyrotoxicose clinique (TSH basse, T4/T3 libre augmentées) et de 0,6 % pour une forme infraclinique (TSH basse, T4/T3 libre normales) (70,71).

b) Diagnostic

Le diagnostic de l'hyperthyroïdie passe par un dosage de la TSH et de T4 libre prioritairement. Le dosage de T3 libre n'intervient que si le taux de T4 libre est normal (72). Généralement, les taux de T3/T4 sont anormalement élevés alors que la TSH est effondrée (inférieure à 0,01 mUI/L) sauf dans deux cas : l'adénome hypophysaire à TSH et la résistance aux HT (72,73). Dans les hyperthyroïdies asymptomatiques, les valeurs de T3 et T4 sont normales et seule la TSH basse permet d'établir le diagnostic (74). Une fois l'hyperthyroïdie décelée, une échographie du cou, une scintigraphie ou encore un dosage des TRAK peuvent être réalisés afin de déterminer les causes de l'hyperthyroïdie. D'autres examens complémentaires peuvent être prescrits par le médecin comme un bilan cardiovasculaire et/ou ophtalmologique afin de déterminer l'impact de l'hyperthyroïdie (74).

Au niveau clinique (voir [Tableau 1](#)), détecter une hyperthyroïdie n'est pas toujours aisé en période de grossesse. En effet, les signes de thyrotoxicose (tachycardie, labilité de

l'humeur, troubles de l'appétit, thermophobie, palpitations, troubles digestifs) sont comparables aux signes retrouvés en période de grossesse (59). Cependant, l'absence de prise de poids, voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente seraient des signes cliniques évocateurs d'une hyperthyroïdie et dissociables de la grossesse (59).

Comme pour l'hypothyroïdie, un dépistage de l'hyperthyroïdie chez les femmes enceintes est possible via un dosage de TSH pour celles ayant des antécédents et/ou des signes cliniques évocateurs.

c) Etiologie

Les étiologies à l'origine d'une hyperthyroïdie sont nombreuses mais retrouvées à des degrés différents. En effet, la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT) et la maladie de Basedow sont les plus fréquentes (69) alors que l'adénome toxique, les thyroïdites, la grossesse molaire et l'hyperthyroïdie gestationnelle familiale sont plus rares (69).

d) Complications

Comme dans l'hypothyroïdie, des complications sont associées à l'hyperthyroïdie durant la grossesse notamment au niveau obstétrical pour la mère avec un risque d'accouchement prématuré, de prééclampsie ou encore d'insuffisance cardiaque (70). Concernant le fœtus, il encourt un retard de croissance intra-utérin et parfois une mort fœtale. Durant la période néonatale, une dysthyroïdie est possible (70).

e) Traitements

Thérapeutiques symptomatiques :

En raison de l'hyperthyroïdie et de ses signes associés, des médicaments à visée symptomatique peuvent être utilisés. C'est le cas des β -bloquants non cardio-sélectifs (propranolol, pindolol, nadolol) pour prendre en charge les manifestations cardiovasculaires (71). Le propranolol est la molécule préférentielle en raison de son effet inhibiteur de la conversion périphérique de T4 en T3 (75). Chez la femme enceinte, l'usage de cette molécule doit être exceptionnel et elle ne doit pas être utilisée au long

cours en raison du passage transplacentaire qui expose le fœtus à des troubles de la croissance intra-utérine, une bradycardie néonatale, une hypotension et une hypoglycémie avec hyperbilirubinémie (41).

Thérapeutiques spécifiques : (Annexe 2)

- Médical : Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

En France, deux familles médicamenteuses sont disponibles sur le marché (71,76):

- les imidazolines (carbimazole et son métabolite actif, le thiamazole)
- les dérivés du thio-uracile (benzylthiouracile et propylthiouracile)

Ces deux familles inhibent la synthèse d'HT en bloquant les réactions d'oxydation, d'organification et de couplage. Les dérivés du thio-uracile vont également inhiber la conversion de T4 en T3, surtout à forte posologie (76). Leur bénéfice clinique n'est visible qu'à partir de 10-15 jours (72).

Protocole (72,76) :

- Dose d'attaque : 15-30 mg/jour de thiamazole ou 20-40 mg/jour de carbimazole ou 200-400 mg/jour de propylthiouracile (en cas d'intolérance aux autres ATS ou de grossesse) durant 4 à 6 semaines, jusqu'à réduction de l'hyperthyroïdie.
- Phase d'entretien : soit la posologie d'ATS est diminuée progressivement (méthode de titration) soit la dose d'attaque est maintenue et on lui associe de la lévothyroxine à posologie substitutive (1,6-1,7 µg/kg/j), selon le schéma qualifié de "*block and replace*".

Suivi (72) :

Vers la 3^e-4^e semaine, un dosage de T4 libre est réalisé pour s'assurer d'un retour à l'euthyroïdie. Une fois obtenue, un dosage de la TSH tous les 3 mois est effectué pendant la durée du traitement médical.

Précautions générales (71,72,76) :

Au niveau biologique, une surveillance hématologique est requise en raison du risque de survenue d'une leuco-neutropénie progressive, dépistée par les hémogrammes réalisés

tous les 8-10 jours durant les deux premiers mois de traitement. Une autre complication plus rare mais d'une extrême sévérité peut survenir : l'agranulocytose aiguë toxo-allergique. Elle peut survenir brutalement ou être précédée de la neutropénie progressive. La surveillance des hémogrammes ne permet donc pas de dépister toutes les agranulocytoses. Toute agranulocytose représente une contre-indication définitive à un ATS et expose le patient à un risque infectieux. Une NFS doit être faite en urgence en cas de fièvre ou d'angine.

De plus, une surveillance hépatique (en particulier chez la femme enceinte) est suggérée avant l'initiation du traitement et lors de la réévaluation hormonale au bout de 3 à 4 semaines. En effet, des phosphatases alcalines ou des transaminases deux à trois fois supérieures à la norme conduisent à un arrêt temporaire du traitement. En cas d'ictère, l'arrêt des ATS est impératif.

Précautions grossesse (71) :

Une contraception est obligatoire chez les femmes en âge de procréer en raison du risque malformatif retrouvé avec le carbimazole ou thiamazole. Pour les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse, substituer les imidazolés par le propylthiouracile s'impose, au moins en début de grossesse. Chez le fœtus, le risque de développer une hypothyroïdie et/ou un goitre est également possible puisque les ATS passent très bien la barrière placentaire. En raison de l'hyperthyroïdie de la mère, le fœtus peut lui-aussi contracter un goitre et/ou une hyperthyroïdie en cas de taux élevé de TRAK. Enfin, l'allaitement est à éviter puisque les ATS diffusent assez bien dans le lait maternel. Néanmoins, il peut être envisagé sous propylthiouracile en raison d'un passage plus faible.

- Traitement chirurgical :

Le recours à la chirurgie est envisageable seulement après le retour à une euthyroïdie (71). Pour l'obtenir, il est nécessaire de mettre le patient sous ATS. Une fois que les valeurs d'HT sont dans la norme, une thyroïdectomie habituellement quasi totale (maladie de Basedow, goitre secondairement toxique) ou une lobectomie (nodule toxique) sont plébiscitées (71). La thyroïdectomie totale est suivie d'une substitution à

vie en lévothyroxine. Pour la femme enceinte, cette option n'est recommandée qu'au-delà du 3^{ème} mois (41).

- Traitement par radio-iode (iode 131) :

Les dernières données concernant l'iode 131 se montrent rassurantes avec une indication retrouvée chez la femme ayant un projet de grossesse à condition que le traitement soit effectué avant le début de cette période (71). Au cours de la grossesse, ce dernier est néanmoins formellement contre-indiqué comme durant l'allaitement (71).

f) L'exemple de la maladie de Basedow

La maladie de Basedow est l'une des causes possibles de l'hyperthyroïdie avec une prévalence de l'ordre de 0,1 à 1% au cours de la grossesse (45). C'est l'étiologie la plus rencontrée chez les femmes en âge de procréer derrière la TGT (45). Il s'agit d'une maladie auto-immune due aux TRAK qui vont venir stimuler la production d'HT (T3 et T4) (77).

Cette pathologie évolue au cours de la grossesse (41) :

- 1^{er} trimestre : augmentation transitoire de l'hyperthyroïdie qui s'explique par l'hCG et son action thyroéostimulante.
- 2^{ème} trimestre : atténuation de l'hyperthyroïdie par un mécanisme d'immunotolérance lié à l'état de grossesse.
- 3^{ème} trimestre : suite à l'atténuation de l'hyperthyroïdie retrouvée au 2^{ème} trimestre, un tiers des patientes voit son ATS arrêté.

Après la grossesse et jusqu'à 12 mois, le risque de rechute de la maladie de Basedow n'est pas à exclure, c'est pourquoi une surveillance hormonale particulièrement attentive et rigoureuse est requise. Les rechutes surviennent généralement à partir du 5-6^{ème} mois et sont marquées par des rebonds d'immunités, expliquant parfois la survenue précoce d'épisodes de thyroïdite du post-partum (41).

Au niveau clinique, les signes associés à l'hyperthyroïdie sont retrouvés (voir [Tableau 1](#), partie 1) au même titre que d'autres symptômes plus précis tels qu'un goitre ou encore des signes ophtalmiques et visuels de type picotements, brûlures, gonflement des paupières et larmoiements (71,77). L'exophtalmie est un symptôme typique de cette pathologie.

Sur le plan biologique, la TSH est effondrée au contraire des T3 et T4 libres qui sont augmentées mais c'est le dosage des TRAK qui permet de confirmer le diagnostic où une positivité est attendue (71).

La prise en charge est médicamenteuse avec l'usage des ATS auxquels il est possible d'associer des bêta-bloquants (45,71). Il convient de respecter les précautions citées précédemment en raison du pouvoir tératogène de certaines molécules. La durée recommandée pour le traitement s'étend de 12 à 18 mois et une surveillance est nécessaire jusqu'à 1 an après le traitement en raison du risque de récurrence (71).

2.3.4. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

Si elle demeure moins connue que la maladie de Basedow, la TGT est en revanche plus fréquente avec une prévalence de 2% (41). L'activité de la thyroïde se retrouve augmentée suite à l'effet stimulant de l'hormone hCG sur le récepteur de la TSH (RTSH) en raison de leur homologie structurale. L'amplitude du pic de l'hCG est corrélée à la sévérité clinique, notamment à la fin du premier trimestre (41,45). Elle touche plus souvent les grossesses gémellaires (41,59). Généralement, les signes cliniques et les dosages hormonaux thyroïdiens reviennent à la normale entre le troisième et cinquième mois, parallèlement à la baisse du taux d'hCG (41).

Il existe une variante à la TGT : l'*hyperemesis gravidarum*. Elle apparaît en début de grossesse, entre la sixième et neuvième semaine (42). Comme la TGT, elle est plutôt bien corrélée avec les taux d'hCG et la gémellarité et se caractérise par la présence de vomissements incoercibles qui nécessitent un suivi particulier en raison des risques de troubles hydroélectrolytiques qu'ils entraînent (hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique) associant perte de poids, déshydratation et parfois anomalies

hépatiques (41,45). La sévérité clinique peut justifier une hospitalisation dans le but de réhydrater la patiente. Une correction hydroélectrolytique avec une supplémentation vitaminique (B1, B6, B12) et l'ajout d'antiémétique peuvent être nécessaires (41). Un traitement n'est pas systématique puisque l'amélioration clinique et biologique intervient lors de la baisse du taux d'hCG avec un retour à l'euthyroïdie entre la seizième et vingtième semaine de gestation (41,45). Dans les cas les plus extrêmes, un ATS est proposé sur une courte durée (41,45). On estime que 50% des patientes ayant une thyrotoxicose présentent cette complication caractéristique (45).

2.3.5. Thyroïdite auto-immune du post-partum

La thyroïdite auto-immune du post-partum est la forme clinique de la maladie d'Hashimoto et survient après une grossesse ou une fausse couche spontanée (59). Sa prévalence est comprise entre 5 et 10% (41,59). Le risque de contracter cette pathologie est d'autant plus grand chez les femmes ayant des anticorps anti-TPO, un antécédent personnel de thyroïdite du post-partum au décours d'une grossesse antérieure, ou une maladie auto-immune tel un diabète de type 1. Si les anticorps anti-TPO sont positifs, le risque monte à 50% contre 10% s'ils sont négatifs. Ce chiffre grimpe à 25% en cas de diabète de type 1 (59).

Elle débute par une phase de thyrotoxicose (hyperthyroïdie) transitoire au cours du premier trimestre (2 à 4 mois après l'accouchement), qui peut parfois passer inaperçue (Figure 27) (45,59). Elle s'accompagne de palpitations, d'une perte de poids rapide, d'une thermophobie, d'un tremblement des extrémités et d'un goitre. Elle peut par la suite évoluer en hypothyroïdie (5 à 8 mois après l'accouchement) (Figure 27) (41,59). Dans la plupart des cas, le retour à l'euthyroïdie survient avant la fin de la première année du post-partum. Toutefois, dans 20 à 25% des cas, l'hypothyroïdie sera définitive (41,59). La prise en charge médicamenteuse est souvent symptomatique et repose sur des β -bloquants pour la phase d'hyperthyroïdie et sur de la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie (45). En cas d'allaitement, le propranolol ou le labétalol sont à privilégier pour traiter une thyrotoxicose (78).

Fonction thyroïdienne

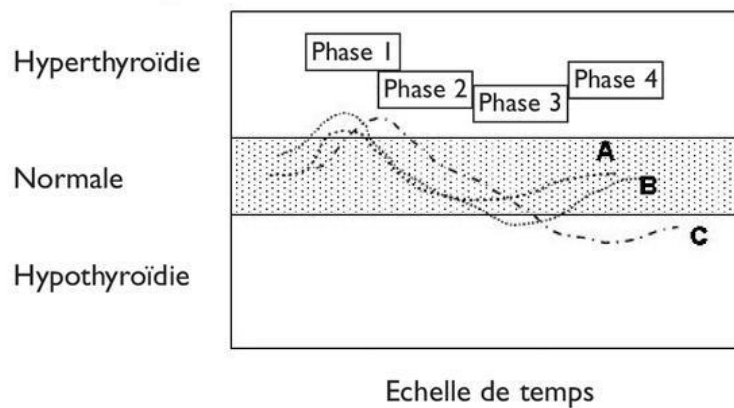


Figure 27 : Evolution de la fonction thyroïdienne au cours de la thyroïdite auto-immune du post-partum (Luc Portmann, 2005)

2.3.6. Nodules et cancers thyroïdiens

Le nodule correspond à une hypertrophie localisée au niveau de la glande thyroïde (Figure 28) (79). Indolore et détectable par palpation du cou, il tire son origine du latin "*nodulus*" qui signifie "petit nœud" (80).

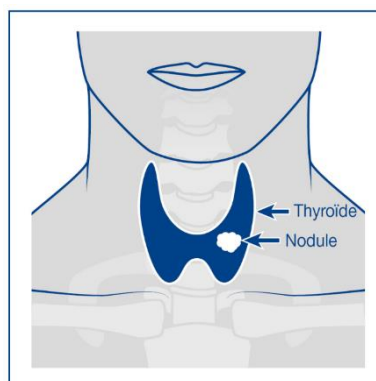


Figure 28 : Représentation d'un nodule sur la glande thyroïde (HAS, 2021)

Les nodules bénins sont à distinguer des nodules malins. Parmi ceux qui sont bénins, on recense les adénomes vésiculaires, les kystes simples et hémorragiques et les thyroïdites aiguës, subaiguës ou chroniques (80). A l'inverse, les nodules qui vont être malins et

donc cancéreux sont : les cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques ; les lymphomes et les métastases (80). Les nodules malins sont toutefois moins fréquents, de l'ordre de 5% dans la population générale (45). Ils sont de natures diverses et la clinique permet d'orienter vers un diagnostic précis en fonction des signes présents. Un nodule d'apparition brutale et douloureux évoque une hématocele, un nodule douloureux accompagné de fièvre fait penser à une thyroïdite subaiguë, un nodule compressif avec adénopathies peut être révélateur d'un cancer, un nodule avec hyperthyroïdie oriente vers un nodule toxique et enfin, une thyroïdite lymphocytaire peut être suspectée en présence d'un nodule associé à une hypothyroïdie (Figure 29) (80).

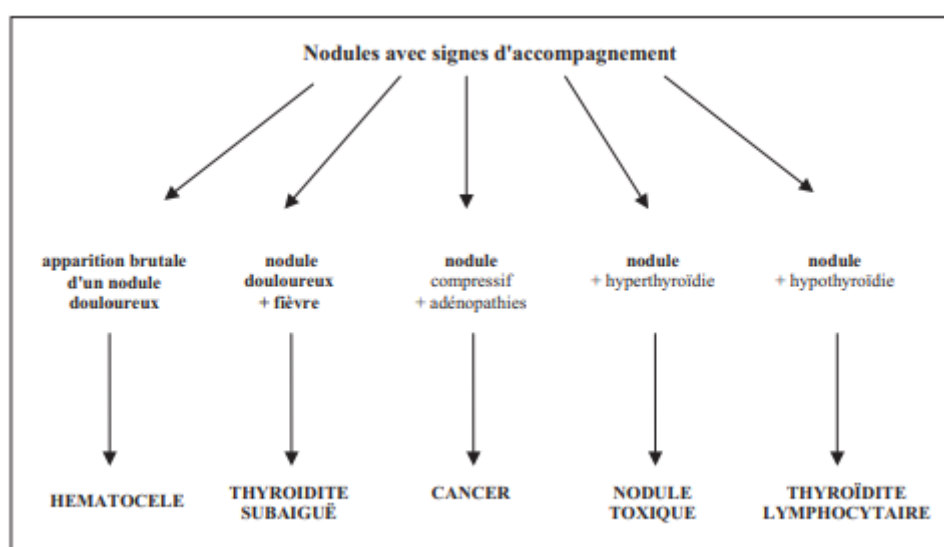


Figure 29 : Evaluation clinique des nodules thyroïdiens (Société Française d'Endocrinologie, 2011)

La taille du nodule n'est pas un argument en faveur d'un cancer même si ceux qui excèdent 3 ou 4 cm nécessitent d'être considérés avec prudence (80). Au niveau biologique, le dosage de la TSH est suffisant en première intention. En fonction de son taux, on ne dosera pas les mêmes éléments (80). En cas de TSH basse, les dosages de T3 et T4 libres seront à effectuer alors qu'on privilégiera les anticorps anti-TPO et la T4 libre si la TSH est élevée. Le taux de thyroglobuline circulante n'est pas nécessaire puisqu'il ne constitue pas un marqueur de malignité (80). En revanche, concernant l'imagerie, l'échographie est l'examen de référence du nodule thyroïdien et permet d'établir un score où sont répertoriées les caractéristiques du nodule : l'EU-TIRADS (79).

Elle peut s'accompagner d'une cytoponction si la taille des nodules et le score EU-TIRADS le permettent, pour en préciser la nature (79).

Lors de la grossesse, le pourcentage de femmes enceintes qui présentent un nodule thyroïdien est d'environ 10%, heureusement pour la plupart bénin (80). Des facteurs de risques sont associés à cette hypertrophie localisée de la thyroïde tels que la carence iodée, l'âge et la parité (45,80). Pour le dernier élément, cela signifie qu'une femme qui n'a jamais eu d'enfants est exposée à un risque moindre et que plus une femme a connu d'accouchements, plus le risque de développer un nodule thyroïdien augmente. Comme vu précédemment, durant la gestation, la thyroïde est fortement mobilisée et stimulée et de ce fait, favorise la croissance des nodules déjà existants et l'apparition de nouveaux, ce qui prédispose ultérieurement à un risque de goitre multinodulaire (80). Les cancers thyroïdiens, lorsqu'ils sont découverts pendant la grossesse, exposent à un risque de rechute légèrement plus élevé que ceux découverts en dehors de cette période (45). Si le cancer est découvert avant la conception, il conviendra de l'éliminer et qu'il soit considéré en rémission avant de démarrer une grossesse (45). Quel que soit le moment auquel on se trouve durant la gestation, la prise en charge reste la même à savoir une mesure de TSH, une échographie cervicale et le cas échéant, une analyse cytologique (80). Pour les nodules bénins, une surveillance est requise, accompagnée d'une réévaluation échographique à 3-6 mois et éventuellement d'une ponction en fonction de l'évolution du nodule (80). Pour ce qui est de la malignité, en cas de progression tumorale ou d'anxiété manifeste, un traitement chirurgical est envisagé préférentiellement au deuxième trimestre de la grossesse (80). En fonction du cancer et de son pronostic, la chirurgie peut être décalée après l'accouchement puisqu'un nodule malin amplifie le risque de complications obstétricales (80).

Cette partie nous a permis d'étudier le comportement de la thyroïde pendant la grossesse et le rôle prépondérant qu'occupent les HT pour le devenir du fœtus. Néanmoins, une carence en iode, une hypothyroïdie ou encore une hyperthyroïdie peuvent venir perturber le processus de gestation. Des dysthyroïdies dont les PE peuvent en être la cause comme

nous le verrons dans la partie suivante avec des conséquences qui peuvent être néfastes sur le développement cognitif et moteur du nouveau-né.

3. Les perturbateurs endocriniens agissent sur la thyroïde et sur le développement du nouveau-né

Dans cette troisième partie, nous étudierons la notion de PE au sens large en s'intéressant à quelques généralités, à leur toxicité ainsi qu'à leur mécanisme d'action sans oublier l'aspect réglementaire. Ensuite, nous présenterons en détail ceux qui affectent directement la glande thyroïde et entraînent par conséquent des anomalies neurodéveloppementales.

3.1. Généralités

3.1.1. Définition

Ce n'est qu'en 1991 que le terme "perturbateurs endocriniens" (PE) voit le jour lors de la conférence de Wingspread aux Etats-Unis (81,82). Une conférence qui dénonçait pour la première fois l'impact des produits chimiques sur la reproduction des animaux et des humains en interagissant avec les récepteurs des œstrogènes et des androgènes. Aujourd'hui encore, la définition du PE est vague. Néanmoins, celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 semble faire consensus. Elle a été mise à jour en 2012.

Ainsi, d'après l'OMS (81,82) : *"Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-)populations."*

En 2017, la Commission Européenne a actualisé cette définition en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien chez l'homme ou des organismes non cibles (83).

Parmi ces critères, sont énoncés (83):

- La capacité de la substance à induire un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants et chez des organismes non cibles (morphologie, physiologie, croissance, reproduction, durée de vie, ...)
- Le mode d'action endocrinien
- L'effet indésirable qui doit en être une conséquence.

Ces caractéristiques s'appuient sur toutes les données scientifiques pertinentes disponibles, sur l'évaluation de ces dernières et sur la plausibilité biologique déterminée à la lumière des connaissances scientifiques actuelles et en tenant compte des lignes directrices convenues au niveau international (83).

3.1.2. Classification

Les PE peuvent se classer en fonction de leur origine, naturelle ou synthétique.

Parmi ceux produits naturellement, figurent par exemple, diverses hormones comme la progestérone, la testostérone, les œstrogènes, l'insuline ou encore les phytoœstrogènes retrouvés dans l'alimentation (soja) (84,85).

Les substances synthétiques sont, quant à elles, variées et peuvent être rangées en sous-groupes (84) :

- Produits chimiques synthétiques (polychlorobiphényle (PCB), polybromobiphényle (PBB), dioxines) présents dans certains solvants notamment.
- Plastiques (bisphénol A) et plastifiants
- Pesticides (dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT))
- Fongicides (vinclozoline)
- Médicaments (diéthylstilbestrol)

3.1.3. Effets toxiques pour l'Homme

a) Le système endocrinien comme cible

Les PE interfèrent avec le système endocrinien (Figure 30). Cette interaction est illustrée ci-dessous avec quelques exemples (81,86):

- Hormones stéroïdes sexuelles : action sur les récepteurs de la testostérone ou des œstrogènes et sur l'aromatase, enzyme qui permet de transformer l'hormone androgénique en œstrogène. Les conséquences peuvent être multiples avec des troubles de la croissance et surpoids, du développement osseux, des cancers hormono-dépendants (sein, testicules, prostate), des malformations, des impacts sur la puberté et des troubles de la fertilité (81).
- Glande thyroïde : les PE agissent au niveau thyroïdien en interagissant avec les protéines de transport de l'HT dans la circulation sanguine et en empêchant l'absorption de l'iode par la thyroïde. Des effets qui augmentent les désordres neurodéveloppementaux (81,84).
- Hormones métaboliques : l'interaction avec les récepteurs aux glucocorticoïdes est associée à un risque de résistance à l'insuline et à terme, un développement de diabète de type 2 (81). Les récepteurs PPAR intervenant dans le métabolisme lipidique sont également ciblés par les PE avec un risque de survenue d'obésité (81).

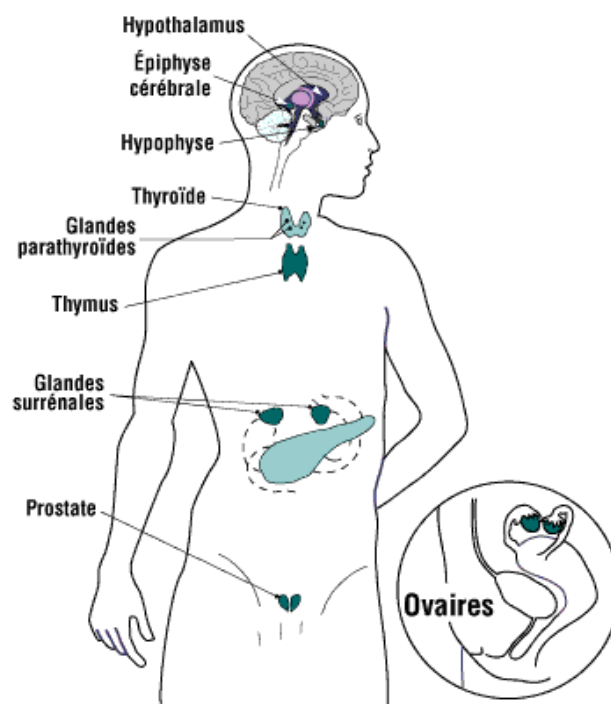


Figure 30 : Le système endocrinien, cible des PE (Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au Travail, 2022)

b) Populations vulnérables

Comme évoqué dans la deuxième partie, le développement de l'embryon puis du fœtus est complexe et nécessite une harmonie parfaite avec la mère et son environnement. La grossesse et le début de vie post-natale sont donc des périodes sensibles et vulnérables face aux PE puisque c'est à ce moment que les tissus et les organes se forment (Figure 31) (81,87). Cette période de vulnérabilité s'étend jusqu'à l'adolescence (82,88).

