

**UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

---

ANNÉE : 2017

THESE 2017/TOU3/2099

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le :

12 Décembre 2017

Par

**Camille DOLBOIS**

Née le 30 Juin 1993 à Toulouse (31)

**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET**  
**CANCER DE LA THYROÏDE**

Directeur de thèse : Dr Pascale GROSCLAUDE

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Gilles FAVRE

1<sup>er</sup> assesseur : Madame le Docteur Pascale GROSCLAUDE

2<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Jean CROS

3<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur le Docteur Slimane ZERDOUD



**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 17 février 2017**

**Professeurs Emérites**

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| M. BENOIST H.    | Immunologie          |
| M. BERNADOU J.   | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie          |
| M. CHAVANT L.    | Mycologie            |
| Mme FOURASTÉ I.  | Pharmacognosie       |
| M. MOULIS C.     | Pharmacognosie       |
| M. ROUGE P.      | Biologie Cellulaire  |
| M. SIÉ P.        | Hématologie          |

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| M. CHATELUT E.         | Pharmacologie             |
| M. FAVRE G.            | Biochimie                 |
| M. HOUIN G.            | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.           | Physiologie               |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C.          | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.         | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.        | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.         | Parasitologie             |

**Universitaires**

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme AYYOUB M.             | Immunologie              |
| Mme BARRE A.              | Biologie                 |
| Mme BAZIARD G.            | Chimie pharmaceutique    |
| Mme BENDERBOUS S.         | Mathématiques – Biostat. |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique     |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie              |
| Mme DOISNEAU-SIXOU S.     | Biochimie                |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie           |
| M. GAIRIN J-E.            | Pharmacologie            |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie Galénique      |
| Mme MULLER-STAUMONT C.    | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F.             | Chimie analytique        |
| M. SALLES B.              | Toxicologie              |
| M. SÉGUI B.               | Biologie Cellulaire      |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.           | Droit Pharmaceutique     |
| M. VERHAEGHE P.           | Chimie Thérapeutique     |

## Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires |                      | Universitaires              |                           |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. CESTAC P.             | Pharmacie Clinique   | Mme ARÉLLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme DE MAS MANSAT V. (*) | Hématologie          | Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| Mme GANDIA-MAILLY P. (*) | Pharmacologie        | M. BERGÉ M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.   | Droit Pharmaceutique | Mme BON C.                  | Biophysique               |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   | M. BOUJILA J. (*)           | Chimie analytique         |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C.   | Pharmacie Clinique   | Mme BOUTET E. (*)           | Toxicologie - Sémiologie  |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S.    | Biochimie            | M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        | Mme CABOU C.                | Physiologie               |
|                          |                      | Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CHAPUY-REGAUD S.        | Bactériologie - Virologie |
|                          |                      | Mme COLACIOS-VIATGE C.      | Immunologie               |
|                          |                      | Mme COSTE A. (*)            | Parasitologie             |
|                          |                      | M. DELCOURT N.              | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme DERAÈVE C.              | Chimie Thérapeutique      |
|                          |                      | Mme ÉCHINARD-DOUIN V.       | Physiologie               |
|                          |                      | Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme JOUANJUS E.             | Pharmacologie             |
|                          |                      | Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
|                          |                      | Mme LE LAMER A-C.           | Pharmacognosie            |
|                          |                      | M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme MIREY G. (*)            | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme MONFERRAN S.            | Biochimie                 |
|                          |                      | M. Olichon A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | PEM. PERE D.                | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme PORTHE G.               | Immunologie               |
|                          |                      | Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique         |
|                          |                      | M. Sainte-Marie Y.          | Physiologie               |
|                          |                      | M. Stigliani J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
|                          |                      | Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
|                          |                      | Mme TOURRETTE A.            | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme VANSTEELANDT M.         | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme WHITE-KONING M. (*)     | Mathématiques             |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires |                      |
|-------------------------------------|----------------------|
| Mme COOL C.                         | Physiologie          |
| Mme FONTAN C.                       | Biophysique          |
| Mme KELLER L.                       | Biochimie            |
| Mme PALUDETTO M.N.                  | Chimie thérapeutique |
| M. PÉRES M.                         | Immunologie          |
| Mme ROUCH L.                        | Pharmacie Clinique   |

## **Serment de Galien**

*En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples, je jure :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*De respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

*Je tiens tout d'abord à sincèrement remercier :*

Monsieur le Professeur Gilles Favre, pour avoir accepté de suivre mon travail et de présider mon Jury de thèse. Merci pour votre écoute attentive et vos conseils m'ayant permis d'orienter et d'améliorer ma rédaction.

Madame le Docteur Pascale Grosclaude, pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et le temps que vous m'avez accordé.

Monsieur le Professeur Jean Cros, pour vos précieux conseils, vos encouragements et votre disponibilité tout au long de ce travail de rédaction. Votre bienveillance, votre implication et votre enthousiasme communicatif furent une réelle source de motivation. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Docteur Slimane Zerdoud pour apporter vos connaissances de clinicien au jugement de ce travail.

*Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à :*

Mes chers Parents, pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Merci pour la confiance que vous me portez depuis toujours. Merci de m'avoir sans cesse encouragée à donner le meilleur de moi-même et de tout faire, encore aujourd'hui, pour que toutes les chances soient de mon côté. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées, grâce à vous je sais que le travail paie toujours et que tout est possible lorsque l'on s'en donne les moyens.

Mes petits (grands) frères, Pierre et Thomas. C'est une chance et une grande fierté de vous avoir à mes côtés. Votre intelligence, votre créativité et votre sensibilité m'impressionnent chaque jour. Merci de ne jamais douter de moi et de contribuer à me faire relativiser les petits et grands maux de la vie.

Mes Grands-Parents, Pharmaciens d'hier, pour votre soutien sans faille et l'exemple que vous nous donnez. J'éprouve énormément d'admiration pour votre travail, votre réussite et votre grande générosité.

Mes Grands-Parents, également, pour votre soutien et votre générosité. Pour ces souvenirs d'enfance et ces moments ensemble.

Ma Famille, en particulier Julie, Tanguy, Adrien, Hélène, Francis et Marie. La famille est le pilier de la réussite. Merci pour votre présence en toutes circonstances.

Ceux qui nous ont quittés et que nous portons dans nos cœurs.

*Enfin je remercie du fond du cœur :*

Mes Amis, Jérémy, Damien, Laurène, Pierrick... pour ces souvenirs d'enfance et instants partagés. Merci pour votre présence dans les bons comme les mauvais moments et la confiance que vous m'avez toujours portée. Vous avez participé à la réussite de mes études. Ma chère Marie (alias Dupont), pour cette amitié fulgurante. Merci pour ces moments inoubliables, à Montréal, à Cuba et pour tous ceux à venir.

Mes Amies de fac, et même d'avant, Sophie mon unique Bibi, Elena depuis tellement d'années, Anaïs ma binôme de cœur, Alice, Marion, Laurianne et Sophie. Je pourrais vous consacrer une page entière. Merci pour ces soirées mémorables et votre soutien pendant ces longues années d'études.

Enfin mon Thomas, pour ta présence au quotidien, ta simplicité, ton honnêteté, ta loyauté, ta gentillesse, ton ouverture d'esprit et ton écoute attentive. Merci de m'encourager chaque jour à faire de mon mieux, mais aussi de me rassurer, de croire en moi et de me convaincre que tout est possible. Merci pour ces merveilleux moments et pour tout ce qui rend la vie plus douce, à tes côtés. C'est toi, ma chance, la *crème fouettée* sur mes fraises et le parmesan sur mes coquillettes.

# TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>I - Perturbateurs endocriniens : mode d'action et état des connaissances actuelles.....</b> | <b>14</b> |
| <b>I.1 – Définition .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>I.2 – Perturbateurs endocriniens reconnus .....</b>   | <b>16</b> |
| I.2.1 – Evaluation de la contamination environnementale.....                                   | 17        |
| I.2.2 – Liste des perturbateurs endocriniens et sources potentielles.....                      | 18        |
| I.2.3 – Cas des pesticides et leur usage en France.....  | 20        |
| <b>I.3 – Effets sur la santé humaine .....</b>   | <b>24</b> |
| I.3.1 – Toxicité.....  | 24        |
| I.3.2 – Effet cocktail .....   | 27        |
| I.3.3 – Risques de cancer .....  | 30        |
| <b>II - Thyroïde et oncogénèse .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>II.1 – Embryogenèse .....</b>   | <b>31</b> |
| II.1.1 – Histogenèse et acquisition de la fonction thyroïdienne .....                          | 31        |
| II.1.2 – Facteurs de transcription.....  | 32        |
| <b>II.2 – Physiologie thyroïdienne .....</b>   | <b>34</b> |
| II.2.1 – Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....   | 34        |
| II.2.3 – Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes.....                                    | 37        |
| II.2.4 – Rôle des hormones thyroïdiennes .....   | 38        |
| <b>II.3 – Cancer de la thyroïde .....</b>  | <b>40</b> |
| II.3.1 – Mécanismes généraux .....   | 40        |
| II.3.2 – Oncogénèse de la glande thyroïde .....  | 41        |
| II.3.3 – Classification des tumeurs .....  | 45        |
| II.3.4 – Prise en charge et suivi .....  | 48        |
| II.3.5 – Épidémiologie du cancer de la thyroïde .....  | 50        |

|   |           |
|---|-----------|
| II.3.6 – Stratégie diagnostique et répercussions sur l’incidence .....  | 54        |
| <b>II.4 – Facteurs de risque de cancer de la thyroïde .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>III – Perturbation de l’homéostasie thyroïdienne, mécanismes d’oncogenèse, hypothèses et discussion.....</b> | <b>57</b> |
| III.1 – Perturbation de l’homéostasie thyroïdienne.....   | 57        |
| III.2 – Rôle des perturbateurs endocriniens dans l’oncogenèse thyroïdienne et hypothèses .....                  | 62        |
| III.3 – Perspectives .....  | 64        |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>66</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>  | <b>67</b> |
| <b>ANNEXE : La déclaration de wingspread .....</b>  | <b>74</b> |

## SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Cycle de vie des produits de consommation (Les cahiers du développement durable, 2017) .....  | 17 |
| Figure 2 : Potentiels perturbateurs endocriniens présents dans des produits chimiques ou industriels (Inserm - Afsset, 2008) .....                                       | 20 |
| Figure 3 : Pesticides présentant un potentiel perturbateur endocrinien (Inserm - Afsset, 2008) .....   | 22 |
| Figure 4 : Répartition de la surface des exploitations Françaises et de pesticides en 2006 (Butault JP, 2011) .....  | 23 |
| Figure 5 : Origine prépondérante et Dépenses en produits phytosanitaires en ha/€ (Butault JP, 2011) .....  | 23 |
| Figure 6 : Courbe Dose/Réponse non linéaire (Vandenberg LN, 2012) .....  | 26 |
| Figure 7 : Stimulation du récepteur PXR par EE2 et/ou TNC (Bourguet W, 2015) ...   | 27 |
| Figure 8 : Impact des co-expositions sur les courbes dose-réponse des composés individuels (Gaudriault P, 2017) .....  | 29 |
| Figure 9 : Modèle in vitro simplifié mettant en évidence le rôle de Pax8 dans la formation de follicules thyroïdiens polarisés fonctionnels. (Santisteban P, 2017) ..... | 33 |
| Figure 10 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs. Libération à partir de la thyroglobuline. (Vlaeminck-Guillem V, 2011) .....                    | 35 |
| Figure 11 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Inserm - Afsset, 2008).....  | 36 |
| Figure 12 : Structure du récepteur nucléaire aux HT (Vlaeminck-Guillem V, 2011) .  | 37 |
| Figure 13 : Principaux signes cliniques au cours des dysthyroïdies .....   | 39 |
| Figure 14 : Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale. (Deltour S, 2005) .....                         | 42 |
| Figure 15 : Classification PTNM (Favre G, 2014) .....  | 45 |
| Figure 16 : Stades tumoraux d'après l'UICC (UICC, 2017).....   | 46 |
| Figure 17 : Carcinome papillaire (Inserm - Afsset, 2008).....  | 47 |
| Figure 18 : Carcinome folliculaire (ou vésiculaire) (Inserm - Afsset, 2008).....   | 47 |
| Figure 19 : Stratégie d'hormonothérapie par L-thyroxine (HAS et Institut National du Cancer, 2010) .....   | 49 |

|   |    |
|---|----|
| Figure 20 : Rapport standardisé d'incidence des cancers papillaires de la thyroïde selon la taille des tumeurs (15 registres Français), 2009-2012 (Colonna M, 2016) ..... | 51 |
| Figure 21 : Tendances chronologiques de l'incidence et de la mortalité entre 1980 et 2005 (taux standardisés pour 100 000 personnes) (Leone N, 2015).....                 | 52 |
| Figure 22 : Taux de décès standardisés chez les hommes (tous âges) pour les cancers de la thyroïde selon les départements en 2003 (Inserm - Afsset, 2008).....            | 53 |
| Figure 23 : Taux de décès standardisés chez les femmes (tous âges) pour les cancers de la thyroïde selon les départements en 2003 (Inserm - Afsset, 2008).....            | 53 |
| Figure 24 : Structure générale des PCB .....  | 58 |
| Figure 25 : Structure des PBDEs .....   | 59 |
| Figure 26 : Structure du TBBPA.....   | 60 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>ATP</b>             | Adénosine triphosphate  |
| <b>BPA</b>             | Bisphénol A   |
| <b>BPS</b>             | Bisphénol S   |
| <b>CA</b>              | Co-activateurs transcriptionnels  |
| <b>CpG</b>             | Cytosine–phosphate–Guanine  |
| <b>CR</b>              | Corépresseurs transcriptionnels   |
| <b>CTHBP</b>           | <i>Cytosolic Thyroid Hormone Binding Protein</i>                                      |
| <b>CYP1A1 et 2B1</b>   | Cytochromes P1A1 et 2B1   |
| <b>DDT</b>             | Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane   |
| <b>DIT</b>             | Di-Iodo-Thyrosine   |
| <b>DNMT</b>            | DNMT : méthylation de l'ADN   |
| <b>EC<sub>50</sub></b> | Concentration Efficace médiane  |
| <b>ECHA</b>            | <i>European CHemicals Agency</i> - Agence européenne des produits chimiques           |
| <b>EE2</b>             | 17- $\alpha$ -EthinylEstradiol  |
| <b>EFSA</b>            | <i>European Food Safety Authority</i> - Autorité européenne de sécurité des aliments  |
| <b>FEGA</b>            | <i>FEtal Gonad Assay</i>  |
| <b>FT</b>              | Facteur de Transcription  |
| <b>GTPase</b>          | Enzymz GuanosineTriPhosphate  |
| <b>HAT</b>             | Protéines acétylant les histones  |
| <b>HDAC</b>            | Désacétylation  |
| <b>HEX</b>             | Facteurs transcriptionnels de type HOX à homéodomaine                                 |
| <b>HT</b>              | Hormones Thyroïdiennes  |
| <b>LDL</b>             | <i>Low Density Lipoprotein</i>  |
| <b>LOAEL</b>           | <i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i><br>Dose Minimale avec Effet Nocif Observé |
| <b>MAP kinases</b>     | Mitogen-Activated Protein kinases   |
| <b>MDT</b>             | Maximum Tolerable Dose  |
| <b>MIT</b>             | Mono-Iodo-Thyrosine   |
| <b>NADPH</b>           | Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate   |
| <b>NIS</b>             | <i>Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter</i>   |
| <b>NOAEL</b>           | <i>No Observed Adverse Effect Level</i> - Dose Sans Effet Nocif Observé               |
| <b>OGM</b>             | Organismes Génétiquement Modifiés   |
| <b>OMS</b>             | Organisation Mondiale de la Santé   |
| <b>Pax8</b>            | Paired Box Gene 8   |
| <b>PBDEs</b>           | Polybromodiphényléthers   |
| <b>PCBs</b>            | PolyChloroBiphenyls   |
| <b>PCBs</b>            | Perturbateurs Endocriniens organohalogénés persistants                                |
| <b>PE</b>              | Perturbateurs Endocriniens  |
| <b>PI3K/AKT</b>        | Phosphatidyl inositol 3-kinase/protéine kinase B                                      |
| <b>POPs</b>            | Polluants Organiques Persistants  |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>PPAR</b>   | Récepteur nucléaire                        |
| <b>PRX</b>    | Pregnane-X                                 |
| <b>PTNM</b>   | Pathology Tumor Node Metastase             |
| <b>SAU</b>    | Surface Agricole Utilisée                  |
| <b>T3</b>     | Tri-iodo-thyronine                         |
| <b>T4</b>     | Thyroxine ou tétra-iodo-thyronine          |
| <b>TBBPAs</b> | Tetrabromobisphenols A                     |
| <b>Tg</b>     | Thyroglobuline                             |
| <b>THOX</b>   | <i>Thyroid Oxydas</i>                      |
| <b>TNC</b>    | Trans-NonaChlor                            |
| <b>TPO</b>    | ThyroPerOxydase                            |
| <b>TR</b>     | <i>Thyroid Receptor</i>                    |
| <b>TRE</b>    | Eléments de réponse aux HT                 |
| <b>TSH</b>    | <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>         |
| <b>TTF1</b>   | <i>Thyroid transcription factor</i>        |
| <b>UDPGT</b>  | Uridine Diphosphate Glucuronyl Transferase |
| <b>UE</b>     | Union Européenne                           |

## INTRODUCTION

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules présentes dans l'environnement, contaminant à petites doses l'organisme, tout au long de la vie. La plupart des perturbateurs endocriniens sont des polluants déjà connus, c'est leur capacité d'altération du fonctionnement des systèmes endocriniens qui apparaît comme un nouveau modèle de toxicité. Il est désormais établi que ces polluants altèrent l'homéostasie endocrinienne mais peuvent également être à l'origine de processus tumoraux. Il est donc important de se questionner sur les mécanismes mis en jeu pour mieux comprendre les dangers d'une telle exposition et ainsi pouvoir établir des définitions et une législation concernant l'utilisation des composés perturbateurs endocriniens.

L'étude du lien entre l'environnement, notamment la contamination par les polluants perturbateurs endocriniens, et les cancers représente un immense champ de recherche. Le choix de traiter le sujet du cancer de la thyroïde n'est pas un hasard. Si cette affection reste rare, son incidence a malgré tout énormément augmentée au cours des dernières années. La plupart des études portent sur la perturbation du système reproducteur en liaison avec l'altération de la signalisation oestrogénique et androgénique. Peu de données scientifiques sont disponibles sur les étiologies du cancer de la thyroïde ; les études concernant les polluants de l'environnement ne représentent là encore qu'une très faible partie de la littérature à ce sujet. Ce travail fait donc état des connaissances actuelles.

Dans la première partie nous présenterons les perturbateurs endocriniens, leurs sources potentielles et leurs mécanismes d'action sur l'organisme. Les mécanismes physiopathologiques et les données concernant l'oncogenèse thyroïdienne sont décrits dans la deuxième partie. Enfin la dernière partie s'intéresse plus spécifiquement à l'altération de la fonction thyroïdienne par les perturbateurs endocriniens et fait état des connaissances actuelles sur leur implication dans la perturbation de l'homéostasie de cette glande.

# I - PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : MODE D'ACTION ET ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

## I.1 – Définition

Les perturbateurs endocriniens (PE) en tant que substances ou mélanges de substances, agissent en interférant avec les systèmes hormonaux naturels de l'organisme. Ils peuvent mimer totalement ou partiellement une hormone naturellement présente dans le corps comme par exemple les œstrogènes, les androgènes ou les hormones thyroïdiennes. Les PE peuvent modifier le métabolisme des hormones (synthèse, transport, excrétion), mimer leur action en se substituant à elles dans les mécanismes biologiques ou encore bloquer leur action en se fixant à leurs récepteurs. Ainsi, en interférant avec les systèmes endocriniens, ces substances provoquent des effets indésirables sur la santé : les effets toxiques sont indirects. Être exposé aux PE peut avoir des effets à long terme et même sur la descendance (Monneret C, 2016) (La mission d'animation des agrobiosciences, 2016).

De nombreuses publications font état d'une relation possible entre la contamination par des PE et certains cancers, sans pour autant pouvoir en apporter la preuve. (Inserm - Afsset, 2008) L'intérêt porté à ces molécules et à leurs effets potentiels sur la santé est particulièrement d'actualité. En effet, une discussion est en cours au niveau européen pour établir une définition des PE qui aura pour conséquence l'interdiction d'usage de certaines substances. Les enjeux économiques et de santé publique, qui en découlent, sont tels qu'il est indispensable de s'accorder sur une définition précise de ces composés. Dans le cadre du règlement européen sur les pesticides, adopté en 2009 (Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2009), la Commission Européenne a approuvé des critères basés sur la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) permettant d'identifier des perturbateurs endocriniens avérés ou présumés. Ce texte a été adopté par le Conseil de l'Union Européenne<sup>1</sup> (UE) le 4 juillet 2017. Mais le 28 septembre 2017 le parlement européen s'est quant à lui opposé à ce texte ; l'objection a été adoptée à la majorité absolue en

---

<sup>1</sup> Voix des États membres de l'UE, représentés par les ministres nationaux de chaque pays en fonction des domaines politiques traités.

session plénière le 4 octobre 2017. Les deux institutions étant en désaccord, la Commission Européenne se voit dans l'obligation de revoir le texte proposé pour définir les critères d'identification des PE. Malheureusement les études de toxicologie des molécules seules sur lesquelles se base la réglementation ne prennent pas en compte les éventuels effets de mélange de ces substances.

Si les perturbateurs endocriniens et leurs effets délétères sur la santé sont au cœur de l'actualité, il n'en a pas toujours été ainsi. Au cours du siècle dernier, les progrès de la chimie ont été mis à profit par l'industrie sans prendre en compte les potentiels effets à long terme de leur usage sur les écosystèmes.

