

LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE : entre enjeux de recherche, enjeux de santé publique et enjeux de pratique quotidienne

J. FUDVOYE (1, 2), D. FRANSSSEN (1), E. NAVEAU (1), A. PINSON (1), A. GERARD (1), J-P. BOURGUIGNON (1, 2),
A.S. PARENT (1, 2)

RÉSUMÉ : Les périodes fœtale et postnatale précoce sont identifiées comme critiques pour les conséquences de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PEs) sur la santé à long terme. L'exposition aux PEs, en modifiant l'environnement hormonal du fœtus ou du jeune enfant, peut interférer avec la mise en place du contrôle de la balance énergétique (obésité, syndrome métabolique) et du contrôle de la reproduction (modification du timing pubertaire, infertilité, néoplasie) et peut influencer le développement du cortex cérébral. La démonstration formelle de l'implication d'un PE donné reste difficile à établir chez l'humain puisque nous sommes exposés à des mixtures de PEs ubiquitaires dont la rémanence dans l'environnement et l'organisme est variable et dont les effets surviennent après un délai variable et parfois très long. Les PEs peuvent avoir des effets à faibles doses sans suivre une relation dose-réponse nécessairement linéaire et, dès lors, l'endocrinologie ne peut définir un seuil de toxicité. La femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson sont donc des cibles privilégiées. Le rôle du praticien reste toutefois compliqué et comporte davantage de questions que de réponses. Comment devenir un praticien-citoyen-éducateur qui formule des recommandations justifiées, applicables, dénuées d'alarmisme contre-productif et réactualisées régulièrement...dans une société qui pose les cadres réglementaires nécessaires ?

MOTS-CLÉS : *Perturbation endocrinienne - Origine fœtale des pathologies de l'adulte - Mécanismes épigénétiques - Santé publique*

DÉFINITION DE LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Un PE est «une substance exogène ou un mélange de substances qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et, conséquemment, cause des effets négatifs sur la santé d'un organisme, de sa progéniture ou d'une population» (OMS 2002). Le caractère ubiquitaire de ces substances représente un risque substantiel pour la santé publique. Quelques exemples de perturbateurs endocriniens sont repris dans le tableau I.

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir en tant qu'agonistes (agonistes oestro-

ENDOCRINE DISRUPTION: A CHALLENGE IN RESEARCH, PUBLIC HEALTH AND CLINICAL PRACTICE

SUMMARY : Epidemiological and experimental data highlight the fetal and early postnatal life as critical periods for the effects of endocrine disrupting chemicals (EDCs), since exposure to EDCs during these periods can predispose to disease later in life. EDCs' effects include disorders of the reproductive system throughout life (abnormalities of sexual differentiation, infertility or subfertility and some neoplasia) and disorders of energy balance (obesity and metabolic syndrome). They could also influence the development of the cerebral cortex. However, the demonstration of the involvement of a single EDC remains difficult in human since we are virtually exposed to a mixture of several ubiquitous EDCs which are variably persistent in the environment and the body and have lifelong consequences. Moreover, since their dose-response relationship can be non-monotonic, setting a threshold dose for EDCs effects has become meaningless. Pregnant women, newborns and young children appear to be mostly at risk. However, the role of the physician remains difficult and raises several questions: how can we formulate justified, applicable and updated recommendations that are not counterproductive or alarmist...in a society that has to take the necessary steps to regulate production and protect the population?

KEYWORDS : *Endocrine disruption - Fetal origin of adult disease - Epigenetic - Public health*

géniques, agonistes des récepteurs PPAR- γ) ou antagonistes (antagonistes androgéniques, antagonistes des hormones thyroïdiennes) des récepteurs hormonaux. Ils sont également capables d'altérer la production ou la métabolisation des hormones. Il a été montré récemment que certains perturbateurs étaient capables de causer des modifications épigénétiques potentiellement transmissibles aux générations suivantes.

EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA SANTÉ

Le tableau II résume les différents systèmes pouvant être affectés par l'exposition aux PEs.

EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LE DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE

Un grand nombre des études réalisées chez l'animal ont identifié la période périnatale comme étant particulièrement sensible aux

(1) Unité de Neuroendocrinologie du Développement, GIGA Neurosciences, Université de Liège, Site Sart-Tilman.

(2) Service de Pédiatrie, CHU de Liège, Site NDB, Chênée.

TABLEAU I. EXEMPLES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN FONCTION DE LEUR ORIGINE ET DE LEUR FONCTION

Origine	Fonction	Composés
Industrie	Incinération, isolation	Dioxines, biphényles polychlorés (PCBs)
	Surfactants, agents nettoyants	Alkylphénols, tributylétain
Agriculture	Pesticides organochlorés, insecticides	DDT, méthoxychlore, dieldrine, lindane, chlordécone
	Herbicides, Fongicides	Atrazine, vinclozoline
	Phyto-oestrogènes, (naturels)	Génistéine, coumestrol
Usage domestique	Plastifiants	Phtalates
	Résines, matières plastiques	Bisphénol A (BPA)
	Retardateurs de flamme	Biphényles polybromés (PBBs)
	Cosmétiques	Parabènes
	Contraceptifs	Oestrogènes synthétiques, DES

TABLEAU II. EFFETS POSSIBLES DES PEs SUR LA SANTÉ, EN RELATION AVEC LES SYSTÈMES TOUCHÉS ET LES HORMONES AVEC LESQUELLES ILS INTERFÈRENT

Site et aspect du développement	Manifestations phénotypiques	Système hormonal affecté
Cerveau	Troubles cognitifs et psychomoteurs	Hormones thyroïdiennes
Différentiation sexuelle	Hypospade, cryptorchidie, diminution de la distance ano-génitale	Stéroïdes sexuels
Système reproducteur <i>Tractus génital féminin</i> <i>Sein</i> <i>Testicule</i> <i>Prostate</i> <i>Neuroendocrinien</i>	Malformations, cancer Malformations, thélarche prématurée, cancer Oligospermie, cancer Cancer Modifications du timing pubertaire, troubles de l'ovulation	Stéroïdes sexuels
Tissu adipeux et balance énergétique	Obésité viscérale, syndrome métabolique	Récepteur PPAR- γ ; stéroïdes sexuels

effets des PEs sur le développement pubertaire, probablement en raison du rôle joué par les stéroïdes sexuels dans la maturation sexuelle. L'évaluation de l'action des PEs sur la puberté est complexe en raison de l'implication d'effets au niveau d'organes périphériques (seins, uté-

rus, testicules) et d'effets au niveau du contrôle hypothalamique de la puberté. De plus, les effets des PEs peuvent résulter d'une exposition précédant directement la période pubertaire ou d'une exposition plus précoce durant la vie périnatale puisque le timing pubertaire est programmé durant cette période (1).

Notre équipe a montré que le risque de puberté précoce centrale était nettement plus élevé chez les petites filles migrantes et était associé à une exposition au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), un pesticide oestrogénique utilisé dans la lutte contre la malaria. Nous avons aussi observé que l'exposition précoce de rats femelles au DDT pouvait accélérer la maturation de la sécrétion de GnRH et était associée à une survenue précoce de la puberté (2). Récemment, nous avons étudié les effets d'une exposition précoce au diéthylstilbestrol (DES) sur le timing pubertaire (3). Ce composé oestrogénique est actuellement interdit, mais toujours utilisé en laboratoire en tant que PE oestrogénique de référence. Les femelles exposées à la dose élevée présentaient une puberté avancée par rapport aux animaux contrôles. De manière opposée, les animaux exposés à la faible dose de DES montraient un retard pubertaire, associé à un ralentissement de la sécrétion de GnRH. Ces données illustrent la complexité de l'étude des PEs présentant des courbes dose-réponse non monotones.

EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE

Des données récentes suggèrent l'implication possible de l'exposition aux PEs dans l'augmentation constante de l'incidence du syndrome métabolique et/ou de l'obésité. Certaines études animales suggèrent, en effet, qu'une exposition périnatale aux PEs, en modifiant l'environnement hormonal du fœtus, pourrait être associée à une altération du contrôle de la balance énergétique qui persisterait durant la vie adulte. Ces données reflètent l'hypothèse de l'origine développementale des pathologies de l'adulte établie initialement par Barker.

Ainsi, il a été démontré chez l'animal qu'une exposition précoce aux PEs tels que le bisphénol A (BPA) pourrait altérer la différenciation du tissu adipeux, mais également le contrôle hypothalamique de la balance énergétique et conduire à un risque accru d'obésité et de syndrome métabolique plus tard dans la vie (4).

Les effets du BPA sur la balance énergétique sont aussi suggérés par des études réalisées

chez l'homme : Lang et al ont montré une corrélation positive entre les taux urinaires de BPA et le risque de maladies cardio-vasculaires et de diabète (5, 6). Il faut noter que les taux urinaires de BPA étaient mesurés à l'âge adulte. Aucune information n'est disponible concernant l'exposition au BPA tôt dans l'enfance, période qui apparaît comme critique dans les études animales. Une autre étude réalisée aux Etats-Unis également, a rapporté une prévalence et un risque accrus d'obésité en fonction de l'excrétion urinaire de BPA, mais cette fois dans une population de sujets âgés de 6 à 19 ans (7). Cependant, le lien entre les deux observations reste difficile à établir : en effet, on peut supposer que les enfants obèses consomment plus de nourriture en conserve, boivent plus de sodas sucrés et sont donc exposés à des taux plus élevés de BPA, raison pour laquelle on retrouve chez eux les plus hautes concentrations urinaires en BPA.

On le voit, l'établissement d'un lien solide entre obésité et exposition au BPA est difficile compte tenu de son ubiquité, de l'importance de la dose et de la fenêtre d'exposition.

EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LE DÉVELOPPEMENT DU CORTEX ET DE L'HIPPOCAMPE

En raison du rôle prépondérant des hormones thyroïdiennes et des stéroïdes sexuels dans la régulation du développement cortical, une modification de la fonction de ces hormones par les PE pourrait mener à des altérations du développement cortical et des fonctions cérébrales (8). Nous illustrons ici les effets de deux classes de perturbateurs de la fonction thyroïdienne.

Les polychlorobiphényles (PCBs) sont des PE persistants qui ont largement été utilisés en tant qu'isolants et lubrifiants dans l'industrie. A ce jour, plusieurs études ont mis en évidence une corrélation négative entre le taux de PCBs dans le lait maternel et le quotient intellectuel des enfants plusieurs années après l'exposition (9). Les effets des PCBs sur le QI constituent un problème de santé publique majeure en raison de leur persistance et de leur ubiquité. Ils sont connus pour réduire le taux circulant de thyroxine, probablement via une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes et une augmentation de leur métabolisme. Ces altérations pourraient en partie expliquer les effets des PCBs sur l'apprentissage et la mémoire (10).

Les polybromodiphényléthers (PBDE), largement utilisés en tant que retardateur de flamme, sont également associés à des déficits cognitifs. Ils sont semi-volatiles et se retrouvent dans la poussière de maison. Les jeunes enfants y sont donc particulièrement exposés (11). Ils semblent également entraîner une diminution des taux sériques de thyroxine (12) et sont associés à des déficits de l'attention, de la coordination motrice fine et des fonctions cognitives chez de jeunes enfants de 5 à 7 ans (13) exposés en période périnatale.