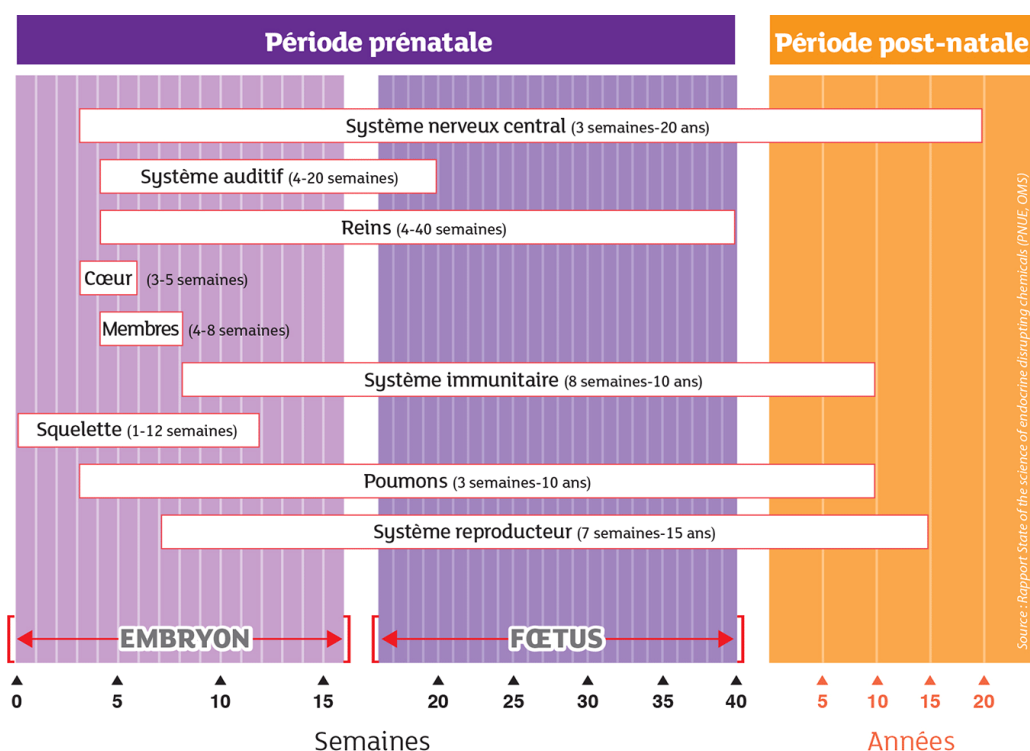


Figure 31 : Périodes de vulnérabilité aux PE (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2021)

c) Voies d'exposition

Les PE peuvent pénétrer dans le corps humain de différentes manières :

- par voie orale (89,90): certains PE sont absorbés via la consommation de nourriture et d'eau comme les PCB, dioxines, composés perfluorés, DDT et bisphénol A. Par exemple, l'alimentation représente plus de 80% de l'exposition de la population au BPA.
- par contact cutané ou inhalation (89): le DDT, le chlorpyrifos, la vinclozoline et les pyréthrénoïdes sont des molécules utilisées dans l'agriculture et dans la lutte contre les insectes et acariens hématophages responsables de maladies. Ils pénètrent directement par la peau et/ou par inhalation au même titre que les retardateurs de flamme bromés retrouvés dans les meubles de maison. La peau est également la porte d'entrée des phtalates et du triclosan (TCS). Certains produits du quotidien en contiennent tels que les cosmétiques, les antibactériens, les écrans solaires ou encore certains médicaments.

- par voie intraveineuse (89): les phtalates, présents dans les tubulures médicales, peuvent être en contact direct avec le sang.

- par voie placentaire ou via l'allaitement (89): en cas d'exposition à des PE, le placenta et l'allaitement constituent deux sources d'exposition possibles pour l'embryon et le futur bébé. Les PE sont lipophiles et diffusent bien dans le lait maternel.

3.1.4. Particularités

a) Effet dose-réponse

"*Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison*". Ce célèbre paradigme posé par Paracelse, père de la toxicologie fait exception aux PE (91). En effet, ils peuvent être préjudiciables à faibles et à fortes doses (84,89). Par exemple, ce phénomène est illustré par la fonction thyroïdienne, cible des PE (Figure 32), avec des effets délétères sur l'individu en cas de faibles (hypothyroïdie) ou fortes concentrations d'HT (hyperthyroïdie).

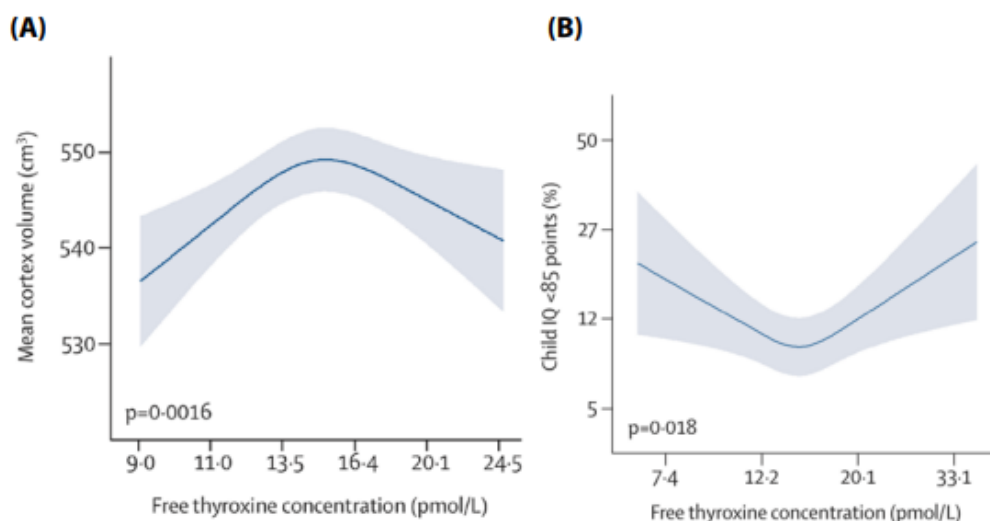


Figure 32 : Impact de la concentration en thyroxine libre sur le volume du cortex (A) et sur le pourcentage de QI < 85 (B) chez des enfants (B. Demeneix et R. Slama, 2019)

Ces deux courbes illustrent parfaitement des doses-réponses non monotones et une non-linéarité où de faibles et fortes doses de thyroxine libre ont un impact considérable soit sur le volume du cortex cérébral soit sur le QI d'un enfant. La figure A est une courbe en cloche, la B, une courbe en U. Le paradigme de Paracelse est réfuté avec les PE et plus globalement le système endocrinien puisque de faibles concentrations ont un impact aussi préjudiciables que des taux élevés (89).

b) Mode d'action

- Mécanismes

Les PE viennent perturber le système endocrinien d'un individu par le biais de plusieurs mécanismes indépendants les uns des autres si l'on considère que le PE agit seul.

Ainsi, il peut agir par effet agoniste ou mimétique c'est-à-dire imiter l'action de l'hormone naturelle et entraîner la réponse due à cette dernière en ayant une forte affinité pour le récepteur présent sur place (88).

A l'inverse, un PE peut être antagoniste et se fixer sur un récepteur pour, par la suite, n'entraîner aucun effet en bloquant la fixation de l'hormone endogène (88). C'est le cas, par exemple, du bisphénol A qui agit comme antagoniste sur les RT- β du rat (92).

Enfin, ils peuvent affecter la biodisponibilité des hormones en jouant sur leur production, dégradation, régulation et leur transport dans l'organisme (88).

- Plusieurs effets induits

L'Homme est exposé dans son environnement à un mélange de PE dont l'interaction peut conduire à des effets encore plus nocifs, une caractéristique qui explique toute leur complexité. Ces effets peuvent s'additionner (cumulatif), se renforcer (synergie) ou s'inhiber (antagonisme). En toxicologie, on parle d'effet "cocktail".

Effet cumulatif / additionnel

Un effet cumulatif ou additionnel est le résultat d'un mélange de PE où l'effet attendu est équivalent à la somme des doses des composants de ce mélange (81).

Effet synergique

Le synergisme est employé pour décrire une situation où l'effet de deux ou plusieurs composés est supérieur à celui prédit par addition/ cumulation de chacun de ces effets (81).

Cet effet a été démontré dans une étude menée en 2015 par Vanessa Delfosse et d'autres chercheurs qui se sont intéressés à l'usage concomitant d'un pesticide organochloré (le trans-nonachlore (TNC)) avec du 17- α -éthynyl-oestradiol (EE2), principe actif de la pilule contraceptive. Cette interaction a révélé un effet supra-additif (93), c'est-à-dire synergique et supérieur à l'addition des effets de ces deux molécules sur l'activation du *pregnane X receptor* (PXR) (Figure 33), impliqué dans le processus de détoxification cellulaire.

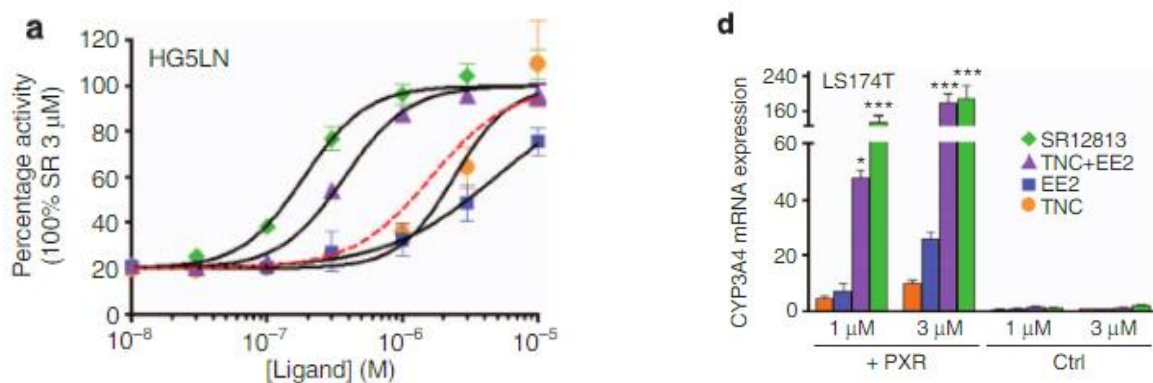


Figure 33 : Synergie d'action entre TNC et EE2 dans l'activation du PXR (V. Delfosse et co., 2015)

Ces graphiques mettent en lumière cet effet synergique retrouvé entre le TNC et l'EE2. En effet, pris individuellement, le TNC et l'EE2 ont des effets moindres que ce soit en termes de pourcentage d'activité ou d'expression du CYP3A4. Ensuite, si l'on estime l'addition de leur effet respectif représenté par la ligne en pointillé rouge à gauche, elle demeure inférieure à celle désignée par le triangle violet (TNC+EE2), qui atteint un pourcentage d'activité de 90%. A droite, si l'on superpose l'effet d'EE2 avec celui de TNC, on imagine bien qu'il reste inférieur à celui de TNC+EE2 en violet. Pour mettre en exergue

cette synergie, la référence comparative est représentée par le SR12813 (courbe et barre verte), un puissant agoniste de PXR. Il s'avère que l'effet synergique de TNC+EE2 est presque aussi efficace (Figure 33). Le TNC associé à l'EE2 démontre bien un effet synergique (93).

Effet antagoniste

L'antagonisme est le phénomène inverse de la synergie. Il survient lorsque l'effet cumulé d'au moins deux substances est inférieur et donc moins toxique à leur effet individuel (94).

c) Enjeux

La perturbation endocrinienne n'appartient donc pas au paradigme de Paracelse et pour cause, leur thématique est bien plus complexe et multidimensionnelle qu'un simple lien dose-poison comme l'attestent ces nombreux aspects (91):

- la période de vie : l'exposition aux PE d'un adulte aura des conséquences différentes de celle d'un embryon/ fœtus ou d'un nouveau-né.
- la latence depuis l'exposition : un délai est souvent nécessaire entre le moment de l'exposition et la survenue d'une pathologie ou d'un désordre organique. Une exposition lors du processus de développement ne peut être apparent cliniquement qu'au bout d'un certain temps et parfois qu'à l'âge adulte, voire même sur la génération suivante.
- l'importance des mélanges : il est impossible actuellement au sein de notre société de n'être exposé qu'à un seul PE. D'autres polluants environnementaux interagissent ensemble et entraînent des effets différents qui peuvent être cumulatifs ou encore synergiques comme évoqués précédemment. Par exemple, l'exposition prénatale à un mélange de PE peut conduire à des altérations au niveau neurodéveloppemental (95). Une étude d'Eva M. Tanner et co. (2020) s'est intéressée aux conséquences d'une exposition prénatale de 26 PE sur des enfants de 7 ans et il s'est avéré que ces derniers avaient un QI inférieur par rapport à leur tranche d'âge (95).
- relation effet-dose non conventionnelle : les PE comme les hormones et les neurotransmetteurs n'obéissent pas à la loi de linéarité entre la dose et le poison. Des

faibles doses suffisent pour avoir des effets majeurs. Les PE présentent donc graphiquement des courbes en cloche ou en U.

- effets épigénétiques transgénérationnels : les effets des PE perdurent dans le temps et prospèrent au fil des générations, affectant un individu mais aussi sa descendance.

Cas de l'épigénétique et de la transmission transgénérationnelle

Avec une structure chimique proche des hormones naturelles, les PE interagissent aisément au niveau de leurs récepteurs et peuvent, parfois également induire des modifications épigénétiques. L'épigénétique est un phénomène réversible qui correspond à toute modification transmissible, d'une cellule mère à une cellule fille ou d'une génération à une autre, du phénotype sans induire de modification du génotype, c'est-à-dire de l'ADN (96,97).

Plusieurs mécanismes épigénétiques sont décrits (96,98):

- la méthylation de l'ADN : ajout d'un groupement -CH₃
- la modification des histones : l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitinylation
- la modification de la structure de la chromatine
- l'intervention d'ARN non codants courts (microARN) et longs

Ces changements au niveau des gènes sont particulièrement importants pendant le développement embryonnaire (97). Ainsi, une étude, réalisée par Michael Skinner et ses collègues en 2013, visait à étudier l'impact transgénérationnel éventuel du DDT sur le développement de l'obésité et d'autres pathologies associées (Figure 34) (99). Des rats femelles étaient exposés soit à un véhicule témoin soit au DDT. Les descendants de la génération F1 ont été accouplés pour créer la génération F2, eux-mêmes accouplés pour créer F3. Il s'avère que les rats de la lignée DDT de la génération F1 ont développé des maladies rénales, des maladies de la prostate et des ovaires et des tumeurs à l'âge adulte. En ce qui concerne la génération F3, plus de la moitié des mâles et des femelles souffraient d'obésité. De plus, suite à l'exposition au DDT, des régions différentielles de

méthylations de l'ADN au niveau du sperme de la génération F3 ont été retrouvées. L'exposition au DDT peut donc conduire à certaines pathologies qui peuvent par le biais de l'épigénétique se pérenniser dans le temps en se transmettant à travers les générations (99).

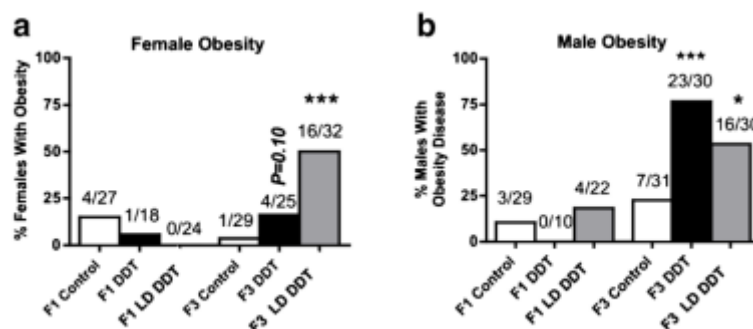


Figure 34 : Influence du DDT sur le pourcentage de femelles et de males développant une obésité sur les générations F1 et F3 (M. Skinner et co., 2013)

3.1.5. Réglementation

Très présents dans l'environnement et affectant directement notre santé, les PE représentent depuis peu un enjeu majeur de santé publique. En 2018, 75% des produits chimiques fabriqués dans l'Union Européenne (UE) étaient considérés comme dangereux pour la santé (100,101). Un ratio inquiétant qui nécessite la mise en place d'une réglementation stricte et cadrée concernant l'usage et le danger potentiel de ces substances chimiques. Malgré la publication de plusieurs règlements européens sur l'encadrement des produits chimiques (2006), des pesticides (2009) et des biocides (2012), il n'existe pas, à ce jour, de réglementation spécifique applicable en tant que telle aux PE en raison de l'absence de définition réglementaire commune et officielle à l'ensemble de la législation européenne (102). Néanmoins, l'Europe est pionnière dans ce domaine en étant la première juridiction mondiale à avoir défini dans la législation des critères scientifiques pour identifier les PE notamment vis-à-vis des produits phytopharmaceutiques et biocides (103). Ces critères, établis en juin 2016 et appliqués à partir de 2018, ont été développés dans un guide par l'Agence Européenne des produits

chimiques (ECHA) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) à la demande de la Commission Européenne afin de mieux déterminer l'identification des PE présents dans les biocides et pesticides (104).

a) Règlement européen REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*)

Le règlement (CE) N° 1907/2006 du 18 décembre 2006 plus connu sous le nom de REACH est entré en vigueur en 2007 et a pour objectif de recenser, évaluer, contrôler, autoriser et restreindre l'utilisation des substances chimiques fabriquées, importées et mises sur le marché européen afin d'éviter que des produits chimiques soient commercialisés sans l'évaluation préalable de leurs dangers éventuels (102,105). Un système d'autorisation et de restriction particulier a été mis en place pour les substances considérées comme "hautement préoccupantes" (102). Celles qui sont cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques de catégorie 1 et 2, persistantes, sujettes à bioaccumulation et ayant des propriétés de perturbation endocrinienne probable prouvées scientifiquement sont concernées (102). Les entreprises doivent ainsi enregistrer dans une base de données centrale tous les produits chimiques qu'ils fabriquent ou importent en quantité supérieure à 1 tonne par an (106). Ils doivent par la suite notifier la quantité selon une fourchette comme par exemple de 1 à 10 tonnes, de 10 à 100 tonnes, etc. (107). L'ECHA est en charge de vérifier les informations soumises lors de l'enregistrement. Les autorités nationales peuvent restreindre la fabrication ou l'utilisation de certaines substances si elles considèrent que la gestion des risques n'est pas appropriée (106).

b) Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

Ce texte établit les règles régissant l'autorisation des produits phytopharmaceutiques, ainsi que de leur mise sur le marché, leur utilisation et leur contrôle au sein de l'UE (102). Il stipule qu'une substance active ne peut être approuvée que si elle n'est pas considérée comme cancérigène, reprotoxique ou ayant des effets perturbateurs sur le système endocrinien, pouvant être néfastes pour l'Homme et les animaux à moins que l'exposition à cette substance ne soit négligeable (102). Les demandes d'approbation d'une substance

active, accompagnées des informations scientifiques nécessaires, doivent être soumises aux autorités nationales (108).

c) Règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides

Ce règlement a pour objectif l'harmonisation du marché concernant les produits biocides dans l'UE, tout en garantissant un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement (102). Il prévoit notamment un système d'autorisation de tous les produits biocides destinés à être mis sur le marché. "Ainsi, ne sont pas approuvées selon ce texte, les substances actives considérées comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien pouvant être néfastes pour l'Homme ou qui sont désignées en tant que substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien conformément au règlement REACH" (102).

d) Qu'en-est-il de la France ?

La France est plutôt active en Europe sur la question des PE. Dès 2005, elle s'est attelée à la question en créant, via son ministère de l'Écologie et du Développement durable, un programme national de recherche sur les perturbateurs du système endocrinien (PNRPE) (82). En avril 2014, le Gouvernement a adopté une première stratégie nationale sur les PE (SNPE 1), une première dans le monde (82). L'objectif prioritaire de cette stratégie est de réduire l'exposition de la population et de l'environnement à ces substances.

Elle s'articule autour de quatre axes (82):

- recherche, valorisation et surveillance
- expertise sur les substances
- réglementation et substitution des PE
- formation et information

En septembre 2019, une deuxième stratégie nationale a été lancée (SNPE 2). Elle vient conforter la première avec la même mission à savoir la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux PE.

Elle se décline en trois objectifs prioritaires (82):

- former les professionnels de santé, de la petite enfance et ceux pouvant être directement exposés dans le cadre de leur travail (architectes, agriculteurs, ...) ; et, informer les citoyens via des actions de sensibilisation.
- protéger la population et l'environnement, dans une approche "*One Health*".
- améliorer les connaissances et promouvoir la recherche pour mieux comprendre leurs modes d'action, identifier les pathologies dont ils peuvent être à l'origine et renforcer la surveillance des populations.

Par ailleurs, l'Anses est également active sur le sujet. Elle a établi dans le cadre de la SNPE 2 une liste de 906 substances d'intérêt pour lesquelles les données disponibles permettent d'envisager une évaluation au regard des trois points de la définition de l'OMS : effets néfastes sur la santé, altération d'une ou des fonctions du système endocrinien et le lien plausible entre ces deux constats (109). Dans cette liste, plusieurs substances y étaient déjà interdites ou fortement encadrées en Europe. L'Anses a donc mis en place un mécanisme de priorisation des substances auxquelles la population est exposée en Europe. Au final, 16 ont été identifiées prioritaires et nécessitent une évaluation de leur danger en tant que PE. Par ailleurs, l'organisme a également défini des catégories pour classer les substances chimiques en fonction de leur degré de probabilité d'être PE (109):

- avéré : probabilité forte que la substance chimique soit un PE (plus de 90%)
- présumé : les substances pour lesquelles on ne peut pas affirmer qu'elles soient un PE mais pour lesquelles la suspicion est forte (entre 66% et 90%)
- suspecté : les substances font l'objet d'informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi (probabilité entre 5% et 66%).

e) Des listes pour les identifier et les recenser

D'autres organisations (agences gouvernementales en charge de l'évaluation du risque, ONG, syndicats professionnels, universités) ont pris l'initiative d'établir des listes pour identifier les PE d'intérêt pour la santé humaine et/ou l'environnement, quels que soient les secteurs d'utilisation et les réglementations concernées :

- Base de données DEDuCT pour les substances chimiques testées chez l'Homme ou chez les rongeurs (Annexe 3) (110). L'Anses s'est, d'ailleurs, appuyée sur ce site pour établir sa liste de PE d'intérêt dans le cadre de la SNPE 2.

- Listes "*endocrine disruptors* - ED" administrées par l'Agence danoise de protection de l'environnement (111):

- Liste I des substances chimiques identifiées comme PE au niveau européen.
- Liste II des substances chimiques en cours d'évaluation pour leurs propriétés PE au niveau européen.
- Liste III des substances chimiques identifiées comme PE par des États membres de l'UE (Suède, Danemark, Belgique, Pays-Bas, Espagne, France).

- Liste prioritaire de la Commission Européenne (*EC Priority List*) (112)

- Liste de l'institut de recherche à but non lucratif TEDX (parfois basée sur les résultats d'études in vitro des récepteurs hormonaux) (112)

- Liste "*Substitute It Now – SIN*" établie par l'ONG ChemSec (112)

3.2. Les perturbateurs endocriniens de la thyroïde

Après avoir évoqué les généralités inhérentes aux PE, cette sous-partie sera l'occasion de présenter ceux qui agissent notamment sur la glande thyroïde (liste non exhaustive).

3.2.1. Perchlorates

a) Caractéristiques

Le perchlorate est une substance retrouvée dans les propulseurs de fusée, dans la fabrication d'airbags et les engrais. Il peut également être en contact avec les aliments, l'eau et le lait (113). Une surveillance particulière doit donc être accordée aux femmes qui allaitent. Très solubles dans l'eau, les ions perchlorates sont présents dans l'environnement humain suite aux rejets industriels et dans les zones qui ont fait l'objet de combats pendant la première guerre mondiale (114). En raison de sa grande stabilité, la contamination par ce polluant chimique est assez répandue et les données épidémiologiques montrent qu'il est pratiquement omniprésent dans l'urine de la population américaine et ce, malgré sa courte demi-vie (<8 h chez l'homme) (115).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

Le perchlorate est un inhibiteur du NIS qui est exprimé dans la membrane basale des cellules folliculaires thyroïdiennes et qui est primordial à l'absorption d'iodure (115). Également inhibiteurs de ce symporteur, les nitrates et thiocyanates, sont présents dans les fluides humains mais de manière beaucoup moins actives (respectivement 240 et 15 fois moins que le perchlorate) (115). En revanche, l'effet combiné de ces trois substances nécessiterait d'être davantage pris en compte. Par ailleurs, les adolescents seraient plus sensibles à l'action de ces inhibiteurs (113).