En 1874, le chimiste autrichien Othmar Zeidler synthétise pour la première fois le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT). Plus de sept décennies plus tard, Paul Hermann Müller démontre les propriétés insecticides de ce composé chimique et obtient le prix Nobel de médecine en 1948 « pour sa découverte de la haute efficacité du DDT comme poison de contact contre plusieurs arthropodes » comme les moustiques anophèles vecteurs du paludisme ou encore les poux de corps vecteurs du typhus. (Media Nobel, 2014) Devant l'efficacité spectaculaire du DDT, l'Organisation Mondiale de la Santé lance dans les années 50 une campagne mondiale d'éradication du paludisme. Pendant près de vingt ans, l'usage répandu de ce pesticide contribuera à contaminer des zones du globe historiquement « propres ». Les doutes émergent lorsque les scientifiques commencent à décrire l'impact environnemental lié à l'usage du DDT se traduisant par l'intoxication de nombreux oiseaux et poissons. La contamination de la chaîne alimentaire a provoqué des perturbations endocriniennes importantes à l'origine de malformations et d'anomalies du développement de plusieurs espèces animales. (Demeneix B, 2016) Devant le manque de connaissances des effets potentiels sur la santé à long terme et présumant du lien étroit entre les écosystèmes de la planète, le principe de précaution est appliqué et l'usage du DDT progressivement interdit dans la plupart des pays développés entre 1970 et 1980. En 1992, lors de la conférence de Rio, le DDT est classé dans la catégorie des Polluants Organiques Persistants (POPs), toxiques, persistants dans l'environnement, bioaccumulables et pouvant être transportés sur de longues distances. Les effets de perturbation endocrinienne de cette substance ne seront décrits que des années plus tard chez des femmes exposées avant l'âge de 20

ans ou *in utero* ayant respectivement 5 et 4 fois plus de risque de développer un cancer du sein à l'âge adulte. (Cohn B.A, 2007)

Dans les années 70, l'affaire du diethylstilbestrol ou Distilbène® a mis sur le devant de la scène scientifique le problème de l'exposition aux composés interférant avec les systèmes endocriniens. Entre 1940 et 1970, cet œstrogène de synthèse était indiqué chez la femme enceinte pour diminuer les risques d'accouchement prématuré. Il a été démontré que l'usage de cette molécule était à l'origine de l'apparition de formes rares de carcinomes génitaux à cellules claires chez les filles et femmes qui avaient été exposées *in utero*, ainsi qu'un risque élevé d'infertilité chez leurs futurs enfants. Le Distilbène® est rapidement retiré du marché (Monneret C, 2016) (Hoover R, 2011). Le concept de perturbateur endocrinien ne sera officiellement décrit qu'au début des années 90 dans la déclaration de Wingspred (Annexe).

L'abondance des sources à ce sujet et la médiatisation de masse rendent complexes la réalisation de l'état des lieux des connaissances scientifiques actuelles sur les perturbateurs endocriniens. La communauté s'accorde à dire que l'exploration de la toxicité de ces composés est extrêmement vaste. Beaucoup de composés sont suspectés de perturber les équilibres endocriniens mais peu de preuves sont scientifiquement établies.

Ce travail de recherche a donc nécessité de solliciter mon esprit scientifique et critique, pour démêler les informations noyées dans le flot médiatique.

## 1.2 – Perturbateurs endocriniens reconnus

Au mois de Juillet 2017, le gouvernement français a mis à disposition deux listes. L'une ne répertorie pas loin d'un millier de produits biocides susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes. La seconde inventorie environ 600 produits phytosanitaires également suspectés de contenir des PE.

## I.2.1 – Evaluation de la contamination environnementale

Les techniques de chimie analytique se sont considérablement améliorées au cours des dernières années permettant d'atteindre des seuils de détection et de quantification infinitésimaux. Les molécules naturelles et de synthèse présentes dans les compartiments environnementaux sont de mieux en mieux détectées. Ainsi la liste des contaminants dans les aliments, l'eau ou l'air s'allonge jours après jours. Dans une démarche d'évaluation du risque environnemental et sanitaire, les analyses réalisées sur ces polluants individuels ou présents en mélanges sont d'une grande importance. Cependant le manque de données sur l'exposition à ces substances rend complexe l'étude de leurs effets sur la santé dans des conditions réelles. (Inserm - Afsset, 2008)

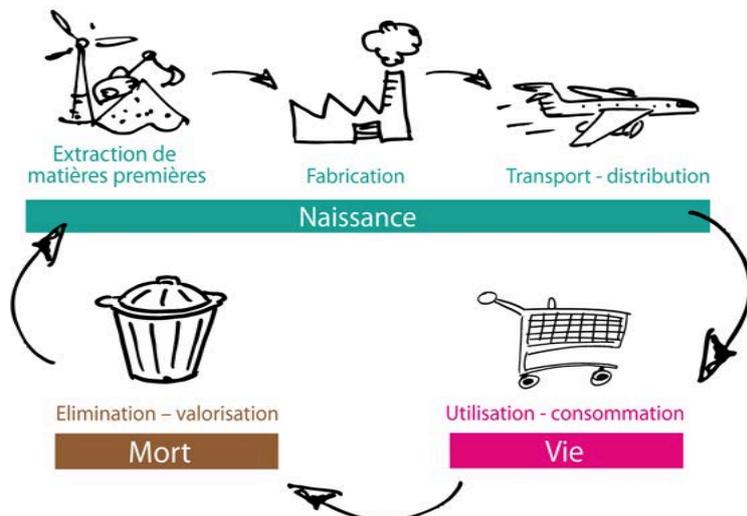


Figure 1 : Cycle de vie des produits de consommation (Les cahiers du développement durable, 2017)

Les contaminants diffusent dans les compartiments de l'environnement à toutes les étapes du schéma complexe du cycle de vie des produits de consommation, de l'extraction des matières premières à l'élimination du produit (Figure 1) (Les cahiers du développement durable, 2017). Toutes les

activités humaines génèrent des déchets : lors de l'extraction des matières premières et de leur transport, mais aussi au moment de la préparation, la transformation, la fabrication et le transport du produit. Enfin des déchets sont produits par leur usage et élimination. Pour les produits alimentaires par exemple, la contamination peut avoir lieu au moment de la fabrication mais aussi au cours de la distribution ou tout simplement par contact avec les emballages, jusqu'à leur consommation. La population générale est exposée quotidiennement à des molécules potentiellement toxiques diffusées dans l'eau (résidus du sol ou de l'air, pesticides, éléments minéraux naturels, hydrocarbures...), l'air (molécules volatiles), ou présentes dans le sol (épandages volontaires d'engrais, boues et pesticides). La contamination de l'eau, élément indissociable de la vie et de sa fragilité, est souvent évoquée en premier

lorsque l'on parle de pollution. Le faible nombre d'usines d'assainissement, incapables pour la plupart d'éliminer certaines molécules chimiques d'origine synthétique, déversent et contaminent de façon majeure les rivières ou la mer. Les effets toxiques des PE sont principalement observés sur des animaux vivants au dépend des milieux aquatiques. La chaîne alimentaire est ensuite à l'origine de la large dispersion des contaminants dans la biosphère, l'eau potable n'étant qu'une source minoritaire de contamination dans les pays développés. (Amaral Mendes JJ, 2002) (Ankley G, 1998) Les molécules responsables sont définies, non pas par leurs familles chimiques mais par leur action de perturbation des systèmes endocriniens biologiques, leur potentiel génotoxique, mutagène ou encore allergisant. Les caractéristiques de chacune de ces molécules influencent leur devenir dans les compartiments de l'environnement. Ainsi l'organisme humain est en permanence exposé à ces substances. Que ce soit par ingestion, absorption, inhalation ou contact direct. (Inserm - Afsset, 2008)

Les perturbateurs endocriniens, qui intéressent ce sujet de recherche, se retrouvent notamment dans les polluants organiques persistants (POPs), liposolubles s'accumulant ainsi dans la chaîne alimentaire et absorbés par l'organisme *via* l'alimentation et le lait maternel par exemple. (Vandelac L, 1999) Cette catégorie de polluants tels que le DDT ou les dioxines a été ou sont encore largement utilisés. Le protocole d'Aarhus (2003) et la convention de Stockholm (2004) visent à contrôler, réduire ou éliminer les rejets de POPs dans l'environnement. Leur capacité de bioaccumulation, de transfert sur de longues distances et de persistance dans l'environnement font de l'usage de ces substances, actuel ou passé, un sujet de préoccupation actuelle malgré le fait que leur utilisation tend à diminuer.

Le caractère chronique et la multiplicité des molécules auxquelles le corps est exposé rendent très complexe l'étude de leur influence réelle sur l'organisme et leur implication dans l'apparition des cancers.

### 1.2.2 – Liste des perturbateurs endocriniens et sources potentielles

La liste des perturbateurs endocriniens avérés ou présumés s'allonge tous les jours. Il est cependant aisé de constater que la plupart des composés chimiques incriminés sont des polluants déjà bien identifiés dans l'environnement, et ce depuis longtemps (Inserm - Afsset, 2008) (Campbell PM, 1998). Il ne s'agit pas de « nouvelle » pollution,

mais plutôt de l'identification de nouveaux effets néfastes sur la santé. Les PE peuvent être d'origine naturelle comme les phyto-œstrogènes naturellement présents dans certaines plantes comme le soja par exemple. Ils peuvent également, pour la plupart, être relatifs à l'activité humaine (origine anthropique) comme les retardateurs de flamme, plastifiants, produits phytosanitaires ou encore résidus de médicaments. Le tableau suivant présente les principaux perturbateurs endocriniens trouvés dans les produits chimiques ou industriels :

| <b>Molécules identifiées</b>       | <b>Usage</b>  | <b>Sources potentielles</b>  |
|------------------------------------|---|--|
| <b>Butyl-hydroxyanisole</b>        | Conservateur : additif alimentaire et cosmétique                      | Alimentation, produits cosmétiques   |
| <b>Phtalates</b>                   | Plastifiants (notamment du PVC)                                       | Emballages plastiques, cosmétiques   |
| <b>Benzophenone</b>                | Produits pharmaceutiques, crèmes solaires, parfums                    | Cosmétiques  |
| <b>Bisphenol A</b>                 | Fabrication de plastiques   | Désinfectants, plastiques, cosmétiques   |
| <b>Benzo(a)pyrene</b>              | Peu d'usages mais produit par l'activité humaine                      | Combustion incomplète, raffinage du pétrole, goudron, kérosène, fumée de cigarette, aliments (graisses, margarines...) |
| <b>Perfluorooctane sulfonates</b>  | Hydrofuges de moquettes et tissus, emballages alimentaires            | Contamination environnementale : air, eau, sol   |
| <b>Alkylphenols</b>                | Base de production de détergents, élastomères, additifs de carburants | Détergents, cosmétiques, produits de nettoyage   |
| <b>Resorcinol</b>                  | Réactif des réactions de condensation                                 | Adhésifs, colorants, cosmétiques, antiseptiques  |
| <b>Styrènes</b>                    | Fabrication de plastiques   | Plastiques, emballages   |
| <b>1,2-dibromoéthane</b>           | Réactif chimique et additif   | Inhalation de teintures ou de cires  |
| <b>Dioxines et furanes</b>         | Produits indésirables des procédés de fabrication                     | Contamination de la chaîne alimentaire   |
| <b>Octachlorostyrène</b>           | Raffinage de l'aluminium, recyclage du PVC                            | Contamination environnementale   |
| <b>PolyChloroBiphényles (PCBs)</b> | Isolant électrique, conducteur thermique                              | Transformateurs électriques  |

| Molécules identifiées                  | Usage  | Sources potentielles   |
|--|--|--|
| <b>PolyBromoDiphénylEthers (PBDEs)</b> | Retardateurs de flamme                       | Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques |
| <b>Pentachlorophenol</b>               | Agent de conservation du bois et insecticide | Bois traité, eau et aliments contaminés                      |
| <b>TetraBromoBisPhenolA (TBBPA)</b>    | Retardateur de flamme                        | Plastiques, résines  |

Figure 2 : Potentiels perturbateurs endocriniens présents dans des produits chimiques ou industriels (Inserm - Afsset, 2008)

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la perturbation des différents systèmes endocriniens de l'organisme. Synthèse des hormones, transport, métabolisme..., la liaison aux récepteurs nucléaires des hormones endogènes constitue le principal mode d'action de ces molécules, perturbant la signalisation physiologique (activation ou inhibition). La singularité des PE réside dans leur capacité de se lier, par analogie de structure, dans la poche de liaison au ligand au niveau du récepteur nucléaire et d'induire une réaction différente de celle obtenue par liaison des hormones endogènes. Les mécanismes détaillés de perturbation de la fonction thyroïdienne seront décrits dans la partie III de ce travail.

Parmi les perturbateurs endocriniens on peut également citer le Carbendazim, le chloroforme et l'Ethane-dimethane-sulfonate. Certains éléments naturels comme le cadmium, le plomb ou encore le mercure ont également une activité de perturbation endocrinienne démontrée. Quant aux pesticides, leur usage et leurs effets controversés sur la santé sont au cœur de l'actualité. L'analyse de la toxicité de ces composés isolés a tendance à sous-estimer les effets qu'ils peuvent avoir sur la santé lorsqu'ils sont présents en mélanges. (Bourguet W, 2015)

### 1.2.3 – Cas des pesticides et leur usage en France

Les pesticides occupent une place considérable dans l'actualité au sujet des perturbateurs endocriniens. Ce terme générique englobe les produits phytosanitaires et les biocides. La France est le pays le plus utilisateur de pesticides en Europe. (Gatignol C, 2010)

Le cas du glyphosate illustre parfaitement la conjoncture actuelle. En effet, cet herbicide découvert en 1950, peu cher et très efficace, est le plus utilisé au monde. Ce produit phytosanitaire initialement commercialisé par le géant des biotechnologies agricoles Monsanto® sous le nom commercial Roundup®, est également présent dans 750 produits issus de 90 fabricants différents depuis que le brevet est tombé dans le domaine public en 2000. Pas moins de 700 000 tonnes de glyphosate sont utilisées chaque année dans le monde, dont 8 000 en France. Depuis 2015, le Centre International de Recherche contre le Cancer a classé le glyphosate comme cancérigène probable. Cependant l'Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority* EFSA) et l'Agence européenne des produits chimiques (*European CHemicals Agency* ECHA) reconnaissent seulement la toxicité de ce produit sur les espèces aquatiques. La licence autorisant l'usage de ce produit arrive à échéance en décembre prochain et le renouvellement éventuel de cette autorisation doit être voté par les eurodéputés qui doivent trouver, là encore, un accord avec la Commission européenne. Alors que le Parlement Européen vote pour l'interdiction du glyphosate dans les 5 années à venir ainsi que l'interdiction totale de son usage par les particuliers à partir du 15 décembre 2017, la Commission européenne suggère plutôt de prolonger l'autorisation d'utilisation de 5 à 7 ans. Le vote des États membres qui devait avoir lieu le 25 octobre 2017 a cependant été reporté, aucune décision n'a donc encore été prise à ce sujet. Outre l'enjeu économique majeur que représente cette substance pour les industriels, il est indispensable de prendre en compte les conséquences économiques que le retrait du marché de ce produit aurait pour les agriculteurs. La France propose un délai de 3 à 4 ans avant le retrait du glyphosate pour trouver des solutions alternatives et proposer de nouveaux outils de production. L'effet de perturbation endocrinienne du glyphosate est suspecté depuis le début des années 2010 mais n'a pas encore été prouvé chez l'Homme ; seuls les effets nocifs sur la santé des rongeurs ont été démontrés. (Williams GM, 2000) (De Roos AJ, 2005) L'entreprise Monsanto® réfute totalement ces hypothèses de nocivité. Un site internet de l'entreprise spécialement dédié à cette polémique recueille des témoignages d'agriculteurs et explique la « vérité » sur le Roundup® qui selon elle n'est ni perturbateur endocrinien, ni cancérigène. (Monsanto Europe SA, 2017)

De manière générale, les pesticides regroupent les substances ayant une activité insecticide, herbicide, fongicide et raticide. Les pesticides épandus participent à améliorer le rendement des cultures mais contribuent par ailleurs à contaminer l'environnement. Les pesticides suivants présentent un potentiel perturbateur endocrinien : (Inserm - Afsset, 2008)

|            |  |
|------------|--|
| Pesticides | Acetochlor, Alachlor, Aldrin, Allethrin, Amitrol, Atrazine, Carbaryl, Chlordane, Chlofentezine, p,p'-DDE, DDT, Dieldrin, Dicofol, Endosulfan, Éthylène thiourée, Fenarimol, Fenbuconazole, Fenitrothion, Fenvalarate, Fipronil, Heptachlor, Heptachlor epoxide, Iprodione, Kepone, Ketoconazole, Lindane, Linuron, Malathion, Mancozeb, Maneb, Methomyl, Methoxychlor, Metribuzen, Mirex, Nitrofen, Nonachlor, Oxychlordane, Pentachloronitrobenzene, Permethrine, Procymidone, Prodiamine, Pyrimethanil, Sumithrin, Tarstar, Thiazopyr, Thiram, Toxaphene, Tributylétain, Trifluralin Vinclozolin, Zineb, Ziram (T) |
|------------|--|

Figure 3 : Pesticides présentant un potentiel perturbateur endocrinien (Inserm - Afsset, 2008)

Les pesticides anciens tels que le DDT, dieldrine ou chlordane par exemple représentent, même s'ils ne sont plus utilisés, une source de pollution rémanente à cause des résiduels de stockage. La contamination de l'environnement par les pesticides actuels est liée aux pratiques agricoles ainsi qu'aux nettoyages urbains et aux jardins particuliers. Les expositions professionnelle et environnementale mettent en évidence deux risques différents, le premier lié à un taux d'exposition élevé (agriculteurs), le second généralement associé à des expositions faibles et répétées dans le temps. Ce dernier concerne surtout la population générale et peut être à l'origine de manifestations à long terme notamment d'atteinte de la fonction de reproduction, de troubles neurologiques et de cancers. (Multigner L, 2005) (Institut National du Cancer, 2009)

Il est intéressant d'observer la répartition géographique de la surface agricole utilisée (SAU) en France (terres arables, prairies, cultures pérennes et jardins) ainsi que la répartition des dépenses en produits phytosanitaires correspondantes (Figure 4). Si les grandes cultures occupent la principale surface agricole en France, elles ne représentent pourtant pas la première place si l'on compare la quantité de pesticide en euro par hectare (€/ha) utilisée. Au total les grandes cultures représentent malgré tout la grande majorité (67,4%) de l'usage des pesticides en France. (Butault JP, 2011)

|                        | SAU         |      | Pesticides |      |
|------------------------|-------------|------|------------|------|
|                        | Milliers ha | %    | Euros /ha  | %    |
| Grandes cultures       | 11 609      | 45,7 | 134        | 67,4 |
| Vigne                  | 841         | 3,3  | 394        | 14,4 |
| Fruits                 | 202         | 0,8  | 590        | 5,2  |
| Horticulture et autres | 205         | 0,8  | 527        | 4,7  |
| Fourrages cultivés     | 1 533       | 6,0  | 66         | 4,4  |
| Prairies               | 9 908       | 39,0 | 9          | 3,9  |
| Jachère                | 1 122       | 4,4  |            | 0,0  |
| SAU hors parcours      | 25 420      | 100  | 90,7       | 100  |

Figure 4 : Répartition de la surface des exploitations Françaises et de pesticides en 2006 (Butault JP, 2011)

L'origine de dépenses ramenée à l'hectare la plus importante concerne les cultures fruitières avec 590€/ha et pas moins de 1267€/ha pour les pommes de table, alors que ce type de culture représente moins de 1% de la SAU, tous fruits confondus. (Butault JP, 2011)

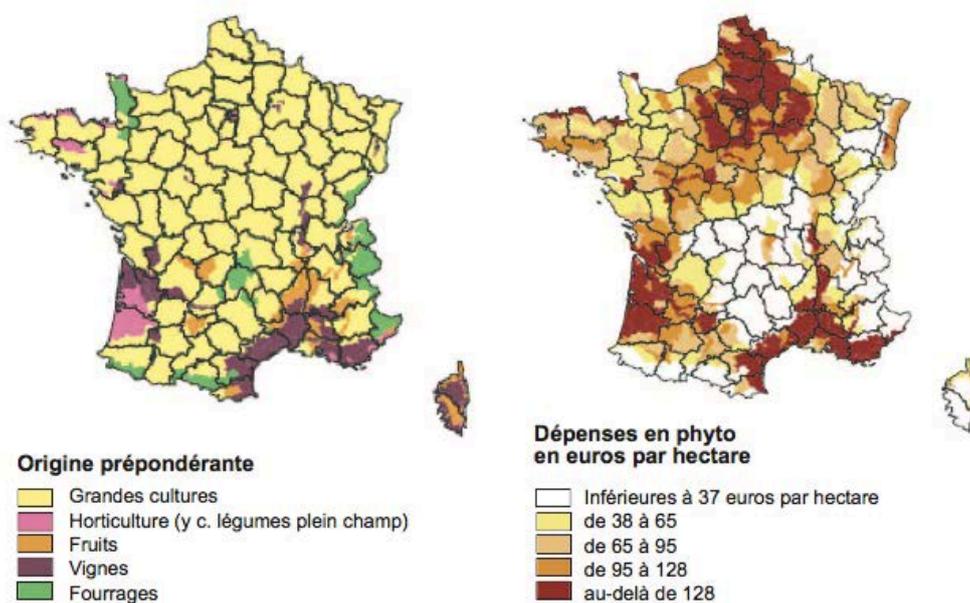


Figure 5 : Origine prépondérante et Dépenses en produits phytosanitaires en ha/€ (Butault JP, 2011)

## I.3 – Effets sur la santé humaine

### I.3.1 – Toxicité

Les perturbateurs endocriniens agissent à faible dose. De plus ces molécules peuvent avoir des effets toxiques transgénérationnels (Monneret C, 2016) (Demeneix B, 2016) (Duval G, 2010) (Inserm, 2017).

