

Perturbation endocrinienne au niveau de la fonction thyroïdienne suite à l'exposition à des retardateurs de flamme utilisés dans la vie courante

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Marie-Cécile CHALBOT

Université de l'Arkansas pour les Sciences Médicales – Santé Environnementale et Professionnelle – Little Rock – États-Unis

Mots clés : amphibiens, axe thyroïdienne, embryon, hormones thyroïdiennes, larves, perturbation endocrinienne, poissons, retardateurs de flamme

Le dosage des retardateurs de flamme bromés (RFB⁽¹⁾) tels que le TBBPA⁽²⁾ et les PBDE⁽³⁾ dans le lait maternel, le sang du cordon ombilical, et le sérum indique, au sein de la population un niveau d'imprégnation faible (1-4), mais qui s'avère plus important chez les jeunes enfants (5,6). Ces composés sont utilisés dans les vêtements (pyjamas pour enfants), les coussins et la literie, les produits et équipements électroniques, et se retrouvent aussi dans l'eau, le sol, l'alimentation et les poussières. Ces contaminants sont suspectés d'altérer l'action des hormones thyroïdiennes (HT), et d'agir au niveau de la transcription des gènes impliqués dans la signalisation thyroïdienne (7-9). Cette perturbation endocrinienne au début de l'embryogénèse ou plus tard au cours de la gestation peut influencer sur le développement du cerveau, l'apprentissage et le comportement chez l'homme et chez d'autres vertébrés (10,11). Cette note porte sur les effets de l'exposition aux RFB sur la signalisation thyroïdienne dans les heures qui suivent la fécondation chez les embryons⁽⁴⁾ et larves⁽⁵⁾ d'amphibiens et de poissons. Les deux systèmes biologiques étudiés dans ces deux articles permettent la mesure directe d'une exposition à un composé exogène et de ses conséquences *in vivo* sur l'organisme étudié.

La signalisation des hormones thyroïdiennes chez le *Xenopus laevis* est fonctionnelle et sensible à la perturbation endocrinienne

Fini JB, Le Mével S, Palmier K, Darras VM, Punzon I, Richardson SJ, Clerget-Froidevaux MS, Demeneix BA. Thyroid hormone signaling in the *Xenopus laevis* embryo is functional and susceptible to endocrine disruption. *Endocrinology* 2012;153 (10):5068-81.

Résumé

Les études chez l'homme ont montré que le développement du cerveau du fœtus et le développement cognitif et psychomoteur du jeune enfant sont corrélés à la fonction thyroïdienne maternelle au premier trimestre de gestation, lorsque la thyroïde de l'embryon n'est pas encore formée (16^e semaine de gestation) (12,13). Des embryons et des larves de Xénope⁽⁶⁾ ont été exposés à des hormones thyroïdiennes, la T₃⁽⁷⁾ exogène (5 nM) ou à l'antagoniste des HT, le NH-3⁽⁸⁾ (1 µM), afin de caractériser leurs fonctions pendant la phase de neurogenèse précoce (entre 1 et 3 jours après la fécondation), avant la formation de la thyroïde qui commence 5 jours après fécondation. Les effets de l'exposition au tétrabromobisphénol (TBBPA (1 µM)) sur le cerveau des larves pendant 24 heures, entre 2 et 3 jours après fécondation, ont été ensuite étudiés et comparés aux effets de la T₃ et du NH-3. Le NH-3 et le TBBPA n'ont pas d'effet sur l'expression de l'ARNm de certains gènes modulés significativement par la T₃ (*thibz*⁽⁹⁾, *octg1*⁽¹⁰⁾ et *tubb2b*⁽¹¹⁾). Cependant, l'effet de la T₃ sur *thibz* et *octg1* est réduit significativement lorsque le TBBPA est

ajouté au milieu d'exposition. De même que la T₃ et le NH-3, le TBBPA induit une augmentation significative de l'expression des gènes *klf9*⁽¹²⁾ (facteur de transcription) et *thrb*⁽¹³⁾ (récepteur des HT). Le TBBPA et la T₃ induisent une diminution significative de l'expression des gènes de *sox2*⁽¹⁴⁾, qui joue un rôle important lors de l'embryogénèse. Contrairement à la T₃, le TBBPA augmente également l'expression des gènes codant pour PPAR γ ⁽¹⁵⁾, facteur de transcription impliqué dans la différenciation cellulaire. Le TBBPA, comme le NH-3, induit une diminution de la prolifération cellulaire dans le cerveau des larves, et de larges variations non significatives des taux de tubuline 3 β ⁽¹⁶⁾ dans les neurones, un marqueur de différenciation neuronale.

