

Les perturbateurs endocriniens

Endocrine disrupters

Pauluis J.

Cellule " Environnement ", Société scientifique de Médecine générale (SSMG), Bruxelles

RESUME

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules que l'on retrouve un peu partout : dans la nourriture, dans l'air, les cosmétiques... et qui posent un problème à la toxicologie classique. Elles se caractérisent par une toxicité qui se manifeste principalement dans des fenêtres d'exposition fœtale et dans la petite enfance. Les doses-réponses ne répondent pas aux schémas habituels.

Il existe une latence parfois grande entre l'exposition (fœtale...) et l'expression d'un effet sur la santé. Ces molécules se trouvent souvent mélangées à d'autres (effet cocktail). Elles sont susceptibles de changer la lecture de l'ADN pour la première génération d'individus exposés, mais également pour les générations suivantes (effet transgénérationnel). Ces molécules, agissant comme des hormones et sont actives à très faibles doses.

L'ensemble de ces caractéristiques pose d'énormes défis pour l'avenir de nos enfants et nécessite une mobilisation du corps médical qui doit être capable de sensibiliser les patients et les acteurs politiques.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 333-8

ABSTRACT

Endocrine disrupters are molecules in a host of everyday contents: in the food we eat, in the air we breathe, in the make-up we use... and they are a problem in terms of traditional toxicology. One of their features is a toxic impact observed mainly when exposure occurs at the foetal stage and during early childhood. The dose-response relationship does not follow usual patterns.

The latency period can be very long between exposure (of the foetus...) and the appearance of a health effect. The molecules are frequently mixed with others (cocktail effect). They can alter DNA readings for the first generation of individuals exposed and for subsequent generations as well (transgenerational effect). Working in the same way as hormones, the molecules are active in tiny doses. This combination of characteristics raises serious issues for the future of our children that demand action from the medical community in order to raise awareness in patients and political actors.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 333-8

Key word : endocrine disrupters, toxicology, DNA alteration

INTRODUCTION

La définition de l'Organisation mondiale de la Santé en 2002 des perturbateurs endocriniens (PE) est la suivante (avec entre parenthèses l'ajout de la Commission Européenne 2017) : un perturbateur endocrinien est " *une substance exogène ou un mélange qui (a un mode d'action endocrinien c'est-à-dire) altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations (comme conséquence du mode d'action endocrinien)* ". Cette petite correction semble anodine, mais elle impose la compréhension fine et complète des mécanismes d'action hormonaux, ce qui retarde l'apport de la charge de la preuve. Le diethylstilbestrol (DES) (œstrogène de synthèse), une des premières

molécules reconnue comme PE, a été interdite suite à des études épidémiologiques et en fonction du principe de précaution en 1971 aux USA et non sur base de ces critères puisque des modifications épigénétiques connues depuis peu interviennent dans sa toxicité.

HISTORIQUE

Les PE sont des molécules pour la plupart inventées par les hommes ; elles se retrouvent dans de multiples situations de notre vie quotidienne. Elles altèrent le fonctionnement habituel de l'organisme en perturbant la synthèse, le transport, la dégradation et le mode d'action des hormones en mimant ou au contraire en empêchant leur action. Leurs effets, suivant les molécules, peuvent être oestrogéniques, anti-oestrogéniques, anti-androgéniques, anti-

progestatifs, mais aussi perturbateurs des hormones thyroïdiennes.

La gestion des **risques** pour la santé qu'imposent les PE suppose que l'on maîtrise deux paramètres. D'une part, la **toxicité** (types d'effets, doses...) et d'autre part l'**exposition** (source, voies d'entrées...). Aujourd'hui, cette maîtrise n'est pas encore possible sur base de nos connaissances. Les effets cocktails sont peu maîtrisés et la modélisation des sources et voies d'exposition (respiratoires, cutanées ou digestives) est complexe. De plus, pour un tiers des substances testées, il s'avère que humains et rongeurs n'ont pas la même sensibilité !¹ Ce qui fait dire à l'auteur dans le titre d'un article que " L'homme n'est pas un gros rat "². Le modèle toxicologique habituel qui se base sur des modèles animaux adultes est donc obsolète ! Enfin, le placenta ne constitue généralement pas une barrière efficace contre ces produits³.