Contrairement aux substances toxiques « classiques » qui altèrent directement les fonctions de l'organisme, les PE perturbent la communication entre les cellules et les fonctions dont cette signalisation découle. Ils agissent à faibles doses, mimant les hormones ou s'opposant à leur action. De manière générale, les effets toxiques des PE sont plus subtils et pernicious que ceux observés avec des substances toxiques classiques. Depuis une vingtaine d'année, il est établi que des molécules exogènes, pour la plupart d'origine industrielle (phtalates, bisphénol, polybromodiphényl ethers retardateurs de flamme...), peuvent interagir avec des récepteurs nucléaires hormonaux qui régulent la transcription de gènes cibles. La contamination de l'organisme par des PE peut avoir lieu par voie orale (alimentation, boissons), par inhalation (parfums de synthèse, peintures) ou par contact direct avec la peau (produits cosmétiques). Les périodes de vie foetale, néonatale et de l'enfance constituent la fenêtre de vulnérabilité extrême concernant l'exposition aux PE et les effets néfastes sur la santé. En effet, la contamination du fœtus peut avoir des conséquences sur le développement futur de l'enfant mais également provoquer des maladies à l'âge adulte. Le moment de l'imprégnation pourrait être en lien avec l'apparition future de cancers, l'organisme étant particulièrement sensible à l'action des PE lors d'étapes critiques du développement (gestation, allaitement, adolescence) mais également lors de la sénescence (Conseil Supérieur de la Santé, 2013). De très faibles doses de toxiques suffisent à altérer le développement embryonnaire. D'autre part, les PE ont la capacité de passer la barrière foeto-placentaire et de perturber le développement du fœtus, particulièrement vulnérable car sensible aux conditions environnementales. (Conseil Supérieur de la Santé, 2013)

Le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens peut être résumé de la manière suivante : une molécule peut avoir des effets différents selon la dose à laquelle elle interagit avec l'organisme. Si elle est présente à faible dose, elle pourra éventuellement interagir avec des récepteurs cellulaires impliqués dans la multiplication cellulaire inhérente au processus de cancérisation par exemple. La notion d'action à faible dose est fondamentale et permet de se questionner sur l'importance de revoir les modèles d'évaluation toxicologique linéaires de dose déjà bien établis. (Demeneix B, 2016) La relation effet-dose décrit les effets d'une molécule (activation ou inhibition d'un récepteur par exemple) en fonction de la dose à laquelle les cellules ou tissus sont exposés. Les PE peuvent agir de manière moins spécifique que les hormones endogènes et à des doses inférieures à celles testées dans les expériences toxicologiques courantes. Ces essais classiques ne sont pas suffisamment fiables pour extrapoler les résultats *in vitro* à la réalité des effets *in vivo* de l'exposition à petites doses.

Une publication de 2012 (Vandenberg LN, 2012) fait état des connaissances sur les relations dose-effet non linéaires, prouvées *in vitro* sur des cultures cellulaires, mais également *in vivo* (expériences animales et études épidémiologiques chez l'Homme). La dose de référence « sûre » déterminée en toxicologie classique en appliquant des facteurs de sécurité à la NOAEL (Non Observed Adverse Effect Level – Dose sans effet nocif observé) ne garantit pas la sécurité aux faibles doses non testées mais potentiellement proches de l'exposition de la population générale (Vandenberg LN, 2012) :

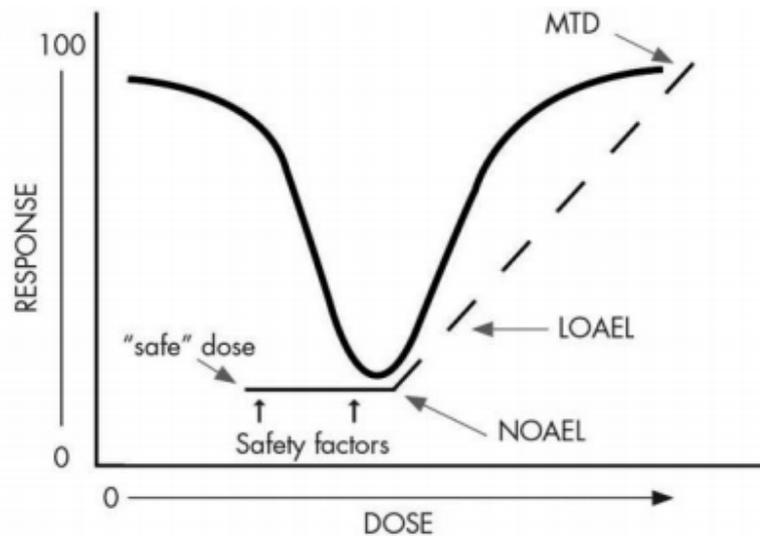


Figure 6 : Courbe Dose/Réponse non linéaire<sup>2</sup> (Vandenberg LN, 2012)

Dans les modèles toxicologiques classiques, l'application de facteurs de sécurité à la NOAEL permet de déterminer une dose non toxique « sûre ». En réalité, les PE peuvent agir à petites doses et avoir un effet même à des doses inférieures à celles déterminées par les courbes dose-réponse linéaire (pointillés). La courbe en U (trait plein) correspond à un exemple de profil d'effet (réponse) des PE en fonction de la dose.

Cependant l'EFSA, citée précédemment, s'appuie sur d'autres travaux pour défendre l'incertitude scientifique et la controverse au sujet des effets des PE sur la santé (Conseil Supérieur de la Santé, 2013). Les systèmes endocriniens contrôlent les mécanismes essentiels de la prolifération, de la différenciation cellulaire mais aussi du développement des organes. Les périodes critiques du développement constituent donc des phases de vulnérabilité face aux effets potentiellement délétères des PE sur la santé. L'exposition à l'âge adulte n'a pas forcément les mêmes conséquences, l'organisme étant capable de mettre plus aisément en place des mécanismes de compensation.

La gestion du risque d'exposition aux perturbateurs endocriniens implique des mesures globales, difficiles à mettre en place au niveau international. Des précautions particulières doivent être prises concernant la fabrication des jouets, des objets en contact avec la bouche, des vêtements et des emballages alimentaires pour limiter la diffusion de substances indésirables.

<sup>2</sup> LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level – Dose minimale avec effet nocif observé), MTD (Maximum Tolerated Dose – Dose maximale tolérée)

### 1.3.2 – Effet cocktail

« Une fois rien, ce n'est rien ; deux fois rien, ce n'est pas beaucoup, mais trois fois rien, c'est déjà quelque chose » R. Devos

La plupart des connaissances sur les perturbateurs endocriniens sont issues de travaux sur des molécules seules. La réalité est cependant plus complexe. Les Hommes sont exposés simultanément et de façon chronique à des faibles doses de perturbateurs endocriniens. Ces mélanges pourraient exacerber la toxicité des molécules ayant une très faible action par elles-mêmes. On parle « d'effet cocktail ». Seuls les tests réalisés *in vivo* peuvent apporter des réponses concernant les « effets cocktails ».

Une étude publiée en 2005 met en lumière le fait que deux molécules ayant une très faible activité par elles même ont la capacité de se fixer simultanément à un récepteur nucléaire et de l'activer de façon synergique.

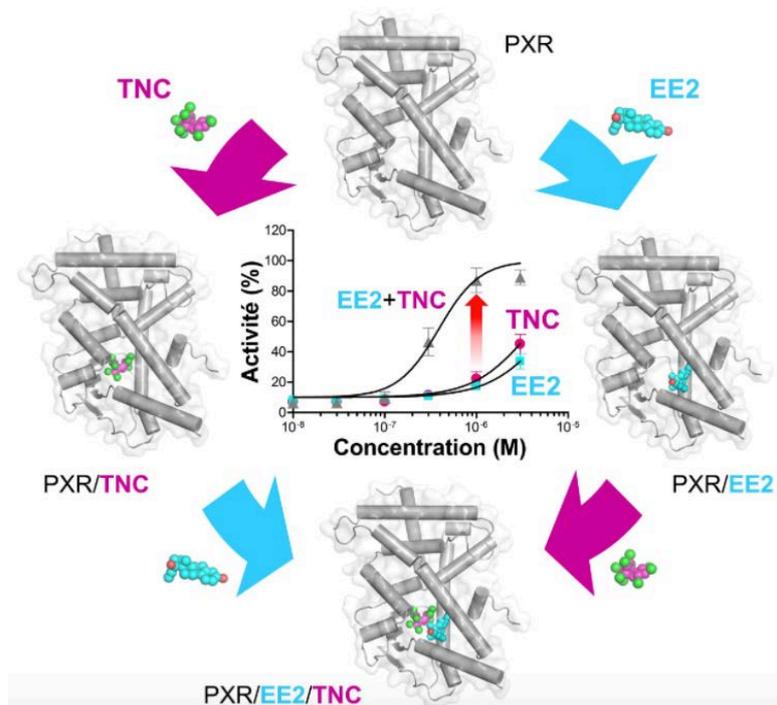


Figure 7 : Stimulation du récepteur PXR par EE2 et/ou TNC (Bourguet W, 2015)

Le TNC et l'EE2 ont la capacité d'activer individuellement le récepteur PXR. La courbe dose-réponse présentée ci-dessus montre que lorsque ces molécules sont présentes en mélange, l'activation du récepteur a lieu à une plus faible concentration. D'autre part, pour une concentration active donnée, l'activité du récepteur induite par le mélange est supérieure à celle obtenue avec les molécules seules. EE2 et TNC ont une action simultanée et provoquent une activation synergique de PXR.

Une réponse biologique est observée à des doses auxquelles chaque molécule individuelle est inactive. Le 17- $\alpha$ -éthynylestradiol (EE2) et le pesticide organochloré trans-nonachlor (TNC) ont la capacité de se lier au récepteur Pregnane-X (PXR) et de l'activer. Seuls, les ligands se lient seulement à forte concentration au récepteur des xénobiotiques PXR. En présence des deux ligands, un effet synergique est observé. Cette étude prouve le concept d'effet cocktail (Delfosse V, 2015).

Une autre étude récente (Gaudriault P, 2017) expérimente l'action anti-androgénique de onze composés chimiques, seuls ou dans quatre types de mélanges, sur une culture organotypique d'explants de testicules fœtaux (*Fetal Gonad Assay* FEGA). Ces onze molécules ont été sélectionnées sur leur capacité d'inhiber la synthèse de testostérone dans le FEGA. Des courbes dose-réponse ont été établies pour ces molécules individuelles, leur capacité d'inhibition de la synthèse de testostérone s'avérant quasi-complète. Par ailleurs, aucune toxicité tissulaire n'a été observée pour les molécules testées à doses égales, et même supérieures, à celles utilisées dans les mélanges. Cette observation montre que l'inhibition de synthèse n'est pas liée à une altération tissulaire. L'effet d'inhibiteur est observé sans modification du tissu, même au-delà de la LOAEL, et va dans le sens d'une perturbation endocrinienne et non d'une toxicité cellulaire ou tissulaire directe. Comme dans l'expérience décrite précédemment, les résultats observés pour le mélange étudié illustrent la capacité de plusieurs molécules à produire un effet lorsqu'elles sont présentes dans un mélange alors qu'elles ne peuvent quasiment pas agir seules, si ce n'est à des doses bien plus élevées. Huit molécules composent le mélange : kétoconazole, bisphénol A (BPA), acide valproïque, clomifène, théophylline, bisphénol S (BPS), chlodécone et enfin imazalil (les deux derniers sont des pesticides organochlorés). Pour chaque produit testé, les courbes concentration-réponse en traits pleins représentent le résultat obtenu pour le composé chimique seul. Les courbes en pointillés illustrent la réponse obtenue si ce même produit chimique est testé dans un mélange en présence des sept autres anti-androgéniques. Dans tous les cas, le déplacement de la courbe vers la gauche indique la puissance accrue du mélange par rapport au composé chimique seul. Le résultat varie cependant en fonction de la molécule considérée. La puissance

déterminée par la Concentration Efficace médiane ou  $EC_{50}^3$  est augmentée d'un facteur 10 pour l'imazalil et 10 000 pour la théophylline en présence des sept autres produits chimiques dans le mélange.

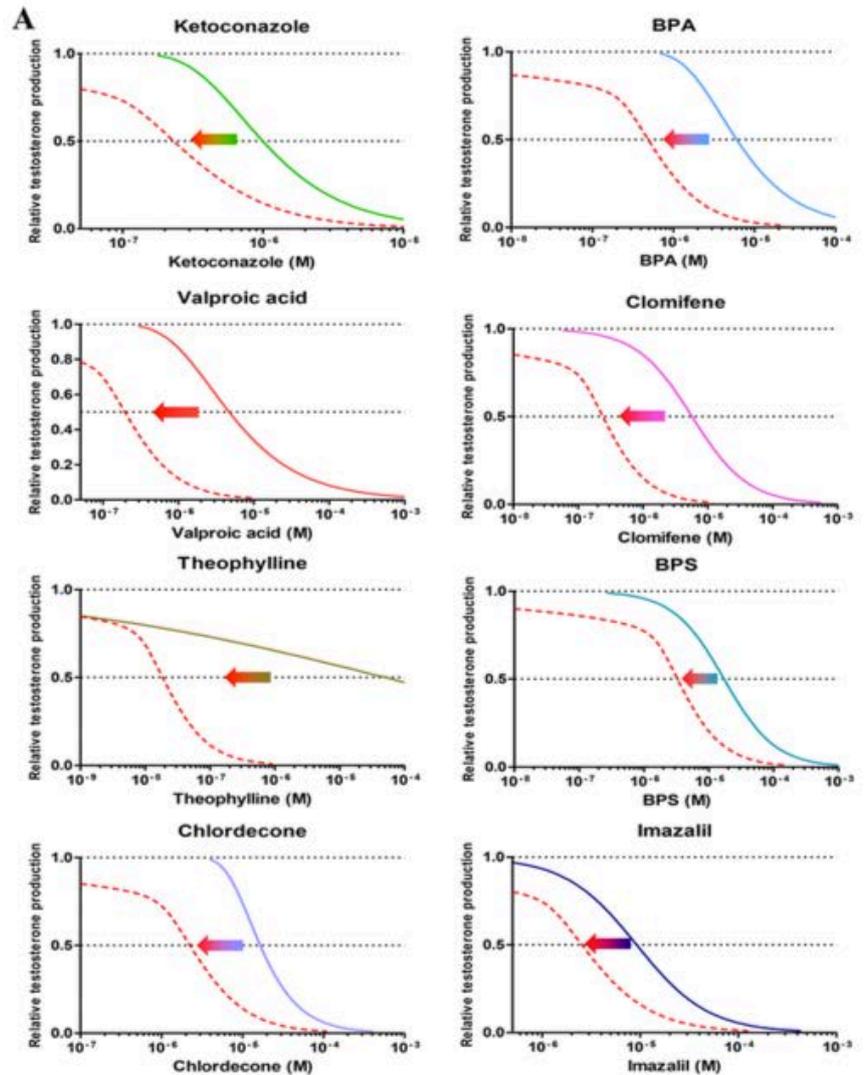


Figure 8 : Impact des co-expositions sur les courbes dose-réponse des composés individuels (Gaudriault P, 2017)

L'activité de huit molécules a été testée en mesurant la production relative de testostérone en fonction de la concentration des molécules seules ou en mélange avec sept autres anti-androgéniques. L'activité des molécules seules est représentée par les courbes pleines, tandis que l'activité de ces mêmes molécules présentes en mélanges correspond aux courbes en pointillés. Dans tous les cas un déplacement de la courbe vers la gauche illustre l'augmentation de la puissance d'inhibition de synthèse androgénique des mélanges comparé aux substances seules.

<sup>3</sup> L' $EC_{50}$  est la concentration en mol/L (M) de chaque substance associée à une diminution de 50% de la production de testostérone.

Les études menées sur l'exposition à des substances chimiques seules sous-estimeraient le risque réel inhérent à l'exposition à des mélanges.

### I.3.3 – Risques de cancer

Comme décrit précédemment, ces perturbateurs endocriniens agissent sur l'organisme par différents mécanismes. L'une des conséquences de cette perturbation est l'apparition de cancers. En effet, ces substances sont suspectées d'être en partie responsables de l'augmentation du nombre de cancers hormono-dépendants dont le cancer de la thyroïde, mais également le cancer du sein, de la prostate ou testicules ou encore de l'ovaire. (Inserm - Afsset, 2008) Le caractère chronique des expositions rend impossible la mesure fiable de la nature et des quantités de composés chimiques environnementaux pouvant influencer l'organisme sur l'ensemble de la vie et entraîner l'initiation ou la promotion des cancers. De plus il est complexe de définir dans leur globalité les effets sur l'organisme de molécules à la fois mutagènes et perturbatrices endocriniennes. Enfin la réversibilité des effets, lorsque l'exposition est réduite ou supprimée, n'est pas non plus démontrée.

Certaines substances telles que le Distilbène<sup>®</sup> ou encore le DDT sont identifiées comme augmentant le risque de cancer hormono-dépendant (sein et organes génitaux) chez les femmes exposées ainsi que sur leurs enfants. D'autres telles que les pesticides organochlorés, les dioxines ou encore les phtalates sont fortement suspectées d'augmenter ce risque sans pour autant que la preuve ait été apportée dans les études menées chez l'Homme.

Si la plupart des études portent sur l'interaction des PE avec les récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes, ces substances sont également fortement suspectées de jouer un rôle dans la cancérisation du tissu thyroïdien.

## II - THYROÏDE ET ONCOGENESE

### II.1 – Embryogenèse

L'embryogenèse thyroïdienne a lieu exclusivement lors du premier trimestre de la grossesse. Elle implique des mécanismes moléculaires complexes.

#### II.1.1 – Histogenèse et acquisition de la fonction thyroïdienne

L'embryogenèse de la glande thyroïde au cours des trois premiers mois de grossesse dépend en grande partie du taux d'hormones maternelles et est indispensable au développement cérébral futur de l'enfant. Au début de la troisième semaine de développement, une ébauche apparaît sur le plancher pharyngien sous forme d'un épaissement central. Une invagination forme progressivement une expansion dans le mésoblaste : le canal thyroglosse (résorbé physiologiquement par la suite). Suspendue à ce canal, l'ébauche thyroïdienne devient bilobée, augmente de volume et prend sa place définitive à la base du cou.

À la septième semaine de développement, les corps ultimobranchiaux (paire d'ébauches latérales) fusionnent avec les lobes droit et gauche. Lors de cette fusion, les follicules thyroïdiens en formation reçoivent des cellules d'origine neuro-ectodermique qui se différencieront par la suite en cellules C (cellules claires ou parafolliculaires) sécrétrices de calcitonine. La glande thyroïde acquiert ainsi sa forme définitive. Les thyrocytes continuent de se différencier, s'organisent en follicules et commencent à exprimer les éléments essentiels à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. (Vlaeminck-Guillem V, 2011)

L'embryogenèse thyroïdienne s'achève aux alentours de la onzième semaine de développement. L'iode de la circulation maternelle passe la barrière fœto-placentaire permettant ainsi au fœtus de produire ses premières hormones thyroïdiennes (HT) : thyroxine (T4), thyroglobuline (Tg) et *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) sont alors détectables dans le sang fœtal. (Bournaud C, 2003) (Thorpe-Beeston JG, 1991) (Cayrou C, 2003)

Au cours de la grossesse, les taux d'hormones thyroïdiennes augmentent et atteignent des valeurs proches des valeurs moyennes chez un adulte entre les 35<sup>ème</sup> et 37<sup>ème</sup> semaines de développement. Initialement immature, le système de rétrocontrôle négatif se met en place. Cette maturation fonctionnelle de la glande se traduit par la diminution progressive du ratio *TSH/T4 totale* initialement élevé.<sup>4</sup> (Ballabio M, 1989)

### II.1.2 – Facteurs de transcription

Des facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde ont été isolés chez la souris puis chez l'homme. Ils apparaissent comme des acteurs essentiels de l'histogenèse et de l'organogenèse de la glande. (Vlaeminck-Guillem V, 2011) (Fabbro D, 1994)

Les facteurs de transcription sont des protéines qui se lient à des séquences régulatrices de gènes. Ils régulent ainsi leur expression, en l'activant ou en l'inhibant. Quatre facteurs de transcription agissant sur les gènes codant des protéines spécifiques et indispensables à l'ontogenèse et à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ont été isolés. Ainsi TTF1, TTF2, Pax8 et HEX agissent sur des gènes cibles responsables de l'expression de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase (TPO), du symporteur du Na<sup>+</sup> et de l'iode (NIS), du récepteur à la TSH et de la désiode de type 2. Prenons pour exemple l'action de Pax8 : (Koumariou P, 2017) (Santisteban P, 2017)

---

<sup>4</sup> Au cours de la maturation, la thyroïde fœtale devient plus sensible à la TSH. On observe un équilibrage des taux hormonaux.

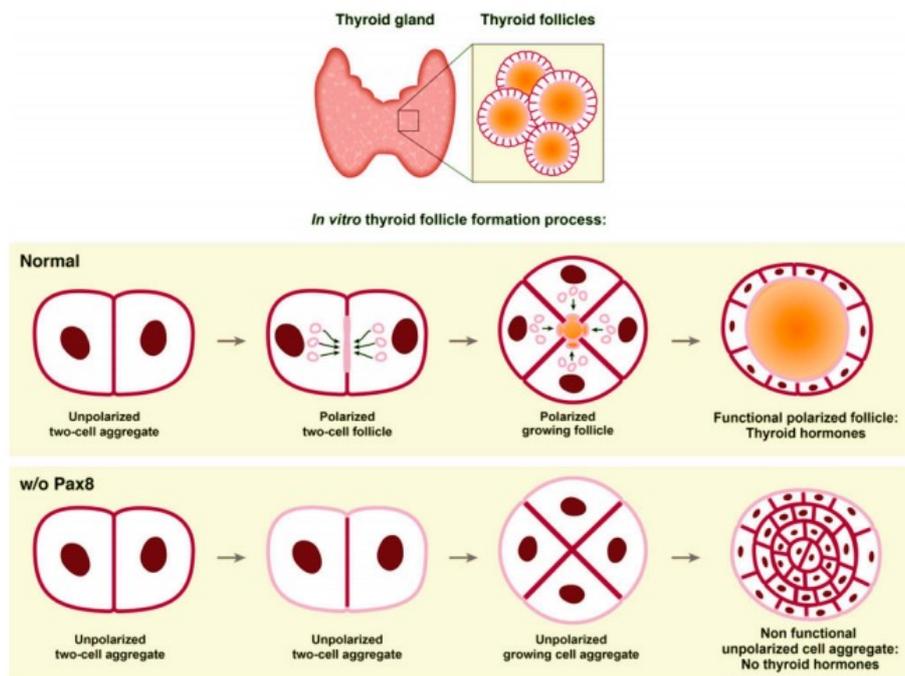


Figure 9 : Modèle *in vitro* simplifié mettant en évidence le rôle de Pax8 dans la formation de follicules thyroïdiens polarisés fonctionnels. (Santisteban P, 2017)

En l'absence de Pax8, les cellules apolarisées forment un agrégat non fonctionnel rendant impossible la synthèse d'hormones thyroïdiennes.

Par extension de ces recherches, des anomalies au niveau des gènes codant pour les facteurs de transcription ont été retrouvées dans des cas d'hypothyroïdie congénitale et anomalies du développement.

La protéine TTF1 est retrouvée dans tous les tissus thyroïdiens néoplasiques différenciés (carcinome folliculaire, adénome folliculaire, carcinome papillaire). Ce facteur de transcription est particulièrement lié à la production de la TPO et de Tg. Cependant, la localisation et la distribution de TTF1 dans les tissus cancéreux varie, laissant penser qu'une régulation cellulaire de l'activité de ce facteur de transcription existe. Par opposition, le facteur TTF1 est systématiquement indétectable dans les cellules de cancer anaplasique (indifférencié) (Fabbro D, 1994).