EFFETS ÉPIGÉNÉTIQUES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les mécanismes épigénétiques apparaissent comme les «senseurs» de l'environnement dans lequel évolue le fœtus. En quelque sorte, ces mécanismes épigénétiques constituent une réponse à l'exposition aux facteurs environnementaux tels que les facteurs nutritionnels ou les PE. Ainsi, grâce à un modèle de souris dont la couleur du pelage varie en réponse à des modifications de la méthylation de l'ADN, Dolinoy et coll. ont mis en évidence des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau du génome de la descendance de femelles exposées au BPA durant la gestation et durant la lactation (14). De façon intéressante, l'hypométhylation de l'ADN induite par l'exposition au BPA est supprimée si les mères sont exposées à un régime riche en donneurs méthyles (acide folique, vitamine B12) (14). Chez l'humain, une étude épidémiologique menée chez des adolescentes prépubères a permis de montrer que des taux urinaires élevés de BPA étaient associés à une diminution de la méthylation de certains gènes impliqués dans les fonctions immunes, les activités de transport, le métabolisme et l'activité caspase (15).

Nos études actuelles visent donc à étudier les effets d'une exposition gestationnelle au BPA sur la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes dans le placenta murin afin d'identifier des marqueurs précoces des effets de l'exposition aux PE avec l'avantage que le placenta constitue un matériel potentiellement utilisable chez l'humain; il pourrait apparaître comme un marqueur de l'exposition précoce aux perturbateurs endocriniens du fœtus et ainsi justifier la mise en place de mesures préventives vis-à-vis des femmes enceintes.

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE ET DE PRATIQUE QUOTIDIENNE

L'incidence des maladies endocriniennes n'a cessé d'augmenter au cours des 40 à 50 dernières années. En effet, de multiples études épidémiologiques rapportent une diminution de la fertilité masculine, mais une augmentation de l'incidence des retards de croissance intra-utérins ainsi que de l'obésité, du syndrome métabolique et des cancers hormono-dépendants (rapport WHO). Alors que les données épidémiologiques sont actuellement insuffisantes, les données obtenues chez l'animal suggèrent une relation causale avec l'exposition à certains PE. En plus de ces pathologies endocriniennes, il apparaît que les anomalies du développement cérébral sont également en augmentation. Les études épidémiologiques ont identifié plus de 200 composés chimiques présents dans l'environnement associés à des anomalies du développement cérébral (16). Parmi ceux-ci, de nombreux PE tels que des retardateurs de flammes et des pesticides. Sur le plan mondial, on estime que ces polluants sont responsables d'une perte de points de quotient intellectuel comparable à la perte causée par les naissances prématurées ou les traumatismes crâniens (16).

En raison de leur ubiquité, les PE représentent donc un risque de santé à l'échelle des populations aussi bien que de l'individu. Huit cents composés chimiques sont actuellement considérés comme PE. Cependant, la majorité des nouvelles substances mises sur le marché ne sont pas testées pour leurs éventuelles propriétés toxiques ou de perturbation endocrinienne. Nous bénéficions en Europe d'une directive adoptée en 2006 (REACH), mais qui ne concerne que les substances dont la production excède la tonne. Deux directives ont été adoptées depuis lors, une sur les pesticides et, l'autre, sur les biocides. La Commission Européenne est occupée à revoir ces réglementations (définition d'un PE, du ou des risques liés à son utilisation et des méthodes pour les mettre en évidence). Jusqu'ici, les agences de protection de l'environnement et de la santé ont défini des doses quotidiennes acceptables pour une série de perturbateurs endocriniens analysés de façon isolée. Cependant, nous sommes quotidiennement exposés non à un seul, mais à un mélange complexe de perturbateurs. Ces substances associées, chacune à une dose inactive, peuvent entraîner des effets non prédits par leur étude individuelle (17). Cet aspect n'est pas pris en compte lorsqu'une dose minimale

non dangereuse est définie pour une substance. De plus, plusieurs études ont mis en évidence une relation dose-réponse de type non linéaire, notamment pour le BPA (courbe en U inversé). Ceci signifie que la dose la plus faible peut avoir un effet plus puissant en fonction des paramètres biologiques étudiés (18). Ces données récentes soulignent la nécessité d'étudier les courbes dose-réponse non linéaires ainsi que les effets des mélanges complexes de PE.