L'aphorisme de Paracelse (1493-1541) " C'est la dose qui fait le poison " devient en 2019 " C'est l'âge, l'association avec d'autres toxiques et/ou la dose qui font le poison ".

En moyenne, 300 xénobiotiques (une substance présente dans un organisme vivant, mais qui lui est étranger) se retrouvent dans le cordon ombilical dans nos régions, toutes ne sont pas forcément des PE.

Les effets, d'abord observés sur la faune lors d'études éco-toxicologiques (perturbation de la fertilité des rapaces, féminisation des alligators...) ont été confirmés par la suite chez l'Homme, dès les années '90 ; ces altérations étaient trop rapides pour relever des mutations génétiques et résulteraient de l'action de substances chimiques perturbant le développement fœtal. A l'époque, les " scientifiques chargés de rassurer " incriminaient la responsabilité aux jeans trop serrés. Le souci pour eux fut que les alligators avaient le même problème (contamination du Lac Apopka en Floride par un producteur local de DDT) !

Quatre pathologies regroupées sous le nom de " syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) " ont vu leur incidence augmenter de façon variable, dans différentes régions du monde.

Ce sont en France les :

- **Hypospadias** : sur la période 1998-2008, augmentation de 1,2 % par an des taux d'intervention chirurgicale en France⁴ ;
- **Cryptorchidies** (absence de migration des testicules dans les bourses) : augmentation annuelle de 1,8 % en métropole et de 4 % dans les Départements Outre-Mer⁴ ;
- **Cancers du testicule** : les taux d'incidence standardisés ont plus que doublé entre 1980 et 2012 (InCa 2013), ce que l'on retrouve dans tous les pays où des études ont été réalisées ;
- **Baisse du nombre de spermatozoïdes** : de 30 % entre 1979 et 2012 (CECOS 2014). Il existe désormais un consensus pour affirmer que la

production spermatique a globalement décliné de par le monde au cours des dernières décennies...⁴

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

C'est en 1991 que le terme perturbateur endocrinien fut pour la première fois utilisé à la conférence de Wingspread qui réunissait 21 scientifiques suite aux travaux de Theo Colborn et son livre " *Our stolen future* ". Depuis lors les publications sur les PE sont en croissance exponentielle. Sur les 148.000 substances chimiques recensées (2017), environ 1.300 ont les caractéristiques potentielles pour être des perturbateurs endocriniens. Les effets présumés de ceux-ci ont largement quitté la sphère de l'appareil reproductif pour s'étendre à d'autres pathologies⁵. Aujourd'hui on soupçonne les PE d'être aussi en partie responsables de l'augmentation de la prévalence de l'obésité⁶ et, par la suite, du diabète (type 2). Enfin le système nerveux n'est pas à l'abri de leurs actions puisqu'on pense que l'autisme, le syndrome d'hyperactivité, le trouble de l'attention, le parkinson et la maladie d'Alzheimer sont partiellement sous leur influence.

De nombreuses institutions de santé publique dont l'Organisation mondiale de la Santé, l'Organisation des Nations unies et le Programme national de Toxicologie des États-Unis ont exprimé leur inquiétude au sujet des effets des perturbateurs endocriniens sur le cerveau et le comportement. Les troubles neuropsychiatriques infantiles sont actuellement en augmentation, un enfant sur six aux USA étant diagnostiqué comme souffrant au moins d'un de ces troubles (autisme, syndrome d'hyperactivité, trouble de l'attention)⁷⁻⁹. Les expositions prénatales et/ou postnatales précoces aux PBDE (substances ignifuges) sont associées à des dommages neurodéveloppementaux chez les enfants. Ceux-ci incluent des problèmes de concentration, des déficits de coordination motrice fine et de cognition¹⁰⁻¹².

