

INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES

UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT
PUBLIC ET LES DÉCIDEURS



*Andrea C. Gore, PhD
David Crews, PhD
Loretta L. Doan, PhD
Michele La Merrill, PhD, MPH
Heather Patisaul, PhD
Ami Zota, ScD, MS*

Décembre 2014

ENDOCRINE
SOCIETY



Hormone Science to Health

IPEN

a toxics-free future

UNE INITIATIVE CONJOINTE ENDOCRINE SOCIETY-IPEN POUR UNE SENSIBILISATION MONDIALE AUX SUBSTANCES CHIMIQUES PERTURBATRICES DU SYSTEME ENDOCRINIEN



Fondée en 1916, l'**Endocrine Society** est l'organisation mondiale la plus ancienne, la plus grande et la plus active qui se consacre aux recherches sur les hormones et à la pratique médicale de l'endocrinologie. L'Endocrine Society compte plus de 18000 scientifiques, médecins, éducateurs, infirmiers et étudiants dans plus de 120 pays. Les

membres de la société représentent tous les intérêts de l'endocrinologie: recherche fondamentale, appliquée et clinique. Parmi les membres de la société se trouvent les principaux experts mondiaux sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé.

Les membres de la société endocrinienne ont été à l'avant-garde des progrès scientifiques dans le domaine des perturbateurs endocriniens ou Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs), car il est maintenant reconnu que les produits chimiques exogènes peuvent avoir des effets sur les différentes parties du système endocrinien. L'Endocrine Society a tenu sa première réunion publique sur les perturbateurs endocriniens en conjonction avec sa réunion annuelle à San Francisco en 2005. La déclaration scientifique de l'Endocrine Society sur les perturbateurs endocriniens en 2009 a été la première publication exhaustive qui faisait le point sur la base de la littérature scientifique sur les EDCs; elle représente la première prise de position publique sur cette question par une société scientifique internationale.



IPEN est un réseau mondial de premier plan regroupant 700 organisations non gouvernementales (ONG) travaillant dans plus de 100 pays en développement et pays à économie en transition. IPEN œuvre à asseoir et à mettre en œuvre des politiques et pratiques sûres pour les produits

chimiques afin de protéger la santé humaine et l'environnement. Cet objectif est poursuivi en renforçant les capacités de ses organisations membres à mettre en œuvre des actions sur le terrain, à tirer les leçons des réalisations des autres, à établir des priorités au niveau international et à élaborer de nouvelles politiques. Sa mission est d'assurer un avenir sans substances toxiques pour tous.

IPEN est engagé dans le processus de la SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management) depuis 2003, et son réseau mondial a aidé à élaborer le cadre de la politique internationale de la SAICM. Lors de sa fondation en 1998, IPEN s'est focalisé sur l'avancement de l'élaboration et la mise en œuvre de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP). Aujourd'hui, sa mission consiste également à promouvoir une gestion rationnelle des produits chimiques à travers la SAICM (où il occupe le siège d'organisation d'intérêt public dans le Bureau de la SAICM), à mettre un terme à la propagation des métaux toxiques et à construire un mouvement pour un avenir sans substances toxiques.

AUTEURS

Au nom de l'Endocrine Society, les personnes suivantes ont dirigé l'élaboration du contenu scientifique de ce document.

Auteur principal:

Andrea C. Gore, PhD, The University of Texas at Austin

David Crews, PhD, The University of Texas at Austin

Loretta L. Doan, PhD, Endocrine Society

Michele La Merrill, PhD, MPH, University of California at Davis

Heather Patisaul, PhD, North Carolina State University

Ami Zota, ScD, MS, George Washington University

REMERCIEMENTS

L'Endocrine Society et IPEN aimeraient reconnaître les contributions apportées à ce document par l'équipe de personnes ressources d'IPEN conduite par Meriel Watts, PhD; Olga Speranskaya, Ph.D; et Joseph DiGangi, PhD. En outre, IPEN remercie les personnes suivantes pour leurs contributions à l'élaboration de ce document: Björn Beeler, Fernando Bejarano, Alexandra Caterbow, Jayakumar Chelaton, Tadesse Amera, Semia Gharbi, Mariann Lloyd-Smith, Gwynne Lyons, Pam Miller, Baskut Tuncak et bien d'autres. La présente traduction a été réalisée par Delphine Franssen, MSc, PhD étudiant, Arlette Gérard, MSC, et Anneline Pinson MSc, PhD étudiant sous la coordination de Jean-Pierre Bourguignon MD, PhD.

Ce document a été réalisé grâce aux contributions financières de l'aide de la coopération publique suédoise pour le développement, par le biais de la société suédoise pour la Conservation de la Nature (SSNC) à laquelle IPEN exprime sa reconnaissance. Les points de vue exprimés ici ne sont pas nécessairement le reflet de l'opinion officielle de ces mécènes, y compris la SSNC ou ses donateurs.

EDITION TRADUITE

Ce document est une édition traduite et revue de l'ouvrage original publié en anglais: "Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs): A Guide for Public Interest Organizations and Policy Makers." Toute interprétation du présent document doit faire référence à l'édition en anglais.

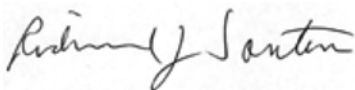
PRÉFACE

Les connaissances scientifiques sur les impacts des perturbateurs endocriniens sur la santé se sont améliorées ces dernières années. En 2012, cette question a fait son apparition sur la scène de la politique internationale sur les produits chimiques à travers l'approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques (SAICM) tel que mentionné dans l'annexe I. La SAICM est un cadre de politique multipartite pour favoriser la gestion rationnelle des produits chimiques dans le but de veiller à ce que, d'ici à 2020, les produits chimiques soient fabriqués et utilisés de manière à réduire au minimum les effets néfastes notables sur l'environnement et la santé humaine.

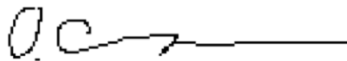
Pour sensibiliser au niveau mondial sur les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien (EDC) l'Endocrine Society et IPEN se sont mis ensemble pour élaborer ce Guide sur les EDCs. Le guide reprend les points forts de chaque organisation pour présenter un tableau complet de l'exposition mondiale aux EDCs et des risques pour la santé, que l'un ou l'autre n'aurait pas pu assumer seul. Les auteurs de l'Endocrine Society ont contribué au contenu scientifique et relatif à la santé; IPEN a fourni les connaissances des politiques mondiales et les perspectives des pays en développement et à économie en transition.

En préparant ce guide et en le distribuant, nous espérons aider les décideurs mondiaux, les chefs de gouvernement et les organismes d'intérêt public dans le monde entier à mieux comprendre ce que sont les perturbateurs endocriniens et leur impact sur la santé humaine. Nous espérons également qu'une plus grande sensibilisation mènera à d'autres programmes afin d'améliorer les connaissances au sujet des perturbateurs endocriniens, de favoriser les nouvelles recherches sur les effets de ces substances chimiques et de promouvoir la prise en compte des principes de l'endocrinologie dans l'élaboration des politiques et des réglementations sur les EDCs.

Sincèrement,



Richard J. Santen, MD
Président, l'Endocrine Society



Olga Speranskaya, PhD
Co-présidente, IPEN

TABLE DES MATIÈRES

Auteurs.....	iii
Remerciements.....	iii
Préface.....	iv
Resume Analytique	1
1. Les Grandes Institutions de Science et de Sante Relevent Leur Niveau de Préoccupation au Sujet Des Perturbateurs Endocriniens (EDCs)	5
2. Introduction au Systeme Endocrinien Humain et aux Perturbateurs Endocriniens (EDCs)	9
i. Introduction au Systeme Endocrinien Humain.....	9
ii. Que Sont Les Perturbateurs Endocriniens, à Quoi Servent-Ils, et Où Se Trouvent-Ils?	12
3. Les Effets des Perturbateurs Endocriniens	17
i. Regard Historique sur les Perturbateurs Endocriniens	17
ii. Exposition des Individus et des Générations Futures aux Perturbateurs Endocriniens	19
iii. Les Perturbateurs Endocriniens et les Maladies Endocriniennes	20
Les Troubles Neurologiques et Comportementaux.....	22
l'Obésité, les Dysfonctionnements Métaboliques et les Troubles qui y sont Associés.....	24
Les Troubles de la Reproduction.....	24
Le Cancer.....	26
Les Autres Troubles et Maladies.....	28
4. Les Récents Progrès de la Science au Sujet des Perturbateurs Endocriniens et la Nécessité d'un Nouveau Paradigme Scientifique pour Évaluer les Risques des Perturbateurs Endocriniens.....	30
i. La Nécessité d'un Changement de Paradigme pour Faire Avancer Notre Compréhension Scientifique des Perturbateurs Endocriniens.....	32
ii. l'Exposition Durant le Développement et les Périodes Critiques de Vulnérabilité.....	33
iii. Les Seuils, les Doses Faibles et L'incohérence de la Dose de Sécurité	35
iv. Les Mélanges	38
5. L'Exposition des Humains aux Perturbateurs Endocriniens.....	40
a) Les Pesticides.....	42
i. Le DDT	42
ii. Le chlorpyrifos.....	49
b) Les Substances Chimiques dans les Produits de Consommation.....	54
i. Les produits pour enfants – le plomb inorganique.....	56
ii. Les composants d'appareils électroniques	59
c) Les Matériaux en Contact avec les Aliments	64
i. Le Bisphénol A (BPA)	64
Annexe I	70
References	73

RESUME ANALYTIQUE

Les connaissances scientifiques au sujet des substances chimiques perturbatrices endocriniennes (EDCs) ont augmenté rapidement ces dernières années. En plus des preuves sur l'impact de ces substances chimiques sur la santé humaine, un nombre croissant de publications donne à penser qu'il est incorrect de s'appuyer sur des méthodes scientifiques traditionnelles d'évaluation d'impact de substances chimiques sur la santé humaine lors de l'évaluation des perturbateurs endocriniens. De telles méthodes peuvent conduire à des prises de position dangereuses et des décisions insuffisantes en matière de gestion des EDCs.

Les perturbateurs endocriniens sont définis par l'Endocrine Society comme étant: "une substance chimique exogène [non-naturelle] ou un mélange de substances chimiques, qui interfère avec tout aspect de l'action des hormones". Les hormones sont des substances chimiques naturelles produites dans les cellules à l'intérieur des glandes endocrines, qui sont situées dans tout le corps.

Les hormones coordonnent le développement de chaque individu à partir d'une seule cellule fertilisée qui mènera aux millions de cellules spécialisées qui forment le sang, les os, le cerveau et d'autres tissus. Plus d'un siècle de recherches biologiques ont prouvé qu'au fur et à mesure qu'un individu se développe, le changement des besoins hormonaux de chacun des organes exige que les hormones soient présentes en des quantités précises à des moments particuliers et que les besoins de chaque organe et tissu changent à travers le cycle de la vie. Circulant en de très faibles concentrations, les hormones régulent la réaction du corps à des conditions nutritionnelles différentes (par exemple la faim, le jeûne, l'obésité, etc.); elles sont essentielles à la fonction de reproduction; et elles sont essentielles au développement normal du corps et du cerveau. Dans l'ensemble, le système endocrinien est l'une des interfaces principales du corps avec l'environnement, permettant le développement, l'adaptation et l'entretien des processus métaboliques et le maintien de la santé. En d'autres termes, il joue des rôles importants dans la détermination de la qualité de vie, et beaucoup d'hormones sont absolument essentielles pour la survie.

En raison du rôle crucial que joue le système endocrinien dans plusieurs fonctions biologiques et physiologiques importantes, une déficience dans n'importe quelle partie du système endocrinien peut conduire à la maladie ou la mort. En interférant avec les systèmes endocriniens du corps, l'exposition aux substances

chimiques perturbatrices du système endocrinien peut donc altérer beaucoup de fonctions.

Les EDCs sont un problème mondial et ubiquitaire. L'exposition aux perturbateurs endocriniens survient à la maison, au bureau, à la ferme, dans l'air que nous respirons, dans les aliments que nous consommons et dans l'eau que nous buvons. Parmi les centaines de milliers de produits chimiques qui sont fabriqués, on estime qu'environ un millier peuvent interférer avec le système endocrinien. La biosurveillance (mesure de substances chimiques dans les liquides organiques et les tissus) montre que près de 100% des êtres humains sont soumis à une charge chimique multiple traduite par des taux détectables dans le sang, l'urine, le placenta, le sang de cordon ombilical et dans des tissus de l'organisme tels que le tissu adipeux (graisse). Quelques exemples courants de perturbateurs endocriniens incluent le DDT et d'autres pesticides; le bisphénol A (BPA) et les phtalates. Ils sont utilisés dans les produits pour enfants, les produits de soins corporels, les emballages pour aliments et les ignifugeants utilisés dans les revêtements du sol et le mobilier. A ces substances chimiques connues comme perturbatrices du système endocrinien, il faut ajouter d'innombrables perturbateurs endocriniens présumés et toutes les substances chimiques qui n'ont jamais été testées.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens connus est relativement élevée dans des environnements contaminés où des produits chimiques industriels s'infiltrent dans les sols et les eaux; ils peuvent être absorbés par les micro-organismes, les algues et les plantes et passent dans le règne animal au fur et à mesure que les animaux mangent les plantes et les plus grands animaux mangent les plus petits. Les animaux qui se trouvent au sommet de la chaîne alimentaire, y compris les êtres humains, ont les plus fortes concentrations de ces substances chimiques environnementales dans leurs tissus.

