

Synthèse de la conférence de la Pr Barbara DEMENEIX

AEIS 6 juin 2016

« *Hormone thyroïdienne: de l'évolution du cerveau à la perturbation endocrinienne* »

réalisée par Irène HERPE-LITWIN

Résumé: Au cours de l'évolution des vertébrés l'hormone thyroïdienne a acquis de multiples rôles dans leur développement corporel et plus particulièrement dans celui de leur cerveau. Comme exemples du rôle de la thyroïde dans le développement du système nerveux figure la promotion de la myélinisation réalisant une accélération de la transmission neuronale ainsi qu'une modulation de la différenciation neuronale, comme le montre l'extrême sensibilité du neurone de Purkinje à une carence en hormone thyroïdienne¹ ; ou encore, autre exemple, la détermination des destins des neurones versus ceux des cellules gliales en présence d'un changement de disponibilité en hormone thyroïdienne. Des rapports différents entre nombre de neurones et de cellules gliales ont aussi été impliqués dans l'évolution du cerveau des primates²³. Notre travail porte sur la question de savoir quel est le rôle du signal de l'hormone thyroïdienne dans le lignage des cellules gliales et dans la détermination des oligodendrocytes. En général l'effet du signal de l'hormone thyroïdienne semble lié à l'implication des progéniteurs dans le lignage neuronal. Le contrôle différentiel de la taille de l'ensemble des progéniteurs du cerveau et des choix de lignage cellulaire a été suggéré comme décisif dans l'évolution du cerveau des primates et des humains⁴. La présentation de nos résultats relatifs au contrôle par l'hormone thyroïdienne de la décision de lignage du progéniteur et des implications du progéniteur, ajoute une nouvelle perspective à une corrélation d'évolution entre la signalisation par l'hormone thyroïdienne et le processus de céphalisation chez les vertébrés. Le dernier point de discussion concernera le fait que ces processus de régulations pourraient être des cibles premières pour des perturbateurs endocriniens.

Dans son introduction notre Conférencière nous explique comment elle a essayé de comprendre le rôle de l'hormone thyroïdienne dans l'activation des gènes impliqués dans la genèse du tissu nerveux - neurones - cellules gliales - ce plus particulièrement chez les vertébrés et ensuite le rôle de différents perturbateurs environnementaux sur cette genèse. Son exposé comporte donc une réflexion sur ces différents points.

Rôle de l'hormone thyroïdienne (HT) sur le développement du cerveau des vertébrés, particulièrement lors de la neurogenèse utérine précoce.

Fonctionnement de l'axe thyroïdien

La conférencière nous rappelle d'abord *le fonctionnement très complexe de l'axe thyroïdien* à partir de l'hypothalamus qui via la TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone ou Hormone Thyroïdienne) contrôle la production par l'hypophyse de la TSH (Thyroid-Stimulating Hormone ou Thyroïdopine). La TSH, par voie enzymatique, stimule au niveau de la glande thyroïde la production des hormones iodées T4 et T3, ce par captation d'iodure de sodium dans la thyroïde. La T4 est une pro-hormone qui se transforme en T3 qui est la forme active. Elle rappelle que *l'iode est un halogène et que les principaux perturbateurs sont des produits*

¹ Lopez-Juarez, A. et al., *Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing Sox2 in the adult neural stem cell niche*. Cell Stem Cell, 2012. **10**(5): p. 531-43.

² Herculano-Houzel, S., *The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution*. Glia, 2014. **62**(9): p. 1377-91.

³ Sherwood, C.C., et al., *Evolution of increased glia-neuron ratios in the human frontal cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(37): p. 13606-11.

⁴ Miller, J.A., et al., *Transcriptional landscape of the prenatal human brain*. Nature, 2014. **508**(7495): p. 199-206.

halogénés contenant du fluor, du brome ou du chlore qui peuvent se substituer aux HT. Cette substitution se produit peu au niveau des récepteurs qui sont très spécifiques via leur liaison avec le ligand. Les produits comme le PVC, les retardateurs de flamme vont prendre la place des HT *au niveau des molécules de distribution. Ils vont changer ainsi la quantité d'hormone disponible dans le sang pour pénétrer dans les neurones.* Cette quantité d'hormone dans le sang sera disponible pour être soit activée soit inactivée ou encore métabolisée par le foie et ensuite excrétée. Les perturbateurs qui prennent la place de l'HT sur les molécules de distribution vont pouvoir interférer à tous les niveaux.