Il apparaît également que la latence peut être très longue entre l'exposition aux PE et la survenue possible des effets délétères sur la santé, ce qui rend difficile l'établissement d'un lien de cause à effet entre ces deux périodes chez l'humain. De plus, les PE ont une persistance variable dans l'organisme et dans l'environnement (19, 20). Ces aspects rendent particulièrement difficile l'étude des effets des PE chez l'humain et soulignent l'importance des recherches animales. Le tableau III reprend les principales difficultés auxquelles nous sommes confrontés lorsqu'il s'agit de déterminer les effets possibles des PE sur la santé chez l'homme.

Par ailleurs, la possibilité d'effets épigénétiques entraîne la possibilité d'une transmission héréditaire des effets des PE. En effet, les effets épigénétiques de la vinclozoline, un fongicide, par exemple, sont observés jusqu'à la quatrième génération chez le rat (21).

Il n'y a, dès lors, pas d'alternative, actuellement, à l'application du principe de précaution, dans l'attente de données additionnelles chez l'animal et l'homme et, surtout, de dispositions prises par les pouvoirs publics. Celles-ci portent non seulement sur l'introduction ou le maintien de certaines substances dans l'environnement, mais aussi sur l'étiquetage et l'information des consommateurs. C'est un défi à l'heure de la mondialisation du marché et des enjeux éco-

TABLEAU III. FACTEURS RESPONSABLES DE DIFFICULTÉS DANS LA DÉMONSTRATION ET LA GESTION DE LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE

1. Rémanence variable dans l'organisme et l'environnement (DDE, PCBs,...).
2. Latence très longue entre l'exposition et les effets.
3. Facteurs de sensibilité individuelle (périodes critiques du développement, polymorphisme génique, interaction avec des « stresseurs » autres que chimiques).
4. Effets variables selon la période d'exposition et la durée d'exposition.
5. Effets de mélanges à faibles doses.
6. Relation dose-réponse non conventionnelle.
7. Mécanismes multiples, effets épigénétiques.

nomiques qui la sous-tendent. Une attention particulière sera portée aux femmes enceintes ainsi qu'aux enfants. Le tableau IV résume certaines questions que le praticien peut inciter la femme enceinte ou la jeune maman à se poser et, si elle y répond par l'affirmative, à l'encou-

TABLEAU IV. QUESTIONS PERTINENTES ET NON LIMITATIVES POUR ÉVALUER LE RISQUE D'EXPOSITION DE LA FEMME ENCEINTE, DU NOUVEAU-NÉ ET DU JEUNE ENFANT AUX PEs ET INCITER À ADAPTER LES COMPORTEMENTS QUOTIDIENS ET SUIVRE AINSI UN PRINCIPE DE PRÉCAUTION

Questions	PEs notamment impliqués
Préalable : Est-ce que je fume du tabac et/ou consomme de l'alcool, deux toxiques à éviter avant tous les autres ?	Plusieurs dizaines de substances liées au tabac
Est-ce que j'utilise beaucoup de produits cosmétiques ? Est-ce que je m'assure qu'ils ne contiennent pas de parabènes ?	Parabènes,...
Est-ce que je prête attention à privilégier les aliments et boissons contenus en récipients en verre plutôt qu'en plastique ou en métal quand j'ai le choix ?	Bisphénol A, phtalates, ...
Est-ce que je réchauffe les aliments au micro-onde dans des récipients en plastique ?	Bisphénol A, phtalates, ...
Est-ce que les biberons et récipients utilisés pour nourrir mon jeune enfant sont en plastique sans garantie qu'ils soient exempts de bisphénol ?	Bisphénol A, phtalates, ...
Est-ce que je consomme des aliments sans m'informer, quand c'est possible, de leurs conditions de culture ou d'élevage ?	Pesticides, ...
Est-ce que je consomme plusieurs fois par semaine des poissons comme le thon ou le saumon qui sont au sommet de la chaîne alimentaire ?	PCBs, DDE, Pesticides, ...
Est-ce que les jouets en plastiques ou caoutchouc que je mets à disposition de mon enfant sont exempts de bisphénol et de phtalates ?	Bisphénol A, phtalates, ...
Est-ce que j'envisage de renouveler du mobilier en tissu ou cuir ou des fournitures comme du tapis plain ou des rideaux ?	Biphényles polybromés, ...
Est-ce que j'envisage de repeindre la chambre de mon (futur) enfant ou d'utiliser des produits d'entretien (vernis,...) en grande quantité ?	Bisphénol A, phtalates, ...
Est-ce que j'ai l'habitude d'utiliser dans mon logement ou ma voiture des désodorisants d'intérieur et/ ou des insecticides en tablettes ou en sprays ?	Phtalates, ...