Autre exemple, le chlorpyrifos, qui doit prochainement faire l'objet d'une réévaluation réglementaire en Europe. Or, la sensibilité accrue du fœtus pendant le développement semble être un facteur important de risque de neurotoxicité humaine liée au chlorpyrifos, un insecticide pourtant autorisé dans nos maisons. La majorité des experts scientifiques pensent que le chlorpyrifos devrait être interdit d'utilisation en raison des anomalies neurodéveloppementales qu'il cause¹³. Par exemple, une exposition au chlorpyrifos pendant la grossesse et l'enfance est liée au trouble déficitaire de l'attention et à un déficit du développement cérébral et moteur chez les jeunes enfants¹⁴. En Europe, le seuil a été révisé par l'Autorité européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) en 2014 et fixé à 1 microgramme par kilo de poids corporel et par jour -un seuil 830 fois plus élevé en Europe qu'aux États-Unis ! Récemment la validité des tests effectués par Dow (fabricant) en 1998 et servant de référence pour accorder l'autorisation de mise sur le marché européen a été sévèrement critiquée¹⁵. Par ailleurs,

des pesticides pourtant interdits depuis longtemps comme les organochlorés, dont le DDT, se retrouvent encore de nos jours dans notre environnement. En outre, Il faut entre quatre et dix ans pour que la concentration de DDT chez un individu baisse de moitié¹⁶.

Les expositions et les effets sont donc multiples et risquent de déstabiliser tout notre système de soins de santé comme le mentionnait en avril 2011 le docteur Margareth Chang, Directrice de l'OMS : " *La catastrophe au ralenti des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie ne sont pas abordées* ".

Les principales cibles des perturbateurs endocriniens sont le fœtus et l'enfant en bas âge qui sont beaucoup plus sensibles à leurs actions que les adultes. Selon l'INSERM, cité par l'AMLPL (Alerte des Médecins sur les Pesticides, association qui regroupe 1.600 médecins), on parle des 1.000 premiers jours de la vie, à partir de la conception. Parmi ces substances chimiques figurent des médicaments, des polluants environnementaux, des composants du plastique, des phyto-œstrogènes, des pesticides...

" Parmi les plus fréquents, on peut citer : des produits de combustion comme les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)... des produits industriels comme les PCB ou domestiques comme :

- **Les phtalates** ou le bisphénol A : ces constituants des plastiques se retrouvent un peu partout dans notre environnement : peintures, cosmétiques, mais aussi pour le BPA dans les résines époxy (revêtement intérieur des boîtes de conserve, composites dentaires) ;
- **Les parabènes**, conservateurs utilisés dans les cosmétiques et certains médicaments ;
- **Les organochlorés** (DDT, chlordécone...) mais aussi d'autres familles de pesticides. Leur usage principal est agricole, mais aussi domestique, et constitue une source importante de pollution intérieure et de contamination de l'alimentation ;
- **Les alkyphénols** utilisés dans les détergents et les produits ménagers ;
- **Les perfluorés** : traitements antitaches imperméabilisants, antiadhésifs (habillement et aménagement intérieur), Téflon des ustensiles de cuisine ;
- **Les retardateurs de flamme polybromés** : écrans, mobilier et tissus ininflammables ¹⁷.