Relation entre les HT et les cellules neurales (neurones et gliales)

L'hormone T4 est importante car elle stimule le métabolisme qui devient insuffisant *en cas de carence.* (Les neurones n'ont pas la capacité de convertir la T4 en T3 qui est l'hormone active. Seuls les astrocytes et les oligodendrocytes ont cette capacité de transformation). L'HT est censée jouer un rôle capital pour la croissance, pas uniquement d'ailleurs pour celle du cerveau : sans hormone thyroïdienne au bon moment il y a un problème de maturation des os, du cerveau... l'HT participe à la commande du métabolisme.

Nous brûlons nos réserves en cas d'excès d'HT : en présence d'un excès d'HT, les neurones vont entrer en apoptose (ils vont augmenter la production de "dérivés réactifs à l'oxygène"). Or, même s'il existe une petite neurogenèse chez l'adulte, les neurones détruits ne sont que très très peu remplacés. La plupart de nos neurones doivent donc durer très longtemps pour que nous puissions vivre.

L'évolution a donc mis en place énormément de niveaux de régulation pour que l'on dispose toujours de la quantité adéquate d'HT (ni carence ni excès) au bon moment. Chaque cellule du corps exprime des récepteurs de l'HT. L'HT est la seule molécule halogénée complète produite par les vertébrés ce qui sera très important pour l'analyse des perturbateurs endocriniens.

Rôle sélectif dans l'évolution - Perturbations éventuelles.

Il est frappant de constater qu'au cours de l'évolution, aussitôt qu'apparaît chez les vertébrés une thyroïde fermée et donc très efficace, apparaissent des transitions majeures dans le système nerveux. On observe en premier lieu la *myélinisation* - accumulation de la myéline autour des nerfs - qui va augmenter la vitesse de transmission. Par exemple, avec le développement des mâchoires, la rapidité de transmission du système nerveux (système visuel, système moteur...) augmente la capacité de prédation . *La myélinisation est une caractéristique des vertébrés et elle est très dépendante de l'activité des HT.* Au niveau des primates, il y a eu énormément de changements de taille, d'organisation, de liaisons entre les diverses structures du cerveau. Ces modifications dans leurs localisations et temporalités ont un lien important avec les HT lors du développement.

Depuis 5 millions d'années l'Homme s'est différencié des primates. Que s'est-il passé au niveau des processus de développement du cerveau? *La taille des populations de progéniteurs non différenciés qui vont proliférer à un moment pour se différencier en neurones, en oligodendrocytes, en astrocytes etc.. est très importante.* Les progéniteurs vont ensuite migrer vers leur destination finale et avant de migrer ou au tout début de leur migration, ils doivent "*opter*" pour une transformation soit en neurones, soit en oligodendrocytes, soit enfin en astrocytes. La différenciation, la myélinisation puis la synaptogenèse vont persister toute la vie avec la plasticité neuronale.

Des chercheurs de l'Institut Max Planck ont analysé récemment le rôle de l'HT maternelle sur ces différenciations et sur le développement du cortex humain. *L'hypothyroïdie maternelle est ainsi associée au crétinisme.* Ce fait marque l'importance de l'iode dans l'augmentation des capacités cognitives pour l'évolution. Ceci a déjà été maintes fois exploré dans le passé. Cela souligne le rôle de la transthyréine qui est une protéine de distribution de la thyroxine dans le sang. Cette protéine est une cible fréquente de la perturbation endocrinienne.

Rôle de l'HT sur la neurogénèse et sur l'évolution.