Il y a de bonnes raisons de soupçonner que l'incidence croissante des troubles endocriniens chez l'enfant au cours des 20 dernières années est liée à l'augmentation de la production des substances chimiques et de leur utilisation. Ces troubles incluent des problèmes de reproduction chez les garçons (cryptorchidie, hypospadias, cancer des testicules), la puberté précoce chez les filles, la leucémie, le cancer du cerveau, et les troubles neurocomportementaux. La production mondiale de matières plastiques est passée de 50 millions de tonnes dans les années 1970 à presque 300 millions de tonnes aujourd'hui, et pour l'industrie chimique mondiale, les ventes ont fortement augmenté de 171 milliards USD\$ en 1970 à plus de 4 trillions USD\$ en 2013. Les substances chimiques telles que le BPA et les phtalates, sont maintenant détectables dans le sérum, le tissu adipeux et le sang du cordon ombilical de l'homme dans le monde entier. C'est aussi le cas pour les biphényles polychlorés (PCBs) dont la production est bannie depuis plusieurs



Il y a de bonnes raisons de suspecter que l'accroissement de l'incidence des troubles pédiatriques d'origine endocrinienne au cours des 20 dernières années soit lié à l'augmentation de la production et de l'utilisation des produits chimiques. Parmi ces troubles figurent des problèmes du système reproducteur chez les hommes (cryptorchidie c'est-à-dire testicule non descendu dans les bourses, hypospadias c'est-à-dire abouchement de l'urètre sous sa place normale au bout du pénis, cancer des testicules), la puberté précoce chez la fille, la leucémie, le cancer du cerveau, et des troubles neurocomportementaux.

décennies mais qui persistent toujours dans l'environnement qu'ils ont contaminé. En fait, la notion de «mieux vivre grâce à la chimie» a été introduite par l'industrie chimique dans les années 1930. Ce slogan qu'on doit infirmer aujourd'hui est une fausse justification de l'accroissement de la production des produits chimiques au niveau mondial.

Au cours des deux dernières décennies, les preuves scientifiques de la perturbation endocrinienne se sont accumulées grâce aux recherches menées sur des espèces en milieu sauvage, aux données épidémiologiques chez l'homme et aux recherches menées en laboratoire avec des cultures cellulaires et des modèles animaux. Ces travaux ont permis de mieux comprendre comment les perturbateurs endocriniens provoquent des changements biologiques, et comment cela peut conduire à la maladie. Dès lors, les endocrinologues considèrent maintenant qu'une évolution des méthodes traditionnelles d'analyse de toxicité est nécessaire. Le dogme classique appliqué à l'évaluation des risques chimiques est que «la dose fait le poison». Les protocoles d'analyses sont basés sur l'idée qu'il y a toujours une simple relation linéaire entre la dose et la toxicité, les doses les plus élevées étant les plus toxiques

et les doses les plus faibles étant moins, voire non toxiques. Cette stratégie est utilisée pour établir une dose «seuil» en dessous de laquelle un produit chimique est considéré comme “non dangereux”, et des expériences sont menées pour déterminer ce seuil de sécurité. L'analyse traditionnelle implique aussi que les substances chimiques soient analysées séparément, l'une après l'autre et uniquement sur les animaux adultes. Enfin, la toxicité porte sur des effets caricaturaux, les substances étant considérées comme non dangereuses si elles n'ont pas entraîné de cancer ou de mort.

Un changement de paradigme est nécessaire afin d'évaluer pleinement et finement l'impact des perturbateurs endocriniens et d'ainsi pouvoir protéger la santé humaine. Comme les hormones naturelles, les perturbateurs endocriniens existent dans le corps sous forme de combinaisons ou mélanges en raison des expositions environnementales multiples, prolongées ou permanentes. Aussi comme des hormones naturelles, les perturbateurs endocriniens ont des effets à des doses extrêmement faibles (généralement à des concentrations de l'ordre d'une partie par trillion à une partie par milliard). Ce concept est particulièrement important en considérant que les expositions commencent dans l'utérus et continuent tout au long du cycle de la vie. Des conditions d'évaluation revues sont nécessaires afin de révéler si des substances ont des effets perturbateurs endocriniens sur la santé humaine même à de faibles concentrations auxquelles on est exposé dans la vie quotidienne et en particulier durant les phases de la vie les plus vulnérables comme avant la naissance.

Plutôt que d'utiliser l'ancienne méthode toxicologique qui se limite à une seule exposition, à une approche de dose-effet à l'aide des composés uniques, il est indispensable que les nouvelles procédures d'évaluation de risque reproduisent plus étroitement ce qui se passe dans la nature. Plutôt que d'utiliser les composés uniques, nous avons besoin de connaître les effets des combinaisons de composés ou mélanges. Il faut également reconnaître que parce que certaines étapes de la vie sont particulièrement vulnérables aux perturbateurs endocriniens, surtout au début de la croissance, l'analyse de l'effet de la toxicité des perturbateurs endocriniens sur les adultes, qui est la norme dans l'évaluation traditionnelle des risques, ne pourra pas être extrapolée au fœtus ou au nourrisson exposés.

1. LES GRANDES INSTITUTIONS DE SCIENCE ET DE SANTE RELEVANT LEUR NIVEAU DE PRÉOCCUPATION AU SUJET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (EDCs)

Des avancées significatives dans la recherche sur les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien (EDCs) et leurs effets sur la santé ont soulevé des inquiétudes ces dernières années au sein de nombreuses organisations internationales qui œuvrent pour la science et la santé. L'Endocrine Society a été la première à prendre une position publique sur l'état de la science dans le domaine des perturbateurs endocriniens avec la publication, en 2009, de sa déclaration scientifique sur les perturbateurs endocriniens (1). Par cette initiative, les membres de cette société ont affirmé qu'il y avait des preuves suffisantes pour conclure que les perturbateurs endocriniens constituent un danger pour la santé publique. L'Endocrine Society a ensuite publié la Déclaration des Principes sur des perturbateurs endocriniens et sur la protection de la santé humaine en 2012 et adressé des lettres à la Commission Européenne (mars 2013) et au Secrétariat de l'Approche Stratégique de la Gestion Internationale des Produits Chimiques (SAICM, juin 2013). Ces initiatives qui encourageaient les actions scientifiques sur les perturbateurs endocriniens, ont aidé à faire avancer la sensibilisation et la compréhension dans le domaine des perturbateurs endocriniens.

Depuis la déclaration inaugurale de l'Endocrine Society en 2009, diverses sociétés médicales dans le monde ont exprimé leurs préoccupations sur les perturbateurs endocriniens. En parallèle, on a vu grandir la littérature scientifique révélant des effets négatifs sur la santé suite à l'exposition à des produits chimiques qui interfèrent avec l'action des hormones. Aux États-Unis, "l'American Medical Association" – la plus grande organisation des professionnels de la santé aux USA

- a adopté une politique en novembre 2009 (D-135.982, la réglementation des Substances Chimiques Perturbatrices du Système Endocrinien) demandant une meilleure surveillance réglementaire des EDCs sur la base de “données détaillées couvrant à la fois les expositions à de taux faible et élevé.”* Dans le même mois, l’Association Américaine de Santé Publique† a appelé à “une approche préventive pour réduire l’exposition des Américains aux perturbateurs endocriniens”. La Société Chimique Américaine (American Chemical Society) a publié une déclaration de politique 2012-2015 portant sur les analyses des perturbateurs endocriniens‡; elle recommande d’étendre la formation et les recherches, de mettre à jour les protocoles d’analyse et de développer des alternatives plus saines aux perturbateurs endocriniens.

Un certain nombre d’organisations internationales et mondiales dans le domaine de la santé, ont aussi repris l’appel pour l’amélioration des politiques au sujet des EDCs. En février 2013, l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Programme des Nations Unies pour l’environnement (PNUE) ont publié leur rapport conjoint de 2012 sur l’état de la science au sujet des perturbateurs endocriniens§ (2). Le rapport souligne la compréhension actuelle de ce que sont les perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur la santé humaine; elle recommande également une amélioration des analyses qui mettent en évidence les perturbateurs endocriniens et la réduction de l’exposition à ceux-ci. Toujours en 2013, le Collegium Ramazzini – une Académie internationale d’experts de renom sur les questions de santé professionnelle et environnementale – a publié une déclaration sur les perturbateurs endocriniens dans l’Union Européenne¶ interpellant à l’élargissement de la portée de la législation REACH (Enregistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction des produits chimiques) et une prise en compte de la totalité des preuves scientifiques dans les décisions réglementaires. Cette même année 2013, un grand groupe de scientifiques indépendants a publié la Déclaration de Berlaymont dans laquelle ils ont exprimé leurs préoccupations au sujet des perturbateurs endocriniens et ont invité la Commission Européenne à améliorer ses dispositions réglementaires concernant ces substances chimiques**. La Déclaration a été signée par près de 100 scientifiques de 19 pays, dont le Chili, la Chine, la

* <https://ssl3.ama-assn.org/apps/ecommm/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=%2freesources%2fhtml%2fPolicyFinder%2fpolicyfiles%2fDIR%2fD-135.982.HTM>

† <http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2014/07/09/09/03/a-precautionary-approach-to-reducing-american-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals>

‡ <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/policy/publicpolicies/promote/endocrinedisruptors/2012-05-testing-for-erine-disruption.pdf>

§ <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

¶ [http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations\(2013\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations(2013).pdf)

** http://www.brunel.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf



La Société Américaine des Produits Chimiques, en anglais, «The American Chemical Society» a publié une prise de position politique sur les essais de perturbation endocrinienne pour la période 2012-2015, recommandant davantage de formation et de recherches, une mise à jour des protocoles d'essai et le développement d'alternatives plus sûres aux perturbateurs endocriniens.

République tchèque, le Mexique, l'Afrique du Sud et plusieurs États membres de l'Union Européenne.

Les exemples ci-dessus ne représentent pas une liste exhaustive. Ils ne contiennent pas de déclarations faites par de grandes associations médicales qui abordent les perturbateurs endocriniens dans le contexte de l'univers des produits chimiques toxiques. En octobre 2013, “the American College of Obstetrics and Gynecology” et “the American Society of Reproductive Medicine” ont publié une position conjointe “réclamant des mesures adaptées pour identifier et réduire l'exposition aux agents environnementaux toxiques”^{*} (3). «The British Royal College of Obstetrics and Gynaecology» a publié en 2013 un Article d'Impact Scientifique au sujet des expositions aux substances chimiques pendant la grossesse[†] “pour informer les femmes enceintes ou qui allaitent des sources et des voies d'exposition aux substances chimiques afin qu'elles prennent des mesures concrètes en ce qui concerne la minimisation des dommages pour leur enfant” (4). Enfin, la Conférence Internationale sur la Santé des Enfants et l'Environnement a publié en 2013 la Déclaration de Jérusalem[‡] sur son “engagement à protéger la santé des enfants des dangers environnementaux.”

* <http://www.acog.org/~media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Health%20Care%20for%20Underserved%20Women/co575.pdf?dmc=1&ts=20140912T1804036966>

† <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip37/>

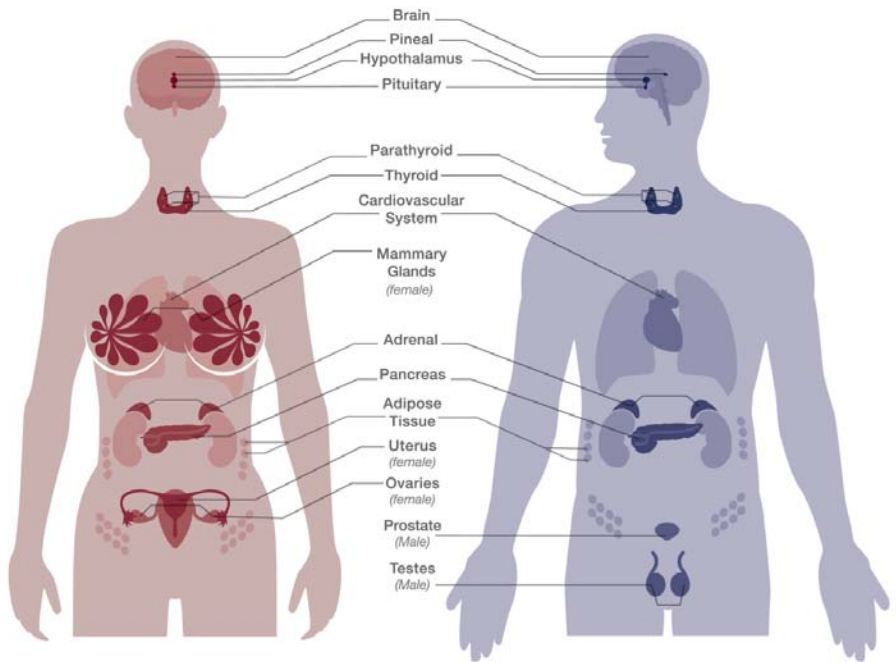
‡ http://www.isde.org/Jerusalem_Statement.pdf

Comme la communauté scientifique et médicale mondiale continue d'exprimer ses préoccupations au sujet des perturbateurs endocriniens et leurs effets néfastes sur la santé humaine, les politiques des pouvoirs publics devraient s'appuyer sur les données scientifiques disponibles les plus récentes.