rager à modifier les comportements concernés pour réduire, quand et où c'est possible, son exposition et celle de son enfant aux PEs. Pour l'information du praticien, certains parmi les PEs concernés par ces questions sont mentionnés. Les questions proposées ne sont pas limitatives et nécessitent une constante adaptation en fonction des nouvelles données de la recherche et des dispositions futures prises par les pouvoirs publics. En effet, de telles dispositions pourraient modifier le fondement de certaines questions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fudvoye J, Bourguignon JP, Parent AS.— Endocrine-disrupting chemicals and human growth and maturation : a focus on early critical windows of exposure. *Vitam Horm*, 2014, **94**, 1-25.
2. Rasier G, Parent AS, Gérard A, et al.— Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod*, 2007, **77**, 734-742.
3. Franssen D, Ioannou Y, Alvarez-Real A, et al.— Pubertal timing after neonatal diethylstilbestrol exposure in female rats: neuroendocrine versus peripheral effects and additive role of prenatal food restriction. *Reprod Toxicol*, 2013, **44**, 63-72.
4. Wei J, Lin Y, Li Y, et al.— Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology*, 2011, **152**, 3049-3061.
5. Lang IA, Galloway TS, Scarlett AL, et al.— Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*, 2008, **300**, 1303-1310.
6. Vom Saal FS, Myers J.— Bisphenol A and risk of metabolic disorders. *JAMA*, 2008, **300**, 1353-1355.
7. Trasande L, Attina TM, Blustein J.— Association between urinary Bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*, 2012, **308**, 1113-1121.
8. Parent AS, Naveau E, Gerard A et al.— Early developmental actions of endocrine disruptors on the hypothalamus, hippocampus, and cerebral cortex. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2011, **14**, 328-345.
9. Stewart P, Lonky E, Reihman J, et al.— The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Envir Health Perspect*, 2008, **116**, 1416-1422.
10. Naveau E, Pinson A, Gérard A, et al.— Alteration of rat fetal cerebral cortex development after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. *PLoS One*, 2014, **9**, e91903.
11. Stapleton HM, Sjodin A, Jones RS, et al.— Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. *Environ Sci Technol*, 2008, **42**, 3453-3458.
12. Herbstman JB, Sjodin A, Apelberg BJ, et al.— Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect*, 2008, **116**, 1376-1382.

13. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, et al.— In utero and childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*, 2012, **121**, 257-262.
14. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL.— Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**, 13056-13061.
15. Kim JH, Rozek LS, Soliman AS, et al.— Bisphenol A-associated epigenomic changes in prepubescent girls: a cross-sectional study in Gharbiah, Egypt. *Environ Health Perspect*, 2013, **16**, 12-33.
16. Grandjean P, Landrigan PJ.— Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*, 2014, **13**, 330-338.
17. Christianssen S, Scholze M, Dalgaard M, et al.— Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens. *Environ Health Perspect*, 2009, **117**, 1839-1846.
18. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD.— Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, **304**, 49-54.
19. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, et al.— Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**, 914-920.
20. Kirman CR, Aylward LL, Hays SM, et al.— Biomonitoring equivalents for DDT/DDE. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011, **60**, 172-180.
21. Anway MD, Leathers C, Skinner MK.— Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology*, 2006, **147**, 5515-5523.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à
Mme. A.S. Parent, Service de Pédiatrie, CHU de
Liège, Belgique.
Email : asparent@ulg.ac.be