L'étude de ces facteurs de transcription est une source importante d'informations concernant le développement de la thyroïde en physiologie et en pathologie. Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'oncogenèse sont encore mal connus.

## II.2 – Physiologie thyroïdienne

Les HT jouent, dès la vie embryonnaire, un rôle très important dans le développement de l'organisme mais aussi dans le maintien du métabolisme basal et la régulation des systèmes fondamentaux du corps humain tout au long de la vie.

### II.2.1 – Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Le tissu thyroïdien est composé de cellules parafolliculaires (moins de 1%) et de thyrocytes s'organisant en follicules thyroïdiens. C'est dans cette structure que la biosynthèse des HT a lieu (Inserm - Afsset, 2008) (Vlaeminck-Guillem V, 2011). Cette dernière dépend de l'axe thyroïdien hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit la *Thyrotropin-Releasing Hormone* (TRH). Cette dernière stimule la production de TSH au niveau de l'anté-hypophyse qui joue un rôle capital dans la stimulation de la glande thyroïde et la production des HT. Son dosage est un examen de référence dans l'exploration de la fonction thyroïdienne. Comme dans tous les systèmes de l'axe hypothalamo-hypophysaire, on observe un rétro-contrôle négatif des hormones en amont de leur production.

Les hormones thyroïdiennes dérivent d'un acide aminé : la L-thyroxine. La fixation d'iode sur les noyaux phénols permet la production de résidus mono-iodo-thyrosine (MIT) et di-iodo-thyrosine (DIT) qui, lors de la condensation au niveau de la Tg, forment la thyroxine (T4 ou tétra-iodo-thyronine) et la tri-iodo-thyronine (T3) par couplage (Figure 4). La Tg est ensuite clivée pour libérer les HT dans le sang. La majeure partie de la T3 (80%) est issue de la désiodation périphérique de la T4 au niveau du rein, du foie, des muscles et du cerveau (organes cible). (Vlaeminck-Guillem V, 2011)

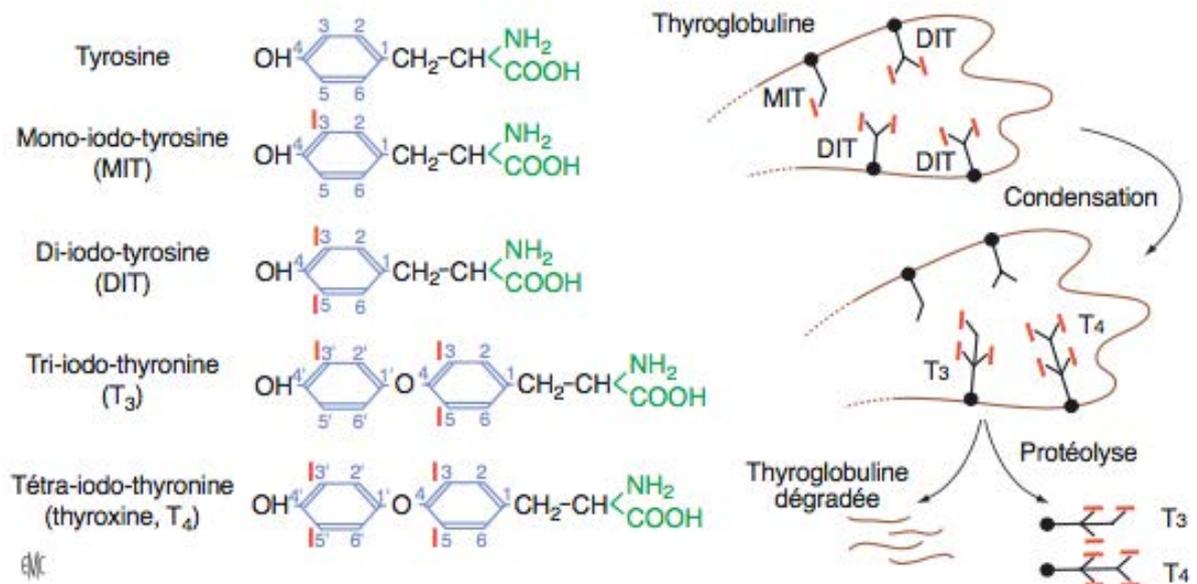


Figure 10 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs. Libération à partir de la thyroglobuline. (Vlaeminck-Guillem V, 2011)

Les principales étapes de la biosynthèse hormonale sont le captage de l'iode par les thyrocytes, l'incorporation à la thyroglobuline et enfin la sécrétion des hormones.

L'iode est un halogène indispensable à la synthèse des HT apporté à l'organisme par l'alimentation. En France, le sel de table iodé (environ 1750 µg d'iode pour 100 g de sel) constitue une source alimentaire simple et efficace. Les apports conseillés varient au cours de la vie. Ils sont en moyenne de 100µg d'iode par jour chez l'enfant, 150 µg d'iode par jour chez l'adulte et 200 µg d'iode par jour chez la femme enceinte. Maintenir des apports en iode adéquats contribue à l'homéostasie de la fonction thyroïdienne. (Demeneix B, 2016)

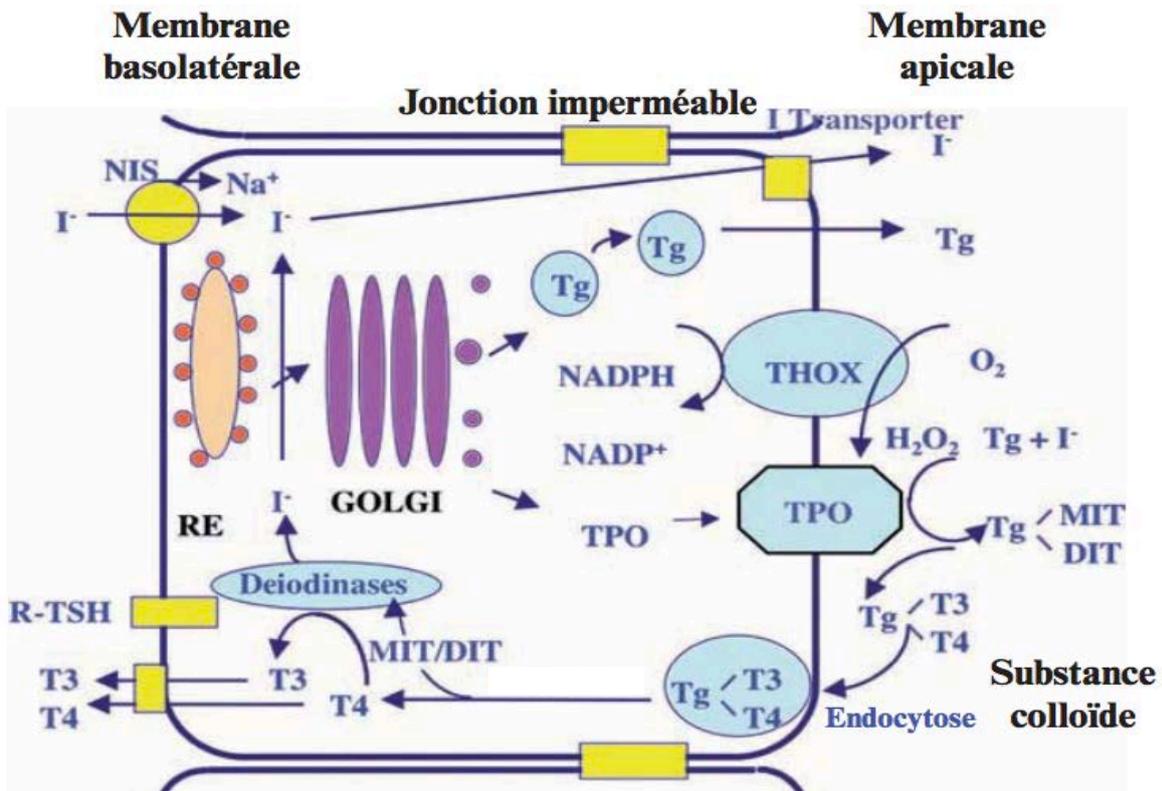


Figure 11 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Inserm - Afsset, 2008)

La captation de l'iode s'effectue au pôle basal du thyrocyte (cellule folliculaire) par le symporteur du sodium et de l'iode NIS grâce à un gradient de sodium ( $\text{Na}^+$ ) entretenu par une ATPase membranaire dépendante du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$ . Le transporteur capte l'iode sous forme d'ion, de manière saturable et réversible. NIS est exprimé en grande quantité dans la glande thyroïde, mais aussi au niveau des glandes gastriques, salivaires et mammaires (surtout en fin de grossesse) (Spitzweg C, 1998). Cette dernière localisation joue un rôle important dans la concentration d'iode dans le lait maternel, permettant la synthèse d'hormones thyroïdiennes par le nourrisson allaité. L'expression de NIS dépend des facteurs de transcription TTF1, TTF2 et Pax8, ainsi que de la stimulation par la TSH. L'iode diffuse dans la cellule puis passe la membrane apicale par un transporteur protéique actif, se retrouvant ainsi dans la substance colloïde de la lumière du follicule.

La Tg est synthétisée et maturée dans le cytosol puis est excrétée dans la colloïde. Les facteurs TTF1 et Pax8 stimulent son expression tandis que HEX et TTF2 l'inhibent. L'iode et la Tg se trouvant ainsi dans le même compartiment, la synthèse des HT peut

avoir lieu. La thyroperoxydase TPO permet la fixation de l'iode à la thyroglobuline pour former les résidus MIT et DIT. Cette réaction d'organification dépend strictement de la présence de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) généré par le système enzymatique NADPH - *Thyroid OXydase* (THOX) :  $\text{NADPH} + \text{O}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}_2$ . Le stress oxydatif et la modification des protéines, système équilibré en physiologie, sont indispensables à la synthèse et au stockage des HT. (Vlaeminck-Guillem V, 2011) La glande thyroïde est unique car elle résiste au stress oxydatif inhérent à son fonctionnement. Les principaux mécanismes de protection sont tout d'abord la localisation de la synthèse dans la substance colloïde, à l'extérieur de la cellule folliculaire ; ensuite le fort potentiel anti-oxydant de la thyroïde (présence de sélénoprotéines tel que le glutathion) ; et enfin le faible potentiel de multiplication des thyrocytes limitant la multiplication de cellules éventuellement endommagées par le stress oxydatif. De nombreux processus d'origine endogène ou exogène (composés chimiques) peuvent directement ou indirectement perturber l'homéostasie thyroïdienne, notamment l'équilibre du stress oxydatif interne, promouvant potentiellement la tumorigénèse. (Inserm - Afsset, 2008)

La TSH, *via* son récepteur basal à sept domaines transmembranaires, stimule l'endocytose de la Tg iodée, réservoir d'HT. Dans le thyrocyte, la Tg est dégradée, les résidus MIT et DIT non utilisés sont dégradés, l'iode est recyclé et les hormones T3 et T4 sont sécrétées dans le sang. La très grande majorité des HT circule dans le sang sous forme liée à des protéines plasmatiques (thyroxine binding globulin et albumine). Seule la fraction libre des HT est capable de diffuser et d'agir au niveau des tissus cibles. (Inserm - Afsset, 2008)

### II.2.3 – Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

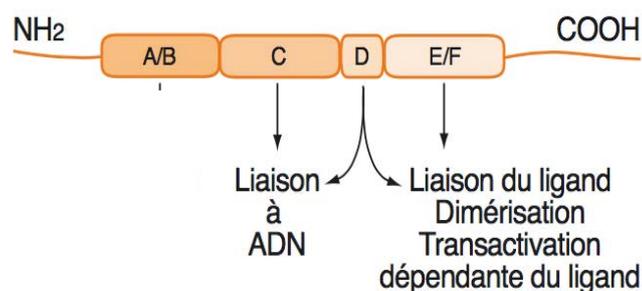


Figure 12 : Structure du récepteur nucléaire aux HT (Vlaeminck-Guillem V, 2011)

Les HT sont acheminées par le sang jusqu'aux différents organes cibles. Leur passage à travers les membranes cytoplasmique et nucléaire nécessite la présence d'un transporteur. Dans la cellule cible, la T4 est transformée en T3 par une désiodase puis est prise en charge par des protéines cytosoliques de transport et de stockage : *cytosolic thyroid hormone binding protein* (CTHBP). Ces dernières pourraient être impliquées dans l'acheminement de la T3 vers le noyau (Hashizume, 1989). Au niveau du noyau, la T3 se fixe à des récepteurs spécifiques (*Thyroid Receptor* TR) et exerce ainsi son activité de contrôle de l'expression de gènes cibles. La structure du récepteur TR lui permet d'agir comme un facteur transcriptionnel inductible, fixé à l'ADN au niveau de séquences spécifiques appelées éléments de réponse aux HT (TRE). En effet, ce récepteur est composé de plusieurs domaines fonctionnels : A/B porte une activité transcriptionnelle, C est le domaine central de liaison à l'ADN, D est le domaine charnière et enfin E/F est le domaine de liaison du ligand. La T3 est l'HT ayant le plus d'affinité pour les récepteurs thyroïdiens nucléaires. Elle se fixe sur le domaine C-terminal de liaison du ligand (E/F), modifie la conformation du récepteur (dimérisation) et active ainsi la transcription de gènes cible. En l'absence de T3, l'activité transcriptionnelle du TR est inhibée. (Yen PM, 2001)

#### II.2.4 – Rôle des hormones thyroïdiennes

Au cours du développement du fœtus, les HT agissent principalement sur le processus d'ossification. Ces hormones contribuent également à la croissance fœtale et au développement cérébral (synaptogenèse, différenciation gliale, différenciation et migration neuronale) (Vlaeminck-Guillem V, 2011).

Au cours de la vie elles agissent sur différents organes cibles et sur le métabolisme.

Au niveau des os, elles participent à la croissance par stimulation de la chondrogenèse et de l'ossification enchondrale (à partir du cartilage). De plus, les HT accélèrent le transit digestif en stimulant la motilité intestinale. Enfin les muscles, notamment le myocarde, sont sensibles à l'action des HT. Tout comme les catécholamines  $\beta$ -adrénergiques, elles accélèrent le rythme cardiaque (chronotrope), augmentent la contractilité du myocarde (inotrope) et améliorent la conduction (dromotrope). Les

$\beta$ -bloquants s'opposent aux effets cardiaques des HT. En périphérie elles induisent un relâchement des muscles lisses conduisant à une diminution de la résistance vasculaire. Ces éléments combinés contribuent, en cas d'hyperthyroïdie, à l'augmentation du débit cardiaque et, à terme, à l'hypertrophie ventriculaire.

Concernant le métabolisme, les HT favorisent la thermogénèse en stimulant la production d'ATP au niveau des mitochondries. Elles agissent également sur le métabolisme des protéides en stimulant l'anabolisme mais surtout le catabolisme ; en cas d'hyperthyroïdie on observe une fonte musculaire et une augmentation de la créatininurie<sup>5</sup>. D'autre part, les HT sont hyperglycémiantes : elles contribuent à augmenter la glycogénolyse, l'absorption intestinale du glucose et l'utilisation cellulaire du glucose. Elles diminuent d'autre part la néoglucogénèse. Par ailleurs, les HT sont hypolipémiantes, elles diminuent le cholestérol *Low Density Lipoprotein* (LDL) et le cholestérol total. Enfin elles augmentent l'absorption intestinale du calcium.

Un dérèglement de la fonction thyroïdienne conduit rapidement à l'apparition de signes cliniques. Le dosage plasmatique de la TSH est l'examen de 1<sup>ère</sup> intention pour l'exploration biochimique de la thyroïde (N = 0,4 à 4 mUI/l). La T4 libre (N = 11 à 27 pmol/l) et la T3 totale (N = 0,8 à 2,7 nmol/l) sont dosées en deuxième intention.

|                        | <i>Hypothyroïdie</i>                      | <i>Hyperthyroïdie</i>  |
|------------------------|---|--|
| <i>Système nerveux</i> | Apathie<br>Ralentissement<br>Dépression   | Nervosité<br>Agressivité<br>Hyperémotivité   |
| <i>Cœur</i>            | Bradycardie<br>Débit cardiaque diminué    | Tachycardie<br>Débit cardiaque augmenté  |
| <i>Tube digestif</i>   | Constipation                              | Diarrhée   |
| <i>Autre</i>           | Chute de cheveux, prise de poids, crampes | Perte de poids, augmentation de l'appétit, intolérance à la chaleur, troubles du sommeil |

Figure 13 : Principaux signes cliniques au cours des dysthyroïdies

<sup>5</sup> La créatinine est le produit de dégradation de la créatine présente dans les muscles, elle est ensuite excrétée par les reins et dosable dans les urines (créatininurie : concentration de créatinine dans les urines).

## II.3 – Cancer de la thyroïde

### II.3.1 – Mécanismes généraux

Un cancer correspond à la multiplication anarchique de cellules anormales ou malignes qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. L'oncogenèse (du grec *onkos* : tumeur) est le processus par lequel une cellule normale se transforme en cellule tumorale, se multiplie et forme un nouveau tissu appelé tumeur. Une succession d'altérations géniques conduit à l'apparition des cancers.

L'instabilité génique est le moteur de la genèse d'un cancer. En effet, une cellule normale peut acquérir des mutations successives et ainsi initier le processus tumoral. Chez l'Homme, trois événements sont nécessaires à l'oncogenèse. Tout d'abord, la fonction des gènes suppresseurs de tumeur doit être bloquée. En physiologie, ces gènes sont activés lorsque l'ADN est lésé ou qu'un oncogène est activé. Ils bloquent le cycle de division pour que la cellule soit réparée ou entre en apoptose. Ensuite, il faut qu'un oncogène s'exprime : c'est le moteur de la formation tumorale. Lorsqu'il est muté (un seul allèle activé est suffisant), l'oncogène est à l'origine d'une activation permanente du signal de prolifération empêchant la régulation du cycle cellulaire par les facteurs de croissance physiologiques endogènes garants de l'homéostasie cellulaire. Si les gènes suppresseurs de tumeurs sont inactifs, les mutations sont stables et l'oncogène peut s'exprimer. Enfin les cellules tumorales deviennent immortelles : dans les conditions physiologiques, les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire. La crise (fusion des télomères devenus trop courts) est le signal d'entrée en apoptose de la cellule saine. Les cellules cancéreuses échappent à la sénescence répllicative physiologique par réactivation des télomérases. (Favre G, 2014)

Les cellules acquièrent ainsi un caractère de malignité qui se traduit par des propriétés singulières. Elles perdent l'inhibition de contact et leur dépendance vis-à-vis du support ; elles forment des foyers de prolifération indépendamment de la présence d'une matrice extracellulaire (pouvoir de dissémination). De plus, la multiplication des

cellules tumorales est constamment activée, non régulée et « infinie » si l'on prend en compte leur caractère immortel décrit précédemment. Enfin les cellules cancéreuses ont la capacité de former un nouveau tissu néoplasique à l'origine d'un cancer *in situ* qui pourra éventuellement disséminer par voie hématogène ou lymphatique pour donner des métastases.

### II.3.2 – Oncogenèse de la glande thyroïde

De manière générale, une augmentation de la stimulation de la glande thyroïde peut être à l'origine d'un cancer. La stimulation peut être directe (promotion du processus tumoral) ou indirecte (emballement du stress oxydatif). On peut catégoriser les composés exogènes ou endogènes susceptibles d'être responsables de l'apparition d'un cancer par nature physico-chimique ou par mode d'action principal : les génotoxiques (rayonnements ionisants par exemple) compromettent, directement ou après métabolisme, l'intégrité physique ou fonctionnelle du génome. Les non-génotoxiques sont des composés agissant sur l'organisme *via* des récepteurs de xénobiotiques au sens strict (comme les dioxines par exemple), ou des récepteurs endogènes notamment hormonaux (cas des perturbateurs endocriniens). Le profil de toxicité des génotoxiques est bien décrit tandis que la toxicité des non-génotoxiques est moins bien connue, surtout concernant les mécanismes de toxicité à faible dose et d'exposition au long cours. Dans les conditions physiologiques, la thyroïde utilise le stress oxydatif lors de la synthèse hormonale, la toxicité d'un agent non-génotoxique induisant également un stress oxydatif pourrait contribuer à l'emballement du mécanisme intrinsèque et promouvoir la tumorigenèse. (Inserm - Afsset, 2008)

Des mécanismes épigénétiques sont impliqués dans le développement des cancers. Ils consistent en la modification du génome sans modification de la séquence d'ADN, par méthylation de l'ADN et acétylation des histones de la chromatine. Ces modifications induisent un changement de conformation de la chromatine dont dépendent l'accessibilité et en conséquence la transcription du génome à l'origine de l'expression des gènes. Ces modifications épigénétiques perdurent sur plusieurs générations et peuvent provoquer un changement de phénotype sous l'influence de l'environnement. Dans les cancers, la littérature décrit des modifications de la méthylation de certains gènes, notamment au niveau de leur promoteurs, impliqués

dans le contrôle du phénotype et de la prolifération cellulaires. (Inserm - Afsset, 2008)  
(Deltour S, 2005)

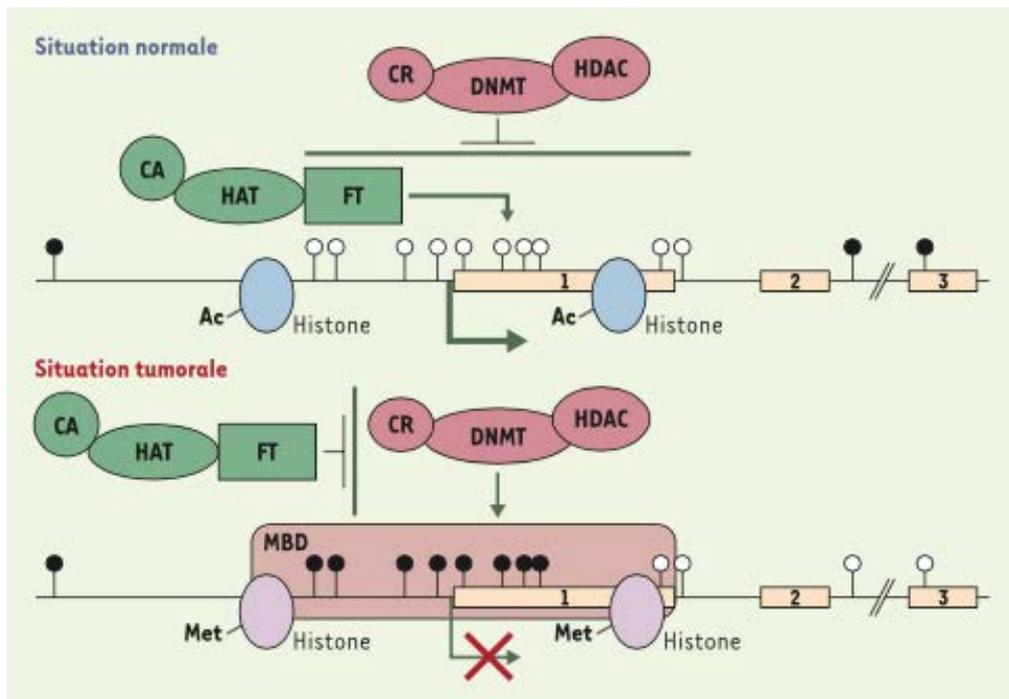


Figure 14 : Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale. (Deltour S, 2005)

L'épigénétique modifie l'expression des gènes sans modifier le génome. Le cas d'un gène suppresseur de tumeur est ici illustré. Dans les cellules saines, l'acétylation des histones permet de maintenir la chromatine dans une conformation relâchée et ainsi accessible aux complexes de transcription. En revanche, en situation tumorale, l'hyperméthylation des histones empêche l'expression de ce gène suppresseur de tumeur. Ce type d'anomalie est régulièrement retrouvé dans les tissus tumoraux.