2. INTRODUCTION AU SYSTEME ENDOCRINIEN HUMAIN ET AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (EDCs)

I. INTRODUCTION AU SYSTEME ENDOCRINIEN HUMAIN

Le système endocrinien se compose d'une série de glandes qui sont distribuées dans tout le corps (Figure 1). Chaque glande produit une ou plusieurs hormones. Les hormones sont des substances chimiques naturelles qui sont produites dans les cellules à l'intérieur d'une glande. Elles sont ensuite libérées dans les vaisseaux sanguins, où elles circulent jusqu'à ce qu'elles atteignent un tissu ou un organe cible. Là, elles se lient à des récepteurs spécifiques et déclenchent un effet tel que la production d'une autre hormone, un changement dans le métabolisme, une modification dans la façon de se comporter ou d'autres réactions; l'effet dépend de l'hormone spécifique et de sa cible. Certaines glandes endocrines produisent une seule hormone, tandis que d'autres produisent plusieurs hormones (tableau 1). Par exemple, la glande parathyroïde produit une seule hormone connue (la parathormone), alors que l'hypophyse produit au moins 8 hormones, notamment la prolactine et l'hormone de croissance. La prolactine est impliquée dans la fabrication du lait maternel; elle est donc très importante chez les femmes qui allaitent leur bébé. En revanche, l'hormone de croissance est utile tout au long de la vie, car elle est importante pour la croissance et le développement de l'enfant ainsi que pour la construction et la fortification des muscles et du squelette à l'âge adulte. Il est également remarquable que certaines glandes endocrines ont d'autres fonctions qui ne sont pas des fonctions endocriniennes. Le pancréas est un bon exemple: une de ses fonctions endocriniennes est de produire l'insuline, une hormone qui circule dans le sang et est nécessaire pour l'utilisation du sucre ou glucose par les cellules du corps, dans les muscles par exemple. Le pancréas produit également des enzymes digestives qui sont libérées directement dans le tube digestif. Elles ne font donc pas partie du système endocrinien car elles ne sont pas relâchées dans le sang. D'autres tissus que les glandes peuvent fabriquer des hormones :



La figure 1. Schéma des principales glandes endocrines du corps humain, illustrées chez la femme (à gauche) et chez l'homme (à droite).

par exemple, la graisse produit la leptine, une hormone qui via le sang, va freiner l'appétit dans le cerveau. De toute évidence, les fonctions et les système endocriniens sont complexes et variés, chaque glande et chaque hormone jouant des rôles spécifiques et très importants pour la santé et le bien-être.

Ces exemples, ainsi que les informations supplémentaires fournies dans le tableau 1, mettent en évidence un point critique concernant tous le systèmes endocrinien: les hormones sont absolument nécessaires pour la santé humaine. Les glandes endocrines et les hormones qu'elles produisent permettent au corps de s'adapter aux changements survenus dans l'environnement. Elles permettent que des ajustements métaboliques se produisent en réaction à des conditions nutritionnelles différentes (par exemple la faim, le jeûne, l'obésité, etc.). Elles sont essentielles à la fonction de reproduction et au développement normal du corps et du cerveau. Ainsi, dans l'ensemble, le système endocrinien est l'une des interfaces principales du corps avec l'environnement, et est à la base du développement, de l'adaptation et du maintien des processus métaboliques et de la santé.

En raison du rôle exceptionnel que joue le système endocrinien dans de nombreuses fonctions biologiques et physiologiques, une déficience dans n'importe quelle partie de ce système peut entraîner une maladie ou même la mort. Par

TABLEAU 1. LES PRINCIPALES GLANDES ENDOCRINES

Glande Endocrine	Localisation dans le corps	Principale(s) hormone(s) secrétée(s) par la glande	Effet(s)
Hypophyse	Juste en dessous du cerveau, et au-dessus du palais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hormone de croissance 2. TSH 3. ACTH 4. LH 5. FSH 6. Prolactine 7. Oxytocine 8. Vasopressine 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Croissance 2. Métabolisme 3. Stress et réponses immunitaires 4 & 5. Reproduction chez les hommes et les femmes 6. Production du lait 7. Ejection du lait pendant l'allaitement, et contraction utérine pendant l'accouchement 8. Réglage de la quantité d'eau dans l'organisme
Glande pinéale	Près de la base du cerveau	Mélatonine	Rythmes biologiques en fonction des rythmes veille/ sommeil et jour/ nuit
Thyroïde	Dans le bas de la gorge au dessus du sternum	<ol style="list-style-type: none"> 1. Thyroxine 2. Calcitonine 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Métabolisme 2. Réglage du calcium.
Parathyroïdes	Adjacent à la glande thyroïde	Parathormone	Règlage du calcium
Hypothalamus	A la base du cerveau	<ol style="list-style-type: none"> 1. GHRH/Somatostatine 2. TRH 3. CRH 4. GnRH 5. Dopamine 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Croissance 2. Métabolisme 3. Stress et réponses immunitaires 4. Reproduction 5. Lactation (la dopamine est une hormone inhibant la prolactine).
Pancréas	Abdomen (derrière l'estomac)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insuline 2. Glucagon 	1 & 2. Réglage du sucre sanguin et de l'utilisation des nutriments.
Surrénales	Au-dessus du rein	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glucocorticoïdes (cortisol) 2. Minéralocorticoïdes (aldostérone) 3. Stéroïdes sexuels (DHEA et autres) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stress et réponses immunitaires 2. Pression sanguine et réglage des électrolytes (sel) 3. Pilosité et caractéristiques masculines
L'ovaire (femme)	Abdomen	Stéroïdes sexuels, spécialement les hormones féminisantes œstrogènes et la progestérone	Reproduction chez la femme
Le testicule (homme)	Bourses	Stéroïdes sexuels spécialement les hormones virilisantes ou androgènes (testostérone)	Reproduction chez l'homme

Les numéros des hormones dans la troisième colonne, «principale(s) hormone(s) sécrétée(s) par la glande,» correspondent aux nombres dans la quatrième colonne, «effets généraux» décrivant les fonctions de ces hormones.

Abréviations: ACTH : hormone adrénocorticotrope ou corticotrophine; CRH : Hormone Libérant la Corticotrophine (ou ACTH); DHEA : déhydroépiandrostérone; FSH: hormone folliculo - stimulante; GHRH : hormone de libération de l'hormone de croissance; GnRH: gonadolibérine ou hormone libérant LH et FSH; LH: Hormone lutéinisante; TRH : Thyrolibérine ou Hormone stimulant la TSH; TSH: thyroïdostimuline ou hormone stimulant la thyroïde. Outre ces glandes endocrines, d'autres tissus produisent des hormones comme la graisse qui fabrique et libère la leptine, une hormone qui règle l'appétit et les dépenses énergétiques dans le cerveau ou encore le rein qui fabrique et libère l'érythropoïétine qui stimule la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse.

exemple, les diabétiques ont des déficiences au niveau de la sécrétion de l'insuline (type 1) et/ou de leur action (type 2). Les personnes souffrant du diabète de type 1 mourront s'il n'y a pas remplacement de l'insuline. L'aldostérone est également vitale, et les maladies des surrénales affectant la production et la fonction de l'aldostérone peuvent être une menace pour la vie. Parfois, une sécrétion trop faible ou trop abondante d'hormones telles que les hormones thyroïdiennes peut entraîner des troubles du métabolisme et de nombreux changements physiques et neurobiologiques. Cela est dû au rôle clé que jouent chaque jour les hormones thyroïdiennes dans le métabolisme cellulaire et la fonction cérébrale. D'autres dysfonctionnements hormonaux incluent l'infertilité, les troubles de croissance, les troubles du sommeil et beaucoup d'autres maladies chroniques et aiguës. Ainsi, les hormones doivent être libérées en quantités juste nécessaires. Pour cela, les glandes endocrines doivent être en mesure d'ajuster la fabrication et la libération de l'hormone en fonction du besoin pour répondre aux besoins du corps pour s'adapter aux changements de l'environnement, afin de préserver la santé.

II. QUE SONT LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, À QUOI SERVENT-ILS, ET OÙ SE TROUVENT-ILS?

Les perturbateurs endocriniens ont été récemment définis par l'Endocrine Society (endocrine.org), le plus grand groupe international de scientifiques et de médecins qui oeuvrent dans le domaine de l'endocrinologie, comme: "une substance chimique exogène [non naturelle] ou un mélange de substances chimiques, qui interfèrent avec n'importe quel aspect de l'action hormonale" (5). Il y a plus de 85 000 substances chimiques fabriquées, parmi lesquelles des milliers peuvent être des perturbateurs endocriniens. Une courte liste représentative de quelques perturbateurs endocriniens et de leurs applications est donnée dans le tableau 2. Il y a des dizaines d'autres procédés de fabrication et produits qui apportent des perturbateurs endocriniens mais ils sont trop nombreux pour être inclus dans ce tableau.

OÙ VOUS POUVEZ NOTAMMENT TROUVER LES EDCS



LES PESTICIDES



LES JEUX ET ACCESSOIRES
POUR ENFANTS



LES MATERIAUX EN CONTACT
AVEC LES ALIMENTS



LES APPAREILS ELECTRONIQUES
ET MATERIAUX DE CONSTRUCTION

TABLEAU 2. QUELQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS CONNUS ET LEUR UTILISATION

Produit /Utilisation	Exemple d'EDC
Pesticides	DDT, chlorpyrifos, atrazine, 2,4-D, glyphosate
Produits pour enfants	Plomb, phtalates, cadmium
Emballages alimentaires	BPA, phtalates, phénol
Matériaux électroniques et de construction	Ignifugeants bromés, PCBs
Produits de beauté, médicaments en crème ou onguent	Phthalates, Parabènes
Antibactériens	Triclosan
Textiles, habits	substances chimiques perfluoriques

Abréviation: BPA: bisphénol A; 2,4-D: 2,4-acide dichlorophénoxyacétique; DDT: dichlorodiphényltri-chloroéthane; PCB: polychlorobiphényle

Les hommes et les animaux sont en contact avec les EDCs par diverses voies (tableau 3), à travers la consommation des aliments et de l'eau, à travers la peau, par inhalation et par transfert de la mère au fœtus (via le placenta) ou de la mère à l'enfant (via l'allaitement).

Pour comprendre comment les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement du système endocrinien, il est nécessaire d'avoir une compréhension de base du système des hormones naturelles dans le corps. La constitution chimique et la structure en trois dimensions de chaque hormone sont uniques. Chaque hormone dispose d'un ou plusieurs récepteurs qui lui correspondent et sont localisés sur les cellules cibles. La forme du récepteur est complémentaire à celle de son hormone, semblable à la façon dont une seule clé (hormone) est spécifique d'une serrure (récepteur). La réaction d'un tissu donné ou d'un organe à une hormone est déterminée par la présence de récepteurs sur les cellules cibles et par leur activation via la fixation de l'hormone. La capacité d'une hormone à activer son récepteur dépend de plusieurs facteurs, tels que la quantité d'hormones synthétisées et sécrétées par les glandes endocrines, la manière dont elles sont transportées à travers la circulation et éventuellement éliminées, le nombre d'entre elles atteignant l'organe cible et la capacité ainsi que la durée d'activation du récepteur par l'hormone. Ces propriétés sont fondamentales pour la signalisation hormonale normale. Les perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec n'importe laquelle de ces étapes et plusieurs d'entre elles.

TABLEAU 3. EXEMPLES DE VOIES D'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS CHEZ L'HOMME

Comment sommes-nous exposés aux EDCs?	D'où viennent les EDCs?	Exemple(s) d'EDC
Consommation d'aliments ou d'eau contaminés	Déchets industriels ou pesticides contaminant le sol ou l'eau souterraine	PCBs, dioxines, composés perfluorés, DDT
Consommation d'aliments ou d'eau contaminés	Fuite des substances chimiques des contenants (emballages) des aliments ou des boissons; pesticides; résidus de pesticides dans les aliments ou les boissons	BPA, phtalates,
chlorpyrifos, DDT	Household furniture treated with flame retardants	BFRs
Contact avec la peau et/ou inhalation	Les équipements domestiques et vêtements traités avec les ignifugeants	Biphényles polybromés
Contact avec la peau et/ou inhalation	Pesticides utilisés en agriculture, à domicile ou en santé publique pour le contrôle des vecteurs des maladies	DDT, chlorpyrifos,
vinclozoline, pyréthroïdes	Certains produits cosmétiques, produits de beauté personnels, les produits antibactériels, les lunettes solaires, les médicaments	Phthalates, triclosan, Parabens, les produits repousants contre les insectes
Intraveineux	Matériel d'injection et de perfusion	Phtalates
Application corporelle	Certains cosmétiques, produits de beauté (soin personnel), antibactériens, crème solaire, médications	Phtalates, triclosan, Parabènes, produits répulsifs pour les insectes
Transfert via le placenta	Charge corporelle maternelle due aux expositions avant/pendant la grossesse	De nombreux EDCs peuvent traverser le placenta qui ne joue pas le rôle de filtre
Transfert via le lait maternel	Charge corporelle maternelle due aux expositions avant/pendant l'allaitement	De nombreux EDCs se retrouvent dans le lait

Abréviation: BPA: bisphénol A; PCB: polychlorobiphényle

Les EDC perturbent souvent le système endocrinien en imitant ou en bloquant une hormone naturelle. Dans le cas de l'imitation où une hormone est imitée, un

EDC peut “tromper” un récepteur en l’amenant à penser que l’EDC est l’hormone, cela peut activer indûment ce récepteur et déclencher des processus qui ne sont normalement activés que par l’hormone naturelle. Dans le cas des inhibiteurs de l’hormone, un EDC peut se lier au récepteur d’une hormone et bloquer celui-ci de sorte qu’il ne peut plus être activé même si l’hormone naturelle est présente. Toutefois, l’action des EDCs ne peut être réduite à la seule interaction avec les récepteurs aux hormones; ils peuvent interférer avec la fabrication des hormones, leur transport et leur dégradation.