Le bisphénol A (BPA), présent dans certains plastiques ou revêtement de boîtes de conserve, est un exemple maintenant bien connu et classé en juin 2017 comme perturbateur endocrinien. 95 % des femmes aux Etats-Unis et au Canada présentent des taux détectables dans les urines. BPA traverse la barrière hémato-encéphalique, placentaire et se retrouve également dans le lait. Le fœtus ne possède pas les enzymes capables de métaboliser le BPA. Chez le rat, une exposition prénatale à des doses inférieures

aux doses acceptables chez l'homme (50 µg/kg/j) a entraîné des troubles neurodéveloppementaux. Chez l'homme l'hypothèse avancée est que l'exposition prénatale pourrait être associée à des troubles neuro-comportementaux chez les garçons et les filles de 0-12 ans¹⁸.

LES DEFIS POSES PAR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les spécialistes du sujet insistent sur le fait que les organismes de décision et de contrôle devraient se baser sur des principes d'endocrinologie¹⁹. Tout se passe comme si la toxicité de ces molécules n'agissait pas tellement en fonction de la dose, mais du message hormonal qu'elles apportent à un moment donné. Comme une clef (hormone ou PE) n'a de signification que pour une seule serrure (récepteur cellulaire).

L'âge lors de l'exposition

Le fœtus et la toute petite enfance présentent, semble-t-il, des " **fenêtres d'expositions** " c'est-à-dire des moments de leur développement pendant lesquels une molécule sera toxique. Cette même molécule ne l'est pas avant et ne l'est plus après cette période.

Ainsi par exemple, des souris exposées au DES à la dose de 1 µg/kg/j pendant la période néonatale de J1 à J5 présentent une obésité à l'âge adulte par rapport à la population témoin²⁰.

Le DES (distilbène) est un anti abortif utilisé aux USA de 1948 à 1971. Il a été également utilisé comme hormone de croissance en élevage jusqu'en 1979 aux USA et 1984 en France. Cette molécule de référence fait l'objet de multiples études sur les effets transgénérationnels chez l'Homme (cancer du vagin, du sein, hypospadias...).

Des dynamiques dose-réponse non traditionnelles

Certains auteurs définissent les courbes dose-effet non monotones comme suit : une relation non linéaire entre la dose et l'effet dans laquelle une courbe change de signe quelque part dans la fourchette des doses examinées générant de la sorte des courbes en forme de U, en forme de cloche voire même des courbes multiphasiques plus complexes. Cette particularité s'explique par des mécanismes multiples comme l'activation ou l'inactivation à des doses différentes de récepteurs cellulaires ou nucléaires, la cytotoxicité, la compétition entre récepteurs... Ceci rend la modélisation et donc l'estimation du risque pour la santé excessivement complexe. Cette notion ne fait pas encore l'unanimité, l'EFSA (*European Food Safety Authority*) la met en doute. Néanmoins, le Conseil supérieur de la Santé déclare que : " ... les preuves sont suffisamment solides pour avoir un impact sur l'évaluation et la gestion des PE. Par conséquent, la stratégie qui consiste à définir les doses " sûres " et

" seuil " ne s'applique plus à l'ensemble des PE. La relation dose-effet non monotone mérite davantage de prise en compte tant au niveau de la recherche qu'au niveau de la réglementation ²¹.

La latence entre l'exposition et les effets

Les effets peuvent être d'expression rapide (cryptorchidie, hypospadias...), moyenne (puberté précoce, obésité infantile, trouble de l'attention, autisme...) ou tardive (diabète, parkinson, maladie d'Alzheimer, cancer...). Plus l'expression de l'effet est tardive, plus l'influence d'autres facteurs dans l'expression de la maladie est importante. Dès lors, le lien de cause à effet entre exposition et maladie se complexifie. Retenons que le cancer n'est que l'expression, la plus souvent tardive, d'une exposition éventuelle. Les efforts du corps médical dans son ensemble doivent porter en priorité sur la détection d'effets précoces afin d'améliorer la réactivité de l'ensemble de la société.