La plupart des gènes présentent, au niveau de leur promoteur, un nombre élevé de nucléotides CpG regroupés dans des zones nommées îlots CpG. Dans une situation normale, la plupart des CpG en dehors des îlots sont méthylés (cercles noirs), tandis que les CpG des îlots ne sont pas méthylés (cercles blancs). Dans cette région promotrice, l'acétylation des histones permet de maintenir la chromatine dans un état relâché, accessible aux complexes de transcription constitués entre autres de facteurs de transcription (FT), de protéines acétylant les histones (HAT) et de co-activateurs transcriptionnels (CA). Si le gène en question est un gène suppresseur de tumeur, il s'exprime dans les cellules saines.

Dans une situation tumorale, les profils de méthylation sont inversés, avec une hypométhylation des CpG répartis le long du génome et dans les régions codantes, et une

hyper-méthylation des îlots CpG au niveau des promoteurs. Ces CpG méthylés sont reconnus par des protéines à domaine MBD (methyl-CpG binding domain), responsables du recrutement, notamment, des enzymes de modifications post-traductionnelles des histones (désacétylation [HDAC] et méthylation), des protéines responsables de la méthylation de l'ADN (DNMT) et des corépresseurs transcriptionnels (CR). Cette zone devient alors inaccessible aux complexes de transcription, empêchant ainsi l'expression du gène. Si le gène suppresseur de tumeur ne s'exprime pas, on assiste à la promotion du processus tumoral de la cellule.

L'expression de la protéine E-Cadherin, inhibant l'invasion tumorale et le processus métastatique, est absente ou fortement diminuée dans les carcinomes thyroïdiens. Cette diminution est associée à une hyper méthylation des îlots CpG du gène suppresseur de tumeur codant cette protéine. Sur plusieurs lignées cellulaires humaines de cancer de la thyroïde, un article décrit cette méthylation aberrante dans 83% des carcinomes papillaires, 11% des carcinomes folliculaires et 21% des carcinomes peu différenciés. La fonction suppressive de E-Cadherin est souvent compromise dans les carcinomes thyroïdiens par un mécanisme épigénétique d'hyper méthylation de l'ADN et non par mutations géniques inactivatrices. (Pećina-Slaus N, 2003) (Graff, 1998)

Le cancer de la thyroïde est une pathologie moléculaire. Au cours des dernières années, les progrès considérables dans le domaine des biotechnologies, notamment du séquençage haute vitesse, ont permis d'isoler des mutations récurrentes dans les tissus tumoraux. Le séquençage à haut débit a permis d'identifier que seuls 4% des cancers thyroïdiens ne présentent pas d'anomalies moléculaires. Dans les cancers de type papillaire les principales anomalies concernent la voie des MAP kinases, l'une des principales voies d'activation de la prolifération cellulaire, en aval d'un récepteur à activité tyrosine kinase (activité enzymatique de phosphorylation d'un résidu tyrosine). Parmi ces anomalies, la mutation activatrice de l'oncogène BRAF est retrouvée dans 40% à 50% des cas. Elle est assez spécifique des cancers papillaires peu différenciés (souvent associés à une agressivité clinique). Dans environ 20% des cas, un réarrangement chromosomique du récepteur à activité tyrosine-kinase RET/PTC est observé, résultant de la fusion de l'oncogène RET avec un partenaire de fusion exprimé dans les cellules thyroïdiennes. Le gène s'exprime ainsi dans le thyrocyte activant de manière constitutive la voie des MAP kinases. Une autre forme d'anomalie

concerne l'oncogène RAS (codant pour une GTPase) sur lequel des mutations ponctuelles activatrices sont observées, activant la voie des MAP kinases. Ces mutations ont pour conséquence une prolifération cellulaire incontrôlée. Dans les cancers vésiculaires de la thyroïde, les anomalies les plus fréquentes concernent l'activation de la voie des PI3K/AKT responsable du maintien de l'homéostasie cellulaire mais également impliquée dans la régulation de la croissance et du cycle cellulaire, de l'angiogenèse et de l'apoptose. Cette voie est constitutivement activée dans 70% à 80% des formes vésiculaires de cancer de la thyroïde. Les altérations génétiques de ces carcinomes concernent les isoformes de RAS (H-Ras, N-Ras, K-Ras) dans 40% à 50% des cas mais peuvent aussi être présentes sur les acteurs de la voie des PI3K. Les réarrangements des gènes codants pour PAX8 (facteur de transcription) et PPAR (récepteur nucléaire), fusionnés en pathologie sont identifiés dans environ 30% des cancers vésiculaires. Des mutations du récepteur à la TSH ont également été observées dans cette forme de tumeurs. Enfin concernant les cancers anaplasiques, les mutations des oncogènes RAS et BRAF sont les plus fréquentes. Elles surviennent précocement dans le développement tumoral et sont généralement suivies d'une succession d'événements moléculaires responsables de l'acquisition du caractère particulièrement agressif de ces tumeurs. Dans ces formes de mauvais pronostic, le gène suppresseur de tumeur codant pour p53 est souvent inactivé. Les gènes codants pour des acteurs de la voie PI3K/AKT peuvent également être porteurs d'anomalies. (Buffet F, 2016) (Dreyer C, 2009) (Taccaliti A, 2009) (Bricaire-Dubreuil L, 2012) L'étude de ces mécanismes moléculaires constitue une importante piste de recherche concernant la thérapie ciblée des cancers thyroïdiens, avancés ou réfractaires aux traitements classiques, par les ITK (Inhibiteurs de Tyrosine Kinase). (Lkhoyaali S, 2015)

### II.3.3 – Classification des tumeurs

#### A – Anatomopathologique (PTNM)

La classification PTNM est établie après chirurgie du cancer thyroïdien, la tumeur étant examinée en peropératoire par microscopie. Elle permet de déterminer le stade tumoral. (Inserm - Afsset, 2008) (Favre G, 2014) (HAS et Institut National du Cancer, 2010)

| Classification Pathologique <b>P</b> |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Tumeur primitive T</b>            | <p>Tx : pas de tumeur / non évalué</p> <p>T1 : tumeur de diamètre <math>\leq 2</math> cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne</p> <p>T2 : tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne</p> <p>T3 : tumeur de diamètre <math>&gt; 4</math> cm ou avec extension extra-thyroïdienne minimale</p> <p>T4 : tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne</p> |
| <b>Adénopathies régionales N</b>     | <p>Nx : non évalué</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire</p> <p>N1a : adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou</p> <p>N1b : adénopathies métastatiques controlatérales et/ou bilatérales</p>   |
| <b>Métastases M</b>                  | <p>M0 : pas de métastase décelable</p> <p>M1 : présence de métastase(s)</p>  |

Figure 15 : Classification PTNM (Favre G, 2014)

|                  | <b>&lt; 45 ans</b> | <b>≥ ou égal à 45 ans</b> |
|------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Stade I</b>   | tout T, tout N, M0 | T1, N0, M0                |
| <b>Stade II</b>  | tout T, tout N, M1 | T2, N0, M0                |
| <b>Stade III</b> | NA                 | T3, N0, M0                |
|                  |                    | T1-3, N1a, M0             |
| <b>Stade IV</b>  | NA                 | T1-3, N1b, M0-1           |
|                  |                    | T4, N0-1, M0-1            |

Figure 16 : Stades tumoraux d'après l'UICC<sup>6</sup> (UICC, 2017)

Le stade tumoral est un déterminant majeur de pronostic et de prise en charge des cancers. C'est également un critère de choix utilisé lors du dépistage de masse de la population (détection précoce des cancers).

Cette classification permet d'évaluer le niveau de risque du cancer qui déterminera notamment la stratégie thérapeutique.

#### *B – Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*

Les cancers de la thyroïde se répartissent en trois principales catégories. Tout d'abord les cancers bien différenciés, ensuite les cancers moyennement ou peu différenciés et enfin les cancers anaplasiques. Un tissu tumoral différencié a des caractéristiques morphologiques proches du tissu sain dont il provient, contrairement à un tissu anaplasique (indifférencié) qui ne ressemble en aucun cas au tissu d'origine. Ces derniers sont plus agressifs et de moins bon pronostic. (UICC, 2017) (Kleihues P, 2004) (Hedinger C, 1988)

Les cancers bien différenciés tout d'abord, regroupent les carcinomes<sup>7</sup> folliculaires et papillaires, ces derniers représentant 80% des cancers de la thyroïde. Le carcinome papillaire se caractérise par la présence de papilles formées d'un axe fibreux et vasculaire recouvert d'une monocouche de grandes cellules malignes aux contours irréguliers avec des invaginations cytoplasmiques. Les noyaux ont habituellement un aspect de verre dépoli (*ground glass*). (Inserm, 2017) (Kleihues P, 2004)

<sup>6</sup> UICC : The Union for International Cancer Control

<sup>7</sup> Un carcinome est une tumeur maligne d'origine épithéliale.

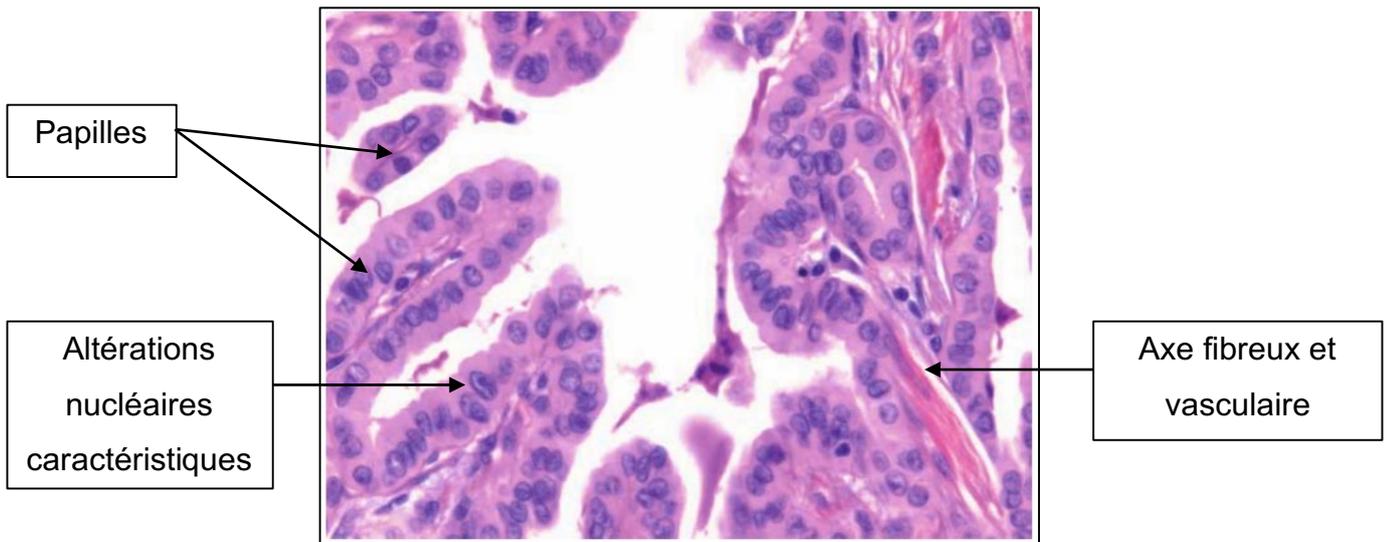


Figure 17 : Carcinome papillaire (Inserm - Afsset, 2008)

Les cancers folliculaires forment des structures vésiculaires stockant la Tg dans leur lumière. Le diagnostic de malignité de cette forme est plus complexe. En effet, contrairement aux cancers papillaires, les cancers vésiculaires ne présentent pas de critères échographiques ou cytologiques préopératoires de malignité. L'indication chirurgicale n'est la plupart du temps apportée que sur un critère de taille.

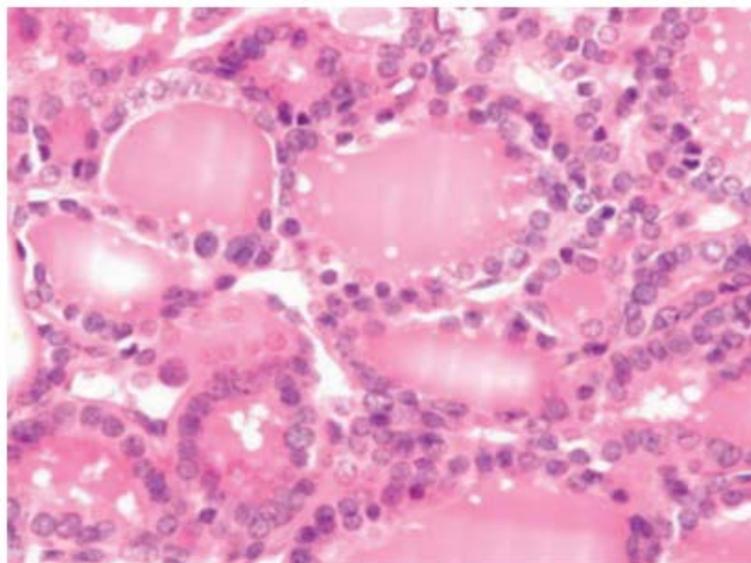


Figure 18 : Carcinome folliculaire (ou vésiculaire) (Inserm - Afsset, 2008)

Dans ces formes différenciées de cancer de la thyroïde, la présence de métastases ganglionnaires régionaux n'aggrave pas le pronostic chez le patient correctement traité.

Ensuite les cancers moyennement ou peu différenciés, sont d'assez mauvais pronostic mais restent potentiellement curables s'ils sont bien traités. La survie est d'environ 50% à 5 ans.

Enfin les cancers anaplasiques sont de très mauvais pronostics, la survie est de moins d'un an. Cette forme apparaît le plus souvent de manière brutale à partir d'un cancer bien différencié, prolifère de façon anarchique et envahit rapidement les tissus et organes avoisinants (trachée, larynx). (Inserm - Afsset, 2008)

#### II.3.4 – Prise en charge et suivi

Les recommandations de prise en charge du cancer de la thyroïde sont détaillées dans le Guide Affection de Longue Durée de la HAS concernant le cancer de la thyroïde. (HAS et Institut National du Cancer, 2010)

La chirurgie est le traitement de première intention. Lorsque le diagnostic anatomopathologique de cancer est établi, la thyroïdectomie « totale » (laissant toujours des reliquats) est recommandée. Un curage ganglionnaire est réalisé en cas d'envahissement avéré. L'exérèse chirurgicale des éventuelles métastases doit être évaluée au cas par cas.

La capacité des thyrocytes à capter l'iode par les symporteur NIS présente un intérêt conséquent en thérapeutique, permettant la radiothérapie interne vectorisée par l'iode 131 après stimulation par la TSH. Le protocole de stimulation préalable est réalisé par interruption du traitement substitutif freinateur par hormones thyroïdiennes ou par Thyrogen® (analogue recombinant de la TSH). L'iode 131 est un isotope radioactif de période courte (8 jours), administré par voie orale. L'élément radioactif cible les cellules thyroïdiennes résiduelles, ayant une grande affinité pour l'iode. La désintégration de l'iode 131 produit tout d'abord un rayonnement  $\beta$  ayant un parcours d'environ 0,5 mm dans le tissu et causant des lésions létales (cassures double brin) sur l'ADN. Dans un deuxième temps, un photon de type  $\gamma$  est émis. Ce dernier est utilisé en imagerie pour contrôler la fixation de l'iode radioactif (scintigraphie par  $\gamma$ caméra) et justifie la réalisation du traitement en isolement partiel en zone contrôlée.

L'instauration d'une hormonothérapie au moins substitutive est systématique après la thyroïdectomie et dépend du niveau de risque. L'efficacité du traitement est évaluée par dosage de la TSH.

| Stratégie d'hormonothérapie               | Niveau de risque   |
|---|--|
| <u>Très frénatrice</u> : TSH < 0,1 mUI/L  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de rémission</li> <li>- Risque élevé, après iode-131</li> <li>- Risque faible mais histologie défavorable, après iode-131</li> <li>- Si M1</li> </ul> |
| <u>Frénatrice</u> : 0,1 < TSH < 0,5 mUI/L | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si risque élevé et en rémission complète</li> <li>- Si faible risque après iode 131</li> </ul>  |
| <u>Substitutive</u> : TSH normalisée      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si faible risque et en rémission complète</li> <li>- Si très faible risque (non traité par iode 131)</li> </ul>   |

Figure 19 : Stratégie d'hormonothérapie par L-thyroxine (HAS et Institut National du Cancer, 2010)

La radiothérapie externe et la chimiothérapie ne sont pas indiquées en première intention, leur usage est discuté au cas par cas.

La thyroglobuline est un marqueur tumoral de choix au cours du suivi des cancers thyroïdiens. Avant le traitement, son dosage reflète la capacité de la tumeur à produire de la Tg. Lorsque la concentration pré-opératoire de Tg est élevée, la récurrence est presque toujours associée à une ré-augmentation de cette valeur. Le taux sérique de Tg reflète la masse du tissu thyroïdien et le degré de stimulation par la TSH. Le dosage de la Tg n'a pas de valeur diagnostique. L'objectif du traitement du cancer est d'obtenir une Tg indétectable et une TSH normalisée après thyroïdectomie totale et traitement par iode 131 (Biomonis, 2008)

## II.3.5 – Épidémiologie du cancer de la thyroïde

### A. Incidence et évolution

L'incidence du cancer de la thyroïde en France et dans le monde a fortement augmenté au cours des dernières décennies. Ce constat est en lien direct avec l'augmentation de l'incidence des cancers papillaires. De nos jours, le cancer de la thyroïde occupe la 4<sup>ème</sup> place dans le classement de l'incidence des tumeurs solides de la femme en France derrière le cancer du poumon, du colon et du sein. De manière générale, l'incidence du cancer de la thyroïde est trois fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. (Binder-Foucard F, 2014)

Entre les périodes 1982-1986 et 2008-2012 la proportion de cancer papillaire est passée de 52% à 89% chez la femme et de 50% à 81% chez les hommes. De 1982 à 2012 l'incidence des cancers de la thyroïde a été multipliée par 4 en moyenne (toutes histologies et sexes confondus), et pratiquement par 7 pour les cancers papillaires de la femme. L'augmentation de l'incidence est en partie liée à l'évolution démographique (augmentation et vieillissement de la population) mais d'autres hypothèses sont débattues, notamment concernant la pratique médicale diagnostique et l'implication de facteurs de risque. Quel que soit l'âge du diagnostic, la forme papillaire est la plus fréquente (80% des cancers thyroïdiens diagnostiqués entre 15 et 55 ans). Cependant cette part diminue nettement après 75 ans, tandis que les formes vésiculaires et anaplasiques sont plus souvent observées dans cette tranche d'âge. L'augmentation continue de l'incidence des cancers papillaires entre 1980 et 2010 semble se stabiliser ces dernières années, surtout aux âges jeunes. Les cas de plus de 70 ans ne sont pas concernés par ce ralentissement. (Colonna M, 2009) (Colonna M, 2002) (Colonna M, 2015)

En constante augmentation pour la forme papillaire depuis les dernières décennies, l'incidence des cancers vésiculaires est quant à elle stable chez la femme et en légère augmentation chez l'homme. L'incidence des cancers anaplasiques a diminué de moitié entre 1982 et 2012.

Deux études récemment publiées (2015 et 2016) mettent en lumière les importantes disparités géographiques de la répartition des cancers thyroïdiens. La première fait état d'une incidence supérieure dans les départements de l'Isère, de la Vendée et de

la Loire-Atlantique et une incidence inférieure dans les départements du Bas-Rhin, Haut-Rhin et de la Manche. Chez les femmes, l'incidence est 4,8 fois plus élevée en Isère que dans le Bas-Rhin (Colonna M, 2015). La deuxième étude s'accorde avec la première pour les départements de faible incidence mais décrit la Gironde en plus de l'Isère et de la Vendée à la place de la Loire-Atlantique pour les départements de forte incidence. Cette même étude décrit, sur la période 2009-2012, les données de 15 registres Français regroupant les données de 15 départements ainsi que la métropole de Lille. Elles permettent de comparer l'incidence des cancers papillaires de chaque département par rapport à l'incidence de l'ensemble des registres, selon la taille de la tumeur. Cinq catégories de tailles ont été définies : <5mm, 5-10mm, 10-20mm, 20-40mm et enfin >40mm. Il existe une hétérogénéité géographique de l'incidence des cancers quel que soit la taille des tumeurs, la preuve n'est cependant pas apportée pour les tumeurs de plus de 40mm, l'effectif étant trop faible. Les résultats toutes tailles confondues sont présentés Fig.20.