L’exemple le plus connu de perturbation endocrinienne est l’interaction avec les hormones qui agissent sur les récepteurs aux oestrogènes. Chez le mâle et la femelle, les récepteurs aux oestrogènes sont présents au niveau de nombreuses cellules, notamment dans le cerveau, les os, les tissus vasculaires et les tissus du système reproducteur. Alors que les oestrogènes sont mieux compris pour leur rôle dans la reproduction des femmes, ils sont également importants pour la reproduction des hommes. Ils sont aussi impliqués dans les fonctions neurobiologiques, dans le développement osseux, le contrôle des fonctions cardiovasculaires ainsi que beaucoup d’autres fonctions. Les oestrogènes naturels exercent ces actions après avoir été fabriqués et libérés par les gonades (femelle- ovaire ou testicule-mâle), puis en allant se lier aux récepteurs aux oestrogènes au niveau des tissus cibles.

Les récepteurs aux oestrogènes ne sont pas les seuls récepteurs à être ciblés par les perturbateurs endocriniens, bien qu’ils soient ceux sur lesquels le plus de recherches ont été menées jusqu’ici. Les récepteurs aux androgènes (la testostérone), à la progestérone, aux hormones thyroïdiennes et beaucoup d’autres, sont perturbés dans leur fonctionnement par les EDCs. En outre, compte tenu du fait que les EDCs ne sont pas des hormones naturelles, un même EDC peut avoir la capacité d’influer sur de multiples voies de signalisation hormonale. Ainsi, il est fort probable qu’un seul type d’EDC peut perturber deux, trois ou plusieurs fonctions endocrines et ainsi engendrer de larges conséquences sur les processus biologiques contrôlés par ces hormones.

3. LES EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

I. REGARD HISTORIQUE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Depuis 1940, il y a eu une augmentation exponentielle du nombre et de l'abondance des produits chimiques industriels dont certains ont été déversés (intentionnellement ou non) dans l'environnement. Cette révolution chimique a affecté de manière irréversible les écosystèmes avec des conséquences graves sur la faune et la santé humaine. Le livre de Rachel Carson *Silent Spring*, publié en 1962, a été la première mise en garde du grand public vis-à-vis de la contamination de l'environnement, en particulier par un pesticide : le DDT pouvait être responsable de la diminution du nombre d'oiseaux due à un défaut de reproduction (fragilisation des coquilles, notamment) causé par le DDT et d'autres produits chimiques toxiques.

Il restait toutefois peu clair, que les pollutions chimiques entraînent une toxicité chez l'humain, excepté pour des déversements massifs de produits chimiques ou contaminants. En outre, même s'il est maintenant bien établi que certains produits chimiques et pharmaceutiques peuvent traverser le placenta, il y a cinquante ans, on pensait que celui-ci jouait le rôle de barrière et protégeait le fœtus contre toute exposition. Deux observations cliniques tragiques ont finalement conduit à réfuter ce point de vue. La première a été la prise de conscience que les femmes enceintes à qui l'on avait administré de la thalidomide pour réduire les nausées durant le premier trimestre de leur grossesse, donnaient parfois naissance à des nourrissons avec de graves malformations. À l'évidence, le fœtus était vulnérable aux médicaments donnés à la mère. La seconde découverte capitale concerne le diéthylstilbestrol (DES), un composé oestrogénique de synthèse administré aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches. Le DES interfère avec l'action des hormones œstrogéniques naturelles. Les filles qui avaient été exposées au DES in utero, avant la naissance, avaient souvent des malformations de l'appareil reproducteur et certaines développaient pendant l'adolescence des cancers rares de l'appareil reproducteur, habituellement rencontrés chez les femmes après la ménopause (6). En raison de la longue période de latence (plusieurs décennies)

entre l'exposition (fœtus) et la maladie (adolescente ou jeune adulte), le rapport entre le DES et ces maladies n'était pas évident à démasquer. Des expériences menées sur des fœtus de souris exposées au DES ont également démontré des troubles de la reproduction dans la progéniture dès lors qu'elle atteignait l'âge adulte. Cette relation de cause à effet entre l'exposition fœtale au DES, les malformations de l'appareil reproducteur et le cancer qui survient plus tard chez les filles a donc trouvé sa confirmation avec les effets expérimentaux du DES chez la souris et le champ de la perturbation endocrinienne a ainsi trouvé son origine.

Entretemps, les alligators sauvages de Floride exposés au dicofol, un pesticide organochloré apparenté chimiquement au DDT, présentaient des malformations génitales et des troubles de la reproduction. La découverte de grenouilles difformes dans le Minnesota (États-Unis) par des écoliers lors d'une classe verte a davantage mis en lumière le problème de la pollution chronique par les rejets agricoles de pesticides. Beaucoup d'autres exemples d'association entre ceux-ci et d'autres perturbateurs endocriniens ont été confirmés dans différentes espèces de la faune sauvage (7).

La contamination chimique de l'environnement affecte aussi l'être humain de manière établie et non surprenante et ce sujet sera détaillé plus loin. La preuve la plus directe de la relation de cause à effet entre EDCs et altération de la santé humaine est venue de plusieurs catastrophes de grande ampleur. Celles-ci ont entraîné une exposition à des quantités variables de substances chimiques, incluant à la fois des taux élevés avec une toxicité aiguë et des taux plus faibles dont on a prouvé qu'ils provoquaient des effets plus chroniques, subtils et durables. Un exemple est l'explosion d'une usine de fabrication de produits chimiques à Seveso (Italie), qui a exposé les habitants à des taux élevés de dioxines. Deux exemples d'expositions plus tragiques encore sont celles survenues à Yusho, au Japon (PCBs), et à Yucheng, à Taiwan (dibenzofuranes polychlorés) lors desquelles des huiles de cuisson contaminées ont causé une intoxication de masse. Notre inquiétude vis-à-vis de tels accidents a été renforcée récemment suite à l'empoisonnement d'écoliers en Inde, en juillet 2013, par de l'huile contaminée par le monocrotophos, un pesticide organophosphaté, qui a provoqué la mort de 23 personnes.

Les effets de la perturbation endocrinienne à long terme par le monocrotophos restent à prouver même si des études réalisées sur des souris et des poissons démontrent son oestrogénicité (8, 9). Une autre voie fréquente d'exposition humaine est l'agriculture en raison de la pulvérisation saisonnière systématique des cultures avec des pesticides. Cette pratique usuelle peut créer une charge corporelle en produits toxiques qui affecte les travailleurs exposés, les personnes vivant à proximité,



Lorsque la présence de perturbateurs endocriniens est recherchée dans le sang, la graisse, l'urine et d'autres endroits ou produits du corps humain, les résultats démontrent toujours une variété de perturbateurs endocriniens chez tous les individus dans le monde entier.

les consommateurs des aliments et même les générations futures, comme décrit ci-dessous.

II. EXPOSITION DES INDIVIDUS ET DES GÉNÉRATIONS FUTURES AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'exposition environnementale aux produits chimiques dure toute la vie. Les animaux et les humains qui vivent dans des environnements contaminés portent une charge corporelle (c.-à-d. la quantité de produits chimiques contenus dans les tissus de l'individu) provenant de l'exposition directe et celles accumulées tout au long de leur vie. Certains de ces perturbateurs endocriniens sont persistants et bio-cumulatifs (c.-à-d. qu'ils s'accumulent au fil du temps dans les tissus de l'organisme). Lorsque des analyses sont réalisées sur les êtres humains pour déterminer la présence de perturbateurs endocriniens dans leur sang, leur tissu adipeux, leur urine et d'autres tissus, les résultats montrent toujours une grande variété de perturbateurs endocriniens chez tous les individus dans le monde entier. Ces mesures reflètent le contact avec les perturbateurs endocriniens via les aliments, l'eau, l'absorption par la peau et via l'atmosphère. La graisse est un réservoir particulièrement important pour les perturbateurs endocriniens puisque leur compo-

sition chimique tend à les rendre solubles dans la graisse. En outre, les mesures de charge corporelle des perturbateurs endocriniens ne reflètent pas seulement les contacts récents avec les perturbateurs endocriniens mais aussi les expositions passées, parfois depuis des décennies, à des produits chimiques persistants tels les PCBs et d'autres. Au-delà des expositions auxquelles un individu est soumis durant sa vie, il hérite également de celles de ses ancêtres. Par exemple, pendant la grossesse, certaines substances chimiques stockées dans le tissu adipeux de la femme peuvent traverser le placenta et affecter le développement de son enfant depuis l'embryon jusqu'à la naissance. Certains perturbateurs endocriniens sont détectables dans le lait maternel et peuvent être transmis au nourrisson allaité. De plus, il existe maintenant des preuves que les perturbateurs endocriniens provoquent des altérations des cellules germinales – qui sont les précurseurs des spermatozoïdes et des ovules – ce qui permet la transmission héréditaire de leurs effets, non seulement à leurs propres enfants, mais aussi à leurs petits-enfants, arrière-petits-enfants et au-delà. Autrement dit, les enfants peuvent hériter de problèmes induits par une exposition de leurs ancêtres. Cette constatation est très importante, car elle met en évidence le fait que si une substance chimique est introduite dans l'environnement et que celle-ci affecte les cellules germinales, cette modification sera transmise à la descendance longtemps après que la substance chimique ait disparu ou soit dégradée.

III. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LES MALADIES ENDOCRINIENNES

Selon une estimation mondiale, plus de 24% des troubles et des maladies qui affectent l'homme sont imputables aux facteurs environnementaux (10) et l'environnement joue un rôle dans 80% des maladies les plus mortelles, dont le cancer, les maladies respiratoires et cardiovasculaires (11). La perturbation du système endocrinien joue un rôle clé dans ces maladies, particulièrement celles qui sont les plus répandues. Dès lors, les perturbateurs endocriniens peuvent en être la cause principale. L'incidence des troubles endocriniens d'origine pédiatrique a augmenté rapidement au cours des 20 dernières années; ces troubles comprennent des affections du système reproducteur chez les personnes de sexe masculin (cryptorchidie, hypospadias, cancer testiculaire), la puberté précoce chez la fille, la leucémie, le cancer du cerveau et troubles neurocomportementaux. La prévalence des troubles développementaux chez les enfants a augmenté aux USA de 12,84% à 15,04% entre 1997 et 2008 (12). Le taux de naissances prématurées aux USA, dans le Royaume-Uni et la Scandinavie a augmenté de plus de 30% depuis 1981. Ces observations sont associées à un taux accru de troubles neurologiques, de troubles respiratoires et de mortalité infantile, ainsi que d'obésité, de diabète de type 2 et

de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Les données provenant des études basées sur l'humain, les animaux et les cultures cellulaires ont amené de nombreuses preuves reliant ces différents problèmes et d'autres troubles de la santé humaine à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

LES TAUX DE NAISSANCE PRÉMATURÉE OU AVEC UN POIDS TROP FAIBLE OU EXCESSIF ONT AUGMENTÉ DE PLUS DE 30% DEPUIS 1981, AUX ÉTATS-UNIS, AU ROYAUME-UNI ET EN SCANDINAVIE. ON OBSERVE ÉGALEMENT DE PLUS EN PLUS DE TROUBLES NEUROLOGIQUES, DE MALADIES RESPIRATOIRES ET DE DÉCÈS CHEZ L'ENFANT, AINSI QUE D'OBÉSITÉ, DE DIABÈTE DE TYPE 2 ET DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES À L'ÂGE ADULTE.

L'augmentation du taux des maladies endocriniennes est contemporaine d'une production accrue de produits chimiques de synthèse. La production mondiale de matières plastiques est passée de 50 millions de tonnes dans les années 1970 à près de 300 millions de tonnes aujourd'hui. Des tendances similaires s'observent pour d'autres sortes de produits chimiques notamment, les pesticides, les ignifugeants, les solvants et les surfactants (agents tensio-actifs). Les ventes de l'industrie chimique mondiale ont fortement augmenté, passant de 171 milliards de Dollars US en 1970 à plus de 4 billions de Dollars US en 2013 (13). Ces substances chimiques et d'autres tels les PCBs, le BPA et les phtalates sont détectables dans le sérum humain, la graisse et le sang de cordon ombilical (14-16).

Les associations entre l'exposition accrue des hommes aux substances chimiques et le taux augmenté des maladies ne «prouvent» pas que ces deux faits soient liés. Au cours des dernières décennies, les données fournies par des études sur les cellules, sur les animaux et d'autres systèmes expérimentaux, ont pourtant apporté plus en plus de preuves qui soutiennent un lien direct. Démontrer qu'un produit chimique contribue à une maladie humaine exigerait d'abord d'exposer un groupe de personnes et ensuite d'observer le ou les troubles qui en découle. Bien que ce type d'analyse soit réalisé pour les effets secondaires des produits pharmaceutiques, il serait contraire à l'éthique et impossible de tester l'impact des produits toxiques sur les humains. Les conclusions quant aux effets des perturbateurs endocriniens sur la santé doivent donc être tirées des informations provenant d'études épidémiologiques qui ne peuvent révéler que des associations et en confirmant les hypothèses au sujet du risque humain à partir des données expérimentales provenant d'animaux ou de modèles basés sur les cellules. Parmi les défis supplémentaires, les humains sont exposés à un mélange complexe de substances

chimiques pendant toute la durée de leur vie et des décennies peuvent s'écouler entre le moment où l'exposition a eu lieu et l'observation des effets. Dès lors, il est difficile d'établir si les effets sur la santé résultent de l'exposition à quelques substances chimiques problématiques ou à une combinaison collective de substances chimiques et plusieurs dizaines d'années sont nécessaires avant de tenter de conclure. Ainsi, bien que l'on reconnaisse le rôle des expositions environnementales aux troubles endocriniens, il est malaisé de trouver une preuve irréfutable qui relie un perturbateur endocrinien spécifique à une maladie spécifique.

LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES INFANTILES COMPRENNENT LA DÉPRESSION, LES TROUBLES DE L'HUMEUR, LES TROUBLES D'APPRENTISSAGE, LES DÉFICITS D'ATTENTION ET DE FONCTION EXÉCUTIVE, L'AUTISME ET LES TROUBLES DE COMPORTEMENT.

À bien des égards, le débat actuel sur les perturbateurs endocriniens est identique au long débat conflictuel qui a tourné autour des risques du tabagisme. Il a été montré pour la première fois en 1950 que la fumée de tabac provoquait le cancer du poumon, mais le débat sur ce lien et la manière de réglementer le tabac a fait rage pendant des décennies et n'est pas clos. Les dirigeants des plus grandes compagnies de tabac ont argumenté de façon bien connue devant le Congrès américain en 1994, que les preuves démontrant le rôle du tabagisme dans des maladies comme le cancer et les maladies cardiaques étaient peu concluantes. Aujourd'hui, le tabagisme demeure la plus grande cause de cancer dans le monde et tue une personne toutes les 15 minutes (17). Pour les perturbateurs endocriniens, les données disponibles reliant les substances chimiques ou une catégorie de substances chimiques aux maladies chroniques sont dans certains cas, comparables en termes de solidité et d'importance à la preuve liant le tabagisme au cancer du poumon. Ainsi, malgré l'insistance de certains groupes pour proclamer que la preuve n'est pas concluante, la masse des données mettant en évidence les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé est suffisante pour justifier la préoccupation et la crainte d'un impact négatif des perturbateurs endocriniens sur la santé publique.

LES TROUBLES NEUROLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX

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 (18, 19). Les troubles neuropsychiatriques infantiles sont en augmentation avec une prévalence : jusqu'à

un enfant sur six aux USA est diagnostiqué actuellement comme souffrant au moins d'un de ces troubles (12). Ces troubles comprennent le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (en anglais Attention Deficit Hyperactivity Disorder, acronyme ADHD) et les troubles autistiques et apparentés (en anglais Autism Spectrum Disorder, acronyme ASD), ainsi que la dépression et d'autres troubles de l'humeur, des difficultés d'apprentissage, des déficits de compétences décisionnelles et des troubles du comportement.

En tant que catégorie, les PCBs montrent les associations les plus fortes avec les troubles neurologiques, ce qui est connu depuis très longtemps. Chez l'homme, il existe des preuves d'une altération du développement du système nerveux (20, 21), d'une baisse du QI ainsi que de problèmes d'attention, de mémoire et de motricité fine comme l'écriture. Certaines des études apportant ces preuves ont été effectuées dans les communautés vivant à proximité de l'Arctique, un endroit longtemps considéré comme vierge mais maintenant connu comme ayant bioconcentré les PCBs et d'autres polluants persistants au point d'atteindre, pour certains, les taux les plus élevés de la planète (22). Certains métabolites des PCBs modifient l'activité thyroïdienne. Cette altération est connue depuis longtemps pour entraîner une augmentation du risque d'une perturbation du développement du système nerveux. De même, les esters diphényliques polybromés (PBDEs) sont associés à une réduction du QI et d'autres déficits cognitifs (23). Les PBDEs nuisent à l'activité des neurotransmetteurs, à l'organisation synaptique (les connexions entre cellules nerveuses) et à la viabilité des neurones; ceci suggère qu'ils affectent non seulement le développement du cerveau mais aussi son vieillissement. Des liens existent entre les expositions aux pesticides et les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson (24) ainsi que les comportements dépressifs (25). Les expositions aux ignifugeants bromés, aux composés perfluorés et aux pesticides (organophosphorés comme le chlorpyrifos et les organochlorés), sont associées à l'ADHD, l'ASD et à des difficultés d'apprentissage (26), mais la preuve formelle reste à établir. Les données des expériences réalisées sur les animaux montrent de nombreux changements neurobiologiques provoqués par les perturbateurs endocriniens. Ces changements portent sur le développement neuronal, les propriétés d'organisation synaptique, la synthèse des neurotransmetteurs et leur libération et l'organisation du développement du cerveau.

La littérature scientifique ne cesse d'apporter des observations sur les troubles du comportement après exposition aux perturbateurs endocriniens. Ces études soulignent la vulnérabilité du cerveau en tant que cible des perturbateurs endocriniens, surtout pendant son développement, du fœtus à l'adolescence (27).

L'OBÉSITÉ, LES DYSFONCTIONNEMENTS MÉTABOLIQUES ET LES TROUBLES QUI Y SONT ASSOCIÉS

Les taux d'obésité augmentent rapidement dans le monde. Bien que des facteurs liés au mode de vie comme l'alimentation et le niveau d'activité physique en soient manifestement l'explication principale, de plus en plus de publications suggèrent que d'autres facteurs comme l'exposition aux produits chimiques peuvent également jouer un rôle. Les produits chimiques qualifiés d'obésogènes sont considérés comme augmentant la prise de poids en modifiant ou en reprogrammant des parties essentielles du système endocrinien qui contrôlent le métabolisme, l'équilibre énergétique et l'appétit, aboutissant à l'obésité et ses effets négatifs sur la santé (28-31). Les recherches menées sur les animaux dans les laboratoires montrent que l'exposition à ces substances chimiques au cours de son développement, y compris avant la naissance, est particulièrement délétère pour prédisposer un individu à la prise de poids et à des problèmes de santé ultérieurs, tels le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, la modification du métabolisme des lipides et la modification de la sensibilité à l'insuline (32-34).

Parmi les perturbateurs endocriniens obésogènes bien étudiés à ce jour, il y a le tributylétain (TBT) et le triphénylétain (TPT) (30). Ces produits chimiques présents notamment dans les peintures antisalissures agissent comme d'autres EDCs via les récepteurs appelés PPAR γ (34). La perturbation de la fonction de l'hormone thyroïdienne est un autre mécanisme par lequel les substances chimiques obésogènes peuvent agir, en raison du rôle important de la glande thyroïde dans le maintien du métabolisme. Certains effets des PCBs et des PBDEs pourraient être médiés par l'axe thyroïdien (35, 36). Il a été prouvé qu'un ignifugeant bromé, le Firemaster 550, modifie les taux d'hormones thyroïdiennes chez les rates enceintes et leur progéniture. Par la suite, ces ratons grandissent et développent de l'obésité, des maladies cardiaques, une puberté précoce et une résistance à l'insuline (37). Bien que ce travail doive être répété et développé, il est à noter que le Firemaster 550 est maintenant l'un des ignifugeants le plus couramment utilisés aux USA. C'est un contaminant ubiquitaire de la poussière domestique et des études de biosurveillance ont montré la présence du Firemaster 550 dans l'urine humaine (38). Bien que le domaine des obésogènes environnementaux soit relativement neuf, les phtalates, les composés perfluorés, le BPA, les dioxines et certains pesticides apparaissent comme des obésogènes potentiels et requièrent des études supplémentaires.

LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION

Parmi les associations les plus robustes entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et des effets néfastes, on trouve ceux qui touchent au développement

du système reproducteur, à son fonctionnement et à son intégrité. L'augmentation de la prévalence au cours des 50 dernières années des cancers hormono-dépendants (par exemple le cancer du sein, de la prostate), les troubles de la fertilité, la puberté précoce, la faiblesse sexuelle, les malformations génitales et le déséquilibre du ratio entre les sexes (39) sont attribués au moins en partie à une plus grande abondance de substances chimiques et à l'exposition subséquente. L'augmentation de la puberté précoce chez les filles, même si on sait que de nombreux facteurs y contribuent comme la nutrition, le stress et l'appartenance ethnique, peut être due partiellement à l'exposition aux perturbateurs endocriniens oestrogéniques (40, 41). Ces composés oestrogéniques sont aussi associés avec les fibromes utérins, le dysfonctionnement ovarien, les troubles de la fertilité humaine et dans le règne animal (39, 42, 43). L'exposition au BPA est liée à une qualité réduite de l'ovule et à d'autres aspects de la viabilité des ovules chez les patientes qui recourent à la procréation médicalement assistée (44, 45) – les effets sont parallèles à ceux observés dans les modèles animaux (46). Les femmes danoises âgées de moins de 40 ans travaillant dans l'industrie des plastiques étaient plus susceptibles d'avoir recours à la procréation médicalement assistée que les femmes non exposées du même âge (47). Chez les hommes, le nombre de spermatozoïdes a baissé jusqu'à 50% dans certaines régions au cours du dernier demi-siècle (48, 49). Plusieurs



Les produits chimiques appelés 'obésogènes' sont considérés comme capables d'augmenter la prise de poids en altérant ou en reprogrammant des fonctions essentielles du système endocrinien qui contrôlent le métabolisme, l'équilibre énergétique et l'appétit; ceci entraîne une obésité et les conséquences néfastes pour la santé qui lui sont associées.



Considérant le nombre de cancers qui impliquent des hormones, comme celui de la prostate, du sein, de l'utérus et d'autres tissus reproducteurs, il ne serait pas surprenant que des substances ou produits chimiques qui interfèrent avec l'action des hormones sexuelles tels que le BPA, les phtalates et certains pesticides, puissent contribuer au risque cancérogène.

substances chimiques, en particulier les phtalates, sont associées à une variété d'effets néfastes sur l'appareil urogénital masculin, comme la cryptorchidie, l'hypospadias, les maladies de la prostate et le cancer des testicules (50).

LE CANCER

Comme d'autres maladies complexes, la plupart des cancers résultent de l'interaction entre une prédisposition génétique chez une personne et les effets de son environnement. Assez peu de cancers sont déterminés par un gène, ce qui renforce le rôle clé joué par l'environnement. En fait, sur trois cas de cancer, deux sont liés d'une manière ou d'une autre à des facteurs de l'environnement. Ce constat a amené la Société Américaine de Cancérologie (en anglais American Cancer Society) à conclure que beaucoup de cancers sont évitables avec des changements de mode de vie tels que l'amélioration du régime alimentaire, davantage d'exercices physiques et la suppression du tabagisme. Certains emplois sont associés à un risque élevé de cancers, particulièrement ceux avec des charges élevées d'exposition aux produits chimiques, comme chez les sapeurs-pompiers, ceux qui travaillent dans les peintures, ou dans les industries du charbon, de l'acier, du caoutchouc et de la fabrication des textiles et du papier ou, encore, dans l'exploitation minière.

TABLEAU 4. PRINCIPES STANDARDS DE TEST POUR LES PRODUITS CHIMIQUES ET RAISONS DE L'INADÉQUATION DE CES TESTS POUR DÉTERMINER UNE ACTIVITÉ PERTURBATRICE DU SYSTÈME ENDOCRINIEN.

Méthode classique de test des produits chimiques : «La dose fait le poison».	Pourquoi cette approche est inappropriée pour les produits chimiques perturbateurs endocriniens
Un seul produit chimique est testé à la fois	Aujourd'hui, dans le monde, chaque personne fait face à une charge corporelle de produits chimiques qui n'existaient pas avant 1940. Chaque année, beaucoup d'autres encore sont produits et apparaissent dans l'environnement. Tester un seul produit chimique à la fois ne peut pas suivre l'évolution de l'exposition et ne prend pas en compte la manière dont des combinaisons de produits chimiques au sein du corps affectent le développement humain et la santé.
On part du principe que chaque produit chimique a un niveau sûr ou acceptable d'exposition en dessous duquel il n'existe pas d'effets négatifs	Le système endocrinien régule pratiquement chaque aspect de la santé humaine depuis le développement dans l'utérus, la croissance, la reproduction et la santé en général. Des données scientifiques récentes montrent que même de très petites quantités de ces produits chimiques ou des mélanges de ceux-ci désorganisent le système endocrinien, réduisent l'intelligence, perturbent les systèmes de reproduction et provoquent d'autres problèmes de santé. Il n'y a peut-être pas en réalité, de niveau sûr surtout quand les individus ont des centaines de ces produits chimiques dans leur corps.
Les tests sont principalement voire uniquement menés chez des animaux adultes	Les hormones régulent les systèmes du corps humain depuis la vie intra-utérine jusqu'à la sénescence. Les tests réalisés uniquement chez des animaux adultes ne peuvent saisir l'impact des produits chimiques sur le système endocrinien tout au long du cycle de vie de l'organisme.
Les doses situées sous les quantités entraînant la mort de l'animal ou le développement d'une maladie cible (en général le cancer) sont présumées «sans danger»	Les produits chimiques perturbateurs endocriniens ont beaucoup de répercussions en dehors de la mort ou du cancer.

La liste des produits chimiques carcinogènes connus est longue et comprend des métaux, le chlorure de vinyle, la benzidine (utilisée dans les teintures), les solvants tels que le benzène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les dioxines, les fibres et les poussières (silice, amiante, etc.), certains pesticides, y compris ceux repris sur la liste de la Convention de Stockholm, des polluants organiques persistants et divers produits pharmaceutiques dont certains œstrogènes synthétiques. Certaines (mais pas toutes) parmi ces substances chimiques sont des perturbateurs endocriniens. Compte tenu du grand nombre de cancers impliquant des hormones, comme le cancer de la prostate, du sein, de l'utérus et d'autres tissus reproducteurs, il ne serait pas surprenant que ces substances chimiques œstrogéniques et d'autres hormono-actives tels le BPA, les phtalates et certains pesticides participent au risque cancérogène (51, 52).