Le pool des progéniteurs durant la neurogénèse a fait l'objet d'une étude avancée des gènes qui sont exprimés. Les chercheurs ont souligné que *le cerveau humain contraste avec celui des primates non-humains par la taille du néocortex.* Cette expansion massive, nécessite une augmentation importante du pool des progéniteurs lors de la neurogénèse. Dans ce processus l'importance de la zone subventriculaire a été soulignée. En 2012, Barbara DEMENEIX et al. ont publié un article sur les cellules souches neuronales dans une revue très prestigieuse ; ils ont démontré que les HT vont agir sur les cellules progénitrices dans cette même zone subventriculaire. La neurogénèse adulte a lieu également dans cette même zone. On a pu ainsi étudier le rôle des HT sur les gènes pluripotents. L'activité des cellules souches neurales a été analysée pour savoir comment les HT influent sur leur transformation soit en progéniteur de cellule neuronale soit en progéniteur d'oligodendrocyte (glie). On a pu ainsi démontrer qu'*en présence d'HT la cellule souche va devenir un neuroblaste tandis qu'en l'absence d'HT il y aura différenciation de la cellule souche en oligodendrocyte qui synthétise la myéline.* Ce fait est très important car il affecte la quantité de neurones par rapport à celle des glies (astrocytes, oligodendrocytes...). Ceci a eu une grande importance dans l'évolution du cerveau humain.

Les HT affectent aussi la migration. Ceci a été expérimenté sur des rongeurs avec ou sans HT. Si on prend le cas de l'autisme, la partie du cerveau la plus atteinte est le cervelet où **les cellules Purkinje** jouent un rôle très important en tant que neurotransmetteur. Celles-ci possèdent une sensibilité remarquable aux HT. En absence d'HT la différenciation des cellules de Purkinje est très affectée. La synaptogenèse dans le cervelet sera affectée par l'hypo ou l'hyperthyroïdie (passage de 350 synapses par unité à 200 par unité) , ce qui aura un retentissement sur les TSA (troubles du spectre autistique).

Rôle de l'exposition à certaines substances chimiques pendant la grossesse- Conséquence sur le développement psychique (autisme, baisse du QI).

Rôle des HT maternelles lors des trois premiers mois de grossesse sur le développement du fœtus - rôle des perturbateurs endocriniens

Quelles sont les conséquences d'anomalies de la teneur en HT de la mère sur le développement de la thyroïde de l'enfant? Quel rôle perturbateur les produits chimiques peuvent-ils avoir? Il existe une nouvelle discipline médicale nommée "recherche sur l'origine des maladies développementales chez l'adulte". *Ce sont les 3 premiers mois de la grossesse qui sont les plus importants.* Cette thématique a explosé depuis 15 ans. Notre conférencière nous donne les résultats d'une étude principale dans ce domaine . Celle-ci montre une corrélation entre le niveau des HT chez la mère pendant la première moitié de la grossesse et le QI et la morphologie de l'enfant. Cette étude a été réalisée sur 4000 paires

mère-enfant. Les résultats montrent l'évolution du QI moyen en fonction des concentrations en T4 chez la mère. En cas d'hyperthyroïdie comme d'hypothyroïdie on observe une perte de QI significative. La probabilité pour le QI soit inférieur à 85 (limite du retard mental) est très corrélée avec une anomalie thyroïdienne chez la mère. *Donc de petites variations du taux d'HT chez la mère pendant cette période précoce ont des effets significatifs sur le QI de l'enfant et sur la structure du cerveau vérifié par des IRM.* On a observé une diminution de la matière grise (neurones) vis-à-vis de la matière blanche (cellules gliales) et surtout du volume du cortex.

Rôle des produits chimiques

Notre conférencière aborde ensuite le problème de l'exposition aux produits chimiques. Elle s'inspire des travaux d'une américaine qui a pris 54 femmes enceintes et exploré le rôle de 33 produits chimiques (ce qui est loin de tous les problèmes de notre environnement). Parmi les produits on trouve des pesticides, des phtalates, des PCB (Polychlorobiphényles) ...et quelques retardateurs de flamme ainsi que des métaux lourds. Parmi les 33 produits explorés 15 d'entre eux étaient présents chez toutes les femmes. La concentration de chacun de ces 15 produits a été mesurée y compris dans le liquide amniotique des femmes enceintes. Certains produits sont présents à une concentration 10 000 fois plus élevée que celle des HT... Si ces produits présents à haute concentration dans le liquide amniotique peuvent interférer on peut rencontrer certains problèmes. *Trois de ces substances sont des inhibiteurs de capture de l'iode* (par exemple les nitrates en zone d'agriculture intense....). Les phtalates sont très utilisés en Chine et une législation est intervenue contre les PCB dans les années 70....néanmoins on en trouve une concentration élevée dans le liquide amniotique. Le Bisphénol A contamine tout le monde ...