Commentaire

Cette étude montre que les HT exercent un rôle de régulation sur la neurogenèse précoce de Xénope qui constitue ainsi une fenêtre de sensibilité aux perturbateurs endocriniens. Cette étude est innovante car elle porte pour la première fois sur la sensibilité des gènes cibles régulés par les HT à l'antagonisme ou à la perturbation endocrinienne lorsque la thyroïde n'est pas encore fonctionnelle. Les effets du TBBPA sur la diminution de la mitose, la prolifération et la différenciation des cellules souches observées dans le tissu neuronal, montrent la capacité de ce composé à interférer avec la signalisation des hormones thyroïdiennes durant l'embryogénèse précoce et donc à exercer des effets délétères sur le développement durant cette période,

et peuvent être rapprochés des études épidémiologiques qui ont permis d'observer que la fonction thyroïdienne maternelle a des effets sur le développement cognitif de l'enfant. Les auteurs avaient mesuré dans une publication précédente une perturbation endocrinienne maximale pour $1 \mu\text{M}$ de TBBPA (solubilité maximale dans l'eau) sur ces mêmes larves (14), en présence de la T_3 , selon un mécanisme de compétition entre le TBBPA et la T_3 pour se lier aux récepteurs, également observé dans cette étude. De plus, est mis en évidence l'effet du TBBPA utilisé seul et sur une courte durée (24 heures) sur la transcription de gènes régulés par les HT, de gènes exprimés lors de la neurogenèse, et du $\text{PPAR}\gamma$, ce qui indique un impact plus large sur la fonction thyroïdienne. Elle pose la question des effets chez l'homme des RFB et du TBBPA en particulier, qui n'ont pas encore été étudiés aux stades précoces (avant la formation endogène de la thyroïde) pour une période d'exposition significativement supérieure.

Accumulation et biotransformation du BDE-47 par les larves de Poisson zèbre et tératogénicité et expression des gènes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

Zheng X, Zhu Y, Liu C, Liu H, Giesy JP, Hecker M, Lam MH, Yu H. Accumulation and biotransformation of BDE-47 by zebrafish larvae and teratogenicity and expression of genes along the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Environ Sci Technol* 2012;46 (23):12943-51.

Résumé

Les PBDE peuvent contaminer les systèmes aquatiques et sont présents chez certains organismes marins. Ces composés, dont le congénère BDE-47 et ses analogues hydroxylés (OH-BDE) et méthoxygénés (MeO-BDE) sont également mis en évidence dans le sérum humain lors d'études de cohorte (19,20). Les auteurs ont testé l'hypothèse d'une perturbation endocrinienne au niveau de l'expression des gènes de l'axe thyroïdien⁽¹⁷⁾ par le BDE-47 et deux analogues chimiques, le 6-OH-BDE-47 et le 6-MeO-BDE-47 sur les larves de Poisson zèbre⁽¹⁸⁾. Ils ont également comparé les effets de ces composés sur le comportement et le développement de ces larves. Les embryons ont été exposés de 4 à 120 hpf⁽¹⁹⁾ à des doses de 0, 8, 40 ou 200 $\mu\text{g/l}$ de chaque composé pour les études d'expression des gènes, et jusqu'à 5 000 $\mu\text{g/l}$ pour les études de mortalité et de morphologie. Le 6-OH-BDE-47, et dans une moindre mesure le 6-MeO-BDE-47, affectent l'expression des gènes le long de l'axe thyroïdien à partir de 40 $\mu\text{g/l}$ et 200 $\mu\text{g/l}$, respectivement, et produisent des effets tératogènes sur les embryons de poissons zèbres à partir de 1 000 $\mu\text{g/l}$ et 5 000 $\mu\text{g/l}$, respectivement, (diminution de la longueur du corps, œdème péricardique et colonne vertébrale courbée) alors que l'exposition au BDE-47 (entre 200 et 5 000 $\mu\text{g/l}$) ne produit pas d'effet moléculaire ou pathologique. Le 6-OH-BDE-47, substance la plus toxique parmi les trois testées, présente une 96h-LC_{50} ⁽²⁰⁾ égale à 330 $\mu\text{g/l}$. Les auteurs ont également déterminé par estimation des facteurs de bioconcentration (BCF)⁽²¹⁾ que le BDE-47 et le 6-MeO-BDE-47 s'accumulent plus dans les tissus que le 6-OH-BDE-47, avec un BCF pour une exposition de 200 $\mu\text{g/l}$

respectivement égal à 22, 70 et 3. Le BDE-47 n'est pas métabolisé par ces organismes; aucune trace des deux métabolites n'ayant été mesurée chez les poissons exposés à ce composé. *A contrario*, l'étude montre qu'une fraction de 6-MeO-BDE-47 est transformée en 6-OH-BDE-47 et qu'elle peut être une source endogène de congénères hydroxylés plus toxiques. Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui écartent l'hypothèse que les PBDE synthétiques sont la source principale de PBDE hydroxylés.

Commentaire

Cette étude met en évidence pour la première fois des effets du 6-MeO-BDE-47 sur la fonction thyroïdienne chez les poissons, et confirme l'hypothèse selon laquelle les MeO-BDE naturels et non les RFB manufacturés seraient la principale source d'analogues hydroxylés, produits les plus toxiques. Le BDE-47 ne présente pas de toxicité ou de caractère perturbateur endocrinien aux concentrations étudiées, et n'est pas métabolisé. Dans une étude récente, des effets significatifs au niveau de l'expression de plusieurs gènes de l'axe thyroïdien (TPO⁽²²⁾ et TR α ⁽²³⁾) et de l'éclosion des œufs avaient été mesurés sur le poisson zèbre, mais pour des concentrations plus élevées de BDE-47 à partir de 537 $\mu\text{g/l}$ (15). Des effets sur l'expression des gènes sont donc possibles entre 500 et 5 000 $\mu\text{g/l}$, et sur le développement des embryons et la morphologie des larves pour des concentrations supérieures à 5 000 $\mu\text{g/l}$. La mesure des concentrations en PBDE dans les larves entières indique une accumulation du BDE-47 et du 6-MeO-BDE-47. Cette accumulation n'est pas corrélée de façon linéaire à la concentration dans le milieu d'exposition et une concentration de 200 $\mu\text{g/l}$ constitue un seuil au-delà duquel l'accumulation augmente (accumulation bien moindre à 40 $\mu\text{g/l}$). Ces données sur la biotransformation sont utiles mais ne donnent qu'une indication sur la bioaccumulation car elles ne prennent pas en compte une exposition des poissons par l'alimentation (18). Les études d'exposition au 6-OH-BDE-47 (analogue le plus fréquent mesuré chez l'homme) sont peu nombreuses (19,20) mais ont montré une importante variation des niveaux de PBDE dans la population nord-américaine et des effets sur les taux de TSH⁽²⁵⁾ et de T4⁽²⁴⁾.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux articles portent sur l'étude de la fonction thyroïdienne d'embryons et de larves d'amphibiens et de poissons par la mesure des effets biologiques liés à une exposition directe à des perturbateurs endocriniens émergents, au début de l'embryogenèse. Les concentrations de RFB dans le milieu d'exposition utilisées dans ces études produisent une accumulation dans les tissus de l'ordre de celles retrouvées dans le sérum humain. Elles apportent chacune des informations complémentaires à travers l'étude de marqueurs distincts de perturbation endocrinienne : l'expression de certains gènes sensibles aux HT avant la formation de la thyroïde et le développement neural pour la première étude, l'expression des gènes de l'axe thyroïdienne et le développement des larves pour la deuxième. Ces études ont montré d'une part que le TBBPA réduit la prolifération des neurones dans le cerveau des larves de Xénope et affecte l'expression de certains gènes régulés par les HT, et d'autre part que, à la différence du BDE-47, le 6-OH-BDE-47 et le 6-MeO-BDE47 ralentissent le développement des embryons, induisent des malformations des larves de poisson zèbre, et affectent une grande partie des gènes de l'axe thyroïdienne. Au vu des effets sanitaires des RFB et de leur caractère ubiquitaire, il est nécessaire de continuer à développer des études fonctionnelles *in vivo* ainsi que des études épidémiologiques permettant de décrire l'exposition humaine à ces composés, en particulier au début de la grossesse. En effet, l'exposition aux RFB pendant cette fenêtre de sensibilité aux PE pourrait avoir un impact plus important sur le développement de l'enfant et sur la santé plus tard à l'âge adulte (neurodéveloppement, fertilité, cancer hormonaux-dépendants).

GENERAL CONCLUSION

*Both articles analyzed here focus on the study of thyroid function in amphibian and fish embryos or larvae and aim at measuring biological effects associated with direct exposure to emerging endocrine disruptors during early embryogenesis. Concentrations of BFRs during exposure correspond to a body accumulation comparable to what is found in human serum. Each of them provide complementary information on different endpoints of endocrine disruption, the function of expression of TH responsive gene before the formation of the thyroid and neurodevelopment in the first study, the expression of genes of the thyrotropic axis and larval development for the second. These studies have shown that TBBPA reduces the proliferation of neurons in Xenopus brains and affects the expression of genes regulated by TH, and that 6-OH-BDE-47 and 6-MeO-BDE47 (but not BDE-47) slow down the development of embryos, induce larvae malformations of zebrafish, and modulate a large number of genes along the thyrotropic axis. In view of the health effects of BFRs and their ubiquitous nature, it is necessary to further develop functional *in vivo* studies as well as epidemiological studies in order to describe human exposure to these compounds, especially in early pregnancy. Indeed, exposure to BFRs during this window of sensitivity to PE is suspected of having a greater impact on child development and health later in adulthood (neurodevelopment, fertility, hormone-dependent cancer).*

Lexique

- (1) RFB : Retardateurs de flamme bromés : mélanges de produits chimiques d'origine anthropogénique contenant du brome qui, ajoutés à un certain nombre de produits, limitent leur combustibilité.
- (2) TBBPA : Tetrabromobisphénol A
- (3) PBDE : Polybromodiphényléthers
- (4) Embryon : 0-72 heures post-fécondation
- (5) Larve : 3-5 jours post-fécondation
- (6) Xénope : *Xenopus laevis*, amphibien
- (7) T₃ : Triiodothyronine, hormone thyroïdienne.
- (8) NH-3 : Dérivé nitrophenylethynyl de GC-1, analogue structurel non iodé, et antagoniste des récepteurs aux HT.
- (9) thibz : Gène codant pour une protéine bZip (hélice riche en Leucine dont la structure ressemble à une fermeture éclair) activée par T₃.
- (10) Octg1 : Gène exprimé dans les cellules souches neurales, bloque la différenciation, en synergie avec sox2.
- (11) Tubb2b : Gène codant pour la β -tubuline de type II, sous-unité composant les microtubules, forme de tubuline présente en majorité dans les neurones, mais aussi dans d'autres tissus.
- (12) klf9 : Kruppel-like factor 9, facteur de transcription du TRE

- (séquence d'ADN, Thyroid Response Element) chez la souris.
- (13) *thrb*: Gène codant pour le récepteur β thyroïdien.
 - (14) *sox2*: Gène exprimé dans les cellules souches neurales, bloque la différenciation pour garder le caractère pluripotent de ces cellules.
 - (15) PPAR γ : Récepteur activé – proliférateurs de peroxyosomes. PPAR gamma se lie au Retinoid X Receptor (RXR) pour former un coactivateur de transcription du TRE.
 - (16) Tubuline 3 β : Tubuline de type III, tubuline spécifique des neurones.
 - (17) Axe thyroïdienne: Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdienne composé des gènes et protéines impliqués dans le contrôle et rétrocontrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
 - (18) Poisson zèbre: *Brachydanio rerio*, poisson zèbre d'eau douce (tropical) utilisé comme référence dans les études d'écotoxicologie.
 - (19) hpf: Heures post-fécondation
 - (20) 96h-LC₅₀: Concentration létale responsable de la mort de 50 % des larves de Poisson zèbre pour une exposition de 96 heures.
 - (21) BCF: Facteur de bioconcentration, rapport entre la concentration du composé étudié dans l'organisme et celle dans le milieu d'exposition. Ce facteur permet d'établir la bioaccumulation.
 - (22) TPO: Thyroperoxydase, catalyse l'iodation de Thyroglobuline.
 - (23) TR α : Récepteur α des hormones thyroïdiennes.
 - (24) T₄: Tetra-iodothyronine ou Thyroxine, hormone thyroïdienne inactive, convertie en T₃ par désiodation.
 - (25) TSH: Thyroid Stimulating Hormone ou thyrotropine, hormone sécrétée par l'hypophyse.
 - (26) ppm: Partie par million, unité de mesure équivalente à mg/kg.
- with serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels among school-age children in the CHAMACOS cohort. *Environ Sci Technol* 2012;**46** (13):7373-81.
- (6) Toms LM, Sjodin A, Harden F, et al. Serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels are higher in children (2-5 years of age) than in infants and adults. *Environ Health Perspect* 2009;**117** (9):1461-65.
 - (7) Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid* 2007;**17** (9):811-7.
 - (8) Jugan ML, Levy Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochem Pharmacol* 2010;**79** (7):939-47
 - (9) Jagnytisch O, Opitz R, Lutz I, et al. Effects of tetrabromobisphenol A on larval development and thyroid hormone-regulated biomarkers of the amphibian *Xenopus laevis*. *Environ Res* 2006;**101** (3):340-8.
 - (10) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;**341** (8):549-55.
 - (11) Darnerud PO. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int* 2003;**29** (6):841-53.
 - (12) de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;**18** (2):225-48.
 - (13) Heinrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95** (9):4227-34
 - (14) Fini JB, Le Mevel S, Turque N, et al. An in-vivo multiwell-based fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. *Environ Sci Technol* 2007;**41** (16):5908-14
 - (15) Chan WK, Chan KM. Disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryo-larvae following waterborne exposure to BDE-47, TBBPA and BPA. *Aquat Toxicol* 2012;**108**:106-11.
 - (16) Tomy GT, Palace VP, Halldorson T, et al. Bioaccumulation, biotransformation, and biochemical effects of brominated diphenyl ethers in juvenile lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Environ Sci Technol* 2004;**38** (5):1496-504.
 - (17) De Wit M, Keil D, Remmerie N, et al. Molecular targets of TBBPA in zebrafish analysed through integration of genomic and proteomic approaches. *Chemosphere* 2008;**74** (1):96-105.
 - (18) Arnot JA, Gobas FAPC. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environ Rev* 2006;**14** (4):257-97
 - (19) Zota AR, Park J, Wang Y, et al. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environ Sci Technol* 2011;**45** (18):7896-905.
 - (20) Wan Y, Choi K, Kim S, et al. Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers and bisphenol A in pregnant women and their matching fetuses: placental transfer and potential risks. *Environ Sci Technol* 2010;**44** (13):5233-9.
- ## Publications de référence
- (1) Cariou R, Antignac JP, Zalko D, et al. Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A: occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Chemosphere* 2008;**73** (7):1036-41
 - (2) Antignac JP, Cariou R, Zalko D, et al. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: determination of tri- to decapolybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut* 2009;**157** (1):164-73.
 - (3) Kim UJ, Kim MY, Hong YH, et al. Assessment of impact of internal exposure to PBDEs on human thyroid function—Comparison between congenital hypothyroidism and normal paired blood. *Environ Sci Technol* 2012;**46** (11):6261-68.
 - (4) Buttke DE, Wolkin A, Stapleton HM, et al. Associations between serum levels of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and environmental and behavioral factors in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012. Doi: 10.1038/jes.2012.67.
 - (5) Bradman A, Castorina R, Sjodin A, et al. Factors Associated

Revue de la littérature

De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health* 2012; **2012**, Article ID 713696, 52 pages. doi:10.1155/2012/713696

Autres publications identifiées

Chevrier J, Grunier RB, Bradman A, et al. Maternal urinary bisphenol A during Pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2012; doi: 10.1289/ehp.1205092.

Dans cette étude de cohorte longitudinale de Salinas County (Californie), les taux de Bisphénol A (BPA) ont été mesurés dans des échantillons d'urine au premier et deuxième trimestre de grossesse. Les taux de T4 (libres et totaux) et de TSH ont été mesurés dans le sérum au deuxième trimestre de grossesse. Les taux de TSH²⁵ ont été mesurés dans le sang des nouveaux nés. BPA est associé aux T4 totaux quand les échantillons d'urine et de sang sont pris à un court intervalle. BPA moyen (la moyenne des 2 mesures) n'est pas associé aux taux d'hormones thyroïdiennes maternelles. Cette étude n'a pas été analysée car elle ne tient pas compte des fluctuations journalières de BPA; de plus les échantillons d'urine et de sérum n'ont pas été collectés le même jour. Cette étude mérite cependant d'être signalée car BPA moyen est inversement associé aux taux de TSH chez les garçons.

Feng C, Xu Y, Zhao G, et al. Relationship between BDE 209 metabolites and thyroid hormone levels in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat toxicol* 2012; **122-123**:28-35.

Cette étude établit un lien entre les taux de décabromodiphényléther BDE-209 chez des truites et les taux d'HT (T3 et T4 libres et totaux). Les truites sont exposées au BDE-209 par injection intrapéritonéale (dans la partie supérieure de l'abdomen) pour des doses allant de 50 à 1 000 ng/g d'huile de maïs. BDE-209 et ses analogues chimiques ont été mesurés dans le foie, les reins et le sang, 21 jours après l'injection. BDE-209 est transformé en plusieurs congénères contenant moins d'atomes de Brome, et leur analogues hydroxylés ou méthoxygénés (dont 6-MeOBDE-47 et 4-OH-BDE-42). L'exposition à BDE-209 est associée à une diminution des T3 et des T4 libres. Cette étude est intéressante car, faite sur un organisme marin différent de celui de la deuxième étude analysée, elle montre un effet sur les taux d'hormones et des résultats différents sur le métabolisme des congénères de BPDE.

Kincinski M, Viaene MK, Den Hond E, et al. Neurobehavioral function and low-level exposure to brominated flame retardants in adolescents: a cross-sectional study. *Environ Health* 2012; **11** (1):86.

Étude transversale chez des adolescents flamands âgés de 13 à 17 ans en classe de troisième mesurant l'association entre exposition aux PBDE, TBBPA et HBCD (Hexabromocyclododécane) d'une part, et le comportement neurologique et les taux de T3 et T4 libres d'autre part. Les taux de PBDE totaux, BDE-47 et BDE-100 sont associés à une diminution du nombre de tapes sur la touche espace d'un clavier effectuées par les élèves pendant 10 secondes,

qui indique une diminution de la motricité manuelle. Les taux de HBR n'influencent pas les autres tests neurologiques effectués. Une augmentation des taux de BDE99 et 100 induisent une diminution des T3 libres. Une augmentation des taux de BDE-47 induit une diminution des TSH. Cette étude est signalée car c'est une des rares études de cohorte portant sur le statut thyroïdien et le développement de l'enfant.

Saegusa Y, Fujimoto H, Woo GH, et al. Transient aberration of neuronal development in the hippocampal dentate gyrus after developmental exposure to brominated flame retardants in rats. *Arch Toxicol* 2012; **86** (9):1431-42.

Des rates Sprague-Dawley gestantes ont été exposées à partir de 10 jours de gestation jusqu'à 20 jours après la naissance au BDE209 (0-1 000 ppm²⁵), TBBPA et HBCD (Hexabromocyclodécane) (0-1 000 ppm) via l'alimentation. Une augmentation des cellules productrices de reelin dans le hile du gyrus denté (hippocampe) après une exposition à TBBPA chez les petits 22 jours après la naissance, qui revient à la normale à 77 jours. Cette étude est intéressante car un effet transitoire sur la neurogenèse est observé.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.