Dans une étude de Benjamin Blount et coll. (2006), les taux de perchlorate étaient associés positivement à la TSH et négativement à la T4 totale chez les femmes et cette association était plus forte chez celles avec une concentration d'iode urinaire basse (<100 µg/L) (116). Une autre étude de Peter Taylor et coll. (2014) a montré que des niveaux de perchlorate maternels élevés, qui plus est, chez des mères hypothyroïdiennes et hypothyroxinémiques, augmentaient le risque pour la progéniture d'avoir un score de QI bas (117).

c) Données actuelles / Réglementation

Les dernières données se veulent rassurantes vis-à-vis des perchlorates. En effet, ils ne sont classés cancérogènes ou mutagènes par aucun organisme international (114,118). Les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à un effet clinique sur l'homme aux niveaux d'exposition actuellement mis en évidence (114). De plus, ils ne s'accumulent pas dans l'organisme humain et leurs effets sont réversibles (114,118).

Le groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire (groupe CONTAM) de l'EFSA a établi une dose journalière tolérable de 0,3 µg/kg de poids corporel par jour, sur la base de l'inhibition de l'absorption de l'iode par la thyroïde chez les adultes en bonne santé (119). Le groupe CONTAM a noté qu'une seule exposition aiguë au perchlorate aux niveaux trouvés dans les aliments et l'eau n'est pas susceptible d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine, y compris sur les groupes les plus vulnérables de la population (dont les fœtus et nourrissons), et a conclu que l'établissement d'une

dose de référence aiguë pour le perchlorate n'est pas justifié (119). Dans l'ensemble, le groupe CONTAM a conclu que l'exposition alimentaire chronique au perchlorate est potentiellement préoccupante, en particulier pour les grands consommateurs des groupes d'âge les plus jeunes de la population présentant une carence en iode légère à modérée. En outre, il est possible que l'exposition au perchlorate soit préoccupante pour les nourrissons nourris au sein par des mères présentant une carence en iode (119). C'est donc le caractère de l'exposition qui conditionne le danger vis-à-vis du perchlorate.

d) Recommandations

Les recommandations actuellement en vigueur transmises par le ministère chargé de la santé sont les suivantes (114,118):

- pour les femmes enceintes et allaitantes : limiter la consommation d'eau dont la teneur en ions perchlorate dépasse 15 µg/L.
- pour la préparation des biberons des nourrissons de moins de 6 mois : limiter l'utilisation d'eau dont la teneur en ions perchlorate dépasse 4 µg/L.

Un traitement est aussi possible par le biais de résines échangeuses d'ions, de procédés membranaires ou par dilution afin de réduire la teneur des ions perchlorates au robinet (114,118).

3.2.2. Polychlorobiphényles (PCB) et dioxines

a) Caractéristiques

- PCB

Les PCB sont des composés aromatiques chlorés également connus, en France, sous le nom de pyralènes. Cette famille de polluants chimiques a vu sa production et son utilisation progressivement réduite au cours des années 70 puis finalement interdites en 1987 en raison de son caractère cancérogène (120). Autrefois, ils étaient utilisés par l'industrie pour leurs propriétés isolantes (transformateurs électriques) ainsi que leur stabilité chimique et physique (encres, peintures) (120).

Il en existe deux types (120):

- les PCB "*Dioxin-Like*" ou PCB-DL : leur toxicité est exprimée en facteur d'équivalent toxique par rapport à la toxicité de la 2,3,7,8-Tétra-Chloro-Dibenzo para-Dioxine (TCDD) plus communément appelée "dioxine de Seveso".
- les PCB "*Non Dioxin-Like*" ou PCB-NDL.

Malgré un usage drastiquement réduit, la problématique les concernant est toujours d'actualité puisque les PCB sont des polluants organiques persistants (POP) en raison de leur stabilité chimique et de leur faible biodégradation (121). Comme expliqué dans la convention de Stockholm en 2001, un POP possède quatre propriétés : persistant, bioaccumulable, toxique et mobile. Les dioxines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et certains pesticides sont également des POP (122).

Des caractéristiques qui font qu'aujourd'hui encore, les PCB sont présents. En effet, ils se sont progressivement accumulés dans l'environnement en particulier dans certains réservoirs comme les sédiments marins ou de rivière. Dotés d'une affinité particulière pour les graisses, ils se concentrent dans les tissus graisseux des animaux (120). Les aliments qui en contiennent le plus sont donc ceux d'origine animale, riches en graisses tels que les poissons gras, le beurre, la viande et le lait (120,123). L'alimentation constitue donc la principale voie de contamination de la population générale (plus de 90 % de l'exposition totale) (120).

- Dioxines

Le 10 juillet 1976, suite à une explosion dans l'usine chimique Icmesa, la ville de Seveso (Italie) s'est retrouvée sous un nuage de dioxines (124). Une catastrophe qui a mis en lumière ces HAP chlorés qui se déclinent en polychlorodibenzodioxines (PCDD) et polychlorodibenzofuranes (PCDF) (125).

Appartenant à la famille des POP, leur toxicité dérive de leur structure chimique ainsi que du nombre d'atomes de chlore qu'elles possèdent. Les dioxines sont classées en 210 congénères où 17 d'entre eux ont démontré une toxicité avérée (7 PCDD et 10 PCDF). La plus toxique et la plus étudiée est la 2,3,7,8-TCDD autrement appelée "dioxine de Seveso" (124,125).

Peu volatiles et peu solubles dans l'eau, les dioxines sont fortement persistantes dans l'environnement grâce à une stabilité chimique et métabolique importante (124,125). Leur caractère lipophile leur confère une affinité forte pour les graisses et par conséquent, une capacité d'accumulation facilitée dans les tissus gras de l'organisme pendant une durée d'environ 7 ans (124). Une caractéristique qui expose directement l'Homme par ingestion d'aliments provenant de graisses animales comme pour les PCB.

Différentes sources sont à l'origine des dioxines (123,124):

- les processus de combustion : déchets ménagers et industriels, charbon, bois
- les processus de fabrication : métallurgie du cuivre et de l'acier, le blanchiment au chlore des pâtes à papier, la production de certains herbicides et pesticides
- les voitures : par émission
- phénomènes naturels : éruptions volcaniques, feux de forêts

En 1999, l'OMS a établi une unité de mesure pour quantifier les niveaux de dioxines : l'Indicateur Equivalent Toxique (ou I-TEQ) (124).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

Les modes d'action des PCB et des dioxines sur la glande thyroïde sont variés en raison des 209 et 210 congénères respectifs qu'ils comprennent. Ils sont répertoriés en fonction du nombre d'atomes de chlore qu'ils possèdent et de leur position sur le cycle aromatique (124).

Les PCB et leurs métabolites ainsi que les dioxines se lient aux protéines de transport thyroïdiennes telles que la transthyrétine et interfèrent avec le transport des HT (126).

Des métabolites spécifiques des PCB, s'ils sont hydroxylés par l'enzyme métabolique cytochrome P450 1A1, agissent comme des agonistes sur les RT et ont un impact sur l'expression de l'ARNm de gènes de réponse aux HT dans le foie et l'hypophyse (126). En fonction des congénères et du tissu cible, l'action sera soit agoniste soit antagoniste au niveau du RT (126). Les PCB peuvent également se lier au RT et antagoniser

l'activation du gène médiée par ce dernier inhibant la T3. Les dioxines comme les PCB peuvent agir au niveau de l'induction enzymatique hépatique et favoriser la dégradation des HT (127,128).

De plus, les PCB et les dioxines auraient un impact négatif sur l'activité des désiodases tissulaires (127). Les PCB perturbent celles de type 3 (129), pourtant nécessaires pour limiter un éventuel excès d'HT maternelles chez le fœtus en convertissant T4 en rT3, inactive. Les PCB peuvent aussi agir par inhibition du RTSH et par un mécanisme d'auto-immunité thyroïdienne (127).

Une étude menée par Corine Koopman-Esseboom et coll. (2014) a montré que les taux de PCB, de PCDD et de PCDF dans le lait maternel étaient corrélés négativement aux niveaux plasmatiques de T3 maternelle et de T4 qui se retrouvent diminués chez les nourrissons au cours de la 2e semaine et du 3e mois après la naissance. Une corrélation positive est constatée avec la TSH plasmatique (130).

Concernant uniquement les dioxines et suite à la catastrophe de Seveso, une étude de Marcella Warner et coll. (2020) a été réalisée sur la descendance des femmes exposées au TCDD lors de l'explosion afin de déterminer une corrélation avec les concentrations d'HT. Au total, l'étude incluait 570 enfants d'une moyenne d'âge de 24,3 ans. Il en ressort des associations entre l'exposition prénatale à la TCDD et des taux sériques altérés d'HT chez les enfants nés de femmes Seveso jusqu'à 40 ans après l'explosion (131).

Plus précisément, il a été constaté que l'exposition prénatale à cette molécule aboutissait à des taux de T3 et T4 libre plus faibles (131).

Les PCB, en impactant la thyroïde, viennent affecter le neurodéveloppement de l'enfant puisqu'une exposition prénatale chez l'Homme conduirait à un risque plus accru de perte de QI, de défauts cognitifs, d'une réduction de la mémoire de reconnaissance visuelle, de déficits attentionnels et moteurs, d'un risque accru d'autisme et d'un risque de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (115).

Si la relation entre exposition aux PCB et mesures cognitives néfastes a clairement été établie, il n'en demeure pas moins des incohérences dans la littérature en ce qui concerne la relation entre ces substances et les mesures de la fonction thyroïdienne chez l'Homme (132). Les effets des dioxines sont sensiblement similaires puisque les études les associent souvent aux PCB.

c) L'étude Esteban

En France, l'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a étudié les niveaux d'imprégnation de plusieurs substances chimiques entre 2014-2016 : PCB, dioxines, furanes ; polybromés ; perfluorés ; phtalates ; bisphénol A ; pesticides.

Concernant les PCB, dioxines et furanes dans la population française métropolitaine, les niveaux d'imprégnation de 45 biomarqueurs PCB et 17 biomarqueurs PCDD/F ont été analysés chez 604 adultes de 18 à 74 ans (aucune donnée n'ayant pu être exploitée chez les enfants en raison de limites analytiques) (133). La quasi-totalité des PCB et PCDD/F était quantifiée avec notamment 6 congénères PCDD sur 7 quantifiés à plus de 50% et 4 PCDF sur 10 à plus de 60%. Les données répertoriées entre 2014 et 2016 montrent des éléments rassurants avec une imprégnation, vis-à-vis de ces substances, plus faible que celle d'études antérieures (2006-2007 pour les PCB-NDL et 2005 pour les PCDD/F). L'imprégnation tend donc à diminuer même si certaines habitudes de vie contribuent à entretenir cette exposition (en plus de la persistance de ces molécules). Par exemple, l'IMC et la consommation d'œufs, de matières grasses, de viande bovine, de produits d'origine animale auto-produits sont corrélés positivement au niveau d'imprégnation des PCB et PCDD/F (133,134). Même chose pour les PCB-NDL davantage présents dans une eau du robinet non filtrée plutôt que l'eau en bouteille encapsulée. De plus, le barbecue, la faible aération domestique, l'absence de ventilation fonctionnelle dans la cuisine et salle de bain ainsi que l'usage fréquent de pesticides augmentent l'imprégnation des PCDD/F (133).

Grâce aux réglementations mises en place (voir ci-dessous) pour limiter la contamination de l'environnement et des denrées, l'exposition de la population a donc fortement diminué ces 20 dernières années mais reste tout de même d'actualité (120).

d) Réglementation / Recommandations

En décembre 2011, le règlement 1259/2011, applicable depuis le 1er janvier 2012, a révisé le règlement précédent datant de 2006 en abaissant les teneurs maximales en dioxines et PCB de type dioxines dans les aliments et en introduisant également des teneurs maximales pour les PCB-NDL, élargies à d'autres catégories d'aliments tels que les poissons d'eau douce sauvages, les foies de poissons et les denrées destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge (120).

Pour tout produit alimentaire dépassant les teneurs maximales réglementaires, celui-ci est considéré impropre à la consommation et à la vente. C'est dans ce sens que l'Anses a établi une fréquence de consommation maximale de poissons fortement bio-accumulateurs sans risque sur le long terme.

L'Anses recommande donc, suite aux effets délétères des PCB, de limiter les consommations de certains poissons d'eau douce comme l'anguille, le barbeau, la brème, la carpe ou encore le silure (121,135):

- à 1 fois tous les 2 mois pour les femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants de moins de 3 ans, les fillettes et les adolescentes.
- à 2 fois par mois pour le reste de la population.

Enfin, en 2018, l'*EFSA* a publié sa première évaluation complète concernant les risques liés aux dioxines et aux PCB-DL dans l'alimentation humaine et animale (136). Une évaluation qui a conduit les experts à réduire par sept la dose hebdomadaire tolérable (DHT) sur la base de nouvelles méthodes et de nouvelles données disponibles. Ils signalent un risque sanitaire lié au dépassement de la nouvelle DHT pour l'ensemble de la population de l'UE (136).

3.2.3. Polybromodiphényléthers (PBDE)

a) Caractéristiques

Les PBDE appartiennent à la famille des retardateurs de flamme bromés utilisés pour ralentir l'inflammation et la propagation des incendies. Ils sont présents dans les matériaux de construction, les appareils électroménagers, l'électronique, l'ameublement, les pièces automobiles et les textiles (137).

Les retardateurs de flamme sont principalement représentés par l'hexabromocyclododécane, le tétrabromobisphénol A et autres phénols, les PBB et les PBDE (138).

Les PBDE sont constitués de 209 congénères avec une classification faite en fonction du nombre d'atomes de brome que la molécule possède (entre 1 et 10) et de leur(s) position(s) (139).

L'exposition aux PBDE est toujours d'actualité en raison du caractère bioaccumulable et persistant de ces substances d'autant plus qu'ils sont retrouvés partout autour de nous : dans l'atmosphère, l'eau, le sol, les sédiments, la poussière intérieure et les aliments. L'alimentation est la principale voie d'exposition et d'absorption des PBDE (140). Ceux fortement bromés peuvent également se transformer en des congénères plus petits (car moins bromés), mais associés à des niveaux de bioaccumulation beaucoup plus importants (140).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

Disposant d'une structure chimique similaire à celle des HT, les PBDE agissent assez facilement au niveau thyroïdien (126). Des études expérimentales ont montré qu'à certaines doses, ils empêchent la liaison de la T3 au RT et suppriment les actions de cette dernière. Ils peuvent également agir via d'autres mécanismes en se liant de façon compétitive sur les transporteurs sériques (par exemple, la transthyrétine et la TBG), en régulant à la hausse les enzymes de clairance (par exemple, les glucuronidases) et le

métabolisme hépatique, et en inhibant l'activité de la désiodase thyroïdienne (126). Enfin, un processus auto-immun est possible avec cette substance (127).

Comme pour les PCB, la perturbation du système thyroïdien varie en fonction des congénères des PBDE (126).

Un article écrit par Jean-Baptiste Fini et Barbara Demeneix (2019) mentionne que des niveaux élevés de PBDE sont positivement corrélés au niveau de la TSH, tandis que de faibles niveaux sont associés à des taux élevés de T3 ou T4 (141). En fonction de l'exposition aux PBDE, l'effet négatif le plus systématique dans les populations est la diminution des taux de T4 (141).

L'exposition prénatale aux PBDE aurait des impacts non négligeables sur le développement neurologique. Par exemple, les enfants qui présentaient des concentrations plus élevées de BDE 47, 99 ou 100 ont obtenu des scores inférieurs aux tests de développement mental et physique à 12-48 et 72 mois (142).

De plus, une étude américaine dénommée "*HOME*" (2014) s'est intéressée à l'impact des PBDE sur le développement cognitif d'enfants américains jusqu'à l'âge de 5 ans. Ainsi, une multiplication par 10 du BDE-47 prénatal était associée à une diminution de 4,5 points du QI à pleine échelle et une augmentation de 3,3 points du score d'hyperactivité à l'âge de 5 ans (143). Néanmoins, si une corrélation semble exister entre exposition aux PBDE et QI, ce dernier n'est pas descendu sous le seuil de 85 et resterait donc dans les normes (143).

c) L'étude Esteban

L'enquête nationale (2014-2016) s'est intéressée aux niveaux d'imprégnation des Français vis-à-vis des retardateurs de flamme bromés (RFB) dont les PBDE (144). L'échantillon contenait 742 adultes de 18 à 74 ans et 243 enfants de 6 à 17 ans, inclus entre avril 2014 et mars 2016. Parmi les congénères des PBDE les plus quantifiés, il en ressort, qu'en France comme en Europe, on retrouve par ordre d'importance : le BDE

153 en raison de sa demi-vie longue puis le BDE 47, le BDE 100 ou le BDE 99 (144). Le temps passé en voiture et le manque d'aération influencent positivement l'imprégnation de ces substances au même titre que la consommation de fromage avec le déca-BDE 209.

Il semblerait que les concentrations en RFB dans la population française soient similaires à celles retrouvées dans les autres pays européens mais soient moins élevées que celles mesurées dans les pays nord-américains sauf pour le BDE 209 (144).

d) Réglementation

En Europe (144): les PBB ne sont plus produits depuis 2000. Tous les nouveaux équipements électriques et électroniques ne peuvent plus contenir de PBB et de PBDE (penta-BDE et octa-BDE) quelle que soit leur concentration depuis 2006 et enfin, en 2008, un troisième mélange de PBDE, nommé déca-BDE, initialement exempté de limitations, a également été interdit.

Aux Etats-Unis (144): le déca-BDE est interdit depuis 2013 pour tous les produits et pour l'importation. Les mélanges de penta et octa-BDE ont été réglementés à la fin des années 2004. Les PBB ne sont plus fabriqués depuis les années 70 mais demeurent présents du fait de leur persistance.

Au Canada (144): les PBDE ne sont pas fabriqués mais sont importés sous forme de préparations chimiques. La loi canadienne de 1999 sur la protection de l'environnement a interdit la fabrication des tétra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona- et déca-BDE ainsi que l'utilisation, la vente et l'importation de matières premières contenant du tétra-, penta- et hexa-BDE.

En Australie (144): les penta- et octa-BDE n'ont jamais été fabriqués mais la législation en vigueur ne s'applique pas aux PBDE incorporés dans les produits d'autres pays et importés.

3.2.4. Perfluoroalkyles

a) Caractéristiques

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) représentent une grande famille chimique de plus de 4000 composés. Fortes de leurs propriétés antiadhésives, imperméabilisantes et résistantes aux fortes chaleurs, les PFAS sont très répandues depuis les années 1950 dans de multiples secteurs industriels et produits de consommation courante : textiles, emballages alimentaires, mousses anti-incendie, revêtements antiadhésifs, cosmétiques, produits phytosanitaires, etc (145). Structurellement parlant, elles contiennent toutes des liaisons carbone-fluor. Ces liaisons sont particulièrement fortes si ce n'est les plus stables au sein de la chimie organique, ce qui en fait des molécules très peu dégradables et persistantes dans l'environnement. Une propriété qui leur confère le surnom de "produits chimiques éternels" (145). Plus ces substances contiennent de carbone et plus, elles persistent dans l'environnement. Les sous-familles les plus connues sont l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et le sulfonate de perfluorooctane (PFOS), ce dernier étant le plus persistant.

Elles contaminent préférentiellement les eaux souterraines, les eaux de surface et du sol (146). La consommation de crustacés et de mollusques rend également l'Homme vulnérable (145,146). Les sources d'expositions sont donc multiples et variées : environnement intérieur, alimentation, eau potable, lieu de travail.

Certaines d'entre-elles sont mobiles et peuvent être transportées dans l'environnement sur de longues distances par l'eau ou par l'air et peuvent se retrouver jusque dans les océans Arctique et Antarctique (145). Une mobilité qui s'explique en partie par la politique de ces dernières années où les perfluorés à longue chaîne ont été substitués par des perfluorés à chaîne courte, plus mobiles dans les sols (145).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

Depuis 2002, de grandes entreprises américaines ont éliminé deux PFAS : le PFOA et le PFOS. Pourtant, l'enquête nationale sur la santé et la nutrition de 2013-2014 aux Etats-Unis, les a mis en évidence chez des enfants nés après l'arrêt de ces deux PFAS (126).

Au niveau thyroïdien, ces substances peuvent influencer différemment les voies de signalisation dépendantes de la TSH par l'interaction directe avec le RTSH (147). En effet, trois PFAS ont été étudiées par Luca De Toni et coll. (2022) sur des modèles murins : le PFOA, le PFOS et le C6O4 (PFAS de nouvelle génération). Les deux premiers étant les plus persistants du règne PFAS alors que le dernier est un substitut de nouvelle génération. Il s'avère que parmi les PFAS à longue chaîne, le PFOA affiche un effet perturbateur plus sévère que le PFOS et le C6O4 (147). Ce dernier n'engendre pas d'effet pro-apoptotique ou génotoxique sur les thyrocytes. Ces données indiquent donc que les PFAS, même si elles sont structurellement liées, présentent des profils de toxicité différents. La limite de cette étude réside dans le fait que ces composés ont été testés de façon indépendante (147).

Or, le contexte actuel fait que l'Homme est exposé à un mélange de PE. A cet égard, Nicolo Caporale et co. (2022) ont étudié ce phénomène et il en résulte que le mélange testé, qui comprenait des PFAS, engendrait un retard de langage et un faible poids à la naissance chez les enfants de mères exposées (141).

Les perfluorés agissent également au niveau des désiodases tissulaires et par un mécanisme d'induction enzymatique hépatique qui se traduit par une augmentation de la dégradation des HT (127).

En 2020, le travail de Hwa Young Kim et de ses collaborateurs a permis de mettre en exergue un lien entre l'exposition précoce aux PFAS et la fonction thyroïdienne dans la petite enfance. L'exposition était corrélée à une diminution de la TSH et à une augmentation des taux de T4 libre ou de T3 chez les enfants d'âge préscolaire (149).

Une autre étude, menée par Sophie Boesen et coll. (2020), suggérait une corrélation positive entre les concentrations maternelles de PFAS et les niveaux de TSH, et une corrélation négative avec les niveaux de T4 et/ou de T3 chez la femme enceinte (150).

Au niveau neurologique, des problèmes de comportement ont été identifiés chez des enfants féroïens de 5 à 7 ans suite à des concentrations sériques plus élevées en PFAS (151).

Le caractère perturbateur des PFAS sur le développement neurologique et la thyroïde semble différent en fonction de la molécule en question. En effet, être exposé au PFOS affecterait le développement de motricité globale à l'âge de 2 ans (152). En revanche, pour le PFOA, ce même constat a été identifié chez des rongeurs mais pas chez l'Homme (152,153).

c) L'étude Esteban

L'imprégnation des PFAS chez les Français a été mesurée entre 2014 et 2016 grâce à l'étude Esteban. L'estimation de l'exposition de la population française reposait sur le dosage dans le sérum de 17 composés perfluorés notamment les PFOA, PFPA, PFNA, PFBA, PFDA, PFHxA, PFHpA, PFUnA, PFHpS, PFHxS, PFDS, PFBS, PFOS et PFOSA dans un sous-échantillon de 249 enfants de 6 à 17 ans et de 744 adultes de 18 à 74 ans inclus (154). Il en ressort que le taux de quantification varie selon les substances. Ainsi, 7 étaient quantifiés à plus de 40 % chez les adultes et 6 chez les enfants. Le PFOA et le PFOS, les contributeurs les plus importants des niveaux d'imprégnation ont été quantifiés à 100 % aussi bien chez les enfants que chez les adultes (154). Plusieurs facteurs favorisent l'imprégnation : l'âge et le sexe. Les personnes âgées sont les plus imprégnées, sans doute en raison du caractère cumulatif et persistant de ces substances avec des demi-vies longues de plusieurs années. Les femmes y sont moins imprégnées également, au même titre que les enfants. Au niveau du mode de vie, il est important de noter que la consommation de poissons, de produits de la mer ainsi que de légumes favorisent les niveaux d'imprégnation en perfluorés (154).

d) Réglementation

Au niveau international, la convention de Stockholm de 2001 réglemente plusieurs composés de la famille des PFAS : le PFOS est restreint depuis 2009 et le PFOA est interdit à l'import, l'export et à la production depuis 2020 (145,155). Cette même convention envisage d'y intégrer prochainement la famille de l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et composés apparentés (145,155).

A l'échelle européenne, à travers le règlement REACH 1907/2006, les PFAS sont considérées comme étant d'intérêt prioritaire pour la gestion des risques. Dans ce contexte, une restriction globale des PFAS, portée par 5 Etats membres (Suède, Norvège, Danemark, Pays-Bas et Allemagne) a été annoncée mais les contours de cette mesure restent à définir (145,155). La France soutient cette idée. Depuis le 1^{er} janvier 2023, une valeur d'émission spécifique pour les PFOS a été fixée à hauteur de 25 µg/L pour les rejets des installations classées protection de l'environnement dans le milieu naturel (148). Toujours en France, le ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires a récemment publié un plan d'action ministériel sur les PFAS le 17 janvier dernier (155).

En ce qui concerne la réglementation dans les eaux, les PFAS font partie des nouveaux paramètres introduits à l'occasion de la refonte de la directive européenne 2020/2184 du 16/12/2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH). Ainsi, 20 PFAS sont ciblées et une limite de qualité (0,10 µg/L) est fixée pour la somme de ces 20 molécules dans les EDCH (145,155). Un autre paramètre plus global, intitulé "PFAS total", est également introduit avec une limite de qualité associée de 0,50 µg/L (145). De plus, le PFOS et ses dérivés figurent dans la liste des substances prioritaires de la directive "cadre sur l'eau". En France, le PFOS et d'autres PFAS sont surveillés dans les milieux aquatiques depuis 2019 (145).

Des teneurs maximales en PFAS dans certaines denrées alimentaires d'origine animale (poissons, mollusques, crustacés, œufs, viande et abats d'animaux de boucherie, de volailles et de gibier) sont également appliquées (155).

Enfin, concernant les PFAS présentes dans des matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA), il n'existe, à l'heure actuelle, pas de liste définitive pour les référencer. Néanmoins, en 2020, l'OCDE a mené des travaux afin de lister l'usage de ces substances dans les MCDA, retrouvées essentiellement dans les emballages en papier/carton (145).

3.2.5. Phtalates

a) Caractéristiques

Les phtalates sont des plastifiants utilisés pour assouplir et augmenter la flexibilité des matériaux notamment dans la fabrication du polychlorure de vinyle (PVC), c'est pourquoi ils sont très courants dans notre vie quotidienne (156). Le phtalate de di-(2-éthylhexyle) (DEHP) est l'un des plus utilisés.

Ils sont retrouvés dans les produits d'autosoins (cosmétiques, produits de santé naturels, médicaments et dispositifs médicaux), de construction et de rénovation (peintures et les enduits, lubrifiants et les graisses, matériaux de construction, adhésifs et les produits d'étanchéité, tissus et les textiles, matériels électriques et électroniques, les jouets et produits de soins pour enfants), dans les encres d'imprimerie, les accessoires automobiles, les antiparasitaires et certains matériels d'emballage des aliments (157).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

Les phtalates peuvent agir de plusieurs manières soit en inhibant le symport NIS et le captage d'iode, soit par compétition d'une part, avec les protéines de transport plasmatiques (transthyrétine surtout) et/ ou d'autre part, avec les HT pour le transport intracellulaire et la liaison au niveau des RT (127).

L'exposition au monobutyle de phtalate chez des femmes enceintes taiwanaises a entraîné des taux de T4 sérique plus faibles au cours du premier trimestre (158). Il en

est de même au Danemark et aux Etats-Unis dans la population générale suite à l'exposition au DEHP et phtalate de dibutyle (DBP) (158).

Cet effet a aussi été retrouvé avec d'autres métabolites urinaires. C'est le cas notamment du phtalate de mono-2-éthyl-5-oxohexyle (MEOHP) et du phtalate de mono-2-éthyl-5-hydroxyhexyle (MEEHP) qui coïncident avec une T4 abaissée et une TSH augmentée (159).

Les phtalates peuvent donc entraîner un dysfonctionnement thyroïdien chez la femme enceinte et avoir des répercussions sur la progéniture (115). Ainsi, une exposition prénatale peut altérer le développement mental et moteur de l'enfant et même favoriser les comportements d'intériorisation (160). Les scores concernant le QI d'enfants exposés à des métabolites du phtalate seraient également impactés avec une association inverse retrouvée entre ces deux données (161). Enfin, certains d'entre eux sont suspectés de favoriser la survenue de troubles de l'attention et de l'apprentissage (162).

c) L'étude Esteban

L'étude Esteban menée à l'échelle du territoire entre 2014 et 2016 a montré que, malgré les restrictions d'usage de certains phtalates, l'ensemble de la population est exposé à au moins un niveau de concentration urinaire quantifiable (163). Par exemple, l'étude incluait 500 enfants et 897 adultes âgés de 6 à 74 ans et la plupart des métabolites ont été quantifiés dans 80 à 99% des échantillons. La demi-vie de ces composés est courte mais les phtalates continuent d'être omniprésents dans l'environnement et les produits de consommation courante. De plus, cette étude rapporte que les enfants, population particulièrement vulnérable aux effets des PE, sont plus imprégnés que les adultes (163). Le niveau d'imprégnation chez l'enfant est particulièrement important en cas de contact avec des cosmétiques et produits pour cheveux (163).

d) Médicaments et phtalates

Les phtalates entrent dans la composition des médicaments en tant qu'excipient dans l'enrobage des comprimés gastro-résistants et des gélules à libération prolongée. Ils sont aussi retrouvés dans les dispositifs médicaux en plastique (164).

Pour les médicaments autorisés en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a identifié, en 2013, 5 phtalates répertoriés dans 150 spécialités pharmaceutiques : le DBP, le phtalate de diéthyle, l'acétate phtalate de polyvinyle, le phtalate d'hypromellose et l'acétate phtalate de cellulose (164). Les trois premiers sont potentiellement toxiques pour l'Homme mais il s'avère que cinq médicaments présentaient des quantités en phtalates supérieures à celles recommandées par l'Agence Européenne du Médicament. Les spécialités concernées étaient (164):

- ACADIONE 250 mg comprimé dragéifié (tiopronine), arrêt de commercialisation en 2017
- ATRICAN 250 mg capsule molle gastrorésistante (ténositol), arrêt de commercialisation en 2012
- PROKINYL 15 mg gélule à libération prolongée (métoclopramide)
- ROWASA 250 mg et 500 mg comprimé enrobé gastrorésistant (mésalazine)

L'ANSM avait donc demandé aux laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces 5 spécialités, de les reformuler dans un délai de 18 mois afin de supprimer de toute spécialité cet excipient (164).

Pour les populations vulnérables (femmes enceintes et enfants), l'usage de ces médicaments devait être particulièrement limité en incitant le recours aux alternatives thérapeutiques ou bien, en limitant, en l'absence d'alternative, les spécialités concernées à la durée la plus courte possible et à la dose minimale efficace (164). Les phtalates sont donc retrouvés dans les médicaments encore aujourd'hui mais avec un contrôle et un encadrement plus strict. L'Esoméprazole, l'Eupressyl LP ou encore le Diclofénac en comprimé contiennent des phtalates parmi leurs excipients (165).

e) Réglementation

La plupart des phtalates sont classés comme substances toxiques pour la reproduction (catégorie 1B) dans le cadre du règlement européen n°1272/2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (163).

Dans l'hexagone, le règlement REACH ainsi que des réglementations sectorielles européennes déclinées en loi française et des arrêtés spécifiques à la France, permettent d'encadrer l'utilisation des phtalates (163).

L'annexe XIV du règlement REACH liste les substances pour lesquelles une autorisation est nécessaire afin de pouvoir les mettre sur le marché au sein de l'UE (163). Parmi ces substances, quatre phtalates sont cités : le phtalate de benzyle et de butyle (BBP), le DEHP, le DBP et le phtalate de diisobutyle (DIBP).

La décision de la Commission du 7 décembre 1999 (1999/815/CE) et la Directive 2005/84/CE ont conduit à l'interdiction de la mise sur le marché de jouets et d'articles de puériculture fabriqués en PVC souple contenant du phtalate de diisononyl (DINP), du DEHP, du DBP, du phtalate diisodécyl (DIDP), du phtalate de dioctyle et du BBP (163).

Depuis le 22 juillet 2019, les concentrations en DEHP, DBP, BBP et DIBP dans les matériaux homogènes des appareils électriques et électroniques (hormis les appareils médicaux et les instruments de contrôle et de mesure) doivent désormais être inférieures à 0,1% (163). Plus récemment, depuis le 22 juillet 2021, cette restriction est valable pour les appareils médicaux et les instruments de contrôle et de mesure (y compris ceux industriels) (163).

La Directive 2007/19/CE définit les restrictions concernant les phtalates utilisés dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires. Le DIBP est interdit tandis que des limites spécifiques de migration vers les aliments sont, pour le moment, en vigueur pour

le DEHP, le DBP, le BBP, et (en commun avec d'autres substances) pour le DIDP et le DINP (163).

La réglementation européenne sur les dispositifs médicaux (règlement CE n°1272/2008) requiert un étiquetage spécifique pour les phtalates classés comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1A ou 1B (163). En France, l'Assemblée Nationale a adopté en 2012 une loi (n° 2012-1442) qui visait à abolir l'usage de tubulures contenant du DEHP dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité (163).

L'UE a, quant à elle, interdit la mise sur le marché de cosmétiques comportant du DBP, du DEHP, du BBP, du phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) (DMEP), le mélange de phtalates en C5 [phtalate de n-pentyle et d'isopentyle, phtalate de din-pentyle, phtalate de diisopentyle] et le mélange de phtalates en C7-C11 [di (heptyl, nonyl, undecyl) phtalate] conformément au règlement européen n°1223/2009 (163).

3.2.6. Bisphénol A

a) Caractéristiques

Le bisphénol A (BPA) est un composé synthétique organique, constitué au niveau structural de deux cycles aromatiques (phényles) liés par un pont carbone. Il appartient à la famille des diphenylalcanes hydroxylés ou bisphénols (166).

Identifié pour la première fois comme un œstrogène synthétique dans les années 1930, il est utilisé dans les produits en plastique tels que les bouteilles d'eau, les contenants alimentaires, les CD, les DVD, les équipements de sécurité, le papier thermique et les dispositifs médicaux (167). Le BPA sert également à la fabrication d'un ignifugeant capable de retarder la prise de feu des matières plastiques et des textiles : le tétrabromobisphénol A (166). En 2016, la production mondiale était de 2,2 millions de tonnes (168).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

Le BPA interagit de plusieurs manières au niveau de la thyroïde (127):

- Inhibition de la TPO
- Compétition avec les protéines de transport plasmatiques (transthyrétine)
- Induction enzymatique hépatique
- Liaison aux RT

Une étude de Kenji Moriyama et coll. (2002) a démontré que le BPA perturbait l'action de l'HT en inhibant la liaison T3-RT (92). Les résultats de ce travail suggèrent que le BPA pourrait déplacer T3 de son récepteur et recruter un répresseur transcriptionnel qui entraînerait la suppression de l'expression des gènes (92). De plus, les résultats d'une étude de Thomas Zoeller, Rubis Bansal et Colleen Paris (2005) réalisée sur le cerveau d'un rat ont montré que le BPA agissait comme un antagoniste des HT sur le RT- β , qui médie l'effet de rétroaction négative de l'HT sur l'hypophyse. En revanche, son action antagoniste est moins efficace sur le RT- α . Il a donc une action préférentielle et spécifique sur le RT- β (169). Enfin, la présence en quantité élevée de BPA dans les urines est associée à des niveaux de T4 libre et de TSH plus faibles (126).

En ce qui concerne l'aspect neurodéveloppemental, une exposition prénatale accrue induirait des changements de comportement chez l'enfant qui sont sexe dépendants (170). Chez les garçons, une augmentation des comportements d'intériorisation et un risque accru de symptômes du TDAH ont été constatés (115,171). Chez les filles, l'exposition prénatale a été associée à la fois à des comportements d'intériorisation et d'extériorisation (115). Le BPA perturberait les domaines de régulation comportementale et émotionnelle à l'âge 3 ans. Un phénomène qui touche préférentiellement les filles plutôt que les garçons, du moins dans cette étude de Joe Braun et coll. (2011) (172). Des cas d'anxiété, de dépression et d'hyperactivité ont également été recensés (173).

Néanmoins, une étude de Maribel Casas et coll. (2015) suggère que l'exposition prénatale au BPA n'affecte pas le développement cognitif jusqu'à 4 ans. En outre, les associations

observées, à un âge précoce, avec les symptômes liés au TDAH et le développement psychomoteur régressent à des âges plus avancés (174).

L'exposition précoce au BPA a indéniablement des répercussions sur la glande thyroïde et les populations vulnérables (fœtus, nouveau-nés, enfants) mais la temporalité reste floue à déterminer.

c) L'étude Esteban

L'usage du BPA étant de plus en plus restreint, un certain nombre d'analogues structuraux tels que le bisphénol S (BPS), le bisphénol F (BPF) et le bisphénol B (BPB) ont été commercialisés (115). Ils sont retrouvés en quantités considérables dans l'urine humaine et qualifiés de "substitutions regrettables" car leurs effets ne sont pas inférieurs à ceux du BPA (115).

L'enquête Esteban (2014-2016) a permis de mesurer le niveau d'imprégnation de 500 enfants et 900 adultes, âgés de 6 à 74 ans. Dans la plupart des échantillons, les BPA, BPS et BPF ont été retrouvés avec une imprégnation supérieure chez les enfants (175). Les résultats obtenus sont quasiment similaires à ceux des pays nord-américains. Plusieurs déterminants favorisent également l'imprégnation aux BPS et BPF chez les enfants comme l'achat de poissons pré-emballés et le manque d'aération du logement. Chez les adultes, la consommation d'aliments pré-emballés favorise l'exposition au BPS (175).

d) Réglementation

Suite à la mise en lumière de son danger potentiel et de son omniprésence à l'échelle planétaire, des pays ont commencé à limiter son usage. Par exemple, aux États-Unis, en France et au Danemark, le BPA est restreint dans les biberons (90,176). Fin mars 2014, le Comité d'évaluation des risques de l'ECHA a délivré, sur la base de l'ensemble des données, un avis final favorable à la proposition française de classement du BPA comme substance toxique pour la reproduction de catégorie 1B (177).

En 2015, l'*EFSA* a proposé d'abaisser la dose journalière tolérable de BPA de 50 µg/kg pc/jour à 4 µg/kg pc/jour (178). En février 2018, l'UE a introduit des limites plus strictes dans les matériaux en contact avec des aliments en se basant sur les doses de l'*EFSA* (178).

Toujours au niveau européen, le BPA a été inclus dans la liste REACH et identifié comme une "substance extrêmement préoccupante" candidate à l'autorisation, pour trois raisons (179):

- Janvier 2017, sur la base de sa classification comme toxique pour la reproduction catégorie 1B (dossier fourni par la France)
- Juillet 2017, sur la base de propriétés présumées de PE pour la santé humaine (dossier fourni par la France)
- Janvier 2018, sur la base de propriétés présumées de PE pour l'environnement (dossier fourni par l'Allemagne).

A l'initiative des autorités françaises, une restriction ciblée du BPA a été adoptée dans le but de limiter son utilisation dans le papier thermique. Les comités de l'*ECHA* n'ont pas identifié de risque pour les consommateurs lors de leur évaluation. Il a cependant été conclu qu'une limite de concentration de 0,02 % (p/p) serait fixée dans le papier thermique suite aux risques potentiels auxquels sont exposés les travailleurs qui manipulent les reçus (179). Une mesure applicable depuis le 2 janvier 2020.

En France, le BPA est interdit à la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché des biberons depuis 2010, dans tous les contenants alimentaires destinés aux enfants de 0 à 3 ans depuis fin 2012 et dans tous les conditionnements entrant en contact avec les denrées alimentaires depuis 2015 (180). Si la France est catégorique, à l'échelle européenne, la présence de BPA dans les contenants alimentaires n'est pas interdite mais discutée (180). De plus, la politique de restriction du BPA prônée par la France et de l'Anses est bien plus stricte que l'*EFSA* avec des valeurs de dose journalière tolérable bien inférieures à celles proposées au niveau européen (180). Tous ses exemples

montrent bien que la France est active et pionnière en Europe concernant la restriction de BPA.

e) Quid des autres bisphénols pour substituer le BPA ?

Face aux effets délétères du BPA, de nouveaux bisphénols sont plébiscités pour le remplacer mais sont-ils sans danger ?

L'Anses s'est penchée sur la question et a publié en 2013 un inventaire concernant les alternatives potentielles. Sur la base de ses premiers travaux, elle affirme "qu'aucune alternative ne se distingue pour être utilisée pour remplacer tous les usages du bisphénol A" (181). Le son de cloche est donné.

Considéré comme une alternative plausible, le BPS possède finalement des propriétés encore plus problématiques que le BPA. En effet, il serait plus persistant dans l'organisme que son prédécesseur avec un temps d'élimination 3,5 fois supérieur et une concentration dans le sang 250 fois plus élevée (182).

Le BPS, considéré comme une option de remplacement, est désormais remis en question. Dans l'UE, il a remplacé le BPA notamment dans la constitution des papiers thermiques où 61% d'entre eux en possédaient en 2022 (183). Face à cela, le BPB pourrait représenter l'alternative adéquate au BPA et BPS. L'Anses a donc conduit une étude en 2019 pour analyser la fiabilité du BPB mais il s'avère que ce dernier présente des propriétés endocriniennes similaires au BPA. De ce fait, elle recommande d'éviter la substitution du BPA par le BPB (184). Le BPB est, par ailleurs, non enregistré dans le cadre du règlement REACH pour être fabriqué ou utilisé comme substance chimique en Europe mais est utilisé aux Etats-Unis comme additif et a été retrouvé dans des échantillons biologiques de populations européennes ainsi que dans des milieux environnementaux en Chine (185). Néanmoins, l'ECHA et les Etats membres ont évalué 148 bisphénols parmi lesquels 26 ne seraient pas soupçonnés d'être des PE tandis que 34 pourraient faire l'objet de restrictions dans le cadre du règlement REACH (186).

3.2.7. Pesticides

a) Caractéristiques

Le terme pesticide, tire son origine de l'anglais "*pest*" ("ravageurs") et désigne les substances actives ou les préparations utilisées pour la prévention, le contrôle et/ou l'élimination d'organismes indésirables (187). Au sein de cette famille, on distingue les produits phytopharmaceutiques pour la protection des plantes (insecticides, fongicides, herbicides, acaricides, molluscicides, corvicides...) des biocides utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles (désinfectants, outils de protection, insecticides et rodenticides, peintures antisalissures sur les bateaux...) (188). Largement employés dans le domaine de l'agriculture, ils sont également retrouvés dans le secteur horticole, forestier, industriel (textiles, produits plastiques et pétroliers), domestique (traitement des habitations et jardins, antiparasitaires pour animaux domestiques), vétérinaire (élevage ou domestique) et hospitalier (désinfectants) (189,190). Le passage vers l'Homme se fait par contact cutané, par ingestion d'aliments contaminés ou d'eau potable et par inhalation via l'air intérieur ou extérieur (191).

Les pesticides peuvent être classés par fonction : herbicides, fongicides, insecticides, rodenticides (contre les rongeurs), raticides, germicides, molluscicides et nématocides ; par groupe chimique : pesticides organochlorés (DDT, chlordane, lindane, etc.), organophosphorés (malathion, parathion), carbamates (aldicarbe, carbofuran, carbaryl, etc.) ; et, par mode d'action (192).

Aujourd'hui, les organochlorés sont interdits suite à la bioaccumulation qu'ils entraînent et à leur persistance. La majeure partie d'entre eux figure d'ailleurs sur la liste des POP, définie par la convention de Stockholm du 22 mai 2001 (192). Les organophosphorés sont de plus en plus restreints avec une dizaine de molécules commercialisées en France, en 2012 (189). Les carbamates font donc office d'alternatives au même titre que les insecticides néonicotinoïdes (thiaméthoxame, imidaclopride, thiaclopride), classe de pesticides la plus récente.

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

- Organochlorés

Interdit dans les années 1970, le DDT est encore retrouvé chez de nombreux individus et agit en inhibant le RTSH (127). Une étude de Carmen Freire et coll. (2013) a été réalisée au Brésil afin de démontrer les effets de ces molécules sur les fonctions thyroïdiennes et cognitives. Les résultats diffèrent selon le pesticide organochloré et le sexe de l'individu. Ainsi, une exposition au β -hexachlorocyclohexane (HCH) et au DDT diminuaient les taux de T4 libre chez les hommes alors qu'à l'inverse, ils se retrouvaient augmentés sous l'hexachlorobenzène, l'heptachlore et le DDT chez les femmes (193). L'augmentation des taux de TSH chez les hommes était associée à la présence de β -HCH. Une corrélation positive a également été observée entre l'exposition au méthoxychlore chez les hommes et la présence d'anticorps anti-TPO alors qu'aucune association n'a été trouvée chez les femmes (193).

Même si la nature de la perturbation varie selon le pesticide et le sexe de la personne, la thyroïde se retrouve dans les deux cas, impactée. Des retards développementaux et un risque accru de troubles autistiques ont été retrouvés en zone agricole (194).

- Organophosphorés : l'exemple du chlorpyrifos

Une étude chinoise réalisée par Yiwen Wang et coll. (2017) a cherché à mettre en évidence un lien entre l'exposition aux pesticides organophosphorés et la fonction thyroïdienne chez des femmes enceintes. Il en ressort de ce travail que la concentration en dialkylphosphate, un produit de dégradation des organophosphorés et du chlorpyrifos, était positivement associée au taux de T4 libre et négativement à la TSH (195). Cette étude démontre que l'exposition aux organophosphorés peut modifier la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte.

Malgré son interdiction en 2020 sur le continent européen, le chlorpyrifos continue d'être utilisé dans certains pays du monde (196). Or, celui-ci aurait des répercussions sur le développement neurocognitif de l'enfant. En effet, dans une étude de Virginia Rauh et co. (2015), il a été constaté que les enfants ayant eu une exposition prénatale élevée au chlorpyrifos avaient plus de risques de développer des tremblements légers à modérés

dans un ou deux bras (197). Pour tenter d'expliquer ce phénomène, des expériences ont été réalisées chez le rat et il semblerait que le chlorpyrifos perturberait la prolifération et l'activité synaptique dans trois régions impliquées dans le contrôle du mouvement : le mésencéphale, le striatum et le cervelet. De plus, l'exposition *in-utéro* conduirait à des déficits sensorimoteurs en association avec une perte neuronale (197).

Des retards mentaux, un déficit du QI et des troubles du spectre de l'autisme sont également évoqués (126).

- Néonicotinoïdes : l'exemple de l'imidaclopride

Une étude de Surya Prakash Pandey et de Banalata Mohanty (2015) a mis en évidence l'impact de l'imidaclopride sur l'axe thyroïdien chez un oiseau sauvage : le Munia rouge. Un autre pesticide était associé à l'imidaclopride dans cette étude : le mancozèbe (carbamate) (198).

Dans la période de pré-reproduction, l'exposition à l'imidaclopride a conduit à des taux plasmatiques de T4 et de TSH abaissés, indiquant alors un non-fonctionnement du mécanisme de rétroaction négative (198). La rétroaction négative est un mécanisme compensateur physiologique au niveau de la thyroïde qui consiste, en réponse à un faible taux d'HT, à l'augmentation de la TSH pour stimuler la thyroïde. Ici, sous l'effet de l'imidaclopride, celle-ci est inapte alors qu'elle fonctionne correctement sous l'effet du mancozèbe (TSH augmentée, T4 diminuée). En phase de reproduction, l'altération de l'axe hypothalamo-hypophoso-thyroïdien était plus prononcée car la T4, la T3 et la TSH plasmatique étaient significativement diminuées en réponse au mancozèbe et à l'imidaclopride (198). Ce néonicotinoïde perturbe donc le fonctionnement thyroïdien de cet oiseau sauvage. En revanche, peu d'études existent pour conforter et superposer cette découverte chez l'Homme.

- L'exemple de quelques fongicides

Hormis les insecticides, des fongicides couramment utilisés et commercialisés aujourd'hui font l'objet de suspicions concernant la thyroïde.

Par exemple (199):

- le Cyprodinil : il augmenterait le poids de la thyroïde et serait associé à des modifications histopathologiques de la thyroïde dans les deux sexes.
- le Fenbuconazole : il semble avoir un effet inducteur du métabolisme hépatique et augmenter l'excrétion de l'HT. Ce fongicide fait partie des substances ayant montré des effets thyroïdiens (hypertrophie cellulaire, hyperplasie et augmentation du poids de la thyroïde). Une diminution de la T4 circulante ainsi qu'une augmentation de la TSH ont également été constatés.
- le Mépanipirim : il perturbe l'action du NIS au niveau de la thyroïde et le développement neurologique en cas d'exposition prénatale.
- le Pyriméthanil : un risque de perturbation des HT pendant le développement embryonnaire ou la croissance est mentionné. Il est, par ailleurs, reconnu comme perturbateur thyroïdien chez le rat.
- le Zirame : il présente possiblement des effets thyroïdiens en raison de la mise en évidence d'hyperplasie des cellules C et d'une hypertrophie des cellules folliculaires, qui produisent les HT. Il inhiberait l'activité de la TPO à hauteur de 50%.

Parmi ces fongicides, tous sont approuvés en France hormis le Fenbuconazole (200).

c) Le recours aux pesticides en Europe

Au niveau européen, les Pays-Bas sont ceux qui utilisaient le plus de pesticides avec 10,82 kg par hectare (10 000 m²) de terres cultivées en 2020. Chypre (9,24 kg/ha) et l'Irlande (6,66 kg/ha) complètent ce podium (Figure 35). La France avec 3,44 kg/ha se situe dans la moyenne européenne (3,3 kg/ha). Les bons exemples à suivre sont la Roumanie, la Suède, l'Estonie et la Lituanie (201).

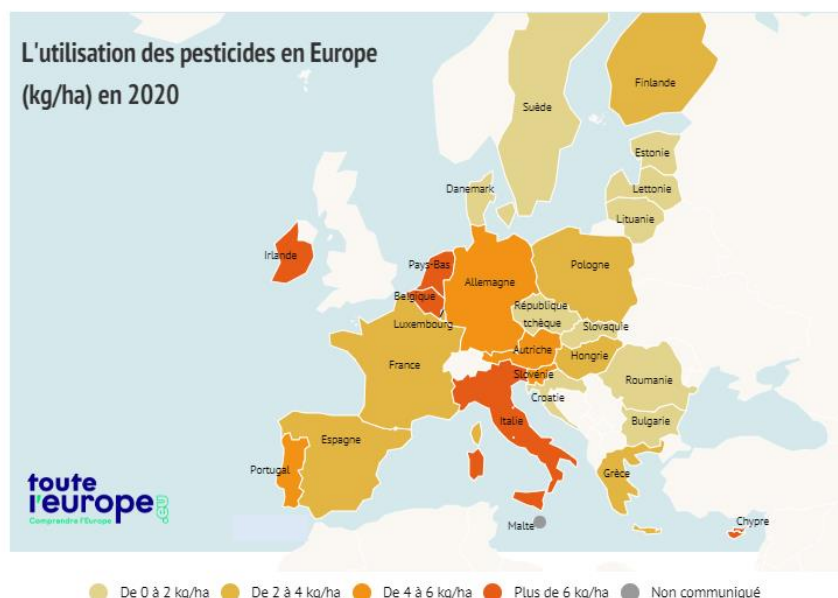


Figure 35 : Carte représentative de l'utilisation des pesticides en Europe en 2020 (Raphaël Chamoulaud, 2020)

La vente de pesticides au sein de l'UE tend à décroître légèrement, passant de 360 000 tonnes vendues par an en 2011 à 346 000 tonnes en 2020, soit une diminution de 3,88 % (201). Néanmoins, ces données sont à relativiser selon les pays puisque sur cette période, certains ont utilisé de plus en plus de pesticides par hectare, à l'image de la France, de la Grèce ou de l'Espagne. Par exemple, la France en utilisait plus en 2020 qu'en 2011 (Figure 36). A l'inverse, l'Italie et les Pays-Bas ont diminué cette quantité, même si ces derniers figurent parmi les plus gros consommateurs depuis 2011 (201).

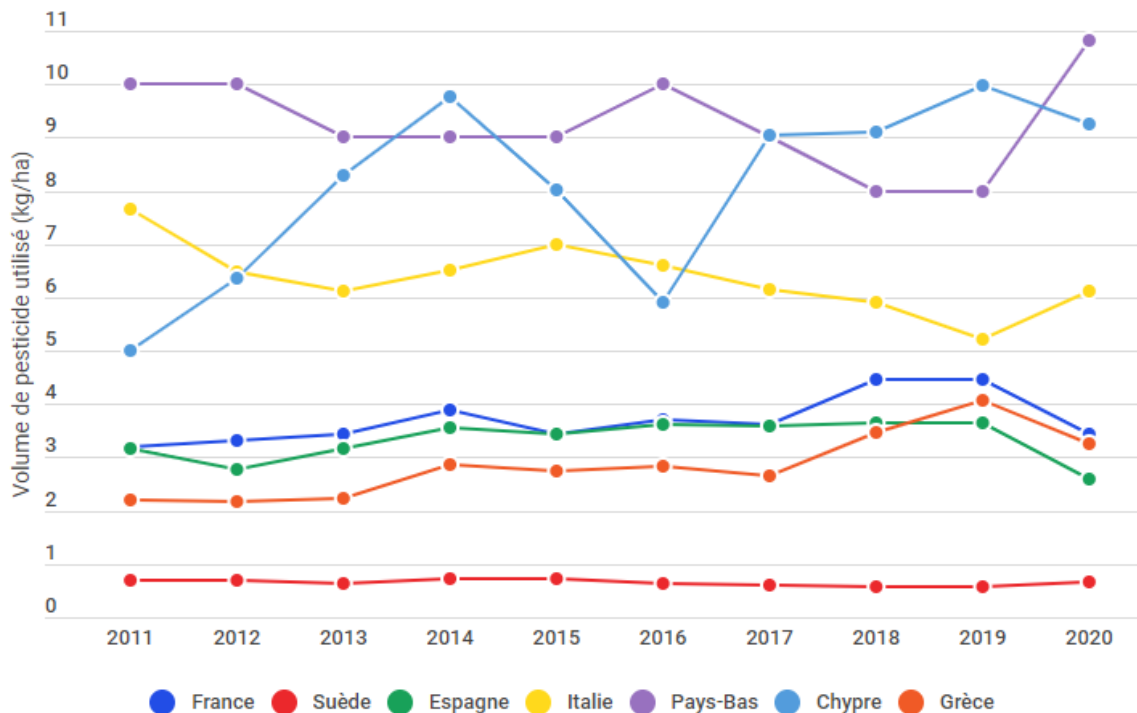


Figure 36 : Graphique représentant l'usage de pesticides par pays de l'UE de 2011 à 2020 (Raphaël Chamoulaud, 2020)

d) L'étude Esteban

Entre 2014 et 2016, cette étude nationale s'est intéressée à l'imprégnation de la population française concernant 5 familles de pesticides dosées dans les urines des enfants ainsi que l'exposition à certains organochlorés et organophosphorés spécifiques, carbamates et herbicides chez les adultes (134). Il en ressort de ce travail une diminution de l'exposition à ces pesticides par rapport à l'Etude Nationale Nutrition Santé réalisée en 2006-2007 chez les adultes, excepté le métabolite de la deltaméthrine (Br2CA). L'exposition mesurée dans l'Hexagone est quasiment similaire à celle des autres pays européens et nord-américains sauf pour le β -HCH, le diméthylthiophosphate (DMTP : un métabolite des organophosphorés) et le Br2CA où les niveaux en France sont plus importants (134). Les adultes et les enfants ne sont pas impactés par les mêmes substances. En effet, certains organochlorés sont préférentiellement retrouvés chez les adultes alors que le DMTP et les pyréthrinoïdes sont présents dans les deux catégories.

Le lindane, pourtant interdit, est quantifié dans plus de 50% de la population des adultes ou des enfants et le glyphosate est retrouvé chez moins de 20% des adultes ou enfants (134). Enfin, la consommation d'œufs et de matières grasses augmentent l'imprégnation aux organochlorés alors que les aliments issus de l'agriculture biologique favorisent la présence d'organochlorés, de DMTP et de pyréthriinoïdes. Néanmoins, pour le dernier cité, l'usage d'insecticides domestiques ; la consommation de tabac, de viande bovine et de produits animaux auto-produits augmentent son imprégnation (134).

e) Réglementation

Au niveau européen, la réglementation des pesticides est définie en fonction des types d'usages : produits phytopharmaceutiques, biocides et médicaments vétérinaires. Chaque produit est soumis, après évaluation, à une AMM délivrée par l'Anses pour les produits phytopharmaceutiques et biocides, et par l'Agence nationale du médicament vétérinaire pour les antiparasitaires destinés aux animaux (202). Les risques pour la santé humaine et l'environnement sont pris en compte dans le cadre de ces évaluations.

La directive 2009/128/CE prévoit également que chaque Etat membre mette en place un plan d'actions pour réduire les risques et les effets de l'utilisation des pesticides sur l'Homme et l'environnement (202).

Au niveau national, le plan Ecophyto II+ a pour objectif de réduire le recours aux produits phytopharmaceutiques de 50% d'ici 2025 et de limiter les risques et les impacts sur la santé et l'environnement (202). De plus, depuis 2014, des mesures sont prises avec la Loi "Labbé" pour restreindre sur le territoire national l'usage de produits phytopharmaceutiques en dehors des activités agricoles, ainsi que dans le cadre privé avec comme par exemple (202):

- Depuis le 1er janvier 2017 :

- Interdiction pour les personnes publiques d'utiliser ou de faire utiliser des produits phytopharmaceutiques pour l'entretien des espaces verts, forêts et promenades accessibles ou ouverts au public.

- Interdiction de la vente en libre-service de ces produits pour les particuliers.

- Depuis le 1er janvier 2019 : interdiction de la vente, de l'utilisation et de la détention des produits phytopharmaceutiques pour un usage non professionnel.

Pour le secteur alimentaire, il existe aussi une réglementation qui vise à déterminer des limites maximales de résidus (LMR), pour chaque pesticide et pour une denrée définie, qui ne doivent pas être dépassées de façon à garantir un niveau d'exposition le plus faible possible pour les consommateurs (202). Ces LMR sont fixées par l'Etat et notamment la Direction Générale de l'Alimentation et la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes. L'eau du robinet est également contrôlée par un suivi sanitaire régulier de façon à minimiser les risques (202).

3.2.8. Triclosan

a) Caractéristiques

Le TCS, comme le bisphénol, est un composé phénolique aux propriétés antimicrobiennes et antifongiques (115). Comme son nom l'indique, il possède trois atomes de chlore. Le TCS est largement retrouvé dans nos produits d'hygiène et cosmétiques : savons, déodorants, dentifrices, ustensiles de cuisine, jouets, vêtements, tissus et détergents. Il est également utilisé comme agent de conservation (203).

Malgré une courte demi-vie (11 h), l'exposition au TCS demeure permanente à cause de son usage excessif (115). Par exemple, en 2001, 76% des savons commerciaux en contenaient et, en 2008, il était présent dans plus de 140 catégories de produits de beauté ou de soins personnels (203). L'ingestion et l'absorption cutanée sont les principales sources de contamination chez l'Homme (203). Le TCS génère également des composés toxiques et cancérigènes lors de sa dégradation : dioxines, chloroforme et anilines chlorées (204).

b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement

La thyroïde est vulnérable et sensible au TCS. En ce sens, le travail de Katie Paul et co. (2010) a permis d'étudier sur des rats gravides, ayant reçu une dose de TCS par gavage

oral, l'impact sur la fonction thyroïdienne avec une T4 réduite de 31% au 22^{ème} jour après la mise bas. Un effet similaire a été retrouvé chez la progéniture avec une diminution de 27% pour les rats à J4 post-natal (205).

Une étude de Na-Young Ha et coll. (2019) a montré que le TCS interférait avec la fonction thyroïdienne. Plus les doses d'exposition à ce polluant étaient importantes, plus le taux de TSH était élevé chez les femmes coréennes (mais pas chez les hommes). Néanmoins, la corrélation est plus significative chez les animaux que chez l'être humain, une information expliquée par un niveau d'exposition supérieur dans les études animales (206).

Ces modifications thyroïdiennes conduisent parfois à des altérations dans le développement cérébral de l'enfant. En effet, il a été constaté une réduction de la circonférence de la tête lors de l'exposition au TCS à 3 mois chez des nourrissons danois dans le cadre d'un travail mené par Tina Harmer Lassen et coll. (2016) (207).

De plus, l'Inserm a récemment publié une étude sur une cohorte dénommée EDEN, composée de 500 garçons nés entre 2003-2006 et leurs mères. Celle-ci montre que l'exposition à certains phénols dont le TCS pendant la grossesse est associée à des troubles du comportement chez ces jeunes garçons et plus précisément des troubles émotionnels (208).

c) Données actuelles

Au sein de l'UE, il est estimé qu'en 2006, près de 450 tonnes de TCS étaient utilisées dont 85% dans les produits cosmétiques (203).

Même si le TCS est très présent dans notre quotidien, le Gouvernement du Canada estime que les niveaux d'exposition actuels ne constituent pas un risque pour la santé (209). En revanche, le risque environnemental pose question puisque les produits comme le dentifrice ou le savon, qui en contiennent, sont rejetés dans les égouts et de ce fait,

contaminent les poissons et plantes vivant dans l'eau (209). Il est également soupçonné d'induire une résistance aux antibiotiques (210).

Les Etats-Unis ont annoncé en 2016, par l'intermédiaire de la *Food and Drug Administration*, que tout produit contenant du TCS devait être retiré du marché. En Europe, il figure sur la liste des substances candidates à la substitution (210).

d) Réglementation

Face au danger potentiel du TCS, certains pays ont adopté des mesures. Par exemple, le Canada a défini une quantité maximale permise dans certains produits (209):

- 0,03% dans les bains de bouche
- 1% dans les médicaments en vente libre
- 0,3% dans les cosmétiques et produits de santé naturels

Les Etats-Unis, comme évoqué précédemment, ont adopté certaines restrictions en 2016 avec l'interdiction partielle du TCS et du triclocarban, un autre antimicrobien de la même famille, dans les savons et gels douches. Une interdiction partielle puisqu'ils sont encore autorisés dans les dentifrices, gels hydroalcooliques et dans le milieu hospitalier (203).

Au niveau européen, l'UE a fixé des concentrations maximales à savoir 0,3% pour les cosmétiques et 0,2% pour les bains de bouche. En revanche, le TCS est interdit depuis 2014 dans les produits de rasage (203).

En 2017, plus de 200 scientifiques et professionnels de santé se sont réunis à Florence (Italie) pour interdire l'usage du TCS et du triclocarban en prônant les dangers et l'absence d'avantages démontrés de ces derniers, estimant la réglementation actuelle pas assez stricte (203,204). Cette "Déclaration de Florence", a conclu que les deux molécules en question sont bien des PE persistants dans l'environnement, qui plus est, toxiques pour les organismes aquatiques et bien évidemment pour l'Homme (204).

La thématique des PE désormais abordée, la dernière partie sera l'occasion d'évoquer le rôle de prévention du pharmacien d'officine auprès du public cible.

4. Conseil et prévention par le pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est un véritable acteur de santé publique grâce à sa disponibilité territoriale et ses diverses compétences : prévention, conseil, expertise du médicament. Les missions en matière de prévention ne cessent de s'étendre à l'officine : vaccination ; entretiens pharmaceutiques ; dépistage (TROD, tests antigéniques, kit pour le cancer colo-rectal) ; journées de prévention (Octobre Rose, Mars Bleu). Par exemple, l'Entretien Femme Enceinte (EFE) permet au pharmacien d'accompagner la femme tout au long de sa grossesse en lui rappelant les risques liés à la prise de certains médicaments et les vaccinations recommandées et possibles durant cette période (211).

Dans cette partie, nous nous intéresserons d'abord aux conseils qui peuvent être donnés par le pharmacien d'officine afin de limiter notre exposition aux PE. Ensuite, nous nous consacrerons plus particulièrement à la femme enceinte en évoquant les médicaments à risque durant la grossesse et à la prévention faite vis-à-vis des dysthyroïdies. Enfin, nous verrons les outils dont le pharmacien dispose pour illustrer ses propos.

4.1. La prévention dans nos maisons : les bons gestes à adopter

4.1.1. Dans la cuisine

Les PE sont partout dans l'environnement et notamment dans nos cuisines. C'est le cas par exemple des phtalates, du BPA, du téflon et autres composés perfluorés qui sont présents dans les ustensiles, dans les matériaux de cuisson ou encore dans la conservation des aliments (212).

Plusieurs mesures peuvent être prises pour limiter cette exposition comme par exemple (212-214):

- Eviter les plastiques avec les pictogrammes : 3 PVC, 6 polystyrène (PS) et 7 polycarbonate (PC) du fait de leur nocivité qui est accrue sous l'effet de la chaleur (Figure 37). Ils contiennent du BPA.



Figure 37 : Pictogrammes à éviter (Perturbateur
Endocrinien.com)

- Eviter les casseroles/ poêles en téflon et celles abimées.
- Utiliser des ustensiles en acier inoxydable.
- Privilégier des contenants en verre (biberons inclus) ou en céramique pour le four à micro-ondes.
- Opter pour des bocaux en verre pour conserver les aliments et limiter l'usage de boîtes de conserve car elles contiennent un revêtement intérieur qui libère des substances dans l'aliment (surtout quand c'est acide et/ou gras).
- Eviter les canettes de soda pour la même raison évoquée ci-dessus.
- Proscrire les contenants en plastique et ne pas faire chauffer d'aliments à l'intérieur de ces derniers.
- Limiter les produits fast-food et les aliments transformés (biscuits, barres chocolatées, encas sucrés et salés, sodas) car la chaîne de fabrication et/ou l'emballage peuvent donner lieu à des contaminations par des PE. Ils contiennent aussi de nombreux additifs.
- Privilégier au maximum le fait-maison. Les plats préparés sont à éviter.

De plus, l'alimentation est une source d'exposition aux PE. Les légumes et fruits non Bio peuvent être contaminés par la pollution des sols, des nappes phréatiques et de l'eau utilisée à des fins d'arrosage dans nos jardins et champs (212). Les aliments Bio sont à privilégier même s'ils ne sont pas sans risque de contamination.

Toute la chaîne alimentaire peut se retrouver contaminée par des PE puisque si l'on prend l'exemple d'un poisson (thon, saumon), ce dernier en ingérant dans l'océan des résidus

de plastique contenant des phtalates et autres substances nocives, contaminera par la suite l'Homme qui le consommera (212). Cet exemple est superposable à toutes les autres espèces consommées par l'Homme. L'herbe ingérée par les vaches est contaminée par les pesticides. La chaîne alimentaire est confrontée au phénomène de "bioaccumulation" où les substances s'accumulent au sein d'un organisme vivant et se disséminent à travers les espèces qui le consomment (212).

Pour limiter ces risques, plusieurs réflexes peuvent être adoptés (212-217):

- Laver les fruits et les légumes pour éliminer les pesticides et les peler si possible. Certains ont tendance à en accumuler davantage comme les cerises, le céleri, le pamplemousse, la pêche, la nectarine, le chou de Bruxelles ou encore la pomme.
- Privilégier les produits (fruits, légumes, céréales) issus d'une agriculture biologique (label AB ou autre de confiance).
- Choisir des aliments frais, locaux et de saison.
- Opter pour des viandes maigres.
- Limiter la consommation de certaines espèces de poisson.

En effet, l'anguille, le barbeau, la brème, la carpe ou encore le silure peuvent contenir des PCB et dioxines alors que le thon, la lotte et la dorade peuvent abriter du méthylmercure. L'Anses recommande pour la population générale de consommer du poisson 2 fois par semaine en associant un poisson gras riche en oméga-3 (saumon, sardine, maquereau, hareng) et un autre (colin, merlu, cabillaud...). Il est important de varier les espèces et les lieux d'approvisionnement, de ne consommer de l'anguille qu'à titre exceptionnel et de bien respecter les recommandations de non-consommation émises dans certaines zones pour les pêcheurs de loisir. Il est préférable de limiter à 1 fois par semaine sa consommation de thon et de saumon, de retirer la peau avant de les manger et d'opter pour des poissons de petite taille car moins concentrés en substances nocives et tout aussi riches en iode.

Pour la femme enceinte ou allaitante ainsi que les enfants de moins de 3 ans, certaines espèces de mer sont à limiter (lotte, bar, bonite, empereur, grenadier, flétan, dorade,

raie, sabre, thon...) et d'autres, à éviter (espadon, marlin, siki, requin, lamproie). Pour ceux d'eau douce, l'anguille, le barbeau, la brème, la carpe, le silure et le brochet sont concernés par cette restriction de consommation.

- Retirer au cours de la cuisson le gras fondu puisque la plupart des PE sont lipophiles.
- Eviter les additifs E214-219 (parabènes) et E320 (butylhydroxyanisol (BHA)).
- Limitez les chewing-gums contenant du BHA (E320) ou du butylhydroxytoluène (E321).
- Se renseigner sur la qualité de l'eau de sa commune grâce à la carte interactive (Figure 38) mise à disposition par l'association UFC-Que Choisir. Si celle-ci est mauvaise et donc contaminée, privilégier l'eau en bouteille en verre si possible.

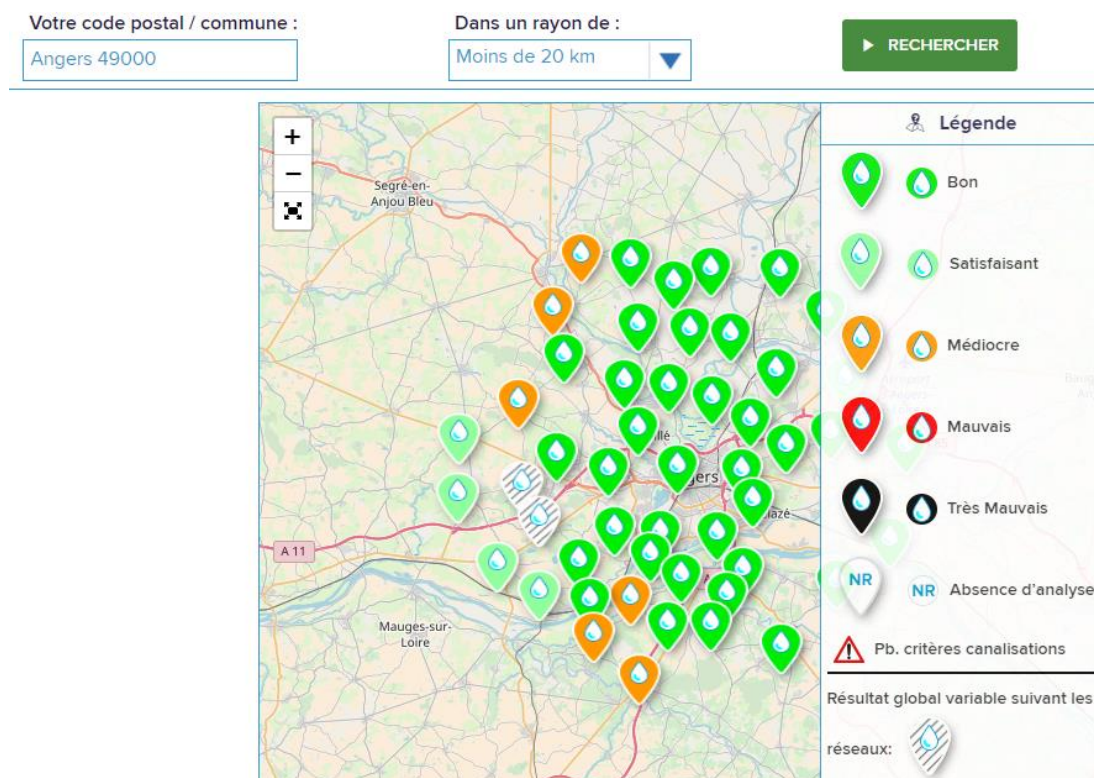


Figure 38 : Carte interactive sur la qualité de l'eau à Angers et dans un rayon de 20 km (UFC-Que Choisir, 2021)

- Tirer l'eau du robinet à boire la veille au soir pour que le chlore s'évapore. Eviter de faire bouillir de l'eau deux fois pour ne pas augmenter la concentration en nitrates d'autant plus qu'ils ne s'évaporent pas.
- Ajouter du sel iodé dans les plats (ajouté après la cuisson) notamment lors de la grossesse pour limiter les risques d'une carence en iode.

Enfin, chez les femmes enceintes, l'allaitement peut être source d'exposition aux PE en raison de leur lipophilie et de leur accumulation dans les graisses (tissu adipeux, cerveau, foie, lait). Un régime amaigrissant est à éviter voire à proscrire durant l'allaitement puisque l'énergie nécessaire pour faire fonctionner l'organisme est puisée dans les réserves accumulées au niveau du tissu adipeux. En cas de régime, les PE stockés dans les adipocytes se retrouvent ainsi en plus grande quantité dans le sang et dans le lait maternel (218). Malgré tout, il est à privilégier puisque ses avantages l'emportent largement sur les risques (219). L'allaitement renforce le système immunitaire de l'enfant avec un risque plus faible de développer certaines comorbidités (infections respiratoires, obésité, diabète de type 1 et 2) et favorise le développement du lien affectif mère – enfant. Pour la maman, cette pratique diminue le risque de dépression maternelle, de surpoids, de diabète de type 2 et de survenue d'un cancer du sein et/ ou de l'ovaire (220).

4.1.2. Dans la salle de bain

De nombreux objets contenant des PE se cachent dans la salle de bain. Des gestes simples sont à adopter avec l'achat de produits de soin de marques labellisées (Cosmebio, Ecocert...) et également, en prêtant attention à l'étiquetage des shampoings, des gels douches, dentifrices, cosmétiques, déodorants, savons, crèmes et autres produits de beauté (212).

De manière générale, l'achat de produits simples, avec peu d'ingrédients (inférieur à 10), solides (car ne contiennent pas de conservateur) et non nuisibles, porteurs d'un écolabel et sans parfum sera plébiscité (221).

Par exemple, pour une action à visée hydratante, une huile végétale sera préférée au détriment d'une crème à la composition complexe. Le vernis à ongles, la laque pour les cheveux, les teintures chimiques et les tatouages font partie des plus problématiques (221).

L'usage de certaines huiles essentielles (HE) n'est également pas sans risque et pourrait perturber la glande thyroïde comme le cumin et la verveine citronnée (221).

Une liste de conseils à suivre peut être proposée spécifiquement à la femme enceinte et à son bébé (213-215):

- Eviter les produits qui ne se rincent pas ou qui ont un temps de pose long avant rinçage. Pour un bébé, la sobriété est de mise avec le recours à l'eau et au savon plutôt que les lingettes et produits pour le change. Les parfums sont à éviter voire à bannir.
- En cas de poux, ne pas utiliser un insecticide neurotoxique et opter plutôt pour un produit étouffeur (Apaisyl Xpert, Pouxit XF). Les HE de lavande et d'arbre à thé, autres alternatives anti-poux, sont soupçonnées d'être PE (222,223).
- Limiter certains cosmétiques (parfum, vernis à ongles).
- Porter attention à l'étiquetage des produits du quotidien comme le dentifrice : limiter ceux possédant des phtalates, TCS et parabènes.
- Substituer par des produits naturels : savon doux de Marseille, huile d'argan.
- Remplacer les crèmes anti-vergetures par de l'huile d'amande bio.
- Eviter les teintures pour cheveux même celles considérées "naturelles" comme le henné.
- Limiter l'application de crème solaire et favoriser le port de vêtements couvrants.

Les filtres solaires sont indispensables dans la conception d'une crème solaire et permettent de faire barrière face aux rayons ultra-violets émis par le soleil. L'octocrylène en fait partie mais pose aujourd'hui question en raison de sa dégradation en benzophénone, un composé potentiellement génotoxique, cancérigène et PE. Une étude réalisée par des chercheurs du Laboratoire de biodiversité et biotechnologies

microbiennes de l'Observatoire océanologique de Banyuls-sur-Mer (2021) en collaboration avec des confrères américains a mis en exergue des manifestations significatives de cancer hépatocellulaire chez la souris (224,225). Chez l'Homme, une perturbation de la régulation des hormones féminines, l'apparition de fibromes utérins, un risque accru d'endométriose et des taux d'HT plus faibles ont été décrits dans une revue de Vicente Mustieles et co. (2023) (226). Ce filtre organique est également présent dans certaines crèmes hydratantes et anti-âge (224,227).

Quel Produit, une application lancée par UFC-Que Choisir, permet aux consommateurs de comparer tous les produits disponibles sur le marché. Pour les gammes solaires, celles retrouvées en pharmacie (Avène, A-Derma, La Roche Posay) sont, à priori, sans risque (228).

4.1.3. Dans les produits d'entretien de la maison et l'aménagement

De nombreux éléments de notre intérieur tels que les produits ménagers, les canapés ou encore les meubles contaminent notre environnement et perturbent notre système endocrinien. Pour limiter ce risque, il convient de respecter quelques règles de bon usage.

Pour le ménage (212,214,221,229):

- Aérer régulièrement, à raison de 2 fois 15 minutes par jour.
- Préférer le vinaigre blanc, le bicarbonate de soude, le jus de citron, la cire d'abeille ou le savon noir comme produit d'entretien, en tout cas, ce qui est naturel ou écologique, porteurs d'un label et biodégradable si possible.
- Aspirer régulièrement pour éviter les poussières qui accumulent les PE et privilégier les filtres HEPA dans l'aspirateur. Ce dernier retient les particules fines lors de l'aspiration.
- Nettoyer à la serpillère humide et dépoussiérer régulièrement afin d'éliminer les PE et poussières.
- Aérer régulièrement l'habitable d'une voiture neuve puisqu'elle peut contenir du formaldéhyde, du benzène, des phtalates et du tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate

(retardateur de flamme). Ces composés organiques volatils (COV) peuvent être à l'origine de certains cancers (230).

- Bannir les désodorisants, bougies parfumées et diffuseurs électriques. Selon l'association UFC-Que Choisir, ils contiennent de nombreux allergènes. L'option des HE utilisées pures existent, bien qu'elles soient naturelles, elles peuvent être aussi allergènes.

Pour l'aménagement et la décoration d'intérieur (213,221,229):

- Opter pour des matières naturelles et non traitées comme les meubles en bois massif et éviter ceux en aggloméré, souvent imprégnés de formaldéhyde et de benzène, qui sont cancérigènes.
- Limiter les revêtements plastifiés (revêtement de sol en vinyle, meubles en PVC ou contre-plaqué, papier peint plastifié, isolant en polyuréthane...).
- Choisir des produits qui disposent d'un label de confiance et des matériaux de construction et de revêtements porteurs de l'étiquette A+ pour les émissions de COV dans l'air intérieur.
- Pour les sous-couches de moquettes, les coussins de canapé ou de chaise, prendre ceux avec la mention "sans retardateur de flamme" car les mousses qui les composent peuvent en contenir. Prudence également avec certains tapis.
- Les tissus ou peintures anti-tâches, anti-moisissures ou insecticides (acariens, mites, mouches, moustiques...) sont à éviter.
- Avant une première utilisation, laver les textiles de décoration comme les housses de fauteuils, coussins, tapis et les nouveaux vêtements.

En effet, tout ce qui est neuf est souvent riche en PE. Le lavage des vêtements, avant la première utilisation n'empêche, malheureusement, pas leur émission dans l'eau, c'est pourquoi il est préférable de privilégier dès le départ des vêtements labellisés (221). L'Agence de la transition écologique (Ademe) valide seulement cinq certifications au niveau national : *Gots*, *Ecocert textile*, l'Ecolabel européen, *Bluesign* et *Made in Green by Oeko-Tex*. Néanmoins, la dernière citée ne prend pas en compte la production des

matières premières. L'Agence recommande les labels *Gots* et *Ecocert* textile, qu'elle juge plus fiables (231). Les cuirs synthétiques, les vêtements plastifiés et traités (anti-insectes, imperméables, infroissables, anti-tâches, anti-odeurs) sont également à éviter (221,229).

- Aménager la chambre du bébé bien avant sa naissance, puis l'aérer régulièrement avant son arrivée. La future maman est, dans l'idéal, exemptée des travaux pendant la grossesse.
- En cas de cheminée ou de poêle, ne pas brûler de bois traité comme des vieilles palettes souvent imprégnées d'antifongiques et d'ignifuges.
- Eviter de fumer à l'intérieur de la maison puisque la cigarette et la fumée de tabac affecte le système neuroendocrinien, thyroïdien et reproducteur.

Pour les animaux et insectes d'intérieur (212,213):

- En été, utiliser des moyens mécaniques (bandes collantes, tapette) pour éradiquer les mouches plutôt que des insecticides.
- Porter des gants en cas d'utilisation de biocides (antiparasitaires pour animaux domestiques, produits de traitement du bois). Aérer et tenir éloigner les enfants de ces substances.
- Jardiner sans pesticides en optant pour des méthodes naturelles et efficaces (associations de plantes, rotations, paillage...).

4.1.4. Dans l'environnement des enfants

A l'instar des femmes enceintes, les enfants font partie des sujets sensibles et particulièrement exposés aux PE. Un danger potentiel donc, qui nécessite une vigilance accrue notamment vis-à-vis de certains constituants retrouvés dans les objets du quotidien. La lecture rigoureuse de leur étiquetage est une première mesure de prévention (212). Les enfants ont tendance à mettre les objets dans la bouche, ce qui explique des règles d'usage assez strictes.

Concernant les jouets, plusieurs réflexes peuvent être adoptés (221):

- S'assurer de la présence du marquage CE qui garantit le respect des normes européennes.
- Respecter l'âge indiqué comme le logo interdit aux 0-3 ans.
- Les sortir de l'emballage pour les aérer et les laver à l'eau et au savon avant de les donner à l'enfant. Pour les peluches, les laver au minimum deux fois pour éliminer au maximum les retardateurs de flamme.
- Ne pas acheter ceux datant d'avant 2015 puisque leur réglementation a évolué.
- Eviter les jouets en plastique ou en bois traité et privilégier plutôt ceux en bois massif, en tissu bio, labellisés ou en latex non traité.
- Faire attention pour les jouets et le matériel de puériculture rembourrés car ces derniers peuvent contenir des mousses en polyuréthane, elles-mêmes composées dans certains cas de retardateurs de flamme bromés. On préférera le coton, la laine ou le polyester.
- Quand les beaux jours arrivent, limiter les jouets gonflables type piscine ou brassards de bain. Ces derniers, lorsqu'ils sont composés de phtalates, les libèrent suite à l'exposition solaire.
- Fuir ceux avec une forte odeur chimique ou parfumés.
- Se débarrasser des jouets abîmés, usés, décolorés et anciens qui peuvent ne plus correspondre aux normes actuelles et alterner leurs usages pour éviter d'être exposé aux mêmes PE de façon prolongée.

D'autres mesures peuvent s'appliquer en dehors des jouets. Pour la rentrée scolaire, choisir des fournitures dont les matières sont naturelles et non traitées (221). Eviter de les mettre à la bouche également. Contrairement aux jouets qui obéissent à des exigences réglementaires strictes, aucune réglementation n'est imposée pour les fournitures scolaires. La mention concernant la présence de substances allergisantes n'est pas obligatoire au même titre que les pictogrammes alertant sur la toxicité de certaines substances. UFC-Que Choisir déconseille aux parents l'achat de stylos-billes en raison du cocktail de substances nocives qu'ils contiennent (232). Enfin, les tickets de

caisse contiennent des substituts du BPA qu'il convient d'éloigner des enfants pour éviter toute manipulation et mise en bouche (221).

Le pharmacien d'officine a donc la possibilité de sensibiliser la population générale en proposant des moyens de prévention simples, à appliquer au quotidien pour réduire l'exposition aux PE. Ces conseils s'appliquent bien évidemment aux femmes enceintes et jeunes parents. Ils peuvent être délivrés également aux femmes et aux hommes désireux d'avoir un enfant puisque les PE sont impliqués dans l'infertilité.

4.2. Le bon usage du médicament durant la grossesse

Lorsqu'une femme enceinte se présente au comptoir, le pharmacien doit mettre en garde la patiente sur les traitements à privilégier et à proscrire durant la grossesse. Pour cela, il peut s'aider du site internet du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

a) Médicaments à usage limité : l'exemple du Paracétamol

Le paracétamol est l'antalgique et l'antipyrétique de choix durant la grossesse. Son usage est possible quel que soit le terme, conforté par des données nombreuses et rassurantes (78). Néanmoins, il est recommandé de l'utiliser à la posologie minimum efficace et pour la durée la plus courte possible (78). Une revue d'Ann Bauer et co. (2021) appelle à la prudence quant à son usage durant la grossesse. En effet, le paracétamol, qui traverse le placenta et la barrière hémato-encéphalique, est suspecté d'être un PE (233). Il perturberait certains processus hormono-dépendants (production d'androgènes et d'œstrogènes, stéroïdogénèse...). De plus, il pourrait altérer le développement du fœtus avec des effets urogénitaux et reproductifs potentiels tels qu'un risque accru de cryptorchidie et une distance ano-génitale plus courte (233). Une association positive est également évoquée entre l'exposition *in-utéro* du paracétamol et des effets sur le développement neurologique avec des cas de TDAH, des troubles du spectre autistique, une diminution du QI ou encore des retards de langage (233). Même si les études présentes dans cette revue comportent des biais, la précaution reste de mise concernant l'usage du paracétamol durant la grossesse.

b) Le danger des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Pour une femme enceinte, des restrictions doivent être appliquées concernant l'usage d'AINS puisque ces derniers sont contre-indiqués à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse soit 24 semaines d'aménorrhée quelle que soit la durée du traitement et la voie d'administration (78,234). En effet, ils exposent à une constriction du canal artériel *in-utéro* qui pourrait par la suite induire une mort fœtale et/ou une insuffisance cardiaque droite chez le fœtus (234). Une toxicité rénale irréversible est également possible en cas de prise d'AINS après le 6^{ème} mois avec une diminution du volume de liquide amniotique chez le fœtus et une insuffisance rénale chez le nouveau-né (234).

c) Médicaments à éviter

Les médicaments dangereux pour la grossesse sont classés en fonction du risque qu'ils présentent (235):

- tératogène certain et élevé : thalidomide, lénalidomide, isotrétinoïne, alitrétinoïne, trétinoïne, acitrétine, mycophénolate, valproate de sodium.
- tératogène faible ou mal quantifié avec nécessité d'un diagnostic anténatal : lithium, carbamazépine, phénytoïne, AVK, méthotrexate, acétazolamide, sulfaméthoxazole/triméthoprim, fingolimod, hydroxycarbamide, pomalidomide, mitoxantrone, sonidépigib, tériflunomide, vismodégib.
- risque fœtal et/ ou néonatal : AINS (y compris les anti-COX 2), inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, aliskiren, inducteurs enzymatiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, valproate de sodium, neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, inhibiteurs de la recapture de sérotonine (fluoxétine, paroxétine), benzodiazépines, β -bloquants, acétazolamide, AVK, isotrétinoïne orale.

Une autre classe de médicaments est également à manier avec prudence durant la grossesse. Il s'agit des antibiotiques. Ainsi, trois classes sont à éviter voire à proscrire : les cyclines à partir du quatrième mois de grossesse sont contre-indiqués, les aminosides

peuvent être à l'origine d'une toxicité auditive et/ou rénale chez le fœtus et les fluoroquinolones (236). Les pénicillines, les céphalosporines et les macrolides (à l'exception de la clarithromycine et de la roxithromycine) sont de meilleures alternatives (236).

d) Les conseils vis-à-vis des traitements utilisés dans les dysthyroïdies

En cas d'hyperthyroïdie, le pharmacien devra veiller à ce que l'ATS choisi soit le propylthiouracile en raison de la tératogénicité des imidazolés (carbimazole, thiamazole) (71). Ces molécules diffusent dans le lait maternel, c'est pourquoi en cas d'allaitement, il est préférable d'opter pour le propylthiouracile dont le passage dans le lait est plus faible (71). En cas d'hypothyroïdie, il est important de bien rappeler aux patientes que la supplémentation en HT doit se faire le matin, à jeun et qu'il n'y a pas de risque concernant la grossesse et l'allaitement (62). Il est également nécessaire de bien rappeler l'importance des dosages de TSH à effectuer durant la grossesse. La norme est diminuée durant cette période mais une valeur au-delà de 3 mUI/l impose de renforcer la surveillance thyroïdienne (62).

4.3. Iode : nutrition et alimentation

Pour une femme enceinte, l'apport en iode doit être de 200 µg/j (237). En cas de carence, elle peut se voir prescrire une supplémentation en iode. Le pharmacien doit veiller à d'éventuelles interactions dans le cas où la patiente concernée prendrait un autre traitement. En effet, l'iode diminue l'efficacité de certains anticoagulants et augmente celle des ATS (238). Son absorption est également diminuée par la prise concomitante de lithium (molécule à éviter durant la grossesse) (238). Au niveau nutritionnel, certains aliments sont à privilégier en raison de leur teneur importante en iode. C'est le cas des algues, du sel iodé, des poissons de mer (en suivant les conseils précisés ci-dessus quant à leur consommation), des mollusques et crustacés, du jaune d'œuf ainsi que du lait (239). A l'inverse, certains aliments comme le soja ou les légumes de la famille des choux réduisent son absorption au niveau de l'intestin (238). Le pharmacien peut également conseiller certains compléments alimentaires. En 2012, les autorités européennes ont estimé que les allégations santé vis-à-vis des produits contenant cet oligoélément

pouvaient être vérifiées à partir du moment où au moins 22,5 µg d'iode est présent pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion (238). Par exemple, Gestarelle, Gynefam et Oligobs maxiode sont des compléments alimentaires disponibles en pharmacie qui contiennent respectivement 120 et 150 µg d'iode par capsule (237).

4.4. Repérer et dépister

La plupart des sociétés savantes préconisent un dépistage ciblé chez les femmes à risque de développer une dysthyroïdie en pré-conceptionnel ou au début de la grossesse. Celui-ci concerne les femmes ayant des antécédents (personnels et/ou familiaux de dysthyroïdies, de maladie auto-immune, d'irradiation cérébrale ou cervicale, d'au moins deux fausses couches spontanées ou d'accouchements prématurés), des anti-TPO positifs, une dystrophie thyroïdienne et un traitement antérieur ou en cours susceptible d'altérer la fonction thyroïdienne (lithium, interféron, amiodarone) (62,237). Au comptoir, les pharmaciens peuvent aussi repérer des signes de fatigue et d'hypothyroïdie chez les femmes enceintes et avoir un rôle de conseil quant aux analyses à réaliser.

Pour toute patiente à risque, il est recommandé de prescrire au premier trimestre un dosage de la TSH (237). En cas de traitement par lévothyroxine, l'objectif est fixé sous 2,5 mUI/l (62,237). Chez une femme enceinte et hypothyroïdienne, le dosage de la TSH est mensuel (65). Si la TSH dépasse 3 mUI/l, un dosage à 1 mois est requis ainsi qu'un dosage des anticorps anti-TPO (62).

Si celle-ci est inférieure à 2,5 mUI/l mais qu'il y a présence d'anti-TPO positifs alors une concertation entre endocrinien et obstétricien s'impose (237). De plus, 20% des femmes enceintes ont une TSH basse isolée mais celle-ci n'est pas synonyme d'hyperthyroïdie au premier trimestre (237). Pour toute patiente ayant un antécédent ou étant traitée actuellement pour une maladie de Basedow, un dosage des TRAK doit être réalisé au premier et troisième trimestre de la grossesse (237). Dernière subtilité, pour celles présentant des antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdies auto-

immunes et chez les patientes diabétiques de type 1, un dosage de TSH est recommandé à 3 et 6 mois après l'accouchement (237).

Le pharmacien a donc un rôle à jouer au comptoir dans la prise en charge globale des femmes enceintes en veillant aux médicaments et compléments alimentaires pris lors de cette période, en prodiguant certains conseils associés et en rappelant également les vaccinations réalisables et recommandées durant la grossesse (Covid-19, grippe saisonnière, coqueluche).

4.5. Les outils à disposition du pharmacien d'officine

Pour faire passer son message, le pharmacien peut s'appuyer sur plusieurs ressources. D'abord, dans la filière officinale, l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) de Nouvelle-Aquitaine propose un guide de recommandations pour l'accueil d'enfants dans un environnement sain et également quelques fiches pratiques concernant la grossesse et le bébé vis-à-vis des PE (Annexe 4 et 5) (240). La Nouvelle-Aquitaine est pionnière sur la question puisqu'elle travaille en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) dans le but de recueillir les besoins des officinaux et par la suite, créer un support de communication pour les accompagner au mieux (241). Dans cette lignée, l'ARS propose un guide consacré aux professionnels de santé pour informer et prévenir des risques engendrés par les PE (242).

Le site internet *1000 premiers jours*, appuyé par Santé Publique France et le Ministère en charge de la santé, est l'outil indispensable pour le pharmacien et les parents. Il permet d'identifier les dangers liés à l'environnement pour la femme enceinte et les jeunes enfants (243,244). Il offre de nombreuses informations aux futurs parents et ceux d'enfants de moins de 2 ans avec des conseils pratiques en s'articulant autour de trois piliers fondamentaux : sécurité environnementale, alimentation et sécurité affective (245). L'application *1000 premiers jours* est également disponible sur Google Play et l'App Store.

UFC-Que Choisir dispose aussi d'une application intitulée *Quel Produit*, évoquée précédemment (246). Celle-ci vise à vérifier l'innocuité et la composition des produits cosmétiques, alimentaires et ménagers pour les consommateurs et repérer ceux qui

contiennent des substances dangereuses. Disponible sur Google Play et l'App Store, elle propose un système de couleurs allant du rouge au vert. Chaque classement est basé sur des références scientifiques.

Le pharmacien peut également s'inspirer d'associations comme *Women Engage for a Common Future – France* qui propose tout un panel de guides et fiches pratiques pour se prémunir des substances dangereuses (247). Des guides sur les jouets, les PE, les cosmétiques bébés et féminins, les champs électromagnétiques, les produits ménagers, les vêtements enfants, la rénovation et la décoration sont mis à disposition du pharmacien. L'association *Femmes enceintes environnement et santé* propose aussi un livret et une affiche, intitulés "Notre environnement, Notre bébé, sa santé" (248). Il est également nécessaire d'insister sur le rôle important qu'occupe le père sur l'environnement de la maman et du futur enfant.

Pour finir, tous ces supports peuvent être utilisés par le pharmacien pour construire son EFE. Ces entretiens donnent la liberté au pharmacien d'orienter son discours comme il le souhaite. Aborder la thématique des PE peut être pertinent puisque la grossesse est une période de vulnérabilité. Les Caisses Primaires d'Assurance Maladie de l'Aisne et de l'Indre mettent en œuvre depuis octobre 2021 des actions de prévention sur les risques liés aux PE dans le cadre du parcours maternité (249). Les phtalates sont ceux qui sont particulièrement ciblés puisqu'ils sont impliqués dans 8 des grandes pathologies infantiles dont l'asthme, l'obésité ou encore les troubles cognitifs. Cette thématique est intégrée dans les EFE de ces deux départements. Cette expérimentation devra également être évaluée en vue d'une généralisation à l'ensemble du territoire dans le futur (249).

Conclusion

La glande thyroïde appartient au système endocrinien, un système complexe qui régit de nombreuses fonctions de l'organisme. Ce travail a permis de mettre en exergue le rôle indispensable de la thyroïde et des HT dans le déroulement de la grossesse et à terme, dans le développement cérébral de l'embryon puis du fœtus. Néanmoins, elle demeure un organe sensible et sujette aux effets des PE puisque ces derniers peuvent intervenir à différentes étapes du processus hormonal. L'autre objectif de cette thèse était de sensibiliser au travers du pharmacien d'officine, la population générale sur nos habitudes quotidiennes, en adoptant les bons réflexes d'une part, pour notre santé et d'autre part, pour les générations futures. Même si les études réalisées ne sont pas toujours complètes et unanimes, les effets des PE sont indéniables et les répercussions déjà présentes. Nos produits du quotidien ne sont pas sans risque et certaines catégories de la population y sont davantage vulnérables. Pour finir, ce travail est l'occasion de mettre à profit l'équipe officinale qui, tous les jours, fait de la prévention au comptoir. Le pharmacien dispose des compétences et du savoir-faire nécessaire pour prendre part à la protection de la population vis-à-vis des effets des PE notamment auprès des futurs jeunes parents ayant un désir de grossesse en proposant, grâce à de multiples ressources, des moyens de prévention simples, à appliquer au quotidien pour réduire son exposition.

Bibliographie

1. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. The Endocrine System. Alcohol Health Res World. 1998;22(3):153-64.
2. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 5 avr 2022]. Le système endocrinien et ses hormones. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/endocrine-system-and-hormones>
3. William Y. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 5 avr 2022]. Revue générale du système endocrinien - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien>
4. Schmitz A. Steroids [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: https://saylordotorg.github.io/text_the-basics-of-general-organic-and-biological-chemistry/s20-04-steroids.html
5. Canon F. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Différentes catégories de stimuli [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/3a1.html>
6. Nussey S, Whitehead S. The thyroid gland [Internet]. Endocrinology: An Integrated Approach. BIOS Scientific Publishers; 2001 [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28/>
7. Rohrbasser LJ, Alsaffar H, Blair J. The Hypothalamus–Pituitary Axis. In: Bonora E, DeFronzo R, éditeurs. Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 5 avr 2022]. p. 1-35. (Endocrinology). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27318-1_12-1
8. Themes UFO. The Thyroid Gland [Internet]. Basicmedical Key. 2016 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://basicmedicalkey.com/the-thyroid-gland-2/>
9. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 1 avr 2012;33(2):104-14.

10. Idelman S, Verdeti J. Chapitre 5 La Glande Thyroïde. In EDP Sciences; 2021 [cité 5 avr 2022]. p. 197-220. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-86883-476-8.c008/html>
11. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
12. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
13. Coscia F, Taler-Verčič A, Chang VT, Sinn L, O'Reilly FJ, Izoré T, et al. The structure of human thyroglobulin. *Nature*. févr 2020;578(7796):627-30.
14. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
15. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)*. oct 2021;36(5):952-64.
16. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55-9.
17. Braunstein G. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 déc 2022]. Hyperthyroïdie - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/hyperthyro%C3%AFdie>
18. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. <https://home.liebertpub.com/thy>. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2005 [cité 5 avr 2022]. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormone and Glucose Homeostasis. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2005.15.899>
19. Duntas LH. Thyroid Disease and Lipids. *Thyroid*. avr 2002;12(4):287-93.
20. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):99-109.

21. CHUV [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Troubles de la glande thyroïdienne. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/dedop/dedop-home/patients-et-famille/endocrinologie/troubles-de-la-glande-thyroidienne>
22. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *Journal of Reproductive Immunology*. 1 juin 2011;90(1):58-66.
23. Braunstein G. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 4 juill 2022]. Hypothyroïdie - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/hypothyro%C3%AFdie>
24. Mansour Y, Souissi A, Ben Slama C, Slimane H, Mokni M. Manifestations cutanées des dysthyroïdies. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 déc 2018;145(12, Supplément):S304-5.
25. Raingeard I, Bessis D. Thyroïde, surrénales, hypophyse et parathyroïdes. In: Bessis D, éditeur. *Manifestations dermatologiques des maladies d'organes: Dermatologie et médecine*, vol 4 [Internet]. Paris: Springer; 2012 [cité 25 déc 2022]. p. 1-18. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-72073-4_1
26. Morrison JL, Berry MJ, Botting KJ, Darby JRT, Frasch MG, Gatford KL, et al. Improving pregnancy outcomes in humans through studies in sheep. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. déc 2018;315(6):R1123-53.
27. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation in: *Journal of Endocrinology Volume 221 Issue 3 (2014)* [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/221/3/R87.xml#bib53>
28. Fowden AL, Silver M. The effects of thyroid hormones on oxygen and glucose metabolism in the sheep fetus during late gestation. *The Journal of Physiology*. 1995;482(1):203-13.
29. Harper ME, Seifert EL. <https://home.liebertpub.com/thy>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2008 [cité 2 avr 2022].

Thyroid Hormone Effects on Mitochondrial Energetics. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/epdf/10.1089/thy.2007.0250>

30. Pennisi A, Barcia G, Steffann J, Rötig A, Schiff M. Les maladies mitochondriales de l'enfant. Perfectionnement en Pédiatrie [Internet]. 9 févr 2022 [cité 5 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588932X22000018>
31. Symonds ME, Clarke L. Influence of thyroid hormones and temperature on adipose tissue development and lung maturation. Proceedings of the Nutrition Society. mars 1996;55(1B):561-9.
32. Chattergoon NN, Giraud GD, Louey S, Stork P, Fowden AL, Thornburg KL. Thyroid hormone drives fetal cardiomyocyte maturation. The FASEB Journal. 2012;26(1):397-408.
33. Forhead AJ, Poore KR, Mapstone J, Fowden AL. Developmental regulation of hepatic and renal gluconeogenic enzymes by thyroid hormones in fetal sheep during late gestation. The Journal of Physiology. 2003;548(3):941-7.
34. Tourneux P. Échanges thermiques et thermorégulation chez le nouveau-né - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X09001390>
35. Schermer SJ, Bird JA, Lomax MA, Shepherd DA, Symonds ME. Effect of fetal thyroidectomy on brown adipose tissue and thermoregulation in newborn lambs. Reprod Fertil Dev. 1996;8(6):995-1002.
36. Obregon MJ. Thyroid Hormone and Adipocyte Differentiation. Thyroid. févr 2008;18(2):185-95.
37. Vlaeminck-Guillem V, Wémeau JL. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie. 2002;11.
38. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 4 sept 2012;122(9):3035-43.
39. Guissouma H, Dupré S, Demeneix B. Répression transcriptionnelle du gène TRH. ms. 2005;21(10):854-9.
40. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. janv 2009;5(1):45-54.

41. Wémeau JL, d'Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom FL. Thyroïde et grossesse. EMC - Endocrinologie. 1 juin 2005;2(2):105-20.
42. Boyet F. Thyroïde et grossesse. 1999;5.
43. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. Annu Rev Physiol. 10 févr 2017;79:261-89.
44. Ducarme G, Bertherat J, Vuillard E, Polak M, Guibourdenche J, Luton D. Pathologies thyroïdiennes et grossesse. La Revue de Médecine Interne. 1 mai 2007;28(5):314-21.
45. Bricaire L, Groussin L. Pathologies thyroïdiennes et grossesse. La Revue de Médecine Interne. 1 mars 2015;36(3):203-10.
46. Vannucchi G, Covelli D, Vigo B, Perrino M, Mondina L, Fugazzola L. Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy. J Endocrinol Invest. juill 2017;40(7):727-32.
47. Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. juill 2009;145(1):45-8.
48. Société Française d'Endocrinologie. Item 241- Goitre [Internet]. 2011 [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-241-goitre/>
49. Beghin D, Vauzelle C, Cournot MP, Elefant E. Placenta et médicaments.
50. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. Development. 27 nov 2019;146(22):dev163428.
51. Challier JC, Uzan S. Le placenta humain et ses pathologies: l'oxygène en question. ms. 2003;19(11):1111-20.
52. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review†. Biol Reprod. 12 févr 2020;102(1):8-17.
53. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience. 7 févr 2017;342:68-100.

54. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R. Hétérotopie de la substance grise : une cause rare d'épilepsie. *Revue Neurologique*. 1 mars 2013;169(3):223-7.
55. Wang Y, Zhong J, Xu H, Wei W, Dong J, Yu F, et al. Perinatal iodine deficiency and hypothyroidism increase cell apoptosis and alter doublecortin and reelin protein expressions in rat cerebellum. *Arch Med Res*. mai 2012;43(4):255-64.
56. Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y. Oligodendrocytes in Development, Myelin Generation and Beyond. *Cells*. 12 nov 2019;8(11):1424.
57. Malinow R, Schulman H, Tsien RW. Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science*. 25 août 1989;245(4920):862-6.
58. Caron P. Carence iodée: épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 févr 2007;20(1):9-13.
59. Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. *La Presse Médicale*. 1 déc 2011;40(12, Part 1):1174-81.
60. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 3 juill 2022]. Iode. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/iode>
61. VIDAL [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Hypothyroïdie - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie.html>
62. VIDAL [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Recommandations Hypothyroïdie de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hypothyroidie-de-l-adulte-1482.html>
63. VIDAL [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Les symptômes et les complications de l'hypothyroïdie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie/symptomes.html>
64. VIDAL [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Le diagnostic de l'hypothyroïdie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie/diagnostic.html>
65. Société Française d'Endocrinologie. Item 243 – Hypothyroïdie [Internet]. 2011 [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-248-hypothyroidie/>

66. VIDAL [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Les causes de l'hypothyroïdie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie/causes.html>
67. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 1 avr 2014;13(4):391-7.
68. MedG. Thyroïdite de Hashimoto [Internet]. 2017 [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/thyroidite-de-hashimoto/>
69. Borson-Chazot F, Caron P. Thyroïde et grossesse [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4412707/thyroïde-et-grossesse>
70. Caron P. Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse. *La Revue Sage-Femme*. 1 juin 2010;9(3):133-8.
71. VIDAL [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Recommandations Hyperthyroïdie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hyperthyroidie-1484.html>
72. Société Française d'Endocrinologie. Item 242 - Hyperthyroïdie [Internet]. 2022 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-242-hyperthyroidie/>
73. Hyperthyroïdie [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/hyperthyroidie>
74. VIDAL [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Le diagnostic de l'hyperthyroïdie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hyperthyroidie/diagnostic.html>
75. HAS Hyperthyroïdie [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/recommandation_prise_en_charge_des_hyperthyroidies_chez_ladulte_mel.pdf
76. Société Française d'Endocrinologie. Choix d'un antithyroïdien de synthèse et équivalences - recommandations SFE-GRT [Internet]. 2014 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/choix-dun-antithyroidien-de-synthese-et-equivalences-recommandations-sfe-grt/>
77. Hôpital Fondation Rothschild [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Maladie de Basedow. Disponible sur: <https://www.fo-rothschild.fr/patient/loffre-de-soins/maladie-de-basedow>
78. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/>

79. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Nodule de la thyroïde - Comment l'explorer? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287556/fr/nodule-de-la-thyroide-comment-l-explorer
80. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. La Presse Médicale. sept 2011;40(9):793-826.
81. Demeneix B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection.
82. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
83. Commission Européenne. Règlement délégué (UE) 2017/2100 de la commission du 4 septembre 2017. EFS2 [Internet]. nov 2017 [cité 20 juill 2023];11(3). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3132>
84. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environmental Toxicology and Pharmacology. 1 juill 2015;40(1):241-58.
85. Chaussinand L. Les perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.uqac.ca/cosmetologie/wp-content/uploads/2016/04/Laetitia-chaussinand-Les-perturbateurs-endocriniens-.pdf>
86. Gouvernement du Canada. CCHST: Perturbateurs du système endocrinien [Internet]. 2023 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/endocrine.html>
87. INRS. Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>
88. Anses. Travaux et implication de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens>
89. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). :76.

90. Bisphénol A - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/bisphenol-a>
91. Soto AM. Le changement de paradigme des perturbateurs endocriniens. *Médecine & Longévité*. 1 sept 2011;3(3):104-7.
92. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2002;87(11):5185-90.
93. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nature Communications*. 3 sept 2015;6:8089.
94. Gouvernement du Canada. Synergie et autres termes connexes : Réponses SST [Internet]. 2022 [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/synergism.html>
95. Tanner EM, Hallerback MU, Wikström S, Lindh C, Kiviranta H, Gennings C, et al. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environment International*. 1 janv 2020;134:105185.
96. Delpech M, Junien C, Guéant JL, Debré P. L'épigénétique ou le changement transmissible du phénotype sans modification de la séquence de l'ADN. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 août 2021;205(7):775-81.
97. Inserm [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Epigénétique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
98. Lacoste N, Côté J. Le code épigénétique des histones. *Med Sci (Paris)*. 1 oct 2003;19(10):955-9.
99. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Medicine*. 23 oct 2013;11(1):228.
100. Eurostat. Chemicals production and consumption statistics [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Chemicals_production_and_consumption_statistics

101. WECF France [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2022]. Réglementation européenne des perturbateurs endocriniens: où en est-on? Disponible sur: <https://wecf-france.org/reglementation-europeenne-des-perturbateurs-endocriniens-ou-en-est-on/>
102. INRS. Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
103. Commission Européenne. Perturbateurs endocriniens: l'Europe à la traîne! Vraiment? [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: https://france.representation.ec.europa.eu/informations/perturbateurs-endocriniens-leurope-la-traine-vraiment-2019-07-08_fr
104. EFSA. Publication du document d'orientation sur l'identification des perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/180607>
105. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 2 janv 2023]. La réglementation REACH. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
106. EUR-Lex. Agence européenne des produits chimiques (ECHA) — Comment l'Union européenne réglemente les produits chimiques [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/european-chemicals-agency-echa-how-the-european-union-regulates-chemicals.html>
107. EUR-Lex. Rectificatif au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006) [Internet]. OJ L mai 29, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/corrigendum/2007-05-29/oj/fra>

108. EUR-Lex. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Co... [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/pesticide-safety-on-the-eu-market.html>
109. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2022]. Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>
110. INCI Beauty. DEDuCT : la base des perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/theme/15-deduct-la-base-des-perturbateurs-endocriniens>
111. Endocrine Disruptor List. The ED Lists [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
112. OFB. Les perturbateurs endocriniens, un enjeu majeur pour l'environnement et la santé [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.ofb.fr/fr/node/1397>
113. Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F, Caraccio N, Monzani F. Thyroid Disrupting Chemicals. *Int J Mol Sci*. 1 déc 2017;18(12):2583.
114. Agence régionale de santé Grand Est. Perchlorates [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/perchlorates>
115. Mughal BB, Fini JB, Demeneix BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr Connect*. 14 mars 2018;7(4):R160-86.
116. Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, Valentin-Blasini L, Caldwell KL. Urinary Perchlorate and Thyroid Hormone Levels in Adolescent and Adult Men and Women Living in the United States. *Environ Health Perspect*. déc 2006;114(12):1865-71.
117. Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2014;99(11):4291-8.

118. Ministère de la Santé et de la Prévention. Perchlorates dans l'eau du robinet [Internet]. 2023 [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/perchlorates-dans-l-eau-du-robinet>
119. EFSA. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3869>
120. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2012 [cité 22 mars 2023]. PCB, carte d'identité. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/pcb-carte-d%E2%80%99identit%C3%A9>
121. Centre Léon Bérard. Polychlorobiphényles et effets sur la santé - Cancer Environnement [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polychlorobiphenyles-pcb/>
122. Centre Léon Bérard. Polluants organiques persistants et effets sur la santé - Cancer Environnement [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polluants-organiques-persistants-pop/>
123. Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires. Dioxines et polychlorobiphényles (PCB) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/lebensmittel-und-ernaehrung/lebensmittelsicherheit/stoffe-im-fokus/kontaminanten/dioxine-und-polychlorierte-biphenyle.html>
124. Centre Léon Bérard. Dioxines - Cancer Environnement [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/dioxines/>
125. DGCCRF. Surveillance des teneurs en dioxines et PCB de certaines denrées alimentaires [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Surveillance-des-teneurs-en-dioxines-et-PCB-de-cer-545>
126. Ghassabian A, Trasande L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. *Frontiers*

in Endocrinology [Internet]. 2018 [cité 19 juill 2022];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5936967/>

127. Brucker-Davis F, Hiéronimus S, Fénichel P. Thyroïde et environnement. La Presse Médicale. 1 janv 2016;45(1):78-87.

128. Whitlock JP. Induction of cytochrome P4501A1. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:103-25.

129. Soechitram SD, Berghuis SA, Visser TJ, Sauer PJJ. Polychlorinated biphenyl exposure and deiodinase activity in young infants. Sci Total Environ. 1 janv 2017;574:1117-24.

130. Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. Pediatr Res. oct 1994;36(4):468-73.

131. Warner M, Rauch S, Ames J, Mocarelli P, Brambilla P, Signorini S, et al. Prenatal dioxin exposure and thyroid hormone levels in the Seveso Second Generation Study. Environ Res. avr 2020;183:109280.

132. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. déc 2015;36(6):E1-150.

133. SPF. Imprégnation de la population française par les polychlorobiphenyles, dioxines et furanes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-polychlorobiphenyles-dioxines-et-furanes.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>

134. SPF. Exposition aux pesticides de la population française : résultats de l'étude Esteban [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/exposition-aux-pesticides-de-la-population-francaise-resultats-de-l-etude-esteban>

135. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2012 [cité 19 juill 2022]. Consommation de

poisson d'eau douce et imprégnation aux PCB, une étude nationale. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/consommation-de-poisson-deau-douce-et-impr%C3%A9gnation-aux-pcb-une-%C3%A9tude-nationale>

136. EFSA. Dioxines et BPC [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/dioxins-and-pcbs>

137. Gouvernement du Canada. Les polybromodiphényléthers (PBDE) – fiche d'information [Internet]. 2017 [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/fiches-renseignements/en-bref/sommaire-polybromodiphenylethers.html>

138. Centre Léon Bérard. Retardateurs de flamme et effets sur la santé - Cancer Environnement [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/retardateurs-de-flamme/>

139. Gouvernement du Canada. Environnement et Changement climatique Canada - Recommandations fédérale pour la qualité de l'environnement - Polybromodiphényléthers (PBDE) [Internet]. 2011 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=05DF7A37-1>

140. National Collaborating Centre for Environmental Health. Les polybromodiphényléthers (PBDE) - révisé [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://ccnse.ca/documents/practice-scenario/les-polybromodiph%C3%A9nyl%C3%A9thers-pbde-r%C3%A9vis%C3%A9>

141. Fini JB, Demeneix B. Les perturbateurs thyroïdiens et leurs conséquences sur le développement cérébral. *Biologie Aujourd'hui*. 2019;213(1-2):17-26.

142. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, et al. Prenatal Exposure to PBDEs and Neurodevelopment. *Environ Health Perspect*. mai 2010;118(5):712-9.

143. Chen A, Yolton K, Rauch SA, Webster GM, Hornung R, Sjödin A, et al. Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Neurodevelopment in U.S. Children through 5 Years of Age: The HOME Study. *Environ Health Perspect*. août 2014;122(8):856-62.

144. SPF. Imprégnation de la population française par les retardateurs de flamme bromés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 21

juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-retardateurs-de-flamme-bromes-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>

145. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 24 juill 2022]. PFAS : des substances chimiques dans le collimateur. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/pfas-des-substances-chimiques-dans-le-collimateur>

146. ECHA. Substances perfluoroalkylées (PFAS) [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>

147. De Toni L, Di Nisio A, Rocca MS, Pedrucci F, Garolla A, Dall'Acqua S, et al. Comparative Evaluation of the Effects of Legacy and New Generation Perfluoralkyl Substances (PFAS) on Thyroid Cells In Vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 23 juin 2022;13:915096.

148. Caporale N, Leemans M, Birgersson L, Germain PL, Cheroni C, Borbély G, et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science*. 18 févr 2022;375(6582):eabe8244.

149. Kim HY, Kim KN, Shin CH, Lim YH, Kim JI, Kim BN, et al. The Relationship Between Perfluoroalkyl Substances Concentrations and Thyroid Function in Early Childhood: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. nov 2020;30(11):1556-65.

150. Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonefeld-Jørgensen EC. Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environ Health*. 13 oct 2020;19(1):107.

151. Oulhote Y, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ Int*. déc 2016;97:237-45.

152. Chen MH, Ha EH, Liao HF, Jeng SF, Su YN, Wen TW, et al. Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiology*. nov 2013;24(6):800-8.

153. Gouvernement du Canada. L'acide perfluorooctanoïque (APFO) dans l'eau potable [Internet]. 2015 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante->

canada/programmes/consultation-acide-perfluorooctanoique-apfo-eau-potable/document.html

154. SPF. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-composes-perfluores-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>

155. ARS Auvergne - Rhône-Alpes. La restriction et le contrôle des PFAS [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/la-restriction-et-le-controle-des-pfas>

156. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2011 [cité 24 juill 2022]. Phtalates, parabènes, alkylphénols : quatre questions à Marc Mortureux. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parab%C3%A8nes-alkylph%C3%A9nols-quatre-questions-%C3%A0-marc-mortureux>

157. Gouvernement du Canada. Phtalates [Internet]. 2017 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-et-substances-chimiques/phtalates.html>

158. Huang PC, Tsai CH, Liang WY, Li SS, Huang HB, Kuo PL. Early Phthalates Exposure in Pregnant Women Is Associated with Alteration of Thyroid Hormones. PLoS One. 25 juill 2016;11(7):e0159398.

159. Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, et al. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. Sci Total Environ. 15 avr 2017;584-585:950-7.

160. Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. Environ Health Perspect. févr 2012;120(2):290-5.

161. Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environ Health Perspect.* juill 2010;118(7):1027-32.
162. Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B. Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years. *Environ Res.* janv 2014;128:64-9.
163. SPF. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
164. VIDAL [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Phtalates dans les médicaments : précautions d'emploi en attendant leur remplacement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13261-phtalates-dans-les-medicaments-precautions-d-emploi-en-attendant-leur-remplacement.html>
165. Le Quotidien du Médecin. Tous les médicaments avec le principe actif : Ethyle phtalate [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/bcb/composant/217/nom/Ethyle+phtalate>
166. Inserm. Rapport préliminaire sur les perturbateurs endocriniens relatif aux effets du BPA sur la reproduction [Internet]. 2010 juin [cité 19 juill 2022] p. 90. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_preliminaire_sur_les_perturbateurs_endocriniens_relatif_aux_effets_du_bisphenol_A_sur_la_reproduction.pdf
167. Anses. Effets sanitaires du Bisphénol A [Internet]. 2011 sept [cité 19 juill 2022] p. 383. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf>
168. Planetoscope. Production de bisphénol A (BPA) dans le monde [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.planetoscope.com/Sante-autre/1014-.html>
169. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology.* févr 2005;146(2):607-12.

170. Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J, et al. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7-9 years of age. *Environ Res.* oct 2015;142:739-45.
171. Tewar S, Auinger P, Braun JM, Lanphear B, Yolton K, Epstein JN, et al. Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children. *Environ Res.* oct 2016;150:112-8.
172. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, et al. Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. *Pediatrics.* nov 2011;128(5):873-82.
173. Harley KG, Gunier RB, Kogut K, Johnson C, Bradman A, Calafat AM, et al. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environ Res.* oct 2013;126:43-50.
174. Casas M, Forns J, Martínez D, Avella-García C, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, et al. Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA-Sabadell cohort. *Environ Res.* oct 2015;142:671-9.
175. SPF. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-bisphenols-a-s-et-f-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
176. Ruffinengo E. WECF France. 2010 [cité 26 mars 2023]. Le Danemark interdit le bisphénol A dans les contenants alimentaires destinés aux jeunes enfants. Disponible sur: <https://wecf-france.org/le-danemark-interdit-le-bisphenol-a-dans-les-contenants-alimentaires-destines-aux-jeunes-enfants/>
177. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 26 mars 2023]. Bisphénol A. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
178. EFSA. Bisphénol A [Internet]. 2022 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol>

179. Bisphenol A Europe. European Legislation on BPA [Internet]. Bisphenol. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://bisphenol-a-europe.org/regulatory-framework/european-legislation-on-chemicals/>
180. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Bisphénol A. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/bisphenol>
181. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 25 juill 2022]. Alternatives potentielles au bisphénol A. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/alternatives-potentielles-au-bisph%C3%A9nol>
182. WECF France [Internet]. 2019 [cité 25 juill 2022]. Le bisphénol S, substitut du bisphénol A est lui aussi un perturbateur endocrinien. Disponible sur: <https://wecf-france.org/le-bisphenol-s-le-substitut-du-bisphenol-a-est-lui-aussi-un-perturbateur-endocrinien/>
183. ECHA. Bisphenol S has replaced bisphenol A in thermal paper [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/-/bisphenol-s-has-replaced-bisphenol-a-in-thermal-paper>
184. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 25 juill 2022]. Éviter une substitution du Bisphénol A par le Bisphénol B. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9viter-une-substitution-du-bisph%C3%A9nol-par-le-bisph%C3%A9nol-b>
185. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 5 avr 2023]. Le bisphénol B, un perturbateur endocrinien pour l'Homme et l'environnement. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-bisph%C3%A9nol-b-un-perturbateur-endocrinien-pour-l%E2%80%99homme-et-l%E2%80%99environnement>
186. ECHA. Bisphénols [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/bisphenols>
187. Ministère de la Santé et de la Prévention. Pesticides [Internet]. 2023 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/>

188. Préfet de la région Occitanie - DRAAF. Pesticides, produits phytopharmaceutiques et biocides – définitions [Internet]. 2020 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://draaf.occitanie.agriculture.gouv.fr/02-pesticides-produits-phytopharmaceutiques-et-biocides-definitions-r1095.html>
189. SPF. Imprégnation de la population française par les pesticides organophosphorés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-pesticides-organophosphores.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
190. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 5 avr 2023]. Produits biocides : proposition de critères pour la restriction de leur vente en libre-service. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/criteres-produits-biocides-libre-service>
191. Ministère de la Santé et de la Prévention. Sources d'exposition aux pesticides [Internet]. 2023 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/sources-d-exposition-aux-pesticides>
192. Bonnefoy Nicole - Sénat. Pesticides : vers le risque zéro [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r12-042-1/r12-042-10.html>
193. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simões Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environmental Research*. 1 nov 2013;127:7-15.
194. Etiemble J, Cordier S. Pesticides et neurodéveloppement de l'enfant. *Environnement, Risques & Santé*. 1 janv 2022;21(1):51-65.
195. Wang Y, Chen L, Wang C, Hum Y, Gao Y, Zhou Y, et al. Association Between Organophosphate Pesticide Exposure and Thyroid Hormones in Pregnant Women. *Epidemiology*. oct 2017;28 Suppl 1:S35-40.
196. Wołejko E, Łozowicka B, Jabłońska-Trypuć A, Pietruszyńska M, Wydro U. Chlorpyrifos Occurrence and Toxicological Risk Assessment: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 26 sept 2022;19(19):12209.

197. Rauh VA, Garcia WE, Whyatt RM, Horton MK, Barr DB, Louis ED. Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. *Neurotoxicology*. déc 2015;51:80-6.
198. Pandey SP, Mohanty B. The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithiocarbamate fungicide mancozeb disrupt the pituitary–thyroid axis of a wildlife bird. *Chemosphere*. 1 mars 2015;122:227-34.
199. Générations Futures. PE : Il est temps d’agir ! [Internet]. 2021 mars [cité 21 juill 2022] p. 30. Disponible sur: <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2021/04/rapport-thyroide-v9.pdf>
200. Anses. ephy | [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://ephy.anses.fr/>
201. Chamoulaud R. Touteurope.eu. 2023 [cité 26 mars 2023]. Quel pays européen utilise le plus de pesticides ? Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/agriculture-et-peche/quel-pays-europeen-utilise-le-plus-de-pesticides/>
202. Ministère de la Santé et de la Prévention. Une réglementation stricte pour maîtriser les risques des pesticides [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/une-reglementation-strict-pour-maitriser-les-risques-des-pesticides>
203. Association Santé Environnement France. Le triclosan : où en est-on – la synthèse de l’ASEF [Internet]. 2017 [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.asef-asso.fr/production/le-triclosan-ou-en-est-on-la-synthese-de-lasef/>
204. Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, et al. The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban. *Environmental Health Perspectives*. 125(6):064501.
205. Paul KB, Hedge JM, Devito MJ, Crofton KM. Developmental triclosan exposure decreases maternal and neonatal thyroxine in rats. *Environ Toxicol Chem*. déc 2010;29(12):2840-4.
206. Ha NY, Kim DH, Ryu JY. Relationship between triclosan exposure and thyroid hormones: the Second Korean National Environmental Health Survey (2012–2014). *Ann Occup Environ Med*. 5 sept 2019;31:e22.

207. Lassen TH, Frederiksen H, Kyhl HB, Swan SH, Main KM, Andersson AM, et al. Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures Including Anogenital Distance in Danish Infants. *Environ Health Perspect.* août 2016;124(8):1261-8.
208. Inserm. Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et troubles du comportement des enfants [Internet]. 2017 [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/exposition-prenatale-aux-perturbateurs-endocriniens-et-troubles-du-comportement-des-enfants/29573/>
209. Gouvernement du Canada. Triclosan [Internet]. 2016 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-et-substances-chimiques/triclosan.html>
210. Goddyn S. Question parlementaire | Pour une interdiction du Triclosan | P-006697/2016 | Parlement européen [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-8-2016-006697_FR.html
211. L'Assurance Maladie. Entretien femme enceinte [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/entretien-femme-enceinte>
212. Perturbateur Endocrinien.com. Nos conseils pour préserver votre santé [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.perturbateur-endocrinien.com/gestes-simples-details/>
213. UFC-Que Choisir. Perturbateurs endocriniens - Comment s'en prémunir? [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/conseils-perturbateurs-endocriniens-comment-s-en-premunir-n42384/>
214. Institut National du Cancer. Les perturbateurs endocriniens - Environnement [Internet]. [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens#toc-comment-r-duire-son-exposition-aux-perturbateurs-endocriniens->
215. Alptis. Comment se protéger des perturbateurs endocriniens à la maison? [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.alptis.org/esprit-alptis/cap-sante-durable/chasser-perturbateurs-endocriniens-pesticides-de-maison/>
216. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 24 mai 2023]. Manger du poisson :

pourquoi? comment? Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/manger-du-poisson-pourquoi-comment>

217. UFC-Que Choisir. Observatoire des pesticides [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/comparatif-observatoire-des-pesticides-n98916/>

218. Société Suisse de Nutrition. Alimentation et allaitement [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: https://www.gifa.org/wp-content/uploads/2014/04/Feuille_d_info_alimentation_et_allaitement.pdf

219. Ruffinengo E. WECF France. 2015 [cité 24 mai 2023]. Le lait maternel peut contenir des produits chimiques, mais ses avantages l'emportent sur les risques. Disponible sur: <https://wecf-france.org/le-lait-maternel-peut-contenir-des-produits-chimiques-mais-ses-avantages-lemportent-sur-les-risques/>

220. CHU Sainte-Justine. Allaitement : Les bienfaits de l'allaitement [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/A/Allaitement/Se-preparer-et-bien-debuter-l-allaitement/Bienfaits-de-l-allaitement>

221. écoconso. Comment éviter les perturbateurs endocriniens? [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecoconso.be/fr/content/comment-eviter-les-perturbateurs-endocriniens>

222. Gauthier Y. Toxicité des huiles essentielles : « 60 Millions de consommateurs » s'attaque à la lavande et à l'arbre à thé - 27/11/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/171127-toxicite-des-huiles-essentiellees-60-millions-de-consommateurs-s-attaque-a-la-lavande-et-a-l-arbre-a-the.html>

223. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. J Clin Endocrinol Metab. 8 août 2019;104(11):5393-405.

224. Downs CA, DiNardo JC, Stien D, Rodrigues AMS, Lebaron P. Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. Chem Res Toxicol. 19 avr 2021;34(4):1046-54.

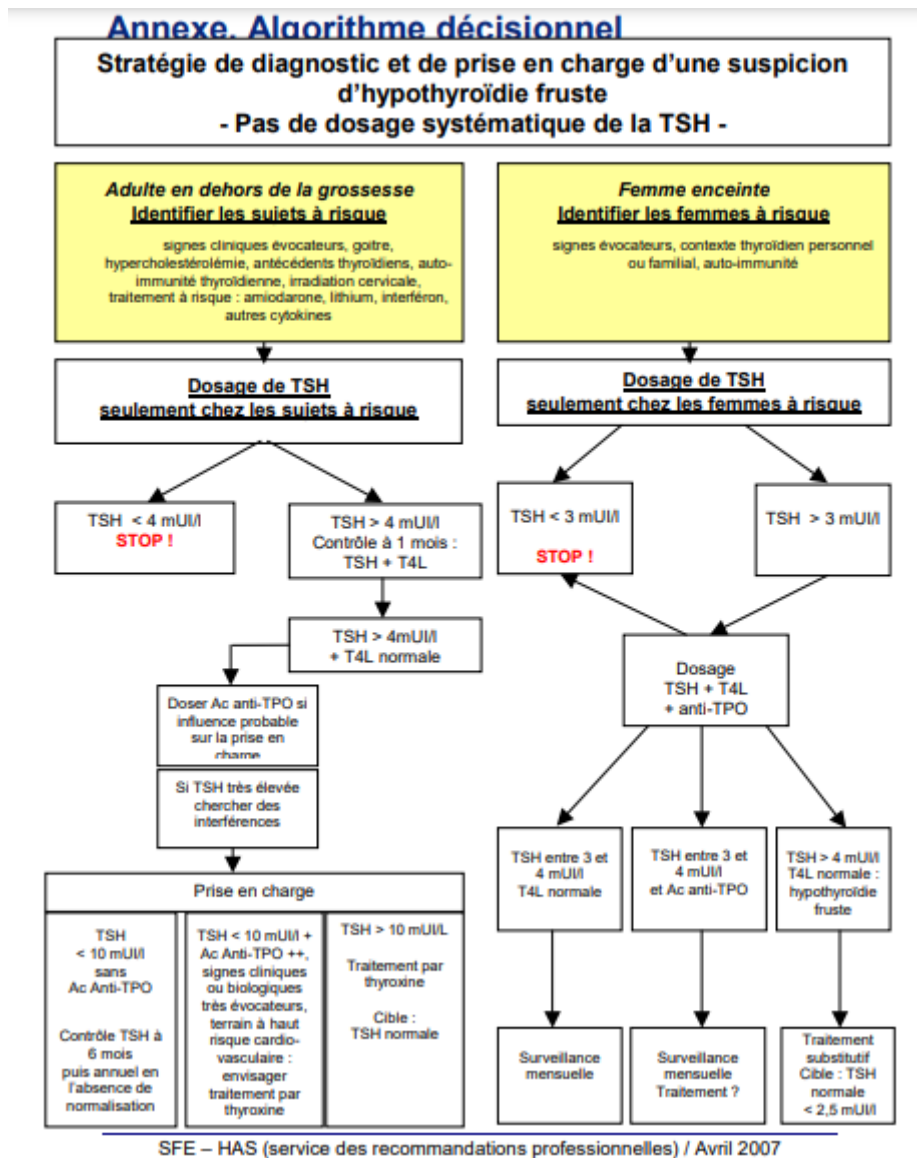
225. CNRS. Un filtre présent dans de nombreuses crèmes solaires se transforme en un composé cancérigène [Internet]. 2021 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cnrs.fr/fr/un-filtre-present-dans-de-nombreuses-cremes-solaires-se-transforme-en-un-compose-cancerigene>
226. Mustieles V, Balogh RK, Axelstad M, Montazeri P, Márquez S, Vrijheid M, et al. Benzophenone-3: Comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. *Environment International*. 1 mars 2023;173:107739.
227. UFC-Que Choisir. Crèmes solaires – L’octocrylène sur la sellette [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-cremes-solaires-l-octocrylene-sur-la-sellette-n88938/>
228. UFC-Que Choisir. Substances toxiques dans les cosmétiques [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/comparatif-ingredients-indesirables-n941/liste/produits-solaires-ci5/produit-sans-risque-si0/>
229. Combe M. Comment limiter les perturbateurs endocriniens au quotidien? [Internet]. *Natura Sciences*. 2018 [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.natura-sciences.com/s-adapter/limiter-perturbateurs-endocriniens672.html>
230. Reddam A, Volz DC. Inhalation of two Prop 65-listed chemicals within vehicles may be associated with increased cancer risk. *Environment International*. 1 avr 2021;149:106402.
231. UFC-Que Choisir. Prêt-à-porter – Comment diminuer l’impact de sa garde-robe [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/conseils-pret-a-porter-comment-diminuer-l-impact-de-sa-garde-robe-n104119/>
232. UFC-Que Choisir. Composés nocifs dans les fournitures scolaires – Les parents démunis... [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-composes-nocifs-dans-les-fournitures-scolaires-les-parents-demunis-pour-protoger-leurs-enfants-n102588/>
233. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2021;17(12):757-66.

234. VIDAL [Internet]. [cité 6 avr 2023]. AINS : un grand nombre de femmes enceintes exposées au-delà du 6e mois de grossesse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20807-ains-un-grand-nombre-de-femmes-enceintes-exposees-au-dela-du-6e-mois-de-grossesse.html>
235. VIDAL [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-femme-en-age-de-procreer-grossesse-2585.html>
236. VIDAL [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Des médicaments contre-indiqués pendant la grossesse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse.html>
237. Boulot P., Criballet G., Raingeard I. Thyroïde et grossesse. 2009; Disponible sur: <http://www.nglr.fr/images/naitre/pdf/referentiels/grossesse-et-patho-endocriniennes/thyroide-grossesse.pdf>
238. VIDAL [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Iode - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/iode.html>
239. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 15 janv 2023]. Iode. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/iode>
240. URPS Pharmaciens Nouvelle-Aquitaine. Perturbateurs endocriniens et petite enfance : recommandations et bons gestes [Internet]. 2019 [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-na.fr/nos-actions/plan-regional-sante-environnement/perturbateurs-endocriniens/perturbateurs-endocriniens-et-petite-enfance-recommandations-et-bons-gestes/>
241. Acteurs-Actions Santé Environnement Nouvelle-Aquitaine. Les pharmaciens face aux perturbateurs endocriniens : quels conseils donner ? [Internet]. 2019 [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.santeenvironnement-nouvelleaquitaine.fr/risques-emergents/les-pharmaciens-face-aux-perturbateurs-endocriniens-quels-conseils-donner/>

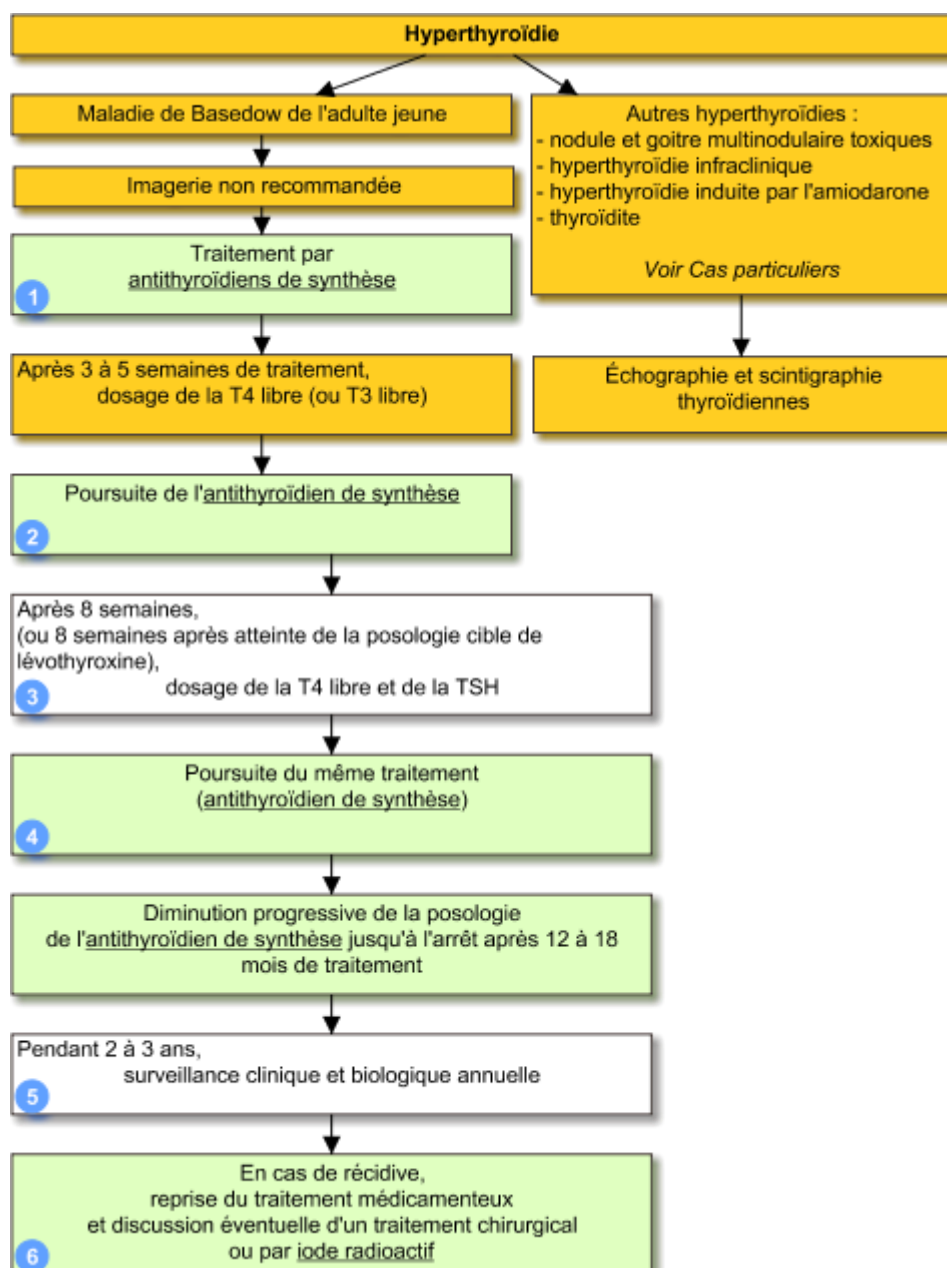
242. ARS Nouvelle-Aquitaine. Guide Perturbateurs endocriniens.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/media/79809/download?inline>
243. SPF. 1000 premiers jours - Là où tout commence. [cité 16 avr 2023]. 1000 premiers jours - Là où tout commence. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/node>
244. SPF. 1000 premiers jours: Santé publique France rediffuse et renforce sa campagne sur les 1000 premiers jours de vie « Devenir parent, c'est aussi se poser des questions » [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/1000-premiers-jours-sante-publique-france-rediffuse-et-renforce-sa-campagne-sur-les-1000-premiers-jours-de-vie-devenir-parent-c-est-aussi-se>
245. SPF. 1000 Premiers Jours - Là où tout commence. [cité 16 avr 2023]. Qui sommes-nous ? Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/qui-sommes-nous>
246. UFC-Que Choisir. Appli QuelCosmetic – Une application mobile gratuite pour choisir ses... [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/application-mobile-quelcosmetic-n52804/>
247. WECF France [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Guides et fiches. Disponible sur: <https://wecf-france.org/ressources/guides-et-fiches/>
248. Femmes Enceintes Environnement et Santé (FEES). Nos outils FEES – Projet FEES [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.projetfees.fr/outils-2/outils/>
249. L'Assurance Maladie. Les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022 [Internet]. 2022 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2022-rapport-propositions-pour-2023-charges-produits>

Annexes

Annexe 1 : Arbre décisionnel sur la prise en charge de l'hypothyroïdie fruste



Annexe 2 : Algorithme de prise en charge de l'hyperthyroïdie



Annexe 3 : DEDuCT, base de données des PE

Les 792 perturbateurs endocriniens de la base de données DEDuCT sont classifiés de la manière suivante :

- **Category I** : ceux qui ont des effets PE* rapportés à l'appui d'expériences in vivo (sur des humains), cela concerne **8 substances**
- **Category II** : ceux qui ont des effets PE* rapportés à l'appui d'expériences in vivo (sur des rongeurs) et in vitro sur des cellules humaines, cela concerne **171 substances**
- **Category III** : ceux qui ont des effets PE* rapportés à l'appui d'expériences in vivo (sur des rongeurs), cela concerne **410 substances**
- **Category IV** : ceux qui ont des effets PE* rapportés à l'appui d'expériences in vitro sur des cellules humaines, cela concerne **203 substances**

* PE = Perturbateur endocrinien

Annexe 4 : Les bons gestes à adopter lors de la grossesse d'après l'URPS

LES BONNS GESTES À ADOPTER

POUR UNE GROSSESSE DANS UN ENVIRONNEMENT SAIN

Nous faisons entrer dans nos maisons toutes sortes de substances chimiques au quotidien (produits d'entretien, cosmétiques...). Dès la période intra-utérine, ces substances peuvent entrer en interaction avec le métabolisme vulnérable de bébé.



DANS MON LOGEMENT

J'aère mon logement tous les jours, au moins 10 min (même en hiver) pour renouveler l'air et je vérifie le bon fonctionnement de ma ventilation.



Je m'abstiens de fumer et je demande à mon entourage de ne pas fumer à l'intérieur.

PRÉPARER LA CHAMBRE DE BÉBÉ

Je planifie les travaux de la chambre de bébé au plus tôt (au moins un mois avant son arrivée). J'aère longuement et régulièrement la pièce.



Lorsque cela est possible, j'évite de faire les travaux moi-même. Les matériaux et meubles neufs peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

DANS LA SALLE DE BAIN

Je limite le nombre de produits cosmétiques. Je privilégie les plus simples et naturels (liste d'ingrédients courte) et ceux porteurs d'un label reconnu*. Je me renseigne sur le bon usage des huiles essentielles.



Je diminue les produits en spray (parfums, laques) qui peuvent me faire inhaler des substances nocives.

LE MÉNAGE

Je limite le nombre de produits ménagers. Je privilégie les produits simples et naturels (bicarbonate de sodium, vinaigre blanc, savon noir) ou les produits porteurs d'un label reconnu*.



J'évite les produits d'ambiance (encens, désodorisants, bougies parfumées) qui peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

À LA CUISINE

Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, j'épluche et je lave les fruits et légumes. Je privilégie les récipients en verre pour conserver et réchauffer mes aliments.



J'évite de réchauffer les repas dans des récipients en plastique, la chaleur pouvant permettre la migration de substances dans les aliments.

Annexe 5 : Les bons gestes à adopter pour le bébé d'après l'URPS

LES BONS GESTES À ADOPTER POUR UN ENVIRONNEMENT SAIN POUR BÉBÉ

A la naissance, l'organisme immature des enfants est plus perméable aux produits présents dans leur environnement : ainsi les bébés sont particulièrement vulnérables à la présence de substances toxiques dans leur quotidien.

LA CHAMBRE DE BÉBÉ

J'aère une fois par jour, au moins 10 min la chambre de bébé, pour renouveler l'air et éliminer les polluants qui peuvent être émis par certains matériaux (peintures, meubles, décoration).

J'évite les produits d'ambiance dans la chambre de bébé. Ils peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

DANS LA SALLE DE BAIN

Je suis vigilant(e) dans le choix des produits : j'évite les produits sans rinçage, je privilégie les produits simples, naturels ou labellisés*. Je préfère pour la toilette de mon enfant, l'eau et le savon surgras.

Je limite le nombre de cosmétiques : la peau de bébé est plus sensible à certaines substances qui peuvent être présentes dans les cosmétiques. Je ne parfume pas bébé.

LES VÊTEMENTS DE BÉBÉ

J'achète des vêtements plutôt simples sans motifs et imprimés plastifiés qui peuvent contenir des substances indésirables.

Je ne mets pas la peau fragile de bébé en contact avec des vêtements neufs sans les laver avant.

LES JOUETS

Je lave ou j'aère tous les jouets et peluches avant de les donner à bébé.

Je ne laisse pas bébé porter n'importe quel jouet en plastique à la bouche, car il peut contenir des substances chimiques pouvant être toxiques.

LA CUISINE

Je préfère les biberons en verre. Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, j'épluche et je lave les fruits et légumes pour les repas de mon enfant.

J'évite de réchauffer les repas de bébé dans des récipients plastiques car la chaleur peut permettre à certaines substances de migrer dans les aliments.

*quelques labels de confiance :

pour en savoir plus découvrez les guides Nesting sur www.projetnesting.fr

ne pas jeter sur la voie publique • création graphique : studio vier anne • illustrations : daphné baillat

Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS
TABLE DES TABLEAUX.....
LISTE DES ABREVIATIONS.....
INTRODUCTION	1
1. La thyroïde, une glande endocrine.....	2
1.1. Glande endocrine	2
1.1.1. Glande endocrine versus glande exocrine	2
1.1.2. Qu'est-ce qu'une hormone ?.....	2
a) Définition.....	2
b) Les classes d'hormones	3
c) Régulation de l'activité hormonale	4
1.2. Axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïde	5
1.2.1. Hypothalamus.....	6
a) Anatomie	6
b) Embryologie.....	7
1.2.2. Hypophyse	8
a) Anatomie	8
b) Embryologie.....	8
1.2.3. La cascade hypothalamo-hypophysaire.....	9
a) L'hypothalamus, rampe de lancement.....	9
b) L'hypophyse, exécutrice des signaux transmis par l'hypothalamus.....	11
1.2.4. Thyroïde.....	11
a) Anatomie	11
b) Embryologie.....	13
c) Synthèse des hormones thyroïdiennes	15
1.3. Effets physiologiques	19
1.3.1. Chez l'adulte.....	19
1.3.2. Chez le fœtus	22
a) Croissance fœtale	22
b) Maturation fœtale	24
Mesures hémodynamiques	25
Poids des organes	26
L'état de maturation des cardiomyocytes fœtaux.....	27
Taille des cardiomyocytes	27
Marqueurs moléculaires de la maturation et de l'hypertrophie des cardiomyocytes.....	28
Thermogénèse du nouveau-né.....	30
Thermogénèse et hormones thyroïdiennes	31
.....	31
1.4. Mode d'action des hormones thyroïdiennes.....	33
1.4.1. Le récepteur thyroïdien.....	33
1.4.2. Une interaction complexe mais nécessaire	33

2.	Lien entre la thyroïde et le développement cérébral du fœtus lors de la grossesse	35
2.1.	Changements physiologiques de la thyroïde lors de la grossesse	35
2.1.1.	Evolution du taux d'hormones thyroïdiennes fœtales durant la grossesse	36
2.1.2.	Mécanismes impliqués	36
a)	L'hyperœstrogénie	36
b)	La diminution de la disponibilité en iode	36
c)	L'hCG placentaire	38
d)	La désiodase placentaire de type 3	38
2.1.3.	Un volume thyroïdien modifié	39
2.1.4.	Des modifications hormonales et protéiques	40
2.2.	Rôles spécifiques des hormones thyroïdiennes durant la grossesse ...	40
2.2.1.	Placenta et hormones thyroïdiennes : une interrelation	40
a)	Le placenta : kesako ?	41
b)	Développement du placenta : l'influence des hormones thyroïdiennes.....	43
	Un rôle dans la prolifération trophoblastique	43
	Un rôle dans la différenciation trophoblastique	43
	Un rôle dans l'invasion du cytotrophoblaste extra villeux et dans l'angiogenèse déciduale.....	44
2.2.2.	Une influence sur le développement cérébral du fœtus	45
a)	Carence en hormones thyroïdiennes et développement du cerveau.....	45
	Prolifération neuronale.....	45
	Migration neuronale.....	45
	Différenciation neuronale	46
	Myélinisation.....	46
	Interneurones et circuits neuronaux.....	46
b)	Les répercussions sur les fonctions motrices et cognitives.....	47
2.3.	Dysthyroïdies retrouvées au cours de la grossesse	48
2.3.1.	Carence en iode	48
a)	Conséquences sur la mère.....	49
b)	Conséquences sur le fœtus	49
c)	Conséquences sur l'enfant	49
2.3.2.	Hypothyroïdie	50
a)	Généralités	50
b)	Diagnostic.....	50
c)	Etiologies.....	51
d)	Complications.....	51
e)	Traitement.....	52
f)	L'exemple de la maladie d'Hashimoto	52
2.3.3.	Hyperthyroïdie	53
a)	Généralités	53
b)	Diagnostic.....	53
c)	Etiologie	54
d)	Complications.....	54
e)	Traitements	54
	Thérapeutiques symptomatiques :	54
	Thérapeutiques spécifiques : (Annexe 2)	55
f)	L'exemple de la maladie de Basedow	57

2.3.4.	Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	58
2.3.5.	Thyroïdite auto-immune du post-partum	59
2.3.6.	Nodules et cancers thyroïdiens	60
3.	Les perturbateurs endocriniens agissent sur la thyroïde et sur le développement du nouveau-né.....	63
3.1.	Généralités	63
3.1.1.	Définition	63
3.1.2.	Classification	64
3.1.3.	Effets toxiques pour l'Homme	65
a)	Le système endocrinien comme cible	65
b)	Populations vulnérables.....	66
c)	Voies d'exposition.....	67
3.1.4.	Particularités.....	68
a)	Effet dose-réponse.....	68
b)	Mode d'action.....	69
	Effet cumulatif / additionnel	69
	Effet synergique.....	70
	Effet antagoniste.....	71
c)	Enjeux.....	71
3.1.5.	Réglementation.....	73
a)	Règlement européen REACH (<i>Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals</i>).....	74
b)	Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques	74
c)	Règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides	75
d)	Qu'en-est-il de la France ?	75
e)	Des listes pour les identifier et les recenser	76
3.2.	Les perturbateurs endocriniens de la thyroïde	77
3.2.1.	Perchlorates	77
a)	Caractéristiques	77
b)	Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	78
c)	Données actuelles / Réglementation	78
d)	Recommandations	79
3.2.2.	Polychlorobiphényles (PCB) et dioxines.....	79
a)	Caractéristiques	79
b)	Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	81
c)	L'étude Esteban.....	83
d)	Réglementation / Recommandations.....	84
3.2.3.	Polybromodiphényléthers (PBDE)	85
a)	Caractéristiques	85
b)	Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	85
c)	L'étude Esteban.....	86
d)	Réglementation	87
3.2.4.	Perfluoroalkyles	88
a)	Caractéristiques	88
b)	Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	89
c)	L'étude Esteban.....	90

d) Réglementation	91
3.2.5. Phtalates	92
a) Caractéristiques	92
b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	92
c) L'étude Esteban.....	93
d) Médicaments et phtalates	94
e) Réglementation	95
3.2.6. Bisphénol A	96
a) Caractéristiques	96
b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	97
c) L'étude Esteban.....	98
d) Réglementation	98
e) Quid des autres bisphénols pour substituer le BPA ?.....	100
3.2.7. Pesticides	101
a) Caractéristiques	101
b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	102
c) Le recours aux pesticides en Europe	104
d) L'étude Esteban.....	106
e) Réglementation	107
3.2.8. Triclosan	108
a) Caractéristiques	108
b) Effets sur la thyroïde et le neurodéveloppement	108
c) Données actuelles.....	109
d) Réglementation	110
4. Conseil et prévention par le pharmacien d'officine.....	111
4.1. La prévention dans nos maisons : les bons gestes à adopter	111
4.1.1. Dans la cuisine.....	111
4.1.2. Dans la salle de bain.....	115
4.1.3. Dans les produits d'entretien de la maison et l'aménagement	117
4.1.4. Dans l'environnement des enfants	119
4.2. Le bon usage du médicament durant la grossesse	121
a) Médicaments à usage limité : l'exemple du Paracétamol	121
b) Le danger des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	122
c) Médicaments à éviter	122
d) Les conseils vis-à-vis des traitements utilisés dans les dysthyroïdies.....	123
4.3. Iode : nutrition et alimentation	123
4.4. Repérer et dépister	124
4.5. Les outils à disposition du pharmacien d'officine	125
CONCLUSION	127
BIBLIOGRAPHIE.....	128
ANNEXES	154
TABLE DES MATIERES	159

Thyroïde et neurodéveloppement gestationnel : quand les perturbateurs endocriniens s'en mêlent

RÉSUMÉ

Les PE sont à l'origine de nombreux dysfonctionnements sur la thyroïde, une glande endocrine indispensable dans le développement du fœtus. Même si aujourd'hui des mesures sont prises concernant ces substances, l'Homme continue d'y être exposé en raison de leur caractère bioaccumulable, de l'épigénétique et de la disparité entre les pays concernant ces restrictions. Une exposition qui perturbe la thyroïde de la femme enceinte avec des répercussions majeures sur le fœtus qui peuvent se traduire à terme par des dysfonctionnements neurodéveloppementaux considérables tels qu'une baisse du QI, des troubles de l'attention ou encore une altération cognitive et/ou motrice. Acteur de prévention dans notre système de santé, le pharmacien d'officine, grâce à ses compétences et à son accessibilité, dispose des armes nécessaires pour informer et sensibiliser les populations vulnérables en partageant des moyens de prévention simples et primordiaux pour préserver la femme enceinte et son futur bébé des PE.

Mots-clés : thyroïde, perturbateurs endocriniens, neurodéveloppement, grossesse, fœtus, pharmacie, conseil.

Thyroid and gestational neurodevelopment: when endocrine disruptors get involved

ABSTRACT

Endocrine disruptors are the cause of numerous dysfunctions in the thyroid, an endocrine gland essential for development of the fetus. Although measures have been taken to combat these substances, humans continue to be exposed to them because of their bioaccumulative nature, their epigenetic nature and the disparity between countries in terms of restrictions. Exposure to these substances disrupts the thyroid gland in pregnant women, with major repercussions for the fetus, which can ultimately lead to considerable neurodevelopmental dysfunctions such as a drop in IQ, attention disorders and cognitive and/or motor deficiencies. As a preventive player in our healthcare system, the dispensing pharmacist, thanks to his or her skills and accessibility, has the necessary weapons to inform and raise awareness among vulnerable populations by sharing simple and essential means of prevention to protect pregnant women and their unborn babies from endocrine disruptors.

Keywords : thyroid, endocrine disruptors, neurodevelopment, pregnancy, fetus, pharmacy, advice.