

Pesticides, perturbateurs endocriniens de la glande thyroïde ?

Frederic Flamant

► **To cite this version:**

Frederic Flamant. Pesticides, perturbateurs endocriniens de la glande thyroïde?: Perturbation thyroïdienne et neurodéveloppementale par les pesticides. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2019, Les perturbateurs endocriniens, pp.23-25. anses-02445614

HAL Id: anses-02445614

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-02445614>

Submitted on 20 Jan 2020

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.

Pesticides, perturbateurs endocriniens de la glande thyroïde ?

Perturbation thyroïdienne et neurodéveloppementale par les pesticides

Frédéric FLAMANT, Institut de Génomique fonctionnelle de Lyon, UMR 5242, École Normale Supérieure de Lyon

David Du Pasquier, Watchfrog, Evry

Étude en cours depuis 2016 (durée : 36 mois) –
Financement Écophyto : 199.472 € – Contact :
Frederic.flamant@ens-lyon.fr

Mots-clés : pesticide, insecticide, organophosphate, piperonyl butoxide, substance active, dose faible, perturbateur endocrinien, métabolite, exposition, enfant, perturbation, hormone thyroïdienne, hypothyroïdie, glande endocrine, thyroïde, thyroxine, chromatine, ligand, antagoniste, récepteur nucléaire, gène, luciférase, cerveau, système nerveux central, neurone, fonction cognitive, protéine ribosomale, transcriptome, toxicologie, *in vitro*, *in vivo*, modèle biologique, animal transgénique, neurotrophine

Parmi les perturbateurs endocriniens, les perturbateurs thyroïdiens posent des problèmes particuliers. S'ils agissent pendant une fenêtre de temps particulière, la vie fœtale ou la petite enfance, ils peuvent potentiellement compromettre, de manière irréversible, le développement cérébral. Parce qu'ils présentent des similitudes de structure avec l'hormone thyroïdienne (T3)⁵⁹, certains composés chimiques sont soupçonnés d'être des perturbateurs thyroïdiens actifs à faible dose.

L'hormone thyroïdienne T3

Parmi les hormones essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, l'hormone T3 exerce un contrôle important sur de nombreux processus physiologiques comme la croissance et le développement corporel, le métabolisme, le rythme cardiaque, etc. Elle agit directement sur l'expression des gènes dans de nombreuses

cellules, en modifiant la conformation des récepteurs nucléaires : TR α 1 et TR β 1/2. Ses effets sur les tissus cibles sont très puissants⁶⁰.

Il existe, dans le génome, des milliers de sites de fixation des récepteurs nucléaires et des centaines de gènes cibles. Un déficit précoce de T3, appelé hypothyroïdie congénitale, ou une mutation du récepteur nucléaire TR α 1, peut entraîner, un retard mental sévère et irréversible.



Illustration 13 : L'exposition des enfants aux pesticides (Crédits : iStock by Getty Images)

L'exposition des enfants

L'exposition des enfants en bas âge à des perturbateurs thyroïdiens est ainsi fortement suspectée d'affecter leurs fonctions cognitives. Une exposition modérée (dose faible) pourrait, de même qu'une hypothyroïdie légère⁶¹, entraîner des troubles cognitifs chroniques : déficit de QI, manque d'attention ou de concentration, tendance à la dépression et à l'anxiété.

⁵⁹ Aussi appelée « triiodothyronine ».

⁶⁰ Entre trois et cinq fois plus puissants que ceux de la « thyroxine » ou T4 produite en même temps par la thyroïde.

⁶¹ L'hypothyroïdie est progressive : liée au ralentissement du métabolisme (ex. manque d'énergie, fatigue).

Or, des données épidémiologiques récentes montrent un défaut de QI chez les enfants exposés aux pesticides. Ces données sont en accord avec des études précédentes qui indiquaient qu'une exposition particulière des enfants aux organophosphates altère leurs fonctions cognitives et peut causer un déficit d'attention. Si ces dommages relèvent d'une perturbation de la signalisation thyroïdienne, alors on doit s'interroger sur les tests de toxicité réglementaires, qui ont conduit à l'autorisation des organophosphates ; ils n'évalueraient pas convenablement la capacité des composés chimiques d'agir en tant que perturbateurs thyroïdiens.