L'importance des mélanges appelés " effet cocktail "

Il est évident que nous ne sommes pas exposés à un seul PE à la fois, les synergies ou antagonismes entre ces substances nécessitent des mécanismes de surveillance de la santé des populations qui ne sont pas encore appliqués à ce jour. Les médecins devraient devenir de meilleurs détecteurs d'effets précoces au sein des populations et participer, en protégeant le secret médical, à leur géoréférencement. Ceci permettrait le croisement de données de santé avec des données d'exposition environnementale (particules, panaches industriels, usage de pesticides agricoles...)

Les effets épigénétiques transgénérationnels

Il s'agit sans doute du plus grand défi posé par les PE, cela signifie que les effets des PE peuvent être transmis aux futures générations à travers les modifications épigénétiques. Ce changement de paradigme a été pris en compte pour la première fois par l'ANSES (Agence nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) dans son dernier rapport relatif au BPA²². Et par la suite, l'Académie de Médecine française²³.

Ces modes de transmission font l'objet de recherche et peuvent se résumer de la manière suivante " *L'existence de mécanismes non génétiques, non culturels, assurant le transfert de la mémoire de l'exposition à divers environnements des parents et conditionnant la réactivité des générations suivantes à divers environnements au cours de leur vie* " ²⁴.

Cela signifie que des erreurs de gestion commises aujourd'hui pourraient influencer la santé de nos arrière-petits-enfants et leurs descendants. Il s'agit là d'une menace majeure pour l'espèce humaine.

Toxicité possible à très faibles doses

Les effets à faibles doses des PE sont définis comme " *toute altération biologique se produisant à des doses inférieures à celles utilisées dans le cadre des protocoles de tests classiques pour les évaluations toxicologiques ou qui se situent dans les limites auxquelles est exposée la population générale humaine* ". Par exemple, " *les données expérimentales sont de plus en plus nombreuses pour mettre en évidence une perturbation du métabolisme glucido-lipidique sous l'effet de ces perturbateurs endocriniens, notamment aux niveaux d'imprégnation correspondant à ceux de la population humaine. Le BPA et les phtalates ainsi que les composés de la famille des organoétains, génèrent, à faible dose, une obésité chez les animaux exposés in utero ou pendant la lactation. La résistance à l'insuline est également augmentée suite à l'exposition à faible dose à ces substances* ²⁵ ". Des effets peuvent apparaître à des concentrations très faibles de l'ordre de 10⁻⁹ (picomolaire) et même 10⁻¹² (nanomolaire)²¹.

LA PEDAGOGIE DU RISQUE FACE A LA CULTURE DE L'IGNORANCE

C'est la Commission européenne qui était en charge d'établir les critères scientifiques de définition et d'identification des perturbateurs endocriniens pour 2013. En 2016 une proposition de critère a été publiée mais, suite à divers amendements, la version définitive a été publiée en 2017 et rejetée par le Parlement européen en octobre 2017. Les pressions des lobbys sont importantes au niveau des organismes régulateurs. Ceci explique les définitions différentes de l'OMS et de la Commission européenne.

En même temps, les médecins doivent être attentifs aux " *fake news* " organisées pour retarder leur prise de conscience et leur engagement. Un bel exemple est fourni par le travail de sociologues²⁶ concernant le distilbène (nom commercial du diéthylstilbestrol aussi appelé DES une hormone synthétisée fin des années '30) dont l'inefficacité a été prouvée dès 1953 dans la prévention des fausses couches²⁷.

En 1971, le lien entre exposition *in utero* et cancer du vagin est démontré²⁸.

Il s'ensuit une contre-indication à cette date, aux USA. Néanmoins, cette alerte a été considérée comme non valide " dans un contexte français " ! En 1983 une nouvelle étude entreprise en France estime à 200.000 le nombre de femmes traitées et le nombre des naissances à 160.000. Le sur-risque est alors démontré et des propositions de suivi de la descendance sont formulées²⁹.