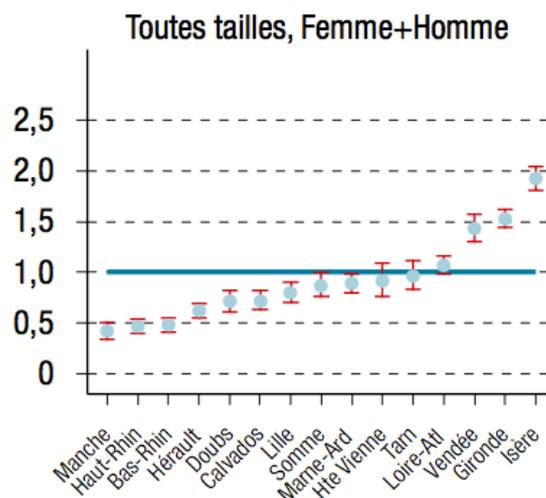


Figure 20 : Rapport standardisé d'incidence des cancers papillaires de la thyroïde selon la taille des tumeurs (15 registres Français), 2009-2012 (Colonna M, 2016)

Une étude publiée en 2007 s'intéresse aux données de 6 registres Français entre 1983 et 2000 concernant l'évolution des cancers papillaires et folliculaires en fonction de la taille des tumeurs. Une augmentation d'environ 12% des cancers micro-papillaires (<10mm) est décrite. Ces derniers représentaient 44,7% des formes papillaires diagnostiquées chez la femme sur cette période. Sur les 3381 cas de cancers papillaires et folliculaires, l'augmentation la plus importante de l'incidence concerne les tumeurs de petite taille. Ce phénomène pourrait être expliqué par l'évolution des pratiques diagnostiques de plus en plus performantes. Cependant, l'augmentation du

nombre de tumeurs de taille élevée également décrite suggère l'implication de facteurs de risques (rayonnements ionisants, facteurs environnementaux...). (Colonna M, 2007)

### B. Mortalité

En 2015, 143 hommes et 215 femmes sont morts du cancer de la thyroïde. La survie est très bonne, le décès par cancer de la thyroïde représente moins de 1% des causes de décès par cancer. Contrairement à l'incidence, la mortalité est en baisse, traduisant une meilleure prise en charge et souvent précoce des cancers thyroïdiens. La survie diminue avec l'âge surtout après 75 ans. (Leone N, 2015)

Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres), et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1995 à 2015 en France métropolitaine

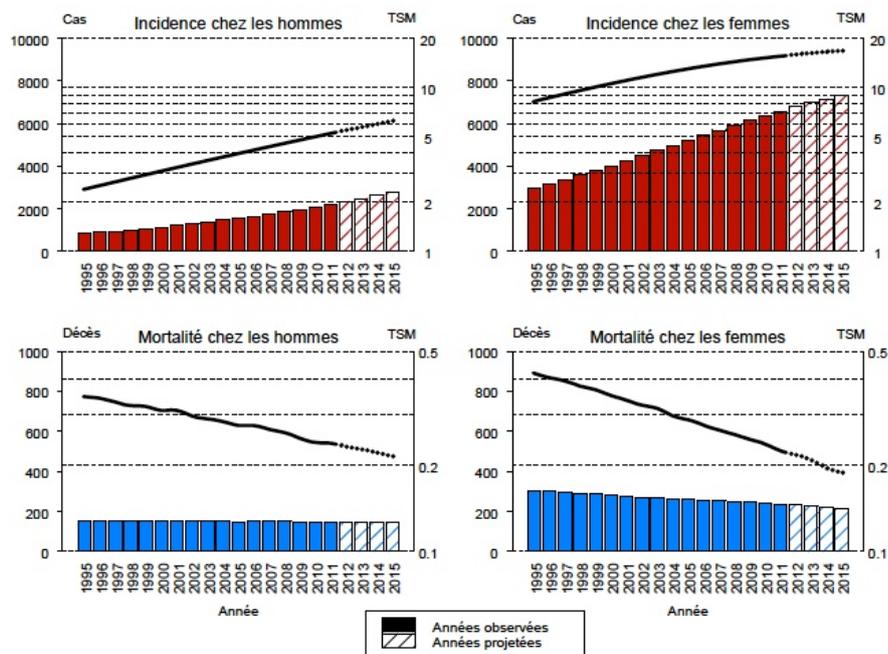


Figure 21 : Tendances chronologiques de l'incidence et de la mortalité entre 1980 et 2005 (taux standardisés pour 100 000 personnes) (Leone N, 2015)

On observe des disparités géographiques départementales qui mettent en évidence plusieurs zones de surmortalité mais les disparités ne sont pas les mêmes selon le sexe.

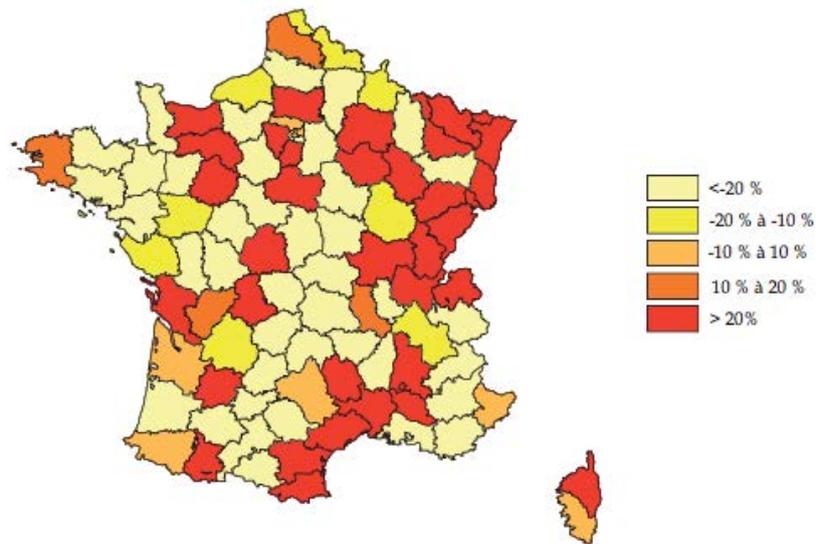


Figure 22 : Taux de décès standardisés chez les hommes (tous âges) pour les cancers de la thyroïde selon les départements en 2003 (Inserm - Afsset, 2008)

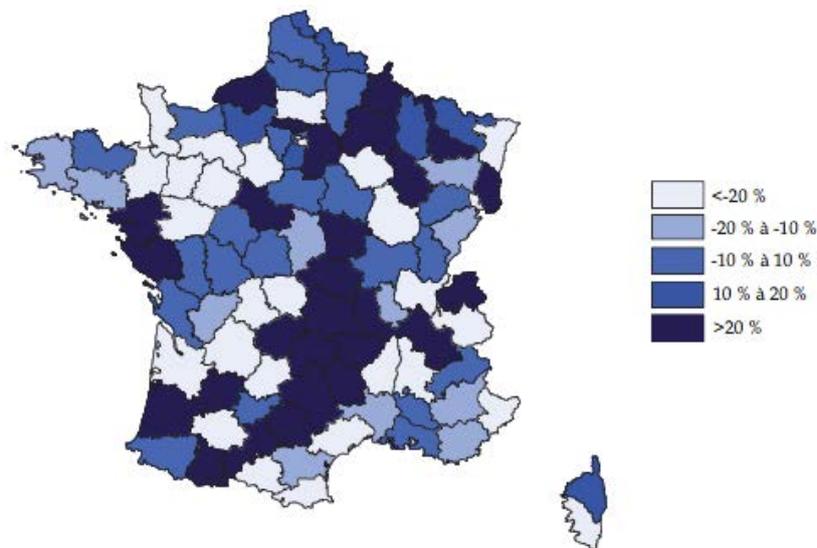


Figure 23 : Taux de décès standardisés chez les femmes (tous âges) pour les cancers de la thyroïde selon les départements en 2003 (Inserm - Afsset, 2008)

Pour les hommes, les départements de surmortalité se situent surtout à l'Est et au centre-est de la France. Parmi les départements du Sud, l'Aude, le Vaucluse et le Languedoc-Roussillon ont des taux de décès élevés. Enfin plus à l'ouest, le Calvados, la Sarthe, le Lot et Garonne et la Charente-Maritime sont également plus touchés.

Pour les femmes, les départements les plus touchés se situent au sud et au centre de la France. Les départements de surmortalité importante sont le Lot et Garonne, le Cantal et les Hautes-Pyrénées.

### II.3.6 – Stratégie diagnostique et répercussions sur l'incidence

Plusieurs théories ont été évoquées pour expliquer l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde en France et dans le monde. Il est maintenant bien défini que le changement des pratiques médicales a contribué à cette augmentation au cours des deux dernières décennies. En effet, l'usage répandu de l'échographie et de la ponction à l'aiguille fine constituent une méthode efficace de diagnostic précoce. L'amélioration de la surveillance médicale a conduit à l'augmentation du diagnostic des petites lésions papillaires. L'essor du traitement chirurgical des nodules bénins de la thyroïde est à l'origine de l'augmentation des découvertes fortuites de cancer lors de l'examen anatomopathologique, conduisant à de plus en plus de thyroïdectomies totales. Le dépistage systématique et sur-traitement des petits nodules permet de diagnostiquer des tumeurs infra-cliniques (cancers occultes). La notion de sur-diagnostic est souvent abordée, décrivant le fait que ces petites tumeurs thyroïdiennes n'auraient pas, si elles n'avaient pas été détectées, provoqué de symptômes. Une étude publiée en 2016 estime que la part des cancers thyroïdiens attribuables au sur-diagnostic est de 90% en Corée du Sud ; de 70% à 80% en France, en Italie, en Australie et aux États-Unis ; et enfin de 50% en Angleterre et au Japon pour la période 2003-2007. (Vaccarella, 2016) (Leenhardt, 2004)

Le changement des pratiques médicales n'explique cependant pas, à lui seul, l'augmentation globale de l'incidence des cancers thyroïdiens, toutes tailles de tumeurs confondues. Des facteurs de risque sont très certainement impliqués dans l'apparition des tumeurs de plus grande taille.

### II.4 – Facteurs de risque de cancer de la thyroïde

Les facteurs de risques de cancer de la thyroïde se répartissent en deux catégories : risques reconnus et risques débattus. Globalement, deux mécanismes favorisent l'expression du processus de cancérisation : la promotion par stimulation excessive du tissu thyroïdien par la TSH et/ou la dégradation par surexpression du stress oxydatif nécessaire à la synthèse hormonale. Le maintien de l'homéostasie thyroïdienne suffirait en théorie à prévenir l'apparition du processus tumoral. En pratique la fonction thyroïdienne est régulée de manière fine et précise pour fournir aux tissus une quantité

d'HT adaptée aux circonstances. De plus, de nombreux facteurs physiques ou chimiques, d'origine endogène ou exogène peuvent perturber voire aggraver la glande thyroïde. L'homéostasie dépend avant tout des apports en iode, la disponibilité de cet élément a un impact direct sur la fonction thyroïdienne. (Inserm - Afsset, 2008) (Demeneix B, 2016) (Vlaeminck-Guillem V, 2011) (Rogel, 2016)

Les risques liés à l'exposition interne ou externe aux rayonnements ionisants sont bien documentés. La cohorte Hiroshima-Nagasaki constituée de 99000 survivants aux bombardements de la seconde guerre mondiale constitue une grande source d'information. Les données du suivi de l'incidence des cancers jusqu'en 1998 ont permis d'établir une relation linéaire significative entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'excès de risque de nodule et/ou de cancers thyroïdiens. Les cancers observés suite à l'irradiation étaient le plus souvent de type papillaire. Les études ont également montré que l'âge constituait un facteur de risque important. Les enfants exposés avant l'âge de 9 ans présentaient un risque accru de développer un cancer de la thyroïde. En effet, la thyroïde fait partie des organes les plus radiosensibles pendant l'enfance. Le risque diminue fortement lorsque l'âge d'exposition augmente. L'accident de Tchernobyl de 1986 a eu pour conséquence une augmentation significative des cancers de la thyroïde chez les enfants et adolescents vivant à proximité de la centrale au moment de l'accident, plus particulièrement ceux qui avaient moins de 5 ans. En France, l'exposition liée à cet accident a été environ 100 fois inférieure à celle dans les territoires contaminés. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens de l'enfant en France après Tchernobyl. (Repussard, 2016)

Concernant l'exposition médicale aux rayonnements ionisants, une augmentation du risque de cancer radio-induit n'a été décrite de manière significative que dans des cas d'exposition à de fortes doses de rayons X (radiothérapie externe) avant l'âge de 20 ans. L'exposition grandissante aux rayonnements ionisants pendant l'enfance au cours d'imageries médicales (examen dentaire aux rayons X par exemple) est une source de préoccupation.

Comme évoqué précédemment, une altération de l'homéostasie thyroïdienne peut conduire à la promotion du processus de cancérisation. L'iode joue un rôle capital dans le maintien de la fonction de la thyroïde. Un excès d'iode peut conduire à un

emballement néfaste de la production de radicaux libres. Cet excès d'apport peut également provoquer l'effet Wolf-Chaikoff qui se caractérise par l'arrêt réversible de production d'HT par la thyroïde. La glande devient insensible à la TSH mais continue malgré tout, sans traitement hormono-substitutif transitoire, à être stimulée. La carence en iode peut également être à l'origine d'une hyperstimulation de la thyroïde par la TSH en lien avec la diminution de la production d'HT. Toute hyperstimulation de la thyroïde par la TSH peut avoir pour conséquence la promotion du processus de cancérisation.

Certains facteurs génétiques semblent également entrer en compte lors de l'apparition d'un processus tumoral. La présence de cas de cancers thyroïdiens dans la famille ou d'antécédents personnels de cancer ou d'irradiation (médicale ou accidentelle) représente un facteur de risque important. Chaque personne présente une susceptibilité individuelle de développer un cancer qui peut être augmentée par interaction avec l'environnement notamment lors des périodes de vulnérabilité de la vie.

Le cancer de la thyroïde est une affection rare induisant une faible mortalité. Les connaissances sur les facteurs environnementaux en lien avec l'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens sont très limitées. Malgré le manque de preuves significatives, de nombreux composés sont suspectés de promouvoir la cancérogenèse de la glande. La dernière partie de ce travail est donc consacrée à ces facteurs de risques suspectés et un fait état des lieux des connaissances actuelles sur les perturbateurs de l'homéostasie thyroïdienne. Il est également intéressant de réfléchir sur la manière dont les PE pourraient être à l'origine de l'oncogenèse thyroïdienne chez l'Homme, d'émettre des hypothèses concernant leur imputabilité et de proposer des pistes de recherche à ce sujet.

## III – PERTURBATION DE L'HOMÉOSTASIE THYROÏDIENNE, MECANISMES D'ONCOGENESE, HYPOTHESES ET DISCUSSION

La majorité des études réalisées sur les perturbateurs endocriniens portent sur l'interaction avec les œstrogènes. La littérature est cependant assez limitée concernant la perturbation du système thyroïdien. (Inserm - Afsset, 2008) Toutefois, un certain nombre de données scientifiques permettent d'alimenter le débat sur l'étiologie des cancers thyroïdiens induits par les perturbateurs endocriniens.

### III.1 – Perturbation de l'homéostasie thyroïdienne

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques, en particulier lors du développement cérébral du fœtus. Finement régulée par un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, la fonction thyroïdienne peut être altérée par des PE. Ces substances peuvent agir tout au long de la vie des HT, de leur synthèse à leur élimination en passant par leur interaction avec les tissus cibles. Ces molécules perturbatrices peuvent interférer avec les protéines de liaison ou encore avec le métabolisme périphérique des hormones. Dans la glande thyroïde, les perturbateurs endocriniens peuvent interagir avec le récepteur à la TSH, avec le NIS ou avec la TPO stimulant ou inhibant leurs activités. Les PE peuvent également se lier aux protéines plasmatiques de transport et ainsi entrer en compétition avec les hormones endogènes. Ce phénomène ne semble pas être à l'origine de modification pathologique de la fonction thyroïdienne mais faciliterait l'acheminement de ces molécules aux organes cibles. Au niveau des cellules cibles, les PE pourraient compromettre le passage transmembranaire des hormones thyroïdiennes et, par voie de conséquence, diminuer la disponibilité de ces dernières au niveau de leur récepteur nucléaire. De plus certains PE sont suspectés d'avoir une action directe sur le récepteur des hormones thyroïdiennes, altérant la transcription des gènes dont ils dépendent. Enfin les PE peuvent activer la voie de métabolisation des hormones (conjugaison par les UDPGT – Uridine Diphosphate Glucuronyltransferase) et diminuer leur concentration plasmatique. Ce mécanisme

induit une augmentation de la stimulation de la thyroïde par la TSH pouvant conduire, à terme, à un processus néoplasique. Même si la thyroïde est très adaptable aux modifications de l'environnement, l'exposition répétée à des PE peut contribuer à altérer la fonction endocrine de cette glande, surtout si elle a lieu pendant les périodes de vulnérabilité (Préau, 2015). Les molécules chimiques reconnues comme pouvant perturber l'homéostasie thyroïdienne sont notamment : les dioxines et PCBs (Polychlorobiphenyls), les retardateurs de flamme bromés, les pesticides, les composés perfluorés, les phtalates, le bisphénol A (BPA), certains filtres Ultra-Violet et enfin les Perchlorates. (Boas, 2012)

Tout d'abord intéressons-nous aux dioxines et PCBs, agents lipophiles hautement persistants dans l'environnement. Leur présence dans l'environnement est en lien avec leur utilisation industrielle, produit de combustion pour l'un et composant de transformateurs électriques pour l'autre. Ces composés s'accumulent dans la chaîne alimentaire, contaminent les écosystèmes, animaux et humains. Ces molécules ont une structure très similaire à l'hormone T4 (thyroxine) endogène ainsi qu'à ses précurseurs. On retrouve les deux noyaux phénols associés au chlore. Cette structure chimique commune permet aux PE d'interagir avec le récepteur nucléaire aux hormones thyroïdiennes. L'effet ainsi observé pourra être agoniste ou antagoniste. De plus, tout comme les HT, les PE sont de petites molécules lipophiles qui interagissent avec les protéines de transport et diffusent aisément dans les tissus de l'organisme. En mimant les précurseurs de synthèse des HT, les PE peuvent également se lier aux enzymes impliquées dans ce mécanisme physiologique et perturber leur activité.

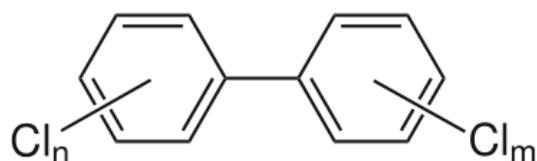


Figure 24 : Structure générale des PCB

L'ensemble de la littérature s'accorde à dire que, les PCBs réduisent la quantité d'hormones thyroïdiennes circulantes et que ce phénomène est souvent associé à une augmentation de la TSH. De la même manière, les dioxines contribueraient à faire

diminuer le taux d'hormones, surtout de T4. Les PCBs seraient également capables de bloquer la fonction de transcription du TR en interagissant directement avec ce dernier ou avec le TRE. Des expériences menées sur des rats ont montré que les PCBs pouvaient perturber le développement cérébral en modulant l'activité thyroïdienne. Enfin dans ce même modèle, on décrit une augmentation de la métabolisation des hormones thyroïdiennes et de l'élimination qui en découle par activation de cytochromes tels que les CYP1A1 et 2B1 ou encore de l'UDPGT, conduisant à une diminution du taux d'hormones circulantes. Ces perturbations ont également été observées sur la descendance (Boas, 2012) (Chevrier, 2007) (Nishimura, 2003). Une étude menée en 2011 en France sur des femmes enceintes a montré que la totalité de celles-ci étaient contaminées par au moins un type de dioxine ou furane (dosage urinaire) (Dereumeaux, 2016).

Concernant les retardateurs de flammes comme les TBBPAs ou les PBDEs, les résultats obtenus chez l'Homme ne sont pas concluants. Cependant de nombreuses études sur les animaux montrent des résultats significatifs concernant leur potentiel perturbateur endocrinien. Les TBBPAs et PBDEs ont une structure encore plus proche des hormones thyroïdiennes que les PCBs : (Boas, 2012)

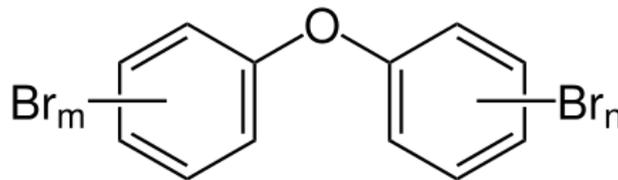


Figure 25 : Structure des PBDEs

Ces molécules comportent également deux noyaux phénols. L'iode est ici remplacé par le brome de la même famille. Chez le rat, les études mettent en évidence une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes circulantes, y compris lorsque l'exposition a lieu en période périnatale, chez les femelles et leurs petits (Kodavanti P, 2010), (Lee E, 2010). Des résultats similaires ont été observés chez d'autres espèces animales (poissons, oiseaux).

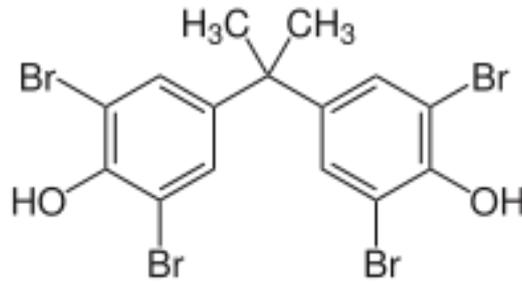


Figure 26 : Structure du TBBPA.

Les retardateurs de flammes perturberaient l'homéostasie thyroïdienne en interagissant avec le TR, les protéines de transport plasmatiques ou encore en augmentant leur glucuronoconjugaison. L'amphibien *Xenopus Laevis* est un excellent modèle pour l'étude des PE interférant avec la fonction thyroïdienne, en effet, la thyroïde intervient dans le mécanisme de la métamorphose de ces animaux (Demeneix B, 2016). Les TBBPA inhibent cette métamorphose en se fixant directement au TR nucléaire (Boas, 2012) (Fini, 2007). 100% des femmes enceintes ayant participé à l'étude de 2011 présentaient un taux détectable d'au moins un retardateur de flamme (Dereumeaux, 2016).

L'exposition des populations aux pesticides est générale. Le potentiel PE de ces substances est bien établi. Parmi les molécules pouvant agir sur le système thyroïdien, les organophosphorés (malathion), carbamates (mancozeb) ou encore pyréthriinoïdes (permétrine) sont fortement suspectés. Ces dernières ont été retrouvées dans 100% des prélèvements effectués sur les femmes enceintes (Dereumeaux, 2016). Les pesticides organochlorés (DDT) et phénolés (nonyphenol) sembleraient posséder des propriétés de perturbation thyroïdienne. Les expériences *in vitro* décrivent une interaction préférentielle de ces composés avec les protéines de transport mais également en inhibant l'activité des désiodases périphériques (Boas, 2012).