En juillet 2014, un rapport d'expertise commandé par l'OCDE a fait le bilan de 18 tests proposés pour évaluer la capacité de substances chimiques à agir comme des perturbateurs thyroïdiens⁶². Cette multitude de tests s'explique par le fait qu'aucun ne donne entière satisfaction, qu'il soit basé sur l'utilisation de modèles animaux, de modèles cellulaires ou d'analyses moléculaires *in vitro*.

Par ailleurs, les tests *in vivo* sont coûteux et longs. Ils sont souvent pointés du doigt pour des raisons éthiques parce qu'ils conduisent à intoxiquer et sacrifier un grand nombre de rongeurs. Comme ils ne sont, en général, réalisés que sur un petit nombre d'animaux, ils manquent essentiellement de puissance statistique.

Le projet de recherche : Thyrogenox

Dans son rapport de 2016 sur les résidus de pesticides dans l'alimentation, l'EFSA indique que les résidus de pesticides détectés dans l'alimentation européenne se situent dans les limites autorisées par la législation de l'UE :

- 96,2% des échantillons des pays déclarant⁶³ ;
- 98,1% des échantillons d'aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge.

Si les risques alimentaires liés à ces niveaux de résidus de pesticides semblent faibles, des incertitudes persistent. Le programme Thyrogenox vise à déterminer si ces niveaux peuvent ou non constituer un réel péril pour la population, notamment pour les jeunes enfants.

Méthodologie

Ce programme est l'occasion de tester et de développer de nouveaux outils d'analyse. Il aborde trois questions :

1. Existe-t-il des pesticides, présents dans l'environnement, qui agissent comme des perturbateurs thyroïdiens à des doses concentrations auxquelles la population est effectivement exposée ?
2. Les mélanges ont-ils un effet synergique ?
3. Les doses d'exposition estimées chez l'Homme, sont-elles en mesure de mettre en péril le neurodéveloppement des fœtus et les capacités cognitives des enfants ?

Parmi les substances actives étudiées figurent l'azoxystrobine⁶⁴, le diénochloré⁶⁵, le pipéronyl-butoxide⁶⁶ et le quinoxyfène⁶⁷.

Dans le cadre d'une étude de faisabilité⁶⁸, nous avons démontré qu'une analyse globale du transcriptome⁶⁹ de cellules neurales murines procurait des avantages décisifs sur les autres approches *in vitro* : vision globale de la réponse cellulaire, définition précise de la voie

⁶² No 207, juillet 2014 :

<http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumntpdf/?cote=env/jm/mono%282014%2923&doclanguage=en>

⁶³ 84.657 échantillons ont été testés pour 791 pesticides :

<https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/180725>

⁶⁴ Fongicide.

⁶⁵ Acaricide.

⁶⁶ Synergiste utilisé dans la formulation de pesticides.

⁶⁷ Fongicide.

⁶⁸ Toxicogenomic2, étude financée par le PNR EST

⁶⁹ Séquençage de l'ARN ou séquençage aléatoire du transcriptome entier (RNAseq).

de signalisation affectée et puissance statistique inégalable.

Cette approche sera complétée par des tests *in vivo* utilisant notamment des têtards transgéniques. La fluorescence des têtards est une mesure qui s'avère précise, spécifique et reproductible du niveau de signalisation thyroïdienne. Ce test, qui représente une amélioration notable en termes de rapidité, de précision et de puissance statistique, est en cours de validation par l'OCDE ; il a été validé l'AFNOR sous la forme d'une norme expérimentale.

Résultats préliminaires

Plus de 40 pesticides ont déjà été testés *in vitro*. Pour l'instant, aucune des substances testées n'a d'activité reproductible à faible concentration sur tous les tests. Toutefois, des effets significatifs ont été observés dans une partie des tests, qui justifient la poursuite du projet *in vivo*.