La question reste débattue de savoir lesquels de ces perturbateurs endocriniens ont le plus d'effet et à quel moment dans la vie (prénatal, enfant, adulte) l'exposition aux perturbateurs endocriniens contribue le plus significativement au risque de cancer. Les études menées à l'aide de modèles animaux et cellulaires ont démontré qu'une exposition précoce, dès le début de la vie, à des produits chimiques tels que le BPA, les phtalates, les composés perfluorés, les PCBs et certains pesticides peuvent augmenter le risque de cancer plus tard dans la vie (52). Des études épidémiologiques récentes commencent à établir des corrélations chez l'être humain (53). Établir de tels liens chez l'homme est difficile car cela requiert d'avoir des informations sur des expositions qui auraient pu se produire des années voire même des décennies plus tôt. Toutefois, sur base des connaissances actuelles des effets graves et fréquents des facteurs de l'environnement sur la prévalence de certains cancers, Il ne fait aucun doute que minimiser l'exposition aux substances chimiques aura un impact extrêmement positif sur le risque de cancer et la probabilité de survie.

LES AUTRES TROUBLES ET MALADIES

Les recherches menées sur les animaux et des études épidémiologiques chez l'homme indiquent que l'exposition aux perturbateurs endocriniens contribue à d'autres problèmes de santé comme les maladies cardiovasculaires et le diabète. Les effets immunitaires et inflammatoires des perturbateurs endocriniens ouvrent une nouvelle perspective dans la recherche. L'inflammation est associée à un large éventail de maladies chroniques dont l'obésité, des déficits cognitifs, les maladies cardiovasculaires, les troubles respiratoires, le cancer et même l'autisme. Les systèmes immunitaires et endocriniens fonctionnent souvent en synergie pour répondre aux défis environnementaux et la convergence de leurs voies de signalisation pourrait expliquer certains de ces effets inflammatoires.

4. LES RÉCENTS PROGRÈS DE LA SCIENCE AU SUJET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LA NÉCESSITÉ D'UN NOUVEAU PARADIGME SCIENTIFIQUE POUR ÉVALUER LES RISQUES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Il y a une unanimité incontestable sur les dangers causés par la fumée de cigarette, le plomb, les matières radioactives et beaucoup de produits chimiques. Les données des recherches menées en laboratoire pendant des décennies se sont ajoutées aux observations cliniques et aux données épidémiologiques relatives aux populations humaines pour fournir des preuves irréfutables des liens de cause à effet entre l'exposition et la maladie ou le décès. Dans le cas de la gestion et de l'évaluation des substances chimiques, un lien direct entre une exposition et des conséquences négatives, parfois vitales, sur la santé peut parfois être établi en cas d'exposition connue à des taux élevés d'une substance chimique donnée. Par exemple, les catastrophes à grande échelle décrites précédemment à savoir la contamination industrielle (Seveso) et de l'huile de cuisson (Yusho, Yucheng) ont donné lieu à de graves malformations congénitales et des altérations neurocognitives chez les enfants nés de femmes qui, pendant leur grossesse, étaient directement exposées aux dioxines ou consommaient de l'huile contaminée. Dans de tels cas, l'analyse



Nous savons maintenant que l'exposition d'un individu aux EDCs, directement ou via sa mère, particulièrement dans le début de sa vie, peut entraîner une gamme de problèmes comportementaux, endocriniens et neurobiologiques. Cela nécessite un changement de paradigme dans la conduite de l'évaluation des risques.

toxicologique classique a été très importante pour l'identification et la caractérisation de ces substances chimiques qui constituent une menace pour les humains et la faune. Toutefois, comme la plupart des gens sont exposés à une multitude de perturbateurs endocriniens, généralement à des faibles doses, dans des mélanges et à différentes étapes de la vie, la possibilité de relier directement une maladie à l'âge adulte – par exemple, le diabète de type 2 – à l'exposition aux perturbateurs endocriniens au cours de la vie, surtout pendant les périodes critiques du développement, est beaucoup plus difficile. Les paragraphes suivants décrivent comment une nouvelle façon de penser est nécessaire afin de bien comprendre les effets des expositions aux perturbateurs endocriniens et leurs manifestations à long terme qui se traduisent par une mauvaise qualité de vie, des maladies chroniques et des cancers (tableau 4). Un bref résumé supplémentaire de ces concepts est donné à la fin de ce chapitre (encadré 2).

I. LA NÉCESSITÉ D'UN CHANGEMENT DE PARADIGME POUR FAIRE AVANCER NOTRE COMPRÉHENSION SCIENTIFIQUE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

La Révolution Chimique s'est accompagnée d'une contamination chimique de l'environnement comme la pollution de l'air et de l'eau qui conduisent notamment à des cancers et à l'empoisonnement par les métaux lourds. Cela a justifié la nécessité de mener des analyses afin de créer des normes générales de sécurité. Les analyses toxicologiques réalisées sur des substances chimiques pures à des doses variables ont identifié avec succès que certaines de ces substances présentes dans l'environnement étaient responsables d'une toxicité manifeste et pouvaient engendrer des cancers et des décès. Sur la base des informations obtenues en dressant des courbes dose-réponse, on a tenté de déterminer un «seuil», c'est-à-dire une dose en dessous de laquelle l'exposition n'entraînait aucune toxicité aiguë évidente. Cette information est alors utilisée en l'extrapolant vers les doses plus faibles pour établir un niveau d'exposition «sans danger». Nous savons maintenant que le type d'analyse et la gamme des doses utilisés dans les évaluations des risques toxicologiques ordinaires sont souvent inexacts lorsqu'ils sont appliqués à des perturbateurs endocriniens (54). Cette approche «vienne école» se base sur des hypothèses et des protocoles d'analyse qui ne sont pas conformes à la réalité. Par exemple, la plupart des analyses sont menées chez l'animal adulte (p. ex. des rats) et en utilisant une exposition courte à une seule substance chimique. Cependant, tous les êtres humains et les animaux sont exposés, depuis le début jusqu'à la fin de leur vie, à une diversité de perturbateurs endocriniens dont les taux variés et présents sous la forme de mélanges. Donc, même si les méthodes toxicologiques classiques peuvent être utiles, elles doivent être révisées dans le cas de l'identification des perturbateurs endocriniens et la détermination de leurs effets.

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu une explosion du nombre de recherches scientifiques relatives aussi bien aux effets des EDCs sur les populations humaines, les espèces sauvages, et les modèles animaux en laboratoire. Ces recherches permettent de mieux comprendre la manière dont les perturbateurs endocriniens provoquent des changements biologiques et comment cela peut mener à la maladie. Nous savons maintenant que l'exposition directe d'un individu à des perturbateurs endocriniens entraîne une série de problèmes qui touchent à des aspects aussi différents que le neuro-développement, le métabolisme et la reproduction. Cela exige un changement de paradigme dans la conduite de l'évaluation du risque. Par exemple, plutôt que l'ancienne méthode toxicologique dont l'approche consistait en une exposition unique, dose-réponse et utilisant des composés purs, il est primordial que les nouvelles procédures d'évaluation de risque simulent plus étroitement ce qui se passe dans la nature. Plutôt que de simples

composés, nous avons besoin de connaître les effets des combinaisons de composés ou mélanges. En raison de la vulnérabilité particulière de certaines étapes de la vie aux perturbateurs endocriniens, surtout au début du développement, il faut aussi reconnaître que les analyses des effets des perturbateurs endocriniens réalisées chez l'adulte ne peuvent être extrapolées au fœtus ou au nourrisson exposé. Nous détaillerons ces concepts ci-dessous.

II. L'EXPOSITION DURANT LE DÉVELOPPEMENT ET LES PÉRIODES CRITIQUES DE VULNÉRABILITÉ

Les hormones coordonnent le développement de chaque individu, depuis la première et unique cellule fertilisée jusqu'aux millions de cellules spécialisées qui composent le sang, les os, le cerveau et d'autres tissus. Ces produits chimiques endogènes qui proviennent de la mère, du placenta et du fœtus en développement, circulent en de très faibles concentrations, généralement d'une part par million à une part par milliard. Les hormones indiquent quand les gènes doivent être actifs et quand ils doivent être silencieux, c'est-à-dire non exprimés. Au fur et à mesure que la complexité de l'organisme se développe, le mélange sans cesse changeant des hormones naturelles assure un développement normal; une quantité trop faible ou trop élevée conduit au dysfonctionnement et à la maladie qui se manifesteront tout de suite ou bien plus tard, après des décennies. Plus d'un siècle de recherches biologiques ont prouvé que la programmation et la régulation des processus de vie demandent des hormones en quantités précises à des moments particuliers et en outre, que les besoins de chaque organe et de chaque tissu changent tout au long du cycle de vie.

Le début de la vie, en particulier du fœtus et du nourrisson est une période de vulnérabilité, au cours de laquelle toute perturbation des processus naturels pourrait changer, parfois de façon irréversible, la structure et/ou la fonction d'un système physiologique. En plus de la quantité d'hormones, le moment de la libération est absolument essentiel au développement normal. Dès lors, en raison de l'interférence des perturbateurs endocriniens avec les actions hormonales, il est clair qu'une exposition à ceux-ci pendant une période sensible de développement peut avoir de graves conséquences tant immédiates que différées. Le moment de l'exposition est la clé pour comprendre quel organe ou tissu pourrait être touché, étant donné que le développement des différentes parties du corps se produit à des vitesses différentes. Ainsi, un organe ou une fonction qui se développe pendant la période d'exposition nocive est plus susceptible d'être affecté qu'un organe qui a déjà terminé son développement ou une fonction qui est déjà en place.

ENCADRÉ 1: LES ORIGINES DÉVELOPPEMENTALES DE LA SANTÉ ET DE LA MALADIE (DOHaD)

DOHaD, également dénommée “base foetale de maladie de l'adulte”, est un concept basé sur des preuves scientifiques. En effet, les causes de nombreuses maladies et dysfonctionnements se produisent très tôt dans la vie, surtout chez l'embryon, le fœtus, le bébé et l'enfant. Par exemple, la sous- ou sur- nutrition de la femme enceinte a une influence sur le poids du bébé à la naissance et la propension à développer des troubles métaboliques, y compris l'obésité et le diabète, plus tard dans la vie. Ce concept établi sur des troubles de la nutrition a, depuis lors, été étendu à d'autres influences environnementales telles que le tabagisme, la pollution, le stress et les produits chimiques environnementaux. Parmi les fonctions influencées dans le cadre de DOHaD, les recherches ont démontré que le développement des cellules germinales – précurseurs des spermatozoïdes du fœtus masculin et ovules du fœtus féminin – sont très vulnérables aux effets de perturbateurs endocriniens, même à de très faibles doses. Plus récemment, le système nerveux, dont le développement commence en début de la gestation et se poursuit jusque dans la petite enfance, s'est avéré être très sensible à l'exposition aux EDCs. Certains cancers, en particulier les cancers du système reproducteurs comme le cancer testiculaire, semblent pouvoir trouver leur origine au début de la vie. Alors que la maladie ou le trouble peut ne pas être manifeste à la naissance, les résultats de ces expositions aux EDCs deviennent évidents après une période de latence, souvent dans l'adolescence, l'âge adulte ou même à la vieillesse. Ainsi, le DOHaD est un concept clé dans la compréhension de l'influence d'une exposition aux EDCs au cours de ces périodes vulnérables de la vie.

Les conséquences d'exposition durant les périodes vulnérables peuvent en effet être des malformations physiques, des défauts fonctionnels ou les deux. Prenons encore l'exemple du DES administré aux femmes enceintes, dont les fœtus féminins avaient souvent des malformations anatomiques de l'appareil reproducteur, ainsi qu'une propension à développer des carcinomes rares du vagin ou du col utérin, plus tard dans la vie. A côté de ces troubles de structure, des troubles fonctionnels comme une infertilité ou une ménopause précoce sont aussi rapportés. Un autre aspect très réel et complexe du concept de «fenêtres» de vulnérabilité est que la même exposition peut avoir des effets différents selon le stade du développement quand a eu lieu l'exposition. Par exemple, chez les rongeurs, l'exposition d'un fœtus au pesticide chlorpyrifos, peut altérer la structure et la fonction thyroïdiennes chez les jeunes quand ils deviennent adultes après exposition durant la 1^{ère} semaine d'une gestation qui en compte trois, alors que l'exposition durant la 2^{ème} semaine de gestation peut, elle, augmenter le taux d'insuline chez les animaux à l'âge adulte.