Comment tester tout ceci? Jacques Legrand en 1976 déclarait que sans un minimum d'HT au bon moment, un têtard resterait un têtard et un être humain deviendrait un crétin. Depuis que l'évolution a sélectionné l'HT rien n'a changé: tout est resté semblable au niveau de l'activation, de l'inactivation, de l'organification thyroïdienne mais aujourd'hui on a tendance à oublier l'importance de HT et de l'iode.

Rôle majeur de l'HT dans l'évolution

L'histoire de la découverte de l'iode et de l'HT

A partir de 1813 Bernard Courtois a séché des algues et observé des bouffées de vapeurs violettes qui deviennent grises en se solidifiant. Gay-Lussac a baptisé la substance violette *iode*, en référence au même mot grec qui signifie violet. En 1853 le gouvernement français a envoyé des géologues et des botanistes dans toutes les régions de France pour relever la teneur en iode des sols, ce pour savoir s'il y avait une corrélation entre les taux d'iode dans le sol et l'incidence du crétinisme et du goitre. A la même époque il y a eu un autre géologue qui est allé au Pérou et qui a trouvé une autre source de sel iodé volcanique. Ce sel riche en iode a été administré par le gouvernement français en Savoie et en Alsace pour éradiquer le crétinisme. La Suisse qui avait un taux de crétinisme et de goitre très élevé (documenté par Mark Twain et Whimper) a été le premier pays avec la France à introduire le sel iodé . Selon Whimper, il était obligatoire en Suisse de donner du sel iodé à tout le monde. Aujourd'hui on a oublié le rôle du sel iodé qui ne figure plus que dans les produits les moins chers. Dans les rayons les plus sophistiqués, on trouve du sel de mer que l'on imagine chargé en iode ce qui est erroné parce que le sel de mer ne contient pas d'iode. En effet, lorsqu'on affine le sel de mer l'iode s'évapore comme dans l'expérience de Courtois en 1813.... C'est pourquoi il a fallu enrichir en iode le sel marin raffiné...Le sel de mer était considéré même par certains

scientifiques de la société française d'endocrinologie jusqu'il y a dix ans comme riche en iode ce qui était faux. Il en résulte qu'à ce jour, la France, la Grande Bretagne et l'Allemagne sont en état de carence iodée modérée. Il y a peu de goitres mais lors des grossesses énormément de jeunes femmes sont carencées en iode alors que leurs besoins augmentent.

L'HT a été isolée en 1912 ce qui a permis d'éradiquer le crétinisme. Aujourd'hui tout nouveau né subit un dosage de son HT. En cas d'hypothyroïdie il sera aussitôt traité. L'HT est la seule hormone dosée à la naissance depuis 1974. On a pu ainsi observer de grandes différences concernant le devenir des enfants. Auparavant ces enfants n'étaient traités qu'en cas de symptômes importants comme la non fermeture des fontanelles, ce qui était trop tardif .

Suivi expérimental du développement cérébral du têtard en présence de produits chimiques

Les effets des perturbateurs ont été étudiés sur un têtard. On a ainsi travaillé à un stade situé à l'interface entre l'embryon et le in-vivo (le têtard, qui possède un système nerveux, un foie, des muscles etc ... est compétent métaboliquement.)