Les composés perfluorés, dont l'usage est très répandu dans l'industrie, représentent une importante source de contamination de la population générale *via* les produits de consommation courante (emballages alimentaires, par exemple). Ces PE agissent en augmentant l'activité des désiodases périphériques ainsi que des enzymes responsables de la glucuronoconjugaison des HT. Ces mécanismes conduisent à une diminution du taux d'HT circulantes chez le rat, y compris lorsque l'exposition a lieu

sur des femelles gestantes. Les effets néfastes sont alors également observés sur la descendance. Chez les humains, seule une étude menée sur des professionnels exposés montre les effets délétères des composés perfluorés sur la fonction thyroïdienne (Boas, 2012) (Chang, 2007) (Olsen, 2007) (Yu, 2009). Au moins un type de composé perfluoré a été détecté dans 100% des prélèvements chez des femmes enceintes en 2011 en France (Dereumeaux, 2016).

Concernant les phtalates, plastifiants ubiquitaires, la contamination de la population est constante et inévitable. Certains composés appartenant à cette famille ont été retirés des processus de fabrication de jouets mais leur usage reste largement répandu. Un faible nombre d'études menées chez des adultes, des femmes enceintes et des enfants montrent une association négative entre l'exposition aux phtalates et le taux d'HT (Boas, 2012). Ce phénomène est malgré tout bien décrit chez le rat. Les études expérimentales montrent que les phtalates sont capables d'interférer avec le transporteur NIS mais également d'inhiber le passage transmembranaire de la T3 au niveau des cellules cibles. Une étude récemment publiée (Morgensterna, 2017) met en lumière la capacité des phtalates à diminuer le taux de T4 circulante. Le dosage des métabolites urinaires des phtalates a été effectué sur des mères en fin de grossesse puis sur leur enfant à l'âge de 3 ans. Les valeurs de T4 et de TSH ont également été relevées. L'association négative entre l'exposition à ces PE et le taux d'HT a été démontrée et apparaît plus prononcée chez les petites filles. Les phtalates auraient la capacité de se lier au TR et de jouer le rôle d'un antagoniste. Cependant la variation de T4 n'est pas associée de manière significative à une hausse de la TSH. Même si leurs effets délétères sont fortement suspectés et même parfois prouvés *in vitro*, les études sur le bisphénol A et les filtres UV doivent être approfondies pour prouver leur potentiel effet de perturbation de l'homéostasie thyroïdienne sur l'organisme. (Boas, 2012)

Devant l'importance et la diversité des fonctions physiologiques régulées par la thyroïde, la question de l'oncogenèse de cette glande apparaît comme une importante préoccupation.

### III.2 – Rôle des perturbateurs endocriniens dans l'oncogénèse thyroïdienne et hypothèses

Parmi les PE précédemment décrits comme altérant la fonction thyroïdienne, les retardateurs de flamme sont les composés dont l'imputabilité dans le développement des cancers thyroïdiens est le plus souvent décrite. L'exposition à ces substances ubiquitaires, principalement par inhalation ou ingestion, pourraient être à l'origine d'une augmentation du risque de développer un cancer. Si des résultats significatifs ont été obtenus chez le rat, peu de données sont disponibles chez l'Homme. (Zhang, 2009) Une récente étude cas-témoin (2017) (Hoffman, 2017) compare l'exposition aux retardateurs de flamme dans l'habitat (poussières domestiques) de personnes atteintes de cancers papillaires thyroïdiens. L'exposition à ces substances apparaît donc comme un facteur de risque de développer un cancer thyroïdien de petite et de grande taille. (Mughal, 2017)

La plupart des études menées sur l'oncogénèse thyroïdienne en rapport avec les PE sont réalisées sur les pesticides. Des travaux sur des rongeurs montrent une augmentation du risque de cancer de la thyroïde après exposition à des pesticides présentant un potentiel perturbateur endocrinien (fongicides, insecticides, herbicides). Les résultats permettent à la fois d'isoler des pesticides responsables d'une augmentation du risque de cancer mais également de déterminer leur(s) cible(s) moléculaire(s) et pour certains leur mécanisme d'action. Ainsi, il est établi que la mutagenicité n'est pas le déterminant majeur de la carcinogénèse induite par ces PE. La littérature a récemment décrit la capacité des perturbateurs hormonaux à agir sur l'épigénèse, modulant l'expression de gènes à l'origine des cancers (gènes suppresseurs de tumeur). Vingt-quatre pesticides sont reconnus par la US Environmental Protection Agency (EPA) comme étant à l'origine de tumeurs thyroïdiennes chez le rat. Ces molécules induisent pour la plupart une hypertrophie de la glande thyroïde, une augmentation du poids de la glande, une diminution du taux d'HT et enfin une augmentation de la production de TSH donc de la stimulation de la thyroïde. Des composés reconnus comme perturbateurs endocriniens (amitrol, éthylène-thiouree, mancozeb) agissent par inhibition de la TPO ; d'autres agissent en augmentant le métabolisme hépatique et la sécrétion des HT : acéthoclore,

clofentézine, fenbuconazole, fipronil, pendiméthaline, pentachloronitrobenzène, prodiamine, pyriméthanil et thiazopyr. L'exposition à la permethrine ou au trifluralin augmentent le risque de cancer thyroïdien par un mécanisme encore inconnu. (Inserm - Afsset, 2008) (Hurley, 1998) (Takagi, 2002)

Les populations exposées étant difficiles à isoler, les études de cohorte réalisées chez l'Homme sont généralement de faible puissance. Deux études publiées en 2005 et 2004 décrivent, pour la première, une augmentation non spécifique du nombre de cancers chez des femmes travaillant chez des grossistes en produits agricoles et, pour la deuxième, une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez des hommes fabriquant des condensateurs électriques et exposés aux PCBs (perturbateurs endocriniens organohalogénés persistants) et aux naphthalènes (cancérogènes possibles). Plusieurs autres études n'apportent cependant pas la preuve d'une relation entre l'exposition à des pesticides perturbateurs endocriniens (mancozeb, alachlor, malathion, atrazine, carbaryl...) et l'augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde (Inserm - Afsset, 2008).

Les fortes disparités géographiques des cas de cancers de la thyroïde amènent à se questionner sur leur origine. L'importante incidence dans le Sud-Est de la France par exemple pourrait-elle être en lien avec le nombre important de cultures viticoles ?

Si peu d'études concluantes ont été réalisées chez l'Homme, l'EPA estime que le rat est un bon modèle d'étude des cancers thyroïdiens. Il est intéressant de se questionner sur les mécanismes d'action mis en jeu lors de l'oncogenèse thyroïdienne liée au PE. En effet, la plupart des conclusions portent sur le fait que la perturbation de l'homéostasie thyroïdienne conduit à une diminution du taux d'hormones circulantes. L'adaptation de la sécrétion hypophysaire de TSH qui en résulte conduit à une stimulation plus importante de la glande qui peut être à l'origine d'un processus néoplasique. Lorsque l'on observe les mécanismes impliqués dans la perturbation de la fonction endocrine thyroïdienne, il est aisé de constater que les PE peuvent agir sur de nombreux systèmes. Au niveau du récepteur nucléaire TR, les PE peuvent bloquer l'action des hormones endogènes. Par des mécanismes épigénétiques, ces molécules pourraient également modifier l'accessibilité de la chromatine et ainsi modifier l'expression de certains gènes (oncogènes ou suppresseurs de tumeurs par exemple). En plus de l'augmentation de la stimulation

par la TSH précédemment décrite, nous pouvons également soulever l'hypothèse qu'une augmentation « artificielle » des besoins en HT, provoquée par la perturbation de la signalisation dans les tissus cibles, induise une augmentation du cycle de production des HT dans le thyrocyte et un emballement néfaste du stress oxydatif inhérent à cette biosynthèse. Concernant les facteurs de transcription, la machinerie cellulaire de l'expression de gènes est très finement régulée et fait appel à de très nombreux acteurs interagissant ensemble pour permettre le développement et le fonctionnement de l'organisme. S'il est bien établi que certains facteurs de transcription permettent la formation de la glande thyroïde, aucune action des PE sur ces protéines n'a encore été démontrée. En effet, les mécanismes impliqués dans la transcription génique sont particulièrement complexes et finement régulés. Des études très spécifiques sur ces voies de signalisation et leur interaction avec l'environnement pourraient être réalisées pour définir des mécanismes d'altération de l'expression génique inhérents au processus de cancérisation. La contamination par les PE à petite dose et sur la durée ne permet pas à l'organisme d'éliminer ces composés. Les PE ne sont pas directement toxiques sur le génome mais peuvent contribuer à promouvoir l'inflammation et un stress oxydant inhérents au processus de cancérisation. Cependant l'aspect de pluri-exposition doit absolument être pris en compte si l'on se fie aux résultats obtenus sur les substances perturbatrices endocriniennes seules ou associées. Tous les mécanismes de perturbation endocrinienne de la thyroïde sont-ils susceptibles de provoquer un cancer ? À quelle dose ces composés perturbent-ils suffisamment l'homéostasie pour promouvoir un processus néoplasique ? Quelle est l'exposition réelle de la population aux PE et comment établir un consensus sur les effets cocktails et leur dangerosité ?

Autant de questions qui restent actuellement sans réponse.

### III.3 – Perspectives

Les avancées scientifiques majeures à partir du 19<sup>ème</sup> siècle comme par exemple la découverte de la radioactivité ou du fort potentiel d'amélioration des rendements industriels et agricoles grâce à l'utilisation de certains produits chimiques ont parfois été suivies de scandales de santé publique, leurs effets toxiques étant complètement ignorés lors de la découverte de ces composés. Comme les crèmes de beauté

radioactives ou l'usage massif du DDT pour éradiquer le paludisme, les effets positifs des nouvelles découvertes ont été mis à profit avant de découvrir leurs effets néfastes sur la santé. Les perturbateurs endocriniens, au cœur de l'actualité, alimentent le débat sur le principe de précaution. Sur quels critères doit-on se baser pour déterminer si un composé chimique peut être utilisé et/ou commercialisé, ou non ? Comme abordé au début de ce travail, les autorités européennes et françaises doivent encore légiférer et trouver un accord sur la définition des PE. La communauté scientifique s'intéresse particulièrement à ce sujet et multiplie les études sur les composés perturbateurs endocriniens. Par ailleurs, l'étude des composés seuls ne reflétant pas l'exposition réelle de la population à des mélanges de PE, des tests reproduisant les conditions *in vivo* devraient apporter des informations plus significatives. L'un des principaux problèmes de l'évaluation des risques liés à l'exposition aux PE consiste en la grande difficulté de décrire, de manière qualitative et quantitative, la contamination de l'organisme. La multiplication des études de cohortes sur les populations d'agriculteurs ou de professionnels de l'industrie permettront d'obtenir des données capitales dans les mois et années à venir. Concernant les professions agricoles, la transition écologique serait-elle une solution alternative suffisante pour répondre aux besoins croissants de nourriture de la planète ? Le développement des biotechnologies telles que les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) rendant les cultures plus résistantes pourrait être une solution. Cependant le manque de connaissances sur les effets à long terme sur la santé de ces organismes va dans le sens du principe de précaution et de la limitation d'utilisation de ces plantes modifiées. L'innovation dans les technologies industrielles et agricoles pourrait contribuer à diminuer la contamination de l'environnement par les PE dans les années à venir. Le challenge pour les industriels est de permettre de maintenir voire d'améliorer les rendements actuels tout en limitant l'utilisation de composés toxiques pour la santé. Concernant les cancers thyroïdiens, l'essor de la thérapie ciblée semble être une bonne piste de recherche pour améliorer la prise en charge des formes graves ou de mauvais pronostic.

## CONCLUSION

Les PE sont au cœur de notre actualité. Les grands progrès de l'industrie ont permis d'améliorer les rendements de production mais ont malheureusement contribué à contaminer la planète depuis de nombreuses années. Ces molécules mimant l'action des hormones, bloquant ou perturbant leur action dans l'organisme peuvent être, entre autres, à l'origine de nombreuses affections dont les cancers.

Depuis plus de 30 ans, l'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens est une préoccupation de santé publique et un débat sur leurs étiologies persiste encore. Un apport adapté en iode contribue de manière essentielle à maintenir l'homéostasie de la fonction thyroïdienne. L'amélioration des pratiques diagnostiques ne peut expliquer à elle seule l'augmentation de l'incidence qui pourrait être liée à des facteurs de risques, notamment l'exposition aux PE à petites doses et tout au long de la vie. La plupart des mécanismes de perturbation de l'homéostasie thyroïdienne et de cancérisation ont été démontrés dans des études *in vitro* et sur des modèles animaux (rats, amphibiens...). La difficulté d'isoler les populations exposées et la multiplicité des contaminations simultanées, à différentes doses et tout au long de la vie rendent complexe les études chez l'Homme. La communauté scientifique reste très prudente et peu de preuve sont apportées concernant la toxicité des PE sur notre organisme.

Les enjeux économiques sont tels que les procédures visant à définir ces composés et à autoriser leur maintien (ou leur mise sur le marché) tardent à aboutir. L'innovation est nécessaire pour diminuer la présence des PE dans l'environnement, en tenant compte de la sécurité des composés chimiques utilisés. Concernant l'agriculture, la transition vers la production biologique apparaît comme une solution mais peut-on nourrir le monde sans pesticides et OGM ? La question se pose également pour les processus industriels, quelles stratégies mettre en place pour satisfaire les besoins croissants de la population sans utiliser de produits potentiellement néfastes pour la santé et les écosystèmes ? Au-delà de la compréhension des mécanismes impliqués dans la toxicité des PE, doit-on systématiquement appliquer le principe de précaution ? La réponse à ces questions représente un enjeu majeur pour les années à venir. La science doit primer sur les médias pour établir la réelle dangerosité de ces composés.

## BIBLIOGRAPHIE

- Amaral Mendes JJ.** The endocrine disrupters : a major medical challenge. Food Chem Toxicol. Vol. 40, 781-788, 2002.
- Ankley G, Mihaich E, Stahl R, Tillitt D, Colborn T.** Overview of a workshop on screening methods for detecting potential (anti-) extrogenic chemicals in wildlife. Environ Toxicol Chem. Vol. 17, 127-135, 1998.
- Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC.** Maturation of thyroid function in normal human foetuses. Clin Endocrinol vol 31, 565-571, 1989.
- Binder-Foucard F, Bossard P, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remonet L.** Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period : Solid tumor. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2014.
- Biomonis.** Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Broché, 2008.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM.** Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. Molecular and cellular endocrinology vol 355, 240-248, 2012.
- Bourguet W, Balaguer P.** Les dessous de "l'effet cocktail" des perturbateurs endocriniens révélés. Inserm Instituts thématiques. www.inserm.fr, 2015.
- Bournaud C, Orgiazzi J.** Thyroïde et Grossesse. Annales d'endocrinologie, Masson, vol. 64, 324-331 2003.
- Bricaire-Dubreuil L.** Anomalies moléculaires et cytoponction d'un nodule thyroïdien. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition vol. 16, 2012
- Buffet F, Tissier F, Ménégaux C, Tresallet C.** Cancers de la thyroïde. Endocrinologie-Nutrition vol. 13, 2016.
- Butault JP, Delame N, Jacquet F, Zardet G.** L'utilisation des pesticides en France : état des lieux et perspectives de réduction. Notes et études socio-économiques : Service de la statistique et de la prospective, vol. 35, 2011.
- Cahiers du développement durable.** L'analyse du cycle de vie d'un produit ou d'un service, <http://les.cahiers-developpement-durable.be> 2017.
- Campbell PM, Hutchinson TH.** Wildlife and endocrine disruptors : requirements for hazard identification. Environement Tox Chem. vol 17, 127-135, 1998.

**Cayrou C.** Rôle du récepteur thyroïdien TRbeta1 dans le développement neuronal. Thèse, 2003.

**Chevrier J, Eskenazi B, Bradman A.** Associations between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and neonatal thyroid stimulating hormone levels in a mexican american population. *Environ Health Perspect* vol. 115,1490-1496, 2007

**Cohn B.A, Wolff M.S, Cirillo P.M, Sholtz R.I.** DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure. *Environ Health Perspect* 2007.

**Chang SC, Thibodeaux JR, Eastvold ML, Ehresman DJ.** Negative bias from analog methods used in the analysis of free thyroxine in rat serum containing perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicology* vol. 234, 21-33, 2007.

**Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schwartz C.** Recent trend in incidence, geographical distribution and survival of papillary thyroid Cancer in France. *Cancer Epidemiology* 2015.

**Colonna M, Bossard N, Guizard A-V, Remontet L, Grosclaude P.** Épidémiologie descriptive du cancer de la thyroïde en France : incidence, mortalité et survie. *Annales d'endocrinologie* 2009.

**Colonna M, Guizard A-V, Schwartz C, Velten M, Raverdy N.** A time trend analysis of papillary and follicular cancers as function of tumor size : A study data from six cancer registries in France. *Science Direct* 2007.

**Colonna M, Guizard A-V, Uhry Z, Delafosse P, De Maria F.** Analyse descriptive de l'incidence du cancer de la thyroïde à partir de données des registres des cancers sur la période 1982-2012 en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2016.

**Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace L-Leseh J.** Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* vol 38, 2002.

**Colonna M, Uhry Z, Guizard A-V, Delafosse P, Schwartz C, Grosclaude P.** Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention* 2015.

**Conseil Supérieur de la Santé Avis N° 8915** Perturbateurs endocriniens : Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité Conseil Supérieur de la santé 2013.

**De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M.** Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* vol. 113, 49-54, 2005.

**Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, Beucher B, Roecklin D, Muller C, Rahmani.** Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nature Communication* 2015.

**Deltour S, Chopin V, Leprince D.** Modifications épigénétiques et cancer. *Medecine/Sciences* vol. 21, 405-411, 2005.

**Demeneix B,** Que peut la science contre les perturbateurs endocriniens ? France culture, Podcast 2016.

**Dereumeaux C, Guldner L, Saoudi A, Pecheux M, de Crouy-Chanel P, Bérat B, Wagner V, Gorla S, Delamaire C, Le Tertre A, Fillol C, Denys S, Lefranc A.** Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques Synthèse des résultats. Santé Publique France 2016.

**Dreyer C, Raymond E, Faivre S.** La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancero dig.* vol 1, 187-189, 2009.

**Duval G, Simonot B.** Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air Pur* vol. 79, 2010.

**Fabbro D, Di Loreto C, Beltrami CA.** Expression of Thyroid-specific Transcription Factors TTF-1 and Pax8 in Human Thyroid Neoplasm. *Cancer Research* 1994.

**Favre G.** Histoire naturelle des cancers. Cours d'oncologie 2014.

**Fini JB, Le Mevel S, Turque N, Palmier K, Zalko D, Demeinex B.** An in vivo multiwell-based fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. *Environ. Sci. Technol* vol. 41, 5908-5914, 2007.

**Gatignol C, Etienne C.** Pesticides et Santé. Assemblée nationale et Sénat, République Française : office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques 2010.

**Gaudriault P, Mazaud-Guittot S, Lavoué V, Coiffec I, Lesné L, Dejuq-Rainsford N, Scholze M, Kortenkamp A, Jégou B** Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals,

Pesticides, and Environmental Pollutants. Environmental Health Perspectives vol. 125, 2017.

**Graff JR, Greenberg VE, Herman JG, Westra WH, Boghaert ER, Ain KB, Saji M, Zeiger MA, Zimmer SG, Baylin SB.** Distinct patterns of E-Cadherin CpG island methylation in papillary, follicular, hurthle's cell, and poorly differentiated human thyroid carcinoma. Cancer research 1998.

**HAS et Institut National du Cancer** Guide - Affection de longue durée. ALD 30 : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer de la thyroïde 2010.

**Hashizume K, Miyamamoto T, Kobayashi M, Suzuki S, Ichikawa K, Yamauchi K.** Cytosolic T3 binding protein (CTBP) regulation of nuclear T3 binding : evidence for the presence of T3-CTPB complex-binding sites in nucleic. Endocrinology vol. 124, 1989.

**Hedinger C, Williams ED, Sobin LH.** Histological typing of thyroid tumours Second edition. World Health Organization, Springer-Verlag 1988.

**Hoffman K, Lorenzo A, Butt C, Hammel S.** Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. Environment international vol. 107, 2017.

**Hoover R, Hyer M, Pfeiffer R, Adam E.** Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. The New England Journal of Medicine vol. 14, 365, 2011.

**Hurley PM.** Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. Environmental Health Perspectives vol. 106, 1998.

**Inserm - Afsset.** Expertise collective Paris, 2008.

**Inserm, Barouki R.** Les perturbateurs endocrinien. Inserm Institus thématiques : Dossier d'information, [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr) 2017.

**Institut National du Cancer** Fiche repère : Risques de cancers et pesticides. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) 2009.

**Kleihues P, Sobin LH, Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C.** Tumours of the thyroid and the parathyroid. In : Pathology and genetics of tumours of the endocrine organs. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press 59-123, 2004.

**Kodavanti PR, Coburn CG, Moser VC.** Developmental exposure to a commercial PBDE mistude, DE-71 : neurobehavioral, hormonal, ans reproductive effects. Toxicol Sci vol 116, 297-312, 2010.

**Koumarianou P, Gómez-Lopez G, Santisteban P.** Pax 8 controls thyroid follicular polarity through cadherin-16. *Journal of Cell Science* vol I, 219-231, 2017.

**La mission d'animation des agrobiosciences** La revue de presse de la Mission Agrobiosciences du 13 décembre 2016 : Le Monde, Europe 1, Sciences et Avenir, Libération. Perturbateurs endocriniens : le bruit du silence. La mission d'animation des agrobiosciences [www.agrobiosciences.org](http://www.agrobiosciences.org) 2016.

**Lee E, Kim TH, Choi JS, Nabanata P.** Evaluation of liver and thyroid toxicity in Sprague-Dawley rats after exposure to polybrominated diphenyls ethers BDE-209. *Toxicol Sci* vol. 35, 535-545, 2010.

**Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau M.** Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European Journal of Endocrinology* 2004.

**Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z.** Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. *Santé publique France* 2015.

**Lkhoyaali S, Benhmida S, Ait Elhaj M.** Targeted therapy in thyroid cancer: Towards a treatment card. *Pathologie biologie* vol. 63, 2015.

**Media Nobel** Paul Müller Biographical. [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org) 2014.

**Monneret C.** What is an endocrine disruptor ? 2016.

**Monsanto Europe SA.** Faire croître notre futur - Glyphosate: faits, population et avenir de notre agriculture [www.glyphosateinfo.monsanto.com](http://www.glyphosateinfo.monsanto.com) 2017.

**Morgenstern R, Whyatt RM, Insel BJ, Calafatc AM, Liu X, Rauh VA, Herbstman J, Bradwin G, Factor-Litvak P.** Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations. *Environment International* vol. 106, 11-18, 2017.

**Mughal BB, Demeneix B.** Endocrine disruptors: Flame retardants and increased risk of thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology* 2017.