Par crainte d'" affolement ", aucun canal d'information des patientes, aucun registre du cancer ACC (*adenocarcinoma clear cell*) ne sera mis en place malgré l'avis de l'INSERM. En 2010, selon une enquête

de l'Afssaps (Agence nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé - France) " *seule la moitié des gynécologues connaissait l'ensemble des conséquences de cette exposition* "26 soit un retard sociétal de plus de 50 ans !

Les sociologues évoquent trois processus complémentaires et fréquents pour évoquer la marginalisation des dossiers : " *l'absence d'identification des populations exposées (1) ; la faible accumulation et diffusion des connaissances (2) et la singularisation durable du dossier (3)* "26.

QUE PROPOSER ?

Les citoyens, en particulier les femmes et les hommes en désir de fonder une famille, devraient être informés des moyens qui existent pour minimiser les expositions aux PE avant, pendant la grossesse et la petite enfance. Les médecins généralistes, gynécologues, pédiatres, sages-femmes sont des interlocuteurs privilégiés pour vulgariser et diffuser des messages de prévention. Encore faut-il qu'ils soient bien informés ! Les facultés de médecine ont une responsabilité importante en matière de formation du corps médical aux enjeux des PE, mais aussi concernant d'autres priorités en lien avec la santé : changement climatique, pollution aérienne...

CONCLUSION

Sans tomber dans le catastrophisme, un peu partout dans le monde des médecins s'organisent et s'unissent à la fois pour informer leurs patients, principalement les femmes enceintes ou qui souhaitent le devenir, mais également les hommes et femmes politiques. Ceci ne pourra que renforcer la confiance des citoyens dans une société qui se fragilise faute d'avoir été prévoyante et vigilante.

Un rapport de l'IGAS de 2018 (Inspection générale des Affaires sociales) en France concernant la politique des PE mentionne que la question n'est pas seulement sanitaire ou environnementale, mais concerne aussi la crédibilité des pouvoirs publics : " *Le différentiel entre la vitesse des avancées des connaissances scientifiques et la capacité d'adaptation des règlements sur ce type de sujets émergents est de nature à nuire à la crédibilité de l'action communautaire* ". Or, " *les perturbateurs endocriniens s'inscrivent parmi les situations à risque caractérisées par un manque de confiance dans l'action publique* "30.

Enfin, puisque l'argent est le maître étalon de notre société, " *des chercheurs ont donc décidé de calculer le coût économique de ces poisons pour l'Europe et sont arrivés au chiffre effarant de 157 milliards d'euros par an... !* "31 Ces chiffres élevés sont pourtant sous-estimés car certaines pathologies (cancer du sein, de la prostate...) n'ont pas été pris en compte de même que certains polluants (atrazine...).

La solution passera par des études longitudinales prospectives. Celles-ci sont coûteuses et longues à réaliser. Elles constituent néanmoins un mécanisme de vigilance indispensable dans notre " société du risque ".

" *La menace des PE est suffisamment réelle pour que deviennent inacceptables l'indifférence du citoyen, l'inertie des autorités, l'absence d'information par les scientifiques et le déni ainsi que la désinformation par l'industrie. Ce sont là de réels fléaux de société dont les questions posées par les PE sont révélatrices. En sortir ne sera possible que si chacun tient son rôle avec obstination et créativité* "32.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Habert R, Muczynski V, Grisin T, Moison D, Messiaen S, Frydman R *et al.* Concerns about the widespread use of rodent models for human risk assessments of endocrine disruptors. *Reproduction*. 2014;147(4):R119-29.
2. Habert R, Livera G, Rouiller-Fabre V. Man is not a big rat: Concerns with traditional human risk assessment of phthalates based on their anti-androgenic effects observed in a rat foetus. *Basic Clin Androl*. 2014;24:14.
3. Slama R. Le mal du dehors. L'influence de l'environnement sur la santé. Versailles:Editions Quae;2017:297.
4. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. Institut de Veille Sanitaire. 2012;7-8-9
5. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS *et al.* EDC-2 : The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-150.
6. Veiga-Lope A, Pu Y, Gingrich J, Padmanabhan V. Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals : Identifying Knowledge Gap. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(9):607-25.
7. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *NTP CERHR MON*. 2008;(22):v,vii-ix,1-64 *passim*.
8. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, WHO/UNEP. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. *editors: United National Environment Program World Health Organization*. 2012;296.
9. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M *et al.* Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127:1034-42.
10. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V *et al.* Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118:712.
11. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C *et al.* In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121:257.
12. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120:1438.

13. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H *et al.* Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health*. 2012;11(Suppl 1):S5.
14. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D *et al.* Urinary 3,5,6-trichloro- 2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2-3):405-12.
15. Mie A, Rudén C, Grandjean P. Safety of Safety Evaluation of Pesticides: developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. *Environ Health*. 2018;17(1):77.
16. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT matters now. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162:726-8.
17. Alerte des Médecins sur Les pesticides (AMLPE). (Consulté le 10/04/19). Perturbateurs endocriniens : la société doit protéger les femmes enceintes et leurs bébés. Mai 2016. [Internet]. https://www.syndicat-infirmier.com/IMG/pdf/Perturbateurs_endocriniens_Dossier-de-presse.pdf
18. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior : a systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27(2):175-83.
19. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee D *et al.* Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reprod Toxicol*. 2013;38:1-15.
20. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Environmental estrogens and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(-2):84-9.
21. Avis du Conseil supérieur de la santé. N°8915 (2013). (Consulté le 10/04/19). Perturbateurs endocriniens : effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité. [Internet] www.css-hgr.be
22. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Rapport " Effets sanitaires du BPA ", 27 septembre 2011.
23. Rochefort H., Jouannet P. Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques - Rapport Séance du 8 novembre 2011 (Consulté le 10/07/19). Académie nationale de Médecine. [Internet]. <http://www.academie-medecine.fr/11-12-perturbateurs-endocriniens-pes-et-cancers-analyse-des-risques-et-des-mecanismes-propositions-pratiques/>
24. Junien C, Panchenko P, Fneich S, Pirola L, Chriett S, Amarger V *et al.* Épигénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(1):35-44.
25. Cicolella A, Nalbhone G, Laot-Cabon S. (Consulté le 10/04/19). Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète. (Projet ECOD). Réseau Environnement Santé ; mars 2012. [Internet]. <http://reseau-environnement-sante.fr/>
26. Fillion E, Torny D. Un précédent manqué : le Distilbène et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance. In : *Sciences Sociales et Santé*. 2016; 34(3) :47-71.
27. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value ? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1953;66(5):1062-81.
28. Arthur L, Herbst MD, Howard Ulfelder MD, David C. Poskanzer, M.D. Adenocarcinoma of the Vagina — Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-81.
29. Spira A, Goujard J , Henrion R, Lemerle J, Robel P, Tchobroutsky C. L'administration de diethylstilbestrol (DES) pendant la grossesse, un problème de santé publique. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1983;31(3):249-72.
30. Bartoli F, Lesteven P (IGAS) – Lavarde P (CGEDD) – Moquay V, et Vedeau F (CGAAER). (Consulté le 10/04/19). La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution. Inspection Générale des Affaires Sociales. France. 2017. [Internet]. <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article654>
31. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Thomas Zoeller R, Trasande L. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-disrupting Chemicals in the European Union. In : *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4).
32. Bourguignon JP en collaboration avec Zoeller R, Parent AS. Les perturbateurs endocriniens. Comment les cerner pour s'en protéger ? Bruxelles:Edition Mardaga;2019:148.

Correspondance :

J. PAULUIS
 Société scientifique de Médecine générale (SSMG)
 Cellule " Environnement "
 Rue de Suisse, 8
 1060 Bruxelles
 E-mail : pauluis@skynet.be

Travail reçu le 30 avril 2019 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2019.