BD revient alors sur le schéma de production de la TRH, TSH, T3, T4 et son activité sur les neurones et les besoins de cette hormone pour le développement du cerveau chez le têtard. On a choisi le gène le plus sensible aux hormones thyroïdiennes chez le têtard, et identifié le promoteur de ce gène. Pour pouvoir l'observer, la séquence codante du gène a été couplée avec une protéine fluorescente verte que l'on a administrée au jeune têtard. Les têtards ont ensuite été exposés pendant 72h à des produits chimiques . En 2001 lors de la réunion de l'OCDE, on avait des tests basés sur une exposition de 6 semaines suivis de 6 semaines d'analyse soit trois mois d'expérience. Le temps d'étude est passé depuis à 3 jours ce qui réduit les quantités de produits chimiques, de déchets... Le test est fait avec et sans hormone thyroïdienne. On a pu observer l'évolution du têtard au niveau du cerveau, des branchies.. . Chaque petit têtard peut désormais faire l'objet d'une lecture automatique.

Pour les phtalates, cités çï-dessus, présents dans le liquide amniotique avec une concentration de 10^{-6} moles/l, les tests ont été pratiqués sans hormone thyroïdienne (T3) et avec hormone thyroïdienne. On utilise l'hormone thyroïdienne pour stimuler le système . Elle va induire la fabrication de récepteurs, différentes réponses, synchroniser les évolutions. *Le phtalate* étudié a ainsi été interdit à partir de 2015 mais... il aurait été remplacé par un autre phtalate dont a trouvé des taux très élevés. Le phtalate est utilisé dans tous les plastiques souples - dans les hôpitaux les enfants prématurés sont dans des lits remplis *de phtalates* -, dans des crèmes que l'on met sur le corps parce que le *phtalate est un émulsifiant*. Il est même très présent dans des jouets ce qui a ameuté l'industrie des jouets pour enfants. *Les phtalates augmentent la disponibilité en hormone thyroïdienne ce qui est aussi nocif qu'une diminution de disponibilité de celle-ci.*

Le test a été réalisé pour d'autres substances (surfactants utilisés dans les peintures, sprays, plastiques imperméabilisant les vêtements , formol etc...). Les résultats sont variables. certaines substances ont plus d'effet à une concentration de 10^{-10} moles/l d'autres à 10^{-5} moles /l. Notre conférencière nous montre les effets du benzophéno2 mis dans les filtres UV qui a remplacé le bétaphéno2 qui était un perturbateur de l'axe thyroïdien. BD ne nous montre pas les résultats pour les 15 substances mais il y avait tellement de résultats positifs que c'était très inquiétant. Elle nous signale qu'avec *un mélange* de ces produits on a aussi un effet sur la disponibilité des HT. On peut même disséquer les cerveaux des

têtards après les avoir exposés au liquide amniotique et on voit des inhibitions très nettes - même à de très faibles concentrations - *provoquées par le mélange* sur des gènes qui ont été impliqués dans l'autisme. On est en train d'analyser le nombre de glies et de neurones pour avoir une idée de cet équilibre matière blanche- matière grise en fonction de l'exposition à ces produits chimiques.

L'exposition à des produits chimiques pourrait-elle être impliquée dans l'augmentation de la fréquence des Troubles du Spectre Autistique (TSA) ou de la perte du QI ?

Les anomalies physiques sont visibles mais il n'en est pas de même pour des atteintes du QI...Que nous montre l'épidémiologie? L'autisme se caractérise par un déficit dans la communication sociale, des mouvements répétitifs, des manques de développement du langageCe sont de très nombreux troubles qui le font surnommer "une maladie parapluie" (Umbrella disease). Ce diagnostic couvre beaucoup de symptômes ce qui fait supposer un dysfonctionnement lors du développement du cerveau. En examinant le spectre de cette maladie, BD évoque le cas particulier des syndromes d'Asperger, qui se situent dans la partie supérieure de cet ensemble au niveau du QI. Les Asperger sont très intelligents mais ils ne représentent qu'une très faible partie des autistes. En 2014, on a 1 enfant sur 68 atteint contre 1 sur 250 en 2000 en utilisant les mêmes méthodes de diagnostic ! Certaines personnes évoquent une meilleure prise de conscience de l'autisme (*on ne faisait pas auparavant la relation entre des troubles scolaires et l'autisme ..*). Ce niveau de prise de conscience peut expliquer en partie cette augmentation mais les meilleurs spécialistes sont d'accord qu'elle ne le fait qu'à raison de 50%. Le génome humain n'a pas changé dans les dernières décennies, mais les QI de ces enfants atteints ont pour 40% d'entre eux des QI inférieurs à 70 ! Et si on regarde le pourcentage d'enfants atteints dont le QI est inférieur à 85, il va de 60 à 70% selon les états américains.