Certaines perturbations de l'action des hormones avant la naissance pourraient ne pas provoquer des changements structurels évidents, mais elles pourraient entraîner des changements fonctionnels et la maladie par dysfonctionnement, qui peut se manifester tard dans la vie. Le rôle des fenêtres de vulnérabilité a conduit au concept de «la Base Fœtale de la Maladie de l'Adulte (DOHaD, Developmental Origin of Health and Disease)» ou les «Origines Développementales de la Santé et de la Maladie» (encadré 1). Ce concept est bien accepté par les chercheurs et les cliniciens qui reconnaissent que les enfants sont plus vulnérables que les adultes aux perturbateurs endocriniens parce que leurs organismes sont en développement. Les enfants ont également plus de risques d'être exposés que les adultes pour un certain nombre de raisons, parmi lesquelles: 1) ils sont exposés à de nombreux contaminants liposolubles via le lait maternel ou les laits pour bébés; 2) ils mettent les mains à la bouche et y portent les objets bien plus souvent que les adultes; 3) ils vivent et jouent près du sol; et 4) ils ont une plus grande zone de peau par rapport à leur poids corporel que les adultes, ce qui entraîne une plus grande absorption de substances chimiques (55). Le préjudice causé par l'exposition aux EDCs chez les enfants résulte donc des différences dans les façons dont ils peuvent être exposés, leur vulnérabilité liée au développement et une espérance de vie plus longue au cours de laquelle l'exposition pourra manifester ses effets. En outre, ils ont peu ou pas de perception du danger et sont stratégiquement à la merci des adultes pour éviter les expositions.

Alors que la discussion ci-dessus s'est focalisée sur la vulnérabilité particulière de l'embryon, du fœtus, du bébé et de l'enfant, c'est à toutes les phases du cycle de la vie, de l'enfance à l'adolescence, mais aussi de l'âge adulte à la vieillesse, que les hormones influencent l'organisme et que les perturbateurs endocriniens interagissent. Les tests toxicologiques traditionnels invoquent la notion que «la dose fait le poison» (tableau 4). Les nouvelles connaissances scientifiques au sujet des EDCs suggèrent que c'est davantage «le moment fait le poison», en tenant compte de la vulnérabilité de l'organisme en développement.

III. LES SEUILS, LES DOSES FAIBLES ET L'INCOHÉRENCE DE LA DOSE DE SÉCURITÉ

Le principe selon lequel chaque substance chimique a un niveau d'exposition «sûr ou acceptable» a conduit au dogme assez répandu que chaque composé a un seuil, et que l'exposition à des taux inférieurs à ce seuil est sans danger. Ce paradigme de la « science du passé » base ses conclusions sur des indices comme le rapport cancerogène/survie, teste uniquement des composés simples pris isolément, ne tient pas compte des effets de mélange et postule une dose limite en dessous de laquelle aucun effet indésirable n'est observé (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level).

ENCADRÉ 2: LES LACUNES ENTRE SCIENCE MODERNE ET POLITIQUE RÉGLEMENTAIRE, EN RÉSUMÉ

Bien qu'un consensus se construit sur comment l'exposition aux perturbateurs endocriniens entraîne des risques pour les humains, toutes les controverses n'ont pas été résolues. Une question tourne autour de la difficulté à comprendre comment l'exposition à de très faibles doses est une réelle préoccupation du point de vue biologique. Ce concept est plus facile à comprendre dans le contexte du développement. Il y a des moments dans la vie où il n'y a littéralement aucune exposition à certaines hormones naturelles; dans ces conditions, toute exposition à des quantités même infimes de substances hormonales actives, par définition, influencera les cellules cibles qui sont très sensibles aux hormones. La même exposition pourrait n'avoir aucun effet à un autre moment de la vie. Plus les scientifiques et cliniciens spécialisés en endocrinologie se sont impliqués dans la recherche sur les perturbateurs endocriniens, plus les preuves des effets à faibles doses se sont accumulées. Néanmoins, le fossé entre science de l'endocrinologie et politique réglementaire n'est pas encore comblé. Il est important que les décisions sur la réglementation des produits chimiques soient fondées sur les connaissances scientifiques les plus modernes concernant les modes d'action des hormones et l'altération de ceux-ci par les perturbateurs endocriniens. Une absence d'effet sur des cellules dans une éprouvette ou même sur un organisme adulte ne peut être la base d'une réglementation qui doit prendre en compte les données de la science sur l'organisme à la période de la vie où il est le plus vulnérable.

Au cours des tests menés pour déterminer un tel seuil de sécurité, différentes concentrations d'une seule substance chimique sont administrées. La toxicité est généralement établie par une exposition permanente pendant deux ans chez les rongeurs (habituellement des adultes) qui permet de calculer la dose avec laquelle la moitié des animaux sont morts ou ont développé la maladie cible (généralement un cancer).

A partir de là, les études établissent la dose la plus élevée qui n'a aucune toxicité observable (c'est-à-dire pas de cancer ou de décès ou de défaillance majeure de fonctions vitales). Ce dosage est à son tour divisé par un 'facteur de sécurité' arbitraire, habituellement 100. Pour les substances chimiques qui ont été très peu analysées, un facteur supplémentaire de 10 (conduisant à un facteur de sécurité de 1.000) pourrait être utilisé. La qualification d'une dose comme 'sûre' vient donc d'une extrapolation à partir des doses qui entraînent le décès ou compromettent les fonctions vitales en dépit du fait que d'autres effets plus subtils peuvent se produire, même à ces taux inférieurs qualifiés de «sûrs». Sans réellement prendre en considération toute perturbation dont le résultat final est beaucoup moins évident que le décès, il n'est possible ni de savoir si le système endocrinien est affecté, ni

si et comment cela pourrait accroître la prédisposition à développer une maladie. Considérant le fait que les conséquences de certains troubles endocriniens ne sont pas observables avant plusieurs semaines, voire des mois ou des années, l'incapacité des tests toxicologiques à quantifier ces effets non observables est une sérieuse limite de cette approche pour déterminer le risque.

L'approche prônant l'existence d'un 'niveau d'exposition sans danger' a été mise en doute à partir des années 1980, lorsque les scientifiques ont commencé à mieux comprendre comment la synthèse et la libération des hormones sont régies par nos glandes endocrines, comment les hormones naturelles fonctionnent dans l'organisme et comment tout cela change au cours du développement. Par exemple, il y a des périodes de la vie au cours desquelles une personne pourrait normalement ne pas être du tout exposée à une hormone naturelle donnée; dès lors, l'exposition à un EDC agit sur des voies qui seraient autrement complètement inactives à ce stade de la vie. Dans ces conditions, même à de très faibles concentrations, tout EDC exogène dépassera le taux des hormones endogènes naturelles du corps, qui sont indétectables. La remise en question du concept de «dose sûre» a stimulé le développement de modèles biologiques (vs hypothétiques) qui sont basés sur la dose et la réaction à celle-ci et qui pourraient refléter de façon réaliste comment le corps réagit aux hormones et aux produits chimiques.

L'élaboration de méthodes d'évaluation précises du risque a été entravée par le coût des tests biologiques chez les animaux. Au delà du coût, c'est le bien fondé de l'établissement d'une dose seuil qui est en question. Une des premières expériences importantes prouvant qu'il ne peut y avoir un seuil pour les EDCs (56) a eu lieu dans les années 1990. Chez la tortue à oreilles rouges, c'est la température à mi-développement qui détermine si l'individu deviendra un mâle ou une femelle, un processus analogue au rôle des chromosomes X et Y pour déterminer le sexe chez l'être humain. À cette exception près (les chromosomes sexuels vs la température), les autres mécanismes biologiques du développement sexuel sont remarquablement similaires entre les tortues et les humains. Ceci fait de la tortue un modèle biomédical unique de détermination du sexe. Ce qui est important, c'est que l'effet de la température peut être surmonté par l'exposition de l'embryon à des hormones (57) ou à des perturbateurs endocriniens (56, 58). Pour tester si oui ou non de faibles doses d'hormones ou de perturbateurs endocriniens peuvent changer l'orientation vers le sexe mâle ou femelle, les œufs de 2400 tortues ont été exposés à un EDC qui imite les effets des œstrogènes pendant la période du développement au cours de laquelle le sexe est déterminé (56). Par exemple, si un œstrogène naturel (l'œstradiol) ou un EDC oestrogénique tel qu'un PCB, est ajouté aux œufs qui sont incubés à une température qui ne produit normalement que les mâles, toute la progéniture sera femelle. De plus, ces femelles seront stériles quand elles

grandiront. Dans ce modèle, une expérience fondamentale a démontré que des doses extraordinairement faibles d'hormones ou de perturbateurs endocriniens, administrées à des périodes déterminantes pendant le développement au cours desquelles le sexe est déterminé, peuvent changer définitivement la différenciation d'un individu vers le sexe masculin ou féminin (56).

Pour comprendre cela, rappelons que l'œstradiol est une hormone œstrogénique naturelle qui affecte l'organisme à des concentrations très faibles. Par conséquent, toute exposition supplémentaire à un EDC synthétique qui imite les effets de l'œstradiol peut engendrer des taux qui, par défaut, atteignent un niveau suffisant pour les effets indésirables dans l'organisme. Pour tester l'hypothèse toxicologique qu'il y aurait des taux d'exposition sûrs, une vaste étude a été réalisée, impliquant plus de 2400 œufs (57). Cette étude a montré que même la plus faible dose d'œstradiol exogène augmente la proportion de femelles de plus de 10% par rapport au nombre attendu sur base de la température. Le plus important dans ces études, c'est qu'une dose seuil peut ne pas exister lorsque qu'un EDC exogène imite une hormone endogène en agissant sur un même critère que celui contrôlé par le mécanisme endogène.

La recherche menée avec les tortues est importante pour deux raisons. Tout d'abord, elle fait tomber l'argument qu'il n'est pas possible de prouver l'absence de seuil, puisque ces études le prouvent incontestablement. En second lieu, les effets sur un processus développemental dans cette espèce peuvent être généralisés à d'autres espèces, y compris les humains. Depuis les premières recherches menées chez les tortues, il y a eu de nombreuses études montrant que même de très faibles doses de perturbateurs endocriniens peuvent altérer les processus biologiques et, surtout, que les effets causés par de faibles doses ne peuvent pas être prédits par les effets observés à fortes doses (54).

IV. LES MÉLANGES

Dans un laboratoire de recherche, l'accent est mis sur un contrôle rigoureux de l'environnement, afin que les observations effectuées résultent bien des conditions de l'expérience mais pas d'interférences. Par exemple, certains travaux sont menés sur une lignée cellulaire (des cellules toutes les mêmes) qui connaissent des conditions identiques d'une boîte de culture à l'autre. Quand la recherche est menée chez des animaux en laboratoire, elle implique une même rangée de cages de souris qui sont toutes génétiquement identiques et vivent dans un environnement contrôlé (litière, aliments, eau, cycle lumière obscurité et température). Dans ces conditions similaires pour tous les individus, l'approche toxicologique tradition-

nelle est l'administration d'une solution contenant soit un seul composé chimique pur, dans des dosages précis, soit pas de composé (placebo) à titre de comparaison.

Le monde n'est pas comme un laboratoire. Les humains sont génétiquement uniques (en dehors des vrais jumeaux) et donc tous différents; ils vivent dans des environnements très différents qui changent avec leur déplacement; chaque personne a ses habitudes de vie qui conditionnent l'exposition aux EDCs notamment via les aliments, etc. Chaque personne est exposée à des mélanges de perturbateurs endocriniens qui vont changer selon les différentes périodes de son développement. Autrement dit, chaque personne a un "exposome", à savoir la somme de tout ce à quoi il ou elle a été exposé(e), qui lui est propre. La 'nouvelle science' des perturbateurs endocriniens reconnaît les réalités suivantes:

- les substances chimiques qui sont des perturbateurs endocriniens (ou EDCs) sont omniprésentes et dans tout l'univers;
- il y a une bioaccumulation et une bio-amplification des perturbateurs endocriniens dans la chaîne alimentaire;
- l'exposition dans la nature est chronique, survient en l'espace de semaines, de mois, d'années et même de décennies;
- à l'exception des expositions en milieu professionnel, l'exposition environnementale de la plupart des individus implique rarement des composés purs. Au contraire, il s'agit de mélanges de composés ainsi que des produits de dégradation de ceux-ci qui peuvent eux-mêmes être aussi des perturbateurs endocriniens.

Ainsi, la science moderne doit mener des études sur les effets des composés simples mais aussi sur leurs mélanges, ce qui est capital pour mieux établir et comprendre les effets additifs ou synergiques des composés dans le corps, ce qui correspond à notre exposition réelle. Il y a toujours une certaine controverse autour d'une possible activité synergique des EDCs. Au cœur de ce débat, il y a le fait qu'un certain nombre de perturbateurs endocriniens ont une activité plus faible que les hormones naturelles et, lorsqu'ils sont considérés individuellement, ces produits chimiques pourraient exister dans l'environnement en des concentrations considérées comme étant trop faibles pour être préoccupantes. Toutefois, en l'absence d'une soi-disant 'dose de sécurité', ces faibles concentrations dans l'environnement pourraient encore avoir des actions biologiques. Beaucoup de débats dans ce domaine ont été sous-tendus par la vision ancienne qui consistait à extrapoler les effets à faible dose à partir des observations à forte dose. Dorénavant, l'argumentation doit être basée sur les conditions réelles (physiologiques) de l'action des hormones dans l'organisme et sur les conditions réelles d'exposition aux EDCs : un changement de paradigme est incontournable.

5. L'EXPOSITION DES HUMAINS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les perturbateurs endocriniens sont un problème mondial et omniprésent. L'exposition aux EDCs survient à la maison, au bureau, à la ferme, dans l'air que nous respirons, les aliments que nous mangeons et l'eau que nous buvons. Parmi les centaines de milliers de produits chimiques qui sont fabriqués, on estime qu'environ un millier pourraient avoir des propriétés d'interférence avec le système endocrinien. La biosurveillance (l'évaluation du volume de substances chimiques présentes dans les tissus et les liquides corporels) montre que presque 100% des humains ont une charge chimique qui pèse sur leur organisme. En plus des EDCs connus, il existe d'innombrables perturbateurs endocriniens présumés et bien de substances chimiques n'ont jamais été testées.