**Multigner L.** Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, Risques et Santé* vol. 4, 187-194, 2005.

**Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Sato M, Tohyama C.** Rat thyroid hyperplasia induced by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Endocrinology* vol.144, 2075-2083, 2003.

**Olsen GW, Zobel LR.** Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* vol. 81, 231-246, 2007

**Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne** Règlement concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Journal officiel de l'Union Européenne, 21 Octobre 2009.

**Pecina-Slaus N.** Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International*, vol. 3, 2003.

**Peix JL, Lifante JC.** Curages cervicaux et cancers thyroïdiens. *Annales de chirurgie* 2003.

**Préau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeinex B.** Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms* vol.1849, 112-121, 2015.

**Repussard J, Bourdillon F.** Cancer de la thyroïde et accident nucléaire : où en sommes-nous 30 ans après Tchernobyl et 5 ans après Fukushima. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 11-12, 2016.

**Rogel A, Bernier MO, Motreff Y, Cléro E, Pirard P.** Epidémiologie du cancer de la thyroïde 30 ans après l'accident de tchernobyl : fréquence, facteurs de risque et impact des pratiques diagnostiques. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2016.

**Santisteban P, Koumariou P,** Why is the transcription factor Pax8 necessary for a functional thyroid gland ? *Atlas of Science*. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols Consejo Superior de Investigaciones, <http://atlasofscience.org> 2017.

**Spitzweg C, Jobs W, Eisenmenger W, Heufelder AE.** Analysis of sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab* vol 83, 1998.

**Taccaliti A, Boscaro M.** Genetic mutations in thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* vol 34, 11-28, 2009.

**Takagi H, Mitsumori K, Onodera H, Nasu M.** Improvement of a two-stage carcinogenesis model to detect modifying effects of endocrine disrupting chemicals on thyroid carcinogenesis in rats. *Cancer letters* vol. 178, 1-9, 2002.

**Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM.** Maturation of the secretion of thyroid hormone in the fetus. *N Engl J Med* vol. 324, 532-536, 1991.

**UICC** The Union for International Cancer Control - Resources. UICC Global Cancer Control [www.uicc.org](http://www.uicc.org), 2017.

**United States Environmental Protection Agency** Final Report : Endocrine disruptors : Effects on the Thyroid 1999.

**Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer CP, Dal Maso L.** Worldwide Thyroid Cancer Epidemic ? The increasing impact of overdiagnosis. The New England Journal of Medicine vol 375, 614-617, 2016.

**Vandelac L, Bacon M-H.** Perturbateurs endocriniens et polluants organiques persistants : inquiétante érosion de la santé, de la fertilité et des capacités intellectuelles. Ruptures, revue transdisciplinaire en santé vol. 6, 237-267, 1999.

**Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Lee DH.** Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. Endocr Review vol. 33, 378-455, 2012.

**Vlaeminck-Guillem V.** Facteurs de transcription de la thyroïde en physiologie et en pathologie. Med Ther Endocrinol vol. 3, 30-37, 2001.

**Vlaeminck-Guillem V.** Structure et physiologie thyroïdiennes. Endocrinologie-Nutrition 2011.

**Williams GM, Kroes R, Munro IC.** Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. Regul Toxicol Pharmacol vol. 31, 117–165, 2000.

**Yen PM.** Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev. vol. 81,1097-1142, 2001.

**Yu WG, Liu W, Jin YH.** Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. Environ. Tox. Chem vol. 28, 990-996, 2009.

**Yu WG, Liu W, Jin YH, Liu XH.** Prenatal and postnatal impact of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on rat system development : a cross-foster study on chemical burden and thyroid hormone system. Environ. Sci. Technol vol. 43, 8416-8422, 2009.

**Zhang Y, Guo G, Han X, Zhu C, Kilfooy B.** Do Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Increase the Risk of Thyroid Cancer ? Biosci Hypotheses vol 4, 195-199, 2009.

## ANNEXE : LA DECLARATION DE WINGSPREAD

## LA DECLARATION DE WINGSPREAD

(Texte tiré du livre "L'homme en voie de disparition")

### *Note des auteurs*

En juillet 1991, des scientifiques dont Theo Colborn et Pete Myers se réunirent pour la première fois afin d'échanger leurs inquiétudes sur les effets des produits chimiques agissant sur les hormones. Il était important de réunir tous ces chercheurs de disciplines si différentes. Dans l'espoir que leur rencontre ait des effets durables, ils tombèrent d'accord sur la déclaration qui suit. Nous l'avons incluse dans ce livre car c'est à la fois un résumé de la question, et un point de départ pour les scientifiques, les décideurs et les particuliers, indiquant les directions que devraient prendre la recherche et les politiques publiques. La liste des signataires de cet appel est reproduite à la fin. Cela ne signifie pas que ces personnes, les auteurs mis à part, approuvent tous les arguments et toutes les conclusions présentés dans ce livre.

**Altérations du développement sexuel induites  
par les produits chimiques : le sort commun  
des animaux et des hommes**

### *Énoncé du problème*

De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme. Face à la contamination croissante et omniprésente de notre environnement par des composés susceptibles de produire de tels effets, un groupe de spécialistes de toutes disciplines s'est réuni à Wingspread (Wisconsin, États-Unis), du 26 au 28 juillet 1991, afin de faire le point sur les connaissances à ce sujet. Les participants provenaient de diverses disciplines : anthropologie, écologie, endocrinologie comparée, histopathologie, immunologie, mammalogie, médecine, psychiatrie, psychoneuroendocrinologie, physiologie de la reproduction, toxicologie, gestion de la faune, biologie des tumeurs, zoologie et droit.

Les objectifs de cette rencontre étaient :

1. De mettre en commun les découvertes de chacun et d'évaluer l'ampleur du problème ;
2. De tirer des conclusions fiables des données existantes ;
3. De proposer un programme de recherches afin de dissiper les incertitudes qui subsistent.

### **Déclaration commune**

La déclaration suivante est le fruit d'un consensus entre les participants.

1. Nous savons *avec certitude* que :
  - Un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Il s'agit notamment des composés organochlorés, qui, du fait de leur persistance, s'accumulent dans les chaînes alimentaires. Ceux-ci comprennent certains pesticides (fongicides, herbicides et insecticides) et produits chimiques, ainsi que d'autres produits synthétiques et certains métaux <sup>(1)</sup>.

---

<sup>1</sup> Les produits chimiques connus pour leurs effets sur le système endocrinien comprennent : le DDT et ses produits de dégradation, le DHEP ou di-2-éthyl-hexyl-phtalate, le HCB (hexachlorobenzène), le dicofol, le chlordécone, le lindane et autres hexachlorocyclohexanes, le méthoxychlore, l'octachlorostyrène, les pyréthroides de synthèse, des herbicides (triazines), des fongicides (carbamates, triazoles), certains PCB, le 2,3,7,8 TCDD et autres dioxines, le 2,3,7,8 TCDF et autres furanes, le cadmium, le plomb, le mercure, la tributyltine et autres composés de la même famille les alkylphénols (détergents non biodégradables et anti-oxydants présents dans les polystyrènes modifiés et les PVC), les produits à base de styrène, les aliments à base de soja et des produits pour animaux de laboratoire et animaux domestiques.

- De nombreuses populations d'animaux sauvages sont d'ores et déjà affectées par ces composés. Les effets incluent le mauvais fonctionnement de la thyroïde chez les oiseaux et les poissons ; une baisse de fertilité chez les oiseaux, les poissons, les coquillages et les mammifères ; une diminution des éclosions chez les oiseaux, les poissons et les tortues ; des malformations grossières à la naissance chez les oiseaux, les poissons et les tortues ; des anomalies du métabolisme chez les oiseaux, les poissons et les mammifères ; la féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux et les mammifères ; des anomalies de comportement chez les oiseaux : la masculinisation des femelles chez les poissons et les oiseaux ; des déficits immunitaires chez les oiseaux et les mammifères.
- Les effets varient selon les espèces et les composés. Toutefois, on peut faire quatre remarques : a. les composés concernés peuvent avoir des effets très différents sur l'embryon et sur l'adulte ; b. les effets se manifestent surtout sur la génération suivante, et non chez les parents exposés ; c. la période d'exposition au cours du développement de l'organisme est cruciale, déterminant l'ampleur et la nature des effets ; d. la période d'exposition la plus critique correspond à la vie embryonnaire, mais les effets peuvent ne pas se manifester avant l'âge adulte.
- Les études en laboratoire confirment les développements sexuels anormaux observés dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu.
- Les humains sont également affectés par ces composés. Le distilbène, un médicament de synthèse, et beaucoup de composés cités en note ont des effets oestrogéniques. Les femmes dont les mères ont ingéré du distilbène sont particulièrement touchées par le cancer du vagin, par diverses malformations de l'appareil reproducteur, par des grossesses anormales et des modifications de la réponse immunitaire. Les hommes et les femmes exposés pendant leur vie prénatale présentent des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur et une baisse de fertilité. Les effets observés chez les victimes du distilbène sont semblables à ce que l'on observe chez les animaux contaminés, dans la nature et en laboratoire. Cela suggère que les humains partagent les mêmes risques.

2. *Nous estimons extrêmement probable que :*

- Certaines anomalies du développement constatées aujourd'hui chez les humains concernent des enfants adultes de personnes ayant été exposées à des perturbateurs hormonaux présents dans notre environnement. Les concentrations de plusieurs perturbateurs des hormones sexuelles mesurées dans la population américaine actuelle correspondent aux doses qui provoquent des effets chez les animaux sauvages.
- À moins que la contamination de l'environnement par les perturbateurs hormonaux soit rapidement contrôlée et réduite, des dysfonctionnements généralisés à l'échelle de la population sont possibles. Les dangers potentiels, tant pour les animaux que pour l'homme, sont nombreux, en raison de la probabilité d'une exposition répétée ou constante à de nombreux produits chimiques connus pour dérégler le système endocrinien.
- En approfondissant la question, de nombreux parallèles nouveaux devraient surgir entre les études portant sur la faune sauvage, celles effectuées en laboratoire et celles concernant l'homme.

3. *Les modèles actuels prévoient que :*

- Les mécanismes d'action de ces composés sont variables, mais d'une manière générale : a. ils imitent les hormones naturelles en se liant à leurs récepteurs ; b. ils inhibent les hormones en les empêchant de se lier à leurs récepteurs ; c. ils réagissent directement ou indirectement avec les hormones elles-mêmes, d. soit en perturbant leur synthèse, e. soit en modifiant le nombre de récepteurs dans les organes.
- Les hormones mâles et femelles peuvent altérer le développement cérébral, qu'elles soient exogènes (source externe) ou endogènes (source interne).
- Toute perturbation du système endocrinien d'un organisme en formation peut altérer son développement : ces effets sont habituellement irréversibles. Ainsi, de nombreux caractères liés au sexe sont déterminés par les hormones pendant une courte période de temps au début du développement et peuvent alors être influencés par de faibles variations de l'équilibre hormonal. Les faits suggèrent que ces effets sont alors irréversibles.

- Les effets constatés sur la reproduction des animaux sauvages devraient préoccuper les humains qui exploitent les mêmes sources de nourriture, le poisson contaminé par exemple. Le poisson est une source majeure de contamination chez les oiseaux. Les mécanismes de dérèglement hormonal par les organochlorés chez les oiseaux sont les mieux connus à ce jour. Ils nous aident à comprendre comment l'homme pourrait partager le sort des animaux, car le développement du système endocrinien des oiseaux est très semblable à celui des mammifères.

4. *Nos prévisions comportent de nombreuses incertitudes parce que:*

- La nature et l'ampleur des effets sur l'homme sont mal connus. Nous possédons peu d'informations sur la contamination des humains, en particulier sur les concentrations de polluants chez l'embryon. Cela est dû au manque d'effets réellement mesurables et d'études portant sur plusieurs générations et simulant la contamination ambiante.
- Alors que nous possédons de nombreuses données sur la diminution de l'aptitude des animaux à se reproduire, les données sur les modifications du comportement sont moins étayées. Mais les faits sont suffisamment pressants pour que l'on cherche à combler rapidement ces lacunes.
- Le pouvoir de nombreux composés oestrogéniques, comparé à celui des oestrogènes naturels, est inconnu. Ce point est important, car les concentrations sanguines en certains composés dépassent celles des oestrogènes du corps.

5. *Nous estimons que :*

- Les tests de toxicité devraient être élargis pour prendre en compte une éventuelle activité hormonale.
- Il existe déjà des méthodes pour analyser les effets oestrogéniques ou androgéniques des composés à effet hormonal direct. La réglementation devrait étendre ces analyses à tous les nouveaux composés ou produits secondaires. Si les tests sont positifs, des effets fonctionnels devraient être recherchés au moyen d'études sur plusieurs générations, et ne pas porter seulement sur les malformations congénitales. Ces procédures devraient s'appliquer aussi aux produits persistants libérés dans le passé.
- Il est urgent de donner la priorité aux effets reproducteurs ou fonctionnels lorsque l'on évalue les risques pour la santé. La recherche d'effets cancérogènes ne suffit pas.
- Il est nécessaire de réaliser un inventaire complet des composés chimiques lorsqu'ils sont mis en vente et libérés dans l'environnement. Ces informations doivent être plus facilement accessibles. Elles nous permettront de réduire la contamination. Plutôt qu'établir des normes de pollution séparées pour l'air, l'eau et le sol, il est nécessaire d'envisager les écosystèmes dans leur ensemble.
- L'interdiction de la production et de l'emploi des produits chimiques persistants n'a pas résolu le problème de la contamination. De nouvelles approches sont nécessaires pour réduire celle-ci et pour empêcher de nouvelles contaminations par des produits nouveaux aux caractéristiques similaires.
- L'impact sur les animaux sauvages et les animaux de laboratoire est si profond et si insidieux qu'il est nécessaire de lancer un vaste programme de recherche sur l'homme.
- Il faut remédier au manque d'information des communautés scientifiques et médicales concernant les perturbateurs hormonaux dans l'environnement, leurs effets fonctionnels et la notion d'exposition se transmettant d'une génération à l'autre. Les déficits fonctionnels ne se manifestant pas à la naissance et parfois pas avant l'âge adulte, ils passent souvent inaperçus des médecins, des parents et des organismes de contrôle, et la cause n'est jamais identifiée.

6. *Pour améliorer notre aptitude à prévoir:*

- Il faut entreprendre des recherches fondamentales supplémentaires sur le développement des organes sensibles aux hormones. Par exemple, nous devons connaître la quantité d'une hormone donnée requise pour provoquer une réponse normale. Nous avons besoin de marqueurs biologiques du développement normal pour chaque espèce, chaque organe et chaque étape du développement. Avec ces renseignements, nous pourrions déterminer les concentrations qui provoquent des altérations pathologiques.

- Des collaborations interdisciplinaires sont nécessaires pour établir des modèles animaux, dans la nature ou en laboratoire, afin d'extrapoler les risques encourus par les humains,
- Il faut sélectionner une espèce "sentinelle" à chaque niveau de la chaîne alimentaire, espèce qui nous permettra d'étudier les déficits fonctionnels. Cela nous permettra également de mieux comprendre la circulation des contaminants dans les écosystèmes.
- Des phénomènes mesurables (marqueurs biologiques) dus à l'exposition à des perturbateurs hormonaux doivent être trouvés, aux niveaux de la molécule, de la cellule, de l'organisme et de la population. Les marqueurs moléculaires et cellulaires sont très importants pour une prise en compte précoce du dérèglement. Il est important de déterminer les concentrations normales d'isoenzymes et d'hormones.
- Pour évaluer l'exposition des mammifères, il est nécessaire de connaître les concentrations de produits chimiques dans l'organisme et dans l'ovule fécondé, afin d'extrapoler la dose de ces produits chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né et l'adulte. Il faut également évaluer le danger en répétant en laboratoire les faits observés dans la nature. À la suite de cela, il faudra déterminer en laboratoire les effets de doses différentes. Ces doses seront ensuite comparées à la contamination mesurée dans les populations sauvages.
- Il faut entreprendre de nouvelles études de terrain, afin d'expliquer l'afflux annuel dans des régions polluées d'espèces migratrices dont les populations semblent stables, malgré la vulnérabilité relative de leurs petits.
- Pour de nombreuses raisons, il faudrait réétudier les victimes du distilbène. D'abord, l'emploi du distilbène correspond à une époque où l'on relâchait de grandes quantités de produits chimiques, en l'absence de toute norme légale. Les résultats des études sur le distilbène ont donc peut-être été influencés par la contamination générale par d'autres perturbateurs endocriniens. Deuxièmement, l'exposition à une hormone pendant la vie fœtale peut augmenter la sensibilité de l'organisme à cette hormone plus tard dans la vie. De ce fait, les premières victimes du distilbène atteignent seulement l'âge où divers cancers pourraient commencer à se manifester, en conséquence d'une exposition ultérieure à des substances oestrogéniques (cancers du vagin, de l'endomètre, du sein et de la prostate). Il est important d'établir un seuil de risque. Même les doses les plus faibles connues ont produit des cancers du vagin. Le distilbène pourrait fournir le modèle le plus extrême pour rechercher les effets de substances oestrogéniques moins puissantes. Ainsi, les marqueurs biologiques déterminés chez les victimes de cet oestrogène synthétique permettront d'étudier les effets résultant de la contamination ambiante.
- Les effets des perturbateurs endocriniens sur l'homme, qui vit plus longtemps que la plupart des animaux, sont peut-être plus difficiles à percevoir. C'est pourquoi nous avons besoin de méthodes de dépistage précoce, afin de déterminer si l'aptitude reproductrice de l'homme est en train de décliner. Ce dépistage précoce est aussi important pour l'individu que pour la population, car la stérilité est un problème inquiétant qui a des impacts psychologiques et économiques. Il existe maintenant des méthodes de détermination des taux de fertilité chez l'homme. Il faudrait élaborer de nouvelles méthodes impliquant la mesure de l'activité enzymatique du foie, le comptage des spermatozoïdes, l'analyse des anomalies de développement et l'examen des lésions histopathologiques. Ces analyses devraient être complétées par des marqueurs biologiques plus nombreux et plus fiables du développement social et comportemental de l'individu, par les antécédents familiaux des patients et de leurs enfants, et par l'analyse chimique des tissus et produits liés à la reproduction, notamment le lait.

Dr Howard A. Bern  
Professeur émérite de biologie et endocrinologue  
Département de biologie et Laboratoire de recherche sur le cancer  
Université de Californie. Berkeley,  
États-Unis

Dr Phyllis Blair  
Professeur d'immunologie  
Département de biologie moléculaire et cellulaire  
Université de Californie, Berkeley,  
États-Unis

Sophie Brasseur  
Biologiste marine  
Département d'écologie des estuaires Institut de recherche pour la gestion de la nature  
Texel, Pays-Bas

Dr Theo Colborn  
Senior Fellow  
Fonds mondial pour la nature (W WF) et Fondation W. Alton Jones  
Washington, États-Unis

Dr Gerald R. Cunha  
Biologiste du développement  
Département d'anatomie  
Université de Californie. San Francisco,  
Etats-Unis

Dr William Davis  
Écologue  
Agence américaine de protection de l'environnement  
Laboratoire de recherche de l'environnement  
Ile de Sabine, Floride, États-Unis

Dr Klaus D. Döhler  
Directeur de recherche  
Développement et production Pharma Bissendorf Peptide SA  
Hanovre, Allemagne

Glen Fox  
Évaluateur des contaminants  
Centre national de recherche sur la faune sauvage  
Environnement Canada Québec,  
Canada

Dr Michael Fry  
Faculté de recherche  
Département d'ornithologie  
Université de Californie, Davis,  
États-Unis

Dr Earl Gray <sup>(2)</sup>  
Directeur du département de toxicologie du développement et de la reproduction  
Branche de toxicologie de la reproduction  
Division de biologie du développement

---

<sup>2</sup> Bien que les recherches décrites ici aient été financées par l'Agence américaine de protection de l'environnement, elles ne reflètent pas nécessairement ses vues et n'ont pas valeur d'approbation officielle. De même, la mention de certaines entreprises ne signifie pas leur approbation et ne constitue pas une publicité

**AUTHOR:** Camille Dolbois

**TITLE:** Endocrine disruptors and thyroid cancers

**SUPERVISOR :** Dr Pascale Grosclaude

**DATE AND PLACE OF THE DEFENCE :** December 12<sup>th</sup> 2017 at Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul Sabatier Toulouse III

---

**ABSTRACT**

From the uterine period and throughout the life, the human body is exposed to low doses of endocrine disruptors. These molecules alter the endocrine homeostasis, particularly the thyroid function. Furthermore, they can lead to cancers. The evaluation of the contamination of the population remains very complex. The increase of the incidence of thyroid cancer cannot be explained by the only improvement of the diagnostic practices. Research on the manufacturing process and agricultural practice is essential to decrease the use of these substances. Moreover, the authorities have to legislate on the definition and the conditions of use of these endocrine disruptors. To protect the public health, the science and the independence of the researchers should always override media and economic issues.

---

*Title and abstract in French: see on the back page of the thesis*

---

**KEY-WORDS:** endocrine disruptors, cancer, thyroïd, pesticides

---

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE :** Pharmacy

---

**TITLE AND ADDRESS OF THE UNIVERSITY DEPARTEMENT:**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers

31400 Toulouse – France

**AUTEUR :** Camille Dolbois

**TITRE : Perturbateurs endocriniens et cancer de la thyroïde**

**DIRECTEUR DE THÈSE :** Dr Pascale Grosclaude

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :** le 12 Décembre 2017 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul Sabatier Toulouse III

---

**RÉSUMÉ en Français**

Dès la période utérine et, tout au long de la vie, l'organisme est exposé à de petites doses de perturbateurs endocriniens. Ces molécules altèrent l'homéostasie endocrinienne notamment thyroïdienne. De plus, elles peuvent être à l'origine de cancers. L'évaluation de la contamination de la population reste très complexe. L'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdien ne peut être expliquée par la seule amélioration des pratiques diagnostiques. La recherche sur les nouveaux procédés de fabrications et nouvelles pratiques agricoles est indispensable pour diminuer l'utilisation de ces substances. De plus, les autorités doivent légiférer sur la définition et les conditions d'usage de ces perturbateurs endocriniens. Pour protéger la santé publique, la science et l'indépendance des chercheurs devraient toujours primer sur les médias et les enjeux économiques.

---

*Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse*

---

**MOTS-CLÉS : perturbateurs endocriniens, cancer, thyroïde, pesticides**

---

**DISCIPLINE Administrative :** Pharmacie

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers

31400 Toulouse - FRANCE