Discussion

Question n°1: quel serait le rôle éventuel des gènes?

Barbara DEMENEIX répond que les études de "whole genome screening" réalisées sur plusieurs enfants autistes, en prenant des familles avec un enfant autiste et l'autre non, ou plusieurs enfants autistes, ont montré des résultats surprenants : lorsqu'un frère est autiste et l'autre ne l'est pas, on va trouver le même nombre de mutations ou de petits changements génétiques chez l'un et l'autre. Quand il s'agit de filles on va trouver qu'une fille peut avoir autant de changements génétiques qui devraient autant prédisposer à l'autisme que son frère mais elle ne développe pas la maladie. On ignore les raisons de ce non développement de la maladie. Beaucoup de gens cherchent à donner une explication sociale. Néanmoins Barbara DEMENEIX pense plutôt au rôle des hormones intra-utérines sur le développement du cerveau. On sait que les œstrogènes et la testostérone jouent aussi sur ce développement.

Question n°2 : Existerait-il une similarité des résultats entre l'Europe et les Etats Unis?

Barbara DEMENEIX répond qu'on ne dispose que de très peu de données. Mais on sait qu'en France les proportions sont voisines même si au lieu d'un enfant sur 68 on prétend n'avoir qu'un enfant sur 100. En Belgique il y aurait un enfant autiste dans chaque classe...(collège, école primaire).

Question n°3 : Si la cause est hormonale comment expliquer cette croissance énorme de l'autisme?

Selon Barbara DEMENEIX il y a toujours pour 5 enfants autistes 4 garçons et une fille. Ce ratio n'a jamais changé après les premiers diagnostics dans les années 1940. Ce qui augmente c'est l'incidence générale. L'origine de ce ratio n'a pas été correctement explorée. BD s'interroge sur l'augmentation constante du nombre d'enfants autistes - enfants dont le QI diminue - Que sait-on sur le QI?

Question n°4: Est-ce que des études ont été faites à une échelle plus petite géographiquement?

Selon Barbara DEMENEIX toutes ces études sont faites par le même groupe de statisticiens qui est le "Center for Disease Control" aux USA. Ils se basent sur 11 états (Caroline du Nord, Caroline du Sud etc..) mais pas sur la Californie où il y a un des plus forts taux d'autisme.

Question n°5: Quel est le critère exact de définition de l'autisme?

Selon Barbara DEMENEIX il faut que l'enfant montre un déficit dans la communication, un comportement répétitif et un retard de langage. Ceci recouvre un domaine assez vaste, c'est comme pour la schizophrénie. C'est une maladie parapluie causée par un défaut dans le développement du cerveau. L'autisme se caractérise par un déficit de langage. Cependant un Asperger peut longuement parler mais son mode de communication diffère du mode commun. Un Asperger se défend, il peut même soutenir une thèse...

Barbara DEMENEIX nous déclare ensuite qu'avant d'avoir publié en 2014 son ouvrage sur "Le cerveau endommagé » chez Oxford University Press , est paru un article dans la revue "Intelligence". Dans cet article on a observé depuis l'époque victorienne un déclin de l'intelligence estimé à partir du temps de réaction à certains signaux. Le temps de réaction serait lié à la myélinisation, elle-même liée aux HT .

Dans cet article les auteurs se sont intéressés aux domaines de Francis Galton, qui était le second cousin de Charles DARWIN. Il travaillait donc à l'époque victorienne comme DARWIN, dans les années 1890 époque à laquelle on a commencé à tester les effets des glandes thyroïdiennes sur le crétinisme. GALTON s'est rendu dans les "foires à science" qui avaient lieu dans toutes les grandes villes. Les gens affluaient dans ces foires et GALTON avec ses assistants avait installé des postes où les gens pouvaient se faire tester leurs temps de réaction: On envoyait une source de lumière et les gens qui passaient devant devaient appuyer sur un bouton aussi rapidement que possible lorsqu'ils percevaient un son. GALTON a accumulé les données sur les temps de réaction sur toutes sortes de personnes. GALTON n'a pas pu analyser ses résultats comme on sait le faire aujourd'hui. Mais ses cahiers ont été retrouvés et dans les années 80 quelqu'un a pris les photocopies de ces résultats et les a soumis à une analyse statistique par ordinateur. Ils ont trouvé ainsi un abaissement de 14 points de QI en moyenne depuis 120 ans.. (On a calculé le General Intelligence (GI) à partir de ce temps de réaction).