L'exposition à des perturbateurs endocriniens connus est relativement élevée dans des environnements contaminés dans lesquels des substances chimiques industrielles s'infiltrent dans le sol et l'eau. Elles sont absorbées par les micro-organismes, les algues et les plantes et, via les végétaux, contaminent le règne animal et remontent la chaîne alimentaire. En effet, c'est chez les grands prédateurs, y compris les humains, qu'on retrouve les plus fortes concentrations de ces substances chimiques environnementales. Ce qui préoccupe le plus, c'est le transport de certaines substances chimiques par les courants aériens et marins vers d'autres parties du monde qui sont assez éloignées de leur source d'émission initiale. En fait, dans des régions qui n'ont jamais accueillies aucune industrie chimique, telles que les régions polaires, les êtres humains et les animaux qui y vivent ont des taux détectables de certains perturbateurs endocriniens. En outre, la persistance de certaines substances chimiques, surtout les polluants organiques persistants (POPs), signifie que même une fois interdites dans les produits fabriqués, ces substances persisteront dans l'environnement pendant plusieurs années voire des décennies. Parmi ces polluants organiques persistants, les biphényles polychlorés (PCBs), les dioxines et le DDT sont des perturbateurs endocriniens notoires.



L'exposition aux EDC peut aussi être sous la forme de pesticides, d'algicides et d'autres produits chimiques conçus pour tuer les organismes indésirables. La pulvérisation dans les maisons, sur des cultures et des étangs rejette des produits chimiques qui sont transportés par l'air et sédimentent dans le sol. Ces substances peuvent être inhalées, passer à travers la peau, ou être ingérées via des aliments sur lesquels elles ont été pulvérisées. Il n'est pas étonnant que certains de ces produits chimiques soient des EDCs.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut survenir sous la forme de pesticides, d'algicides et d'autres produits chimiques fabriqués pour tuer les organismes indésirables. La pulvérisation dans les maisons, sur les cultures agricoles et les étangs émet des substances chimiques qui, via le transport dans l'air ou la sédimentation dans le sol, seront inhalées ou déposées sur la peau et résorbées ou encore ingérées lors de la consommation d'aliments contaminés. Il n'est pas surprenant que certaines de ces substances chimiques soient des perturbateurs endocriniens. Bon nombre d'entre elles, en particulier celles utilisées pour la lutte contre les parasites (par exemple pour l'extermination des insectes ou des rongeurs), sont fabriquées spécifiquement pour leurs effets toxiques sur le système nerveux ou la reproduction. La grande sensibilité des systèmes reproducteur et nerveux aux hormones naturelles et la similitude des processus physiologiques

dans ces deux systèmes chez les invertébrés et les vertébrés, signifient que les produits chimiques conçus pour perturber ces fonctions dans une seule espèce en affecteront d'autres – y compris les humains. Les herbicides largement utilisés comme l'atrazine et le 2, 4-D glyphosate, sont considérés comme des perturbateurs endocriniens de même que le fongicide, la vinclozoline. Une discussion détaillée suivra plus loin au sujet de deux pesticides, le DDT et le chlorpyrifos, dont le premier est interdit dans de nombreuses régions du monde mais le second encore enregistré dans la plupart des pays.

Les autres voies d'exposition à des perturbateurs endocriniens sont via des emballages alimentaires et les récipients d'eau. Tous deux comprennent des substances chimiques qui peuvent passer dans les denrées alimentaires et les boissons qu'ils contiennent. Un exemple bien connu est le bisphénol A (BPA); malheureusement, il y a plusieurs travaux qui montrent que les alternatives pour remplacer le BPA (comme le bisphénol S) sont aussi des perturbateurs endocriniens. Les tubulures utilisées pour administrer des produits intraveineux et d'autres produits médicaux contiennent quelques classes de perturbateurs endocriniens connus comme les phtalates, ce qui entraîne un risque de passage direct des substances chimiques dans la circulation sanguine.

Dans les sections suivantes, des exemples de perturbateurs endocriniens communément utilisés provenant de trois catégories seront discutés: les pesticides (le DDT, le chlorpyrifos), les produits d'usage domestique (les produits pour enfants – le plomb inorganique; les appareils électroniques – les ignifugeants bromés) et les matériaux qui sont en contact avec les aliments (le BPA). Les EDCs mentionnés ici sont juste quelques-uns parmi de nombreuses sources connues de perturbateurs endocriniens (voir tableaux 2 et 3). Les autres catégories comprennent, entre autres, les produits cosmétiques (le triclosan, les phtalates, le mercure, les alkyl-phénols polyéthoxylés), les textiles et les vêtements (les composés perfluorés) ainsi que les matériaux de construction (l'utilisation de gros volumes d'ignifugeants bromés et autres agents chimiques dans les produits d'isolation).

A) LES PESTICIDES

i. Le DDT

Où est-il utilisé?

Le DDT est un insecticide organochloré qui a été utilisé largement dans le monde entier dans les années 1940, 1950 et 1960. Il a été utilisé dans la lutte contre les insectes dans la production commerciale et privée des cultures et du bétail et dans

ENCADRÉ 3: LES CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION AU DDT SUR LA SANTÉ HUMAINE

- La baisse de la fertilité
- Les malformations urogénitales (garçons)
- La diminution de l'allaitement maternel
- Le diabète de Type 2
- Le cancer

les maisons, les jardins, les lieux publics et les institutions. En raison de la toxicité du DDT pour la faune et de sa persistance dans l'environnement, de nombreux pays ont interdit l'utilisation de DDT dans les années 1970. Malgré cela, le DDT est encore largement utilisé, particulièrement en Inde et en Afrique, pour le contrôle des insectes qui transmettent des maladies comme le paludisme, la leishmaniose, la dengue et la maladie de Chagas.

La Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (POP), qui a été adoptée en 2001 et est maintenant ratifiée par 179 pays, visait à restreindre l'utilisation mondiale de DDT (pulvérisation résiduelle d'intérieur) pour la lutte contre les moustiques vecteurs de la malaria conformément aux directives de l'OMS, jusqu'à ce qu'il existe des alternatives efficaces et moins toxiques. Bien que l'objectif fût de réduire et finalement d'éliminer toute utilisation du DDT, l'utilisation au niveau international n'a pas changé de façon significative depuis l'entrée en vigueur (59) de la Convention de Stockholm. De plus, malgré la restriction du DDT à son utilisation de prévention de la malaria, les rapports de suivi suggèrent que son utilisation illégale dans le domaine agricole pourrait encore être effective dans certains pays comme l'Inde, l'Éthiopie et le Ghana (60-63).

À partir de décembre 2013, les pays qui ont notifié leur intention d'utiliser le DDT conformément à la Convention de Stockholm sont le Botswana, l'Érythrée, l'Éthiopie, l'Inde, Madagascar, les îles Marshall, les îles Maurice, le Maroc, la Mozambique, la Namibie, le Sénégal, l'Afrique du Sud, le Swaziland, l'Ouganda, le Vénézuéla, le Yémen et la Zambie*. Le Myanmar a retiré sa notification de l'utilisation «restreinte» du DDT, cependant que la Chine a notifié l'arrêt de la production

* Stockholm Convention ,DDT Register Pursuant to Paragraph 1 of Part II of Annex B of the Stockholm Convention: <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/tabid/456/Default.aspx>

et l'utilisation*. L'Éthiopie, l'Inde et la Namibie ont notifié leur production réelle ou proposée de DDT†.

Les lieux d'exposition, les preuves de l'exposition, et les lieux à risque

Les gens qui vivent et travaillent dans les zones où le DDT est utilisé pour contrôler le paludisme sont exposés au DDT et à son dérivé le DDE à leur domicile et au lieu de travail. Le DDE est présent dans l'insecticide appelé DDT et provient aussi de la dégradation du DDT dans l'organisme. Par exemple, les adultes sud-africains vivant dans les maisons où le DDT est pulvérisé ont une concentration sanguine moyenne de DDT d'un peu moins de 100 µg/g de graisses du sérum, soit dix fois plus ou davantage que chez les personnes vivant dans les collectivités voisines où le DDT n'est pas pulvérisé. (64, 65).

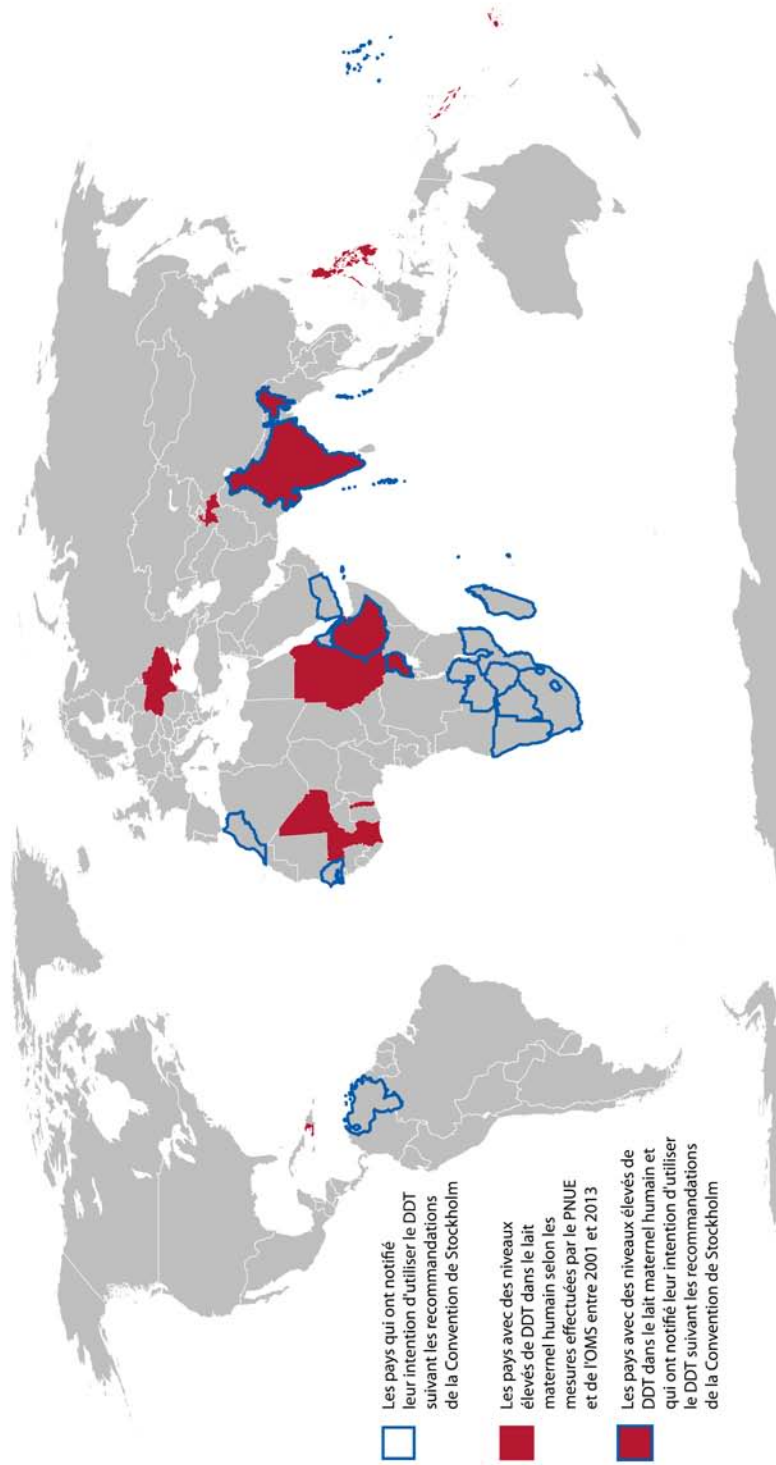
Dans le monde, la majorité des personnes encore exposées au DDT le sont par le biais de leur alimentation. Le DDT est stocké dans les graisses animales et, par conséquent, les aliments riches en graisses contiennent fréquemment les taux les plus élevés de DDT : la viande, le poisson, la volaille, les œufs, le fromage, le beurre et le lait. Le DDT reste un contaminant alimentaire très répandu, et les taux peuvent être élevés dans les endroits où il y a production et utilisation de DDT actuellement, ainsi que là où ce fut le cas dans le passé (66). En raison de la demi-vie du DDE plus longue que celle du DDT, il pourrait y avoir du DDE détectable même si le DDT ne l'est plus parce que sa demi-vie est plus courte (67). La concentration moyenne de DDE dans le sang chez les personnes vivant dans les pays où le DDT est interdit depuis longtemps est < 1 µg/g de taux de lipides sériques, par rapport aux taux de DDE chez les personnes vivant dans des habitations où du DDT est pulvérisé (215 µgDDE/g de lipides sériques (67). Si besoin était pour les autorités de santé publique, cette différence témoigne incontestablement des avantages de l'interdiction de l'utilisation du DDT

Les enfants ont des taux plus élevés de DDT dans leur corps que les adultes vivant avec eux, que ce soit dans une communauté où l'on utilise régulièrement le DDT (61), ou dans un pays où son utilisation a été interdite il y a longtemps (67). L'exposition peut commencer chez le fœtus via le transfert placentaire, ou chez un nourrisson via l'allaitement maternel (68). Selon les mesures effectuées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement et l'Organisation Mondiale de la Santé de 2001 à 2013, des taux élevés de DDT ont été trouvés dans le lait mater-

* Stockholm Convention, Withdrawal from the DDT Register <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/DDTRegisterWithdrawnnotifications/tabid/