

Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement ?

Jean-Baptiste Fini, Sakina Mhaouty-Kodja

▶ **To cite this version:**

Jean-Baptiste Fini, Sakina Mhaouty-Kodja. Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement ?. La Revue du Praticien Médecine Générale, 2021, 71 (7), pp.735-739. hal-03446360

HAL Id: hal-03446360
https://hal.science/hal-03446360

Submitted on 24 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Article : « **Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement ?** »,

What about the effects of endocrine disruptors on neurodevelopment?

Auteurs : Jean-Baptiste FINI et Sakina MHAOUTY-KODJA

Résumé

Le développement du système nerveux central (SNC) dépend de nombreux facteurs endogènes. Les hormones thyroïdiennes et les hormones stéroïdes sexuelles figurent parmi les systèmes endocriniens les plus étudiés pour leurs effets neuraux, et ce dès les stades embryonnaires de développement. L'exposition environnementale à de faibles doses de substances chimiques est largement documentée. L'hypothèse que certaines de ces substances, appelées perturbateurs endocriniens, puissent interférer avec la production de ces hormones et/ou de leurs mécanismes au niveau central est donc plausible et soutenue par une multitude de travaux. Après avoir rappelé la formation des axes hypothalamo-hypophysaires et l'importance des hormones thyroïdiennes et sexuelles dans le neurodéveloppement, nous présenterons deux exemples de substances (bisphénol A, polychlorobiphényles) et leurs effets sur le développement cérébral.

Abstract

Development of the central nervous system (CNS) relies on many endogenous factors. Thyroid hormones and sex steroid hormones are among the most studied endocrine systems for their regulation of neural functions, since early embryonic stages of development. Environmental exposure to low doses of chemicals is largely documented. The hypothesis that exposure to some of these molecules with endocrine disrupting activity, likely interfering with the production of these hormones and/or their underlying neural mechanisms is therefore plausible and supported by numerous studies. After having recalled the formation of the hypothalamo-hypophyseal axes, and the importance of thyroid and sexual hormones in neurodevelopment, we will present two examples of substances (BPA, PCBs) and their effects on brain development.

La mise en place des axes hypothalamo-hypophysaire thyroïdien et gonadique

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes et sexuelles résultent d'un dialogue étroit entre le cerveau et les organes périphériques. Les structures hypothalamiques et hypophysaires qui composent les axes thyroïdien ou gonadotrope commencent à se développer très tôt lors de l'embryogenèse, bien avant le développement des glandes ou organes qu'elles réguleront.

L'hypothalamus est visible à partir de la 5ème semaine de gestation et se développe à partir de la partie ventrale du diencéphale (Fisher, 1976). Les noyaux hypothalamiques sont détectables dès la 12ème semaine et vont subir une maturation jusqu' à la 35ème semaine de grossesse. L'hypophyse antérieure est visible dès la quatrième semaine de gestation avant de se lier lors de la cinquième semaine, à une structure qui formera l'hypophyse postérieure. La différenciation cellulaire dans l'hypophyse est initiée lors des 7-8èmes semaines de grossesse au cours desquelles sont détectées les cellules thyréotropes (sécrétant la thyrotropine TSH) et les cellules gonadotropes (cellules sécrétant les gonadotrophines FSH et LH).

Le système vasculaire reliant l'hypothalamus à l'hypophyse via l'éminence médiane est observé chez le fœtus humain dès la 11.5ème semaine de grossesse. Ce système circulatoire nommé système porte primaire, va se ramifier jusqu'à la fin de la grossesse.

Développement et maturation des neurones : exemple de l'action du neurotransmetteur GABA

Le SNC est l'un des systèmes les plus complexes mis en place lors de l'évolution. Il est maintenant largement établi que les neurones n'en sont pas les seuls et principaux acteurs puisque les cellules gliales comme les oligodendrocytes et les astrocytes, historiquement considérées comme des cellules isolantes ou nourricières, jouent également un rôle clé dans les fonctions centrales.

Différents types de neurones libérant entre autres le glutamate, le GABA ou la dopamine, vont se former et entrer dans des processus de maturation pendant le développement grâce à des signaux chimiques locaux et périphériques. Une caractéristique importante de la maturation des neurones est la régulation de leur concentration intracellulaire en chlorure, déterminée par le rapport d'expression de deux transporteurs potassium/chlorure NKCC1 et KCC2. Quels que soient les types de neurones, les neurones immatures ont une concentration intracellulaire en chlorure plus faible que les neurones jeunes ou adultes. Cette étape de maturation, qui a été documentée dans de nombreuses structures cérébrales, est régulée par de nombreux facteurs comprenant des neurotransmetteurs comme le GABA, des hormones telles que les stéroïdes sexuels et les hormones thyroïdiennes, des neuropeptides comme l'ocytocine, ou encore des facteurs neurotrophiques comme le BDNF (Brain derived neurofactor), ou de croissance tel que l'IGF-1 (Insulin Growth Factor) (Ben-Ari et al 2012, Baroncelli et al 2012, Perrot Sinal et al 2007). L'action du GABA sur un neurone immature est excitatrice tandis qu'elle est inhibitrice sur un neurone mature, notamment en permettant l'expression de la parvalbumine qui va induire une activité rythmique rapide dans les interneurones (types de neurones inhibiteurs). La fonction inhibitrice du GABA se met en place pendant la période postnatale, par un changement de l'expression des canaux chlorure exprimés à la surface des neurones. Ce « switch » excitateur vers inhibiteur est assez bien décrit chez les mammifères et corrélé avec le pic d'ocytocine qui a lieu à la naissance (Leonzino et al., 2016). Le GABA est produit à partir d'un nombre relativement faible d'interneurones qui projettent leurs axones sur un grand nombre de neurones glutamatergiques, principalement excitateurs. La perturbation sélective de la maturation des interneurones GABAergiques, entrave le développement des circuits neuronaux, et est documentée dans de nombreux troubles du développement neurologique (Marin 2012).

L'importance des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT) sont essentielles pour le développement harmonieux du cerveau. Les HTs exercent des rôles pendant des fenêtres temporelles caractéristiques de la neurogenèse, la migration neuronale, la différenciation des neurones et des cellules gliales, la myélinisation. Concernant ce dernier aspect, les HT favorisent la maturation des oligodendrocytes mais il a été montré récemment sur des souris adultes que des mécanismes bloquant leur action sont nécessaires pour la génération des précurseurs des oligodendrocytes à partir des cellules souches (Remaud et al., 2017).

Cette importance des HTs dans la mise en place des processus cognitifs est bien illustrée par le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveaux-nés. En revanche, il n'existe encore à l'heure actuelle aucune mesure systématique permettant de vérifier les niveaux hormonaux ou en iode maternels, en pré-conceptuel ou durant la grossesse. Pourtant, de plus en plus d'études montrent l'impact fondamental de ces niveaux sur les capacités cognitives futures de l'enfant (Korevaar et al., 2016). Ceci s'explique en partie par le fait que les hormones maternelles sont la seule source d'HT pendant le premier trimestre de grossesse (pour revue, voir Korevaar et al., 2018).

Les HT peuvent aussi influencer des processus développementaux cruciaux comme la migration radiale normale des neuroblastes impliquant les progéniteurs de la glie radiaire ou l'expression des transporteurs NKCC1 et KCC2. Par exemple, dans les neurones corticaux, la T3 régule directement l'IGF1, qui favorise le passage excitateur à l'inhibiteur du GABA (Baroncelli et al., 2017), définissant ainsi une période critique de la plasticité développementale du néocortex. D'autres facteurs tels que le BDNF, sous contrôle des HTs, peuvent être influencés le PTU (propylthiouracile) ou le méthimazole (Kobayashi et al 2006 ; Salazar et al 2021).

L'importance des stéroïdes sexuels

Les stéroïdes sexuels tels que les androgènes et les oestrogènes jouent un rôle important dans la différenciation sexuelle d'un certain nombre de structures nerveuses impliquées dans la reproduction. Pour exemple, l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique est régulé de manière sexuellement dimorphique. L'âge d'initiation de la puberté est plus précoce chez les filles que les garçons. La capacité de l'hypothalamus à intégrer les signaux positifs véhiculés par l'oestradiol et responsables de la décharge ovulante de LH est restreinte aux femelles chez les mammifères, alors que le rétrocontrôle négatif exercé par l'oestradiol ou la testostérone peut être observé chez les deux sexes. Les neurones à GnRH reçoivent des projections de neurones excitateurs (glutamatergique, kisspeptine…) ou inhibiteurs (GABAergique). Il a été montré en particulier que la régulation sexe-dépendante de l'axe gonadotrope est due au dimorphisme sexuel d'une population de neurones exprimant le neuropeptide kisspeptine. Chez plusieurs espèces de mammifères, la mise en place de ces neurones pendant la période périnatale est sous la régulation des stéroïdes sexuels (Kauffman, 2009). Chez l'humain, le système kisspeptine semble également sexuellement dimorphique (Hrabovszky et al., 2010), bien que la période critique (développementale, postnatale, pubertaire) pendant laquelle ce dimorphisme se met en place ne soit pas encore bien définie. Par ailleurs, il est largement établi à présent que l'action des stéroïdes sexuels dépasse la simple régulation de la reproduction. Les oestrogènes et les androgènes influencent un large éventail de comportements sociaux, émotionnels et cognitifs (Mhaouty-Kodja, 2018 ; Naulé et al., 2021). L'action de la testostérone ou de l'oestradiol du développement jusqu'à la puberté passe également par des régulations de la prolifération et de la migration cellulaires, de la neurogenèse, de la différenciation cellulaire et de la plasticité synaptique. Les androgènes et les oestrogènes régulent bien l'expression de BDNF dans plusieurs structures cérébrales (Chan & Ye, 2017), avec une implication dans des processus cognitifs, neuroprotecteurs ou encore anti-dépresseurs.

De nombreuses molécules chimiques sont détectées dans les compartiments fœtaux et maternels, le sang du cordon ou encore dans le liquide amniotique. L'hypothèse de

perturbations endocrinienne et particulièrement thyroïdienne et/ou stéroïdiennes, due à la présence d'une ou plusieurs de ces molécules durant le développement, est non seulement fondée mais fondamentale.

Les perturbations au cours du développement : des exemples de xénobiotiques

Il existe des fenêtres de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens. En perturbant le développement in utero, où les hormones jouent des rôles cruciaux sur la migration, la prolifération et la différenciation cellulaires, les xénobiotiques peuvent engendrer des effets immédiats ou « retard » et donc visibles bien plus tard lors du développement voire à l'âge adulte. La période des 1000 premiers jours de vie, de la conception jusqu'à deux ans est une période cruciale qui va influencer la santé future de l'individu (Brumana et al., 2017). La théorie de l'origine développementale de la santé et des maladies (Developmental origin of Health and diseases ou DoHad) énoncée par Barker (1998) trouve un écho particulier dans ce contexte.

En considérant les axes dans leur globalité de nombreux niveaux d'action des molécules chimiques doivent être pris en considération (**Figure 1**).

Les phénols

Une des molécules les plus étudiées pour ses effets de perturbation des systèmes hormonaux, est le bisphénol A (BPA). Utilisé dans la fabrication du plastique de type polycarbonate, il a été interdit en 2015 dans tous les contenants de denrées alimentaires en France et a été classé en 2017 comme substance hautement préoccupante par l'agence Européenne des produits chimiques (ECHA ; 2017) sur la base d'effets néfastes avérés notamment sur le cycle oestrien et l'apprentissage et la mémoire. Les altérations du cycle oestrien ou encore des processus d'apprentissage et de mémoire impliquaient une perturbation de la voie de signalisation oestrogénique (Viguié et al. 2018 ; Mhaouty-Kodja et al. 2018). Dans le premier cas, il s'agissait d'effets visant aussi bien le niveau ovarien (stéroïdogenèse et production d'oestrogènes), que le niveau hypothalamique comprenant le système GnRH/kisspeptine (Viguié et al. 2018). Dans le deuxième cas, l'exposition au BPA affectait la mémoire spatiale et non spatiale via des modifications de la neuroplasticité dépendante des oestrogènes (Mhaouty-Kodja et al., 2018).

Sur le plan cellulaire, les modifications induites par ce mode de perturbation endocrinienne affectent différents processus clés au cours du développement Pour exemple, l'exposition au BPA retarde la maturation des neurones corticaux via des modifications de l'expression du gène codant le co-transporteur potassium-chlore KCC2 (Yeo et al., 2013).

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir sur le système nerveux central de deux manières, en altérant les niveaux hormonaux et/ou en modifiant l'expression des voies de signalisation hormonales au niveau central. En ce qui concerne ces effets directs au niveau cérébral, plusieurs études ont décrit des changements dans l'expression des récepteurs des oestrogènes et des androgènes. Pour exemple, une étude chez la souris a montré que l'exposition développementale au BPA entraînait des changements dans les niveaux d'expression du récepteur des œstrogènes α, dépendants du sexe et de la région cérébrale considérée (cortex, hippocampe ou hypothalamus), via probablement une méthylation de la région promotrice de ce gène. Dans cette étude, il a été également montré que le BPA modifiait les niveaux des ARNm des méthyltransférases DNMT1 et DNMT3A (Kundakovic et al 2013 ; Jorgesen et al

2016) sachant que l'expression du gène *dnmt3a* est régulée également par les HT chez les amphibiens (Kyono et al., 2016).

Mustieles et al. (2020) ont intégré les interactions entre les différentes voies hormonales au niveau moléculaire selon la méthode des réseaux d'AOPs (Adverse Outcome Pathways voir AOPwiki.org). Trois AOPs liant des évènements moléculaires distincts et une perte de fonction cognitive ont été sélectionnés. Il apparaît que la baisse de la production de BDNF par l'hippocampe est un évènement convergent des trois AOPs. Le facteur BDNF joue un rôle clé dans l'arborisation dendritique et la plasticité synaptique (Kowiański et al., 2018). L'altération de l'expression BDNF a été associée à des déficits d'attention, à un déclin des compétences cognitives et à des défauts de comportement chez les enfants (Cubero-Millán, 2017). Les bisphénols pourraient donc entraîner une altération de la fonction du BDNF via au moins deux modes d'action : la perturbation des voies thyroïdiennes et œstrogéniques. L'exposition prénatale au BPA ayant été également associée à des problèmes de comportement chez les enfants (Rodríguez-Carrillo et al., 2019). Par conséquent, le rôle des neurotrophines en tant que médiateurs potentiels des actions liées aux bisphénols sur les problèmes comportementaux et émotionnels devrait être également pris en compte dans les futures études épidémiologiques et des dosages de BDNF circulant envisagés (Mustieles et al., 2020).

Les polychlorobiphényles (PCB)

Ces dérivés chlorés du biphényle ont été produits et utilisés jusqu'à la fin des années 80 pour leur caractère d'isolants électriques. Ils sont peu biodégradables et donc extrêmement persistants dans l'environnement et chez les êtres vivants, contrairement aux phénols. Ce groupe de polluants comporte 209 congénères, et des récepteurs hormonaux comme les récepteurs des oestrogènes, des androgènes, des HTs ou encore l'AhR peuvent être la cible des PCB (McKinney et Waller, 1994).

En 1991, Theo Colborn avait rapporté des effets néfastes sur la faune, conséquents à la pollution aux PCB des Grands Lacs. Chez l'humain, une corrélation inverse a été faite entre les taux de PCB circulants et les niveaux de le T4 libre maternels lors de cet épisode de pollution. Le suivi des enfants à l'âge de 8 ans a pu montrer une perte de 4 à 5 points de QI chez ceux dont les mères avaient les taux circulants de PCB les plus élevés pendant la grossesse (Jacobson & Jacobson, 1996). En accord avec ces observations, une étude récente Belge (Vermer et al., 2021) a montré que les concentrations les plus élevées de polluants organochlorés dont les PCBs, mesurées à la naissance dans le sang de cordon, étaient associées à des retards de la marche à quatre pattes ou des premiers pas. À 36 mois, un défaut de compréhension du langage était corrélé aux PCBs et à l'hexachlorobenzène. Des comportements de jeu diminués ont été associés avec des concentrations plus élevées en PCBs et chez les garçons, des scores de QI non verbal plus faibles ont été liés au PCB118.

De nombreux changements sexuellement dimorphique suite à l'exposition gestationnelle aux PCB ont été rapportés. Des souris femelles exposées aux PCB pendant la gestation présentent un poids de naissance plus élevé, une activité accrue et des concentrations plus élevées de corticostérone tandis que les mâles affichent une distance anogénitale réduite (féminisation) (Dikerson et al., 2011). Il a été démontré que certains métabolites de PCB interagissent avec les récepteurs des œstrogènes humains en agissant comme agonistes ou antagonistes). Enfin il a été montré que certains PCB empêchent le développement neuroendocrine dans l'hypothalamus des rats en inhibant l'absorption de GABA par les neurones (Dickerson et al., 2011).

L'évaluation de ces substances a permis de retenir parmi les effets critiques notamment des effets développementaux comportementaux et neurologiques, ainsi que des effets reprotoxiques (OMS, 2003; Anses, 2007).

Conclusion

Si l'utilisation de certaines substances comme le BPA ou les PCBs, dont les effets établis de perturbation endocrinienne et de neurotoxicité, a été limitée voire interdite en France, plusieurs centaines de molécules susceptibles d'agir comme des perturbateurs endocriniens échappent encore à l'évaluation de risque sanitaire. Il s'agit par exemple des substituts du BPA comme le BPS ou le BPF, qui seraient d'après les études récentes aussi problématiques que le BPA (Catenza et al., 2021). Pour certaines substances, seuls les effets d'exposition à fortes doses ont été analysés selon les bases de la toxicologie traditionnelle. Pour d'autres encore émergentes, un long travail de recherche reste encore à effectuer. C'est le cas des molécules pharmaceutiques (anti-inflammatoires, antibiotiques, antalgiques…) qui sont de plus en plus détectées dans l'environnement. De plus, les évaluations sont faites séparément sur ces substances, alors que l'individu est exposé dans son environnement à un mélange de substances. Comprendre les effets et les mécanismes d'action de ces molécules pour interférer avec les systèmes neuroendocriniens sont autant de défis à relever par les chercheurs dans ce domaine, en attendant des tests plus appropriés limitant la mise sur le marché de ces substances dont la dose ne fait pas nécessairement le poison.

Références

Anses 2007

Barker DJP. Programming the baby. Mothers, babies and healt in later life. Edinburg: Churchill Livingstone, 1998 : 13–42.

Baroncelli L, Cenni MC, Melani R, Deidda G, Landi S, Narducci R, Cancedda L, Maffei L, Berardi N. Early IGF-1 primes visual cortex maturation and accelerates developmental switch between NKCC1 and KCC2 chloride transporters in enriched animals. Neuropharmacology. 2017 Feb;113(Pt A):167-177. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.034. Epub 2016 May 11. PMID: 26924708.Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, Cherubini E. The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. Neuroscientist. 2012 Oct;18(5):467-86. doi: 10.1177/1073858412438697. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547529.Brumana L, Arroyo A, Schwalbe NR, Lehtimaki S, Hipgrave DB. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of non-communicable diseases. BMJ Glob Health. 2017 Aug 19;2(3):e000295. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000295. PMID: 29082005; PMCID: PMC5656183Catenza CJ, Farooq A, Shubear NS, Donkor KK. A targeted review on fate, occurrence, risk and health implications of bisphenol analogues. Chemosphere. 2021 Apr;268:129273.

Chan CB, Ye K. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling and functions. J Neurosci Res. 2017 Jan 2;95(1-2):328-335.

Cubero-Millán I, Ruiz-Ramos MJ, Molina-Carballo A, Martínez-Serrano S, Fernández-López L, Machado-Casas I, Tortosa-Pinto P, Ruiz-López A, Luna-Del-Castillo JD, Uberos J, Muñoz-Hoyos A. BDNF concentrations and daily fluctuations differ among ADHD children and respond differently to methylphenidate with no relationship with depressive symptomatology. Psychopharmacology (Berl). 2017 Jan;234(2):267-279. doi: 10.1007/s00213-016-4460-1. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27807606.

Dickerson SM, Cunningham SL, Patisaul HB, Woller MJ, Gore AC. Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. Endocrinology. 2011 Feb;152(2):581-94. doi: 10.1210/en.2010-1103. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21190954; PMCID: PMC3037168.ECHA, 2017. Agreement of the member state committee on the identification of 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A) as a substance of very high concern.

Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic--pituitary--thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. Recent Prog Horm Res. 1976;33:59-116. doi: 10.1016/b978-0-12-571133-3.50010-6. PMID: 829552.Hrabovszky, E., Ciofi, P., Vida, B., Horvath, M.C., Keller, E., Caraty, A., Bloom, S.R., Ghatei, M.A., Dhillo, W.S., Liposits, Z., Kallo, I., 2010. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin- releasing hormone and neurokinin B neurons. Eur. J. Neurosci. 31 (11), 1984e1998.

Jacobson JL, Jacobson SW. Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies. Toxicol Ind Health. 1996 May-Aug;12(3-4):435-45. Vermer et al., 2021

Jorgensen EM, Alderman MH & Taylor HS. Preferential epigenetic programming of estrogen response after in utero xenoestrogen bisphenol-A) exposure. FASEB Journal 2016 30 3194–3201. (https://doi.org/10.1096/fj.201500089RKauffman AS. Sexual differentiation and the Kiss1 system: hormonal and developmental considerations. Peptides. 2009 Jan;30(1):83-93.

Kauffman AS. Sexual differentiation and the Kiss1 system: hormonal and developmental considerations. Peptides. 2009 Jan;30(1):83-93. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.014. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18644414; PMCID: PMC2631352.

Kobayashi K, Tsuji R, Yoshioka T, Mino T, Seki T. Perinatal exposure to PTU delays switching from NR2B to NR2A subunits of the NMDA receptor in the rat cerebellum. Neurotoxicology. 2006 Mar;27(2):284-90. doi: 10.1016/j.neuro.2005.11.008. Epub 2006 Jan 4. PMID: 16386794.

Korevaar, Tim I. M., Ryan Muetzel, Marco Medici, Layal Chaker, Vincent W. V. Jaddoe, Yolanda B. de Rijke, Eric A. P. Steegers, Theo J. Visser, Tonya White, Henning Tiemeier, and Robin P. Peeters. 2016. "Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study." The Lancet Diabetes & Endocrinology 4 (1):35-43.

Korevaar TIM, Tiemeier H, Peeters RP. Clinical associations of maternal thyroid function with foetal brain development: Epidemiological interpretation and overview of available evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Aug;89(2):129-138. doi: 10.1111/cen.13724. Epub 2018 May 16. PMID: 29693263.

Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. Cell Mol Neurobiol. 2018 Apr;38(3):579-593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623429; PMCID: PMC5835061.

Kundakovic, M., Gudsnuk, K., Franks, B., Madrid, J., Miller, R.L., Perera, F.P., Champagne, F.A., 2013. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110 (24), 9956–9961.

Kyono Y, Sachs LM, Bilesimo P, Wen L & Denver RJ. Developmental and thyroid hormone regulation of the DNA methyltransferase 3a gene in xenopus tadpoles. Endocrinology 2016 157 4961–4972.(https://doi.org/10.1210/en.2016-1465)

Leonzino M, Busnelli M, Antonucci F, Verderio C, Mazzanti M, Chini B. The Timing of the Excitatory-to-Inhibitory GABA Switch Is Regulated by the Oxytocin Receptor via KCC2. *Cell Rep*. 2016;15(1):96-103. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.013

McKinney JD, Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. Environ Health Perspect. 1994 Mar;102(3):290-7. doi: 10.1289/ehp.94102290. PMID: 8033869; PMCID: PMC1567120.

Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2012 Jan 18;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155. PMID: 22251963.

Mhaouty-Kodja S, Belzunces L, Canivenc M-C, Schroeder H, Chevrier C, Pasquier E. Impairment of learning and memory performances induced by BPA: Evidences from the literature of a MoA mediated through an ED. Mol Cell Endocrinol 2018; 475:54-73.

Mhaouty-Kodja S. Role of the androgen receptor in the central nervous system. Mol Cell Endocrinol. 2018 Apr 15;465:103-112.

Mustieles V, D'Cruz SC, Couderq S, Rodríguez-Carrillo A, Fini JB, Hofer T, Steffensen IL, Dirven H, Barouki R, Olea N, Fernández MF, David A. Bisphenol A and its analogues: A comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring. Environ Int. 2020 Nov;144:105811. doi: 10.1016/j.envint.2020.105811. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866736.Naulé L, Hardin-Pouzet H, Mhaouty-Kodja S. Estrogens and social and emotional related behaviors: role of estrogen receptor b. Médecine/Sciences 2021; 37: 117-119.

OMS, 2003 https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad55.pdf?ua=1

Perrot-Sinal TS, Sinal CJ, Reader JC, Speert DB, McCarthy MM. Sex differences in the chloride cotransporters, NKCC1 and KCC2, in the developing hypothalamus. J Neuroendocrinol. 2007 Apr;19(4):302-8. doi: 10.1111/j.1365-2826.2007.01530.x. PMID: 17355320.

Remaud S, Ortiz FC, Perret-Jeanneret M, Aigrot MS, Gothié JD, Fekete C, Kvárta-Papp Z, Gereben B, Langui D, Lubetzki C, Angulo MC, Zalc B, Demeneix B. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain. Elife. 2017 Sep 6;6:e29996. doi: 10.7554/eLife.29996. PMID: 28875931; PMCID: PMC5779229.Rodríguez-Carrillo, A., Mustieles, V., Pérez-Lobato, R., Molina-Molina, J.M., Reina-Pérez,

Salazar P, Villaseca P, Cisternas P, Inestrosa NC. Neurodevelopmental impact of the offspring by thyroid hormone system-disrupting environmental chemicals during pregnancy. Environ Res. 2021 Jun 1;200:111345. doi: 10.1016/j.envres.2021.111345. Epub ahead of print. PMID: 34087190.

Vela-Soria, F., Rubio, S., Olea, N., Fernández, M.F., 2019. Bisphenol A and cognitive function in school-age boys: Is BPA predominantly related to behavior? Neurotoxicology 74, 162–171. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.06.006

Viguié C, Mhaouty-Kodja S, Habert R, Chevrier C, Michel C, Pasquier E. Evidence-based adverse outcome pathway approach for the identification of BPA as en endocrine disruptor in relation to its effect on the estrous cycle. Mol Cell Endocrinol 2018; 475:10-28.

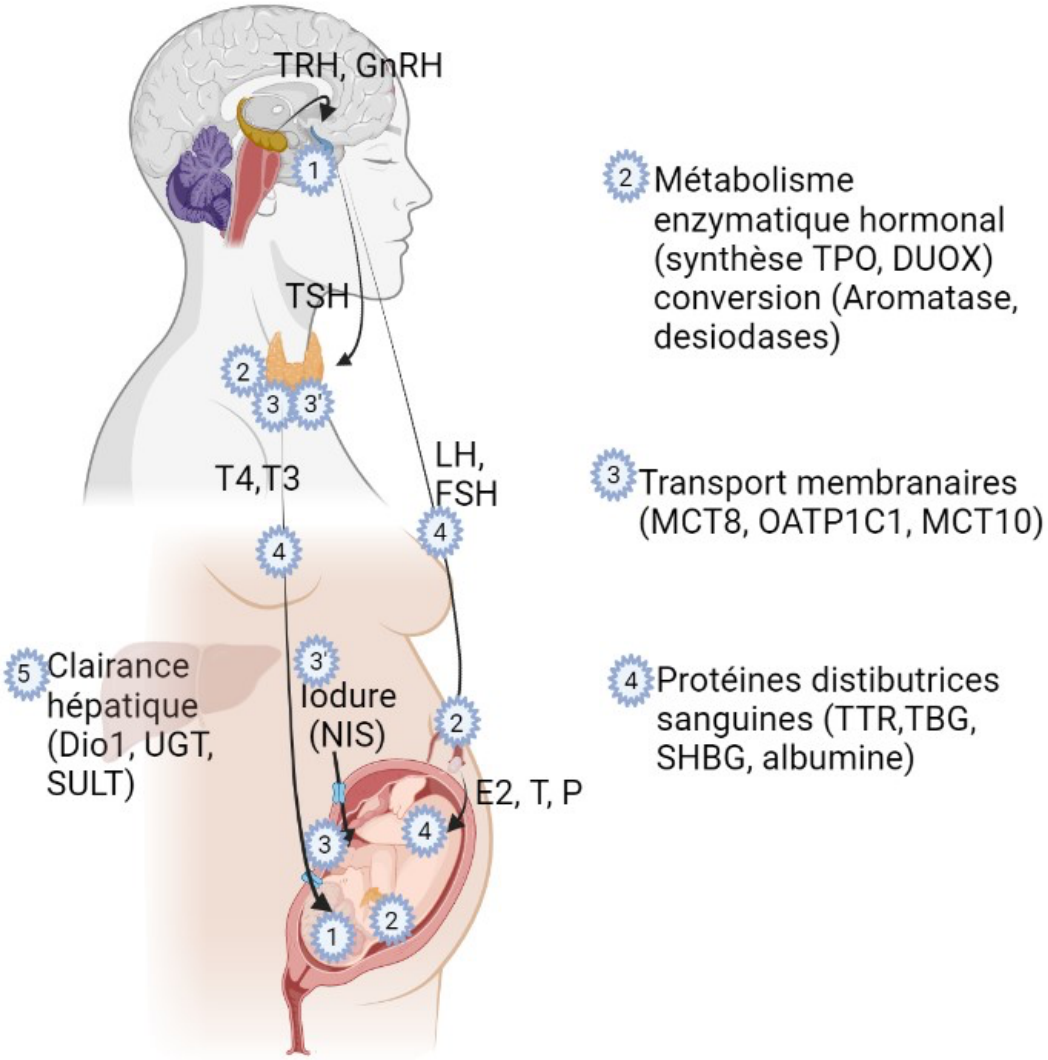
Vermeir G, Covaci A, Van Larebeke N, Schoeters G, Nelen V, Koppen G, Viaene M. Neurobehavioural and cognitive effects of prenatal exposure to organochlorine compounds in three year old children.

BMC Pediatr. 2021 Feb 26;21(1):99. doi: 10.1186/s12887-021-02533-2. PMID: 33637059; PMCID: PMC7908674.

Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 12;110(11):4315-20.

Légende de Figure : Zones d'interactions possibles entre perturbateurs thyroïdiens et stéroïdiens durant le développement embryo-fœtal.
Chez la mère et le fœtus les zones de perturbations sont identiques. Le placenta exprime des transporteurs des hormones et de l'iode qui permettent des apports optimaux au fœtus. Néanmoins, en cours de développement cérébral chez le fœtus, de faibles variations chez la mère peuvent impacter de manière plus importante le fœtus.
1) Au niveau central : Les contaminants pouvant passer la barrière hémato encéphalique peuvent perturber le fonctionnement des hormones hypothalamiques comme la TRH ou la GnRH. Les contaminants peuvent aussi perturber la liaison des hormones thyroïdiennes ou sexuelles à leurs récepteurs nucléaires (THR, AR, ER, PR, respectivement) qui sont exprimés dans plusieurs régions cérébrales. Les niveaux d'expression des récepteurs peuvent être également ciblés indirectement par une variation des niveaux hormonaux. Exemples : flutamide, di(2-éthyl-exhyl) phtalate (DEHP, anti androgène)
2) Métabolisme enzymatique : l'activité des désiodases, enzymes permettant l'activation ou l'inactivation des hormones thyroïdiennes ou l'activité d'enzymes de la signalisation stéroïdienne comme la 5 alpha réductase (testostérone vers di-hydro-testostérone) ou l'aromatase (aromatisation de de testostérone en oestradiol ou androstenedione en oestrone) peuvent être perturbées. Au niveau de la thyroïde, plusieurs enzymes permettent l'organificationde T4 et de T3 : la thyroïde peroxidase (TPO) ou encore la DUOX (dual oxydase2) dont l'inhibition conduit à une baisse de la synthèse en hormones thyroïdiennes_exemple de l'exposition à l'acide iopanoique).
3) Transport transmembranaire : l'import ou l'export des hormones thyroïdiennes se fait majoritairement via des transporteurs de type monocarboxylate (MCT) ou organo anion (OAT) qui pourraient être la cible de substances chimiques (exemple de l'exposition aux isoflavones).
3') Incorporation de l'iode au niveau de la glande thyroïde (maternelle ou fœtale à partir du 3e mois de grossesse) ou même à travers le passage transplacentaire est dépendant de l'expression du symport Sodium/iodure (NIS). L'exposition aux ions perchlorates, nitrates et thiocyanates perturbe ce processus.
4) Transport sanguin des hormones : le transport des hormones thyroïdiennes ou des stéroïdes sexuels est dépendent de la liaison avec des protéines distributrices sanguines (transthyrétine TTR, Thyroxine binding globuline, albumine ou sex hormone binding globulin). Des substances comme la génistéine ou le BDE-47 affectent cette étape.
5) Clairance hormonale hépatique : L'activation des enzymes de phase 1 (CYP450) ou de phase 2 (Sulfo transferase ou UDG glucururonyl transferases) par des xénobiotiques peut entraîner une clairance accrue des hormones. Exemples de l'exposition au fipronil.

Figure effectuée sur biorender.com


TRH, GnRH
TSH
T4,T3
LH,
FSH
Iodure
(NIS)
E2, T, P
2 Métabolisme enzymatique hormonal (synthèse TPO, DUOX) conversion (Aromatase, desiodases)
3 Transport membranaires (MCT8, OATP1C1, MCT10)
4 Protéines distibutrices sanguines (TTR,TBG, SHBG, albumine)
5 Clairance hépatique (Dio1, UGT, SULT)