Que se passe-t-il si nous perdons juste 5 points de QI? Si on a une population de 100 millions personnes on aura toujours une distribution de QI normale. Le QI moyen sera toujours égal à 100, mais on aura 6 millions de gens doués et 6 millions de déficients. Il suffit que la population migre de 5 points alors on obtient un QI moyen de 95 comparé à ce qu'il était avant. Les 6 millions de doués vont devenir 2,4 millions et les déficients vont monter à 9,4 millions. Si on prend un recul de 14 points les résultats sont impressionnants. La carence en iode a été étudiée. Il y a eu des études en fonction de la carence ou non carence en iode de la mère en comparant en Sicile les résultats dans les régions côtières et dans les montagnes, et on a observé des pertes de QI de 18 points entre les deux zones.

Que dire de l'hyperthyroïdie ? Elle peut entraîner une perte de quelques points de QI. Les PCV entraînent autour du Lac Michigan une perte de QI de 5 points pour les mères les plus

exposées. Le plomb et le mercure ont aussi une incidence. Concernant les pesticides, plus on habite à proximité plus les TSA augmentent et consécutivement la perte de QI. Il en est de même des retardateurs de flamme etc... Mais on n'a aucune étude relative aux effets des mélanges de ces substances et il ne faut pas oublier que la législation ne se fait que substance par substance. On a essayé d'évaluer l'impact économique pour la Communauté Européenne avec uniquement deux substances, les organophosphates et des retardateurs de flamme et on a essayé d'évaluer les pertes de QI, l'incidence sur l'autisme et aussi les désordres d'hyperactivité. On a évalué les pertes annuelles à 150 milliards d'€ dues à ces deux substances. D'autres auteurs ont essayé d'évaluer l'incidence de pertes d'1 ou 2 points de QI, d'autres ont évalué le coût de l'autisme etc... Ces mesures ont été réalisées en Europe et aux US. Aux US on a pris les niveaux d'exposition pour ces deux substances parce qu'ils ont les meilleurs suivis et on en a déduit en fonction des niveaux européens quel serait l'impact. Même si s'il existe de nombreuses autres pathologies corrélées à ces expositions, *ce sont les maladies neurologiques qui prédominent*.

Les pesticides se sont révélés les plus toxiques et les plus coûteux pour la société. Ce n'est pas surprenant : en 2013 l'European Food Safety Authority (EFSA) a publié un article sur chaque pesticide utilisé tant au niveau de sa toxicité qu'au niveau de ses effets sur l'axe thyroïdien. *Il s'est révélé que 101 pesticides sur les 280 examinés affectaient les hormones thyroïdiennes.*

Conclusion

Au moins 15 produits chimiques sont omniprésents. La plupart de ces produits chimiques franchissent le placenta et se retrouvent dans le liquide amniotique ; au minimum 2/3 de ces produits sont susceptibles de perturber l'activité thyroïdienne. Étant donné l'importance des hormones thyroïdiennes pour le développement du fœtus, on sait que l'exposition à ces produits chimiques augmente le spectre potentiel des désordres. On n'a aucune idée des effets sur le cortex. La législation sur ces produits en Europe est bloquée. BD a publié en 2016 sur ce problème un ouvrage numérique ou papier chez Odile Jacob: "*Le Cerveau endommagé: Comment la Pollution altère notre Intelligence et notre Santé mentale*" traduit de "*Losing our Minds. How Pollution impairs Human Intelligence and Mental Health*" paru en 2014 chez Oxford University Press. Disponible sur google play : <https://books.google.fr/books?isbn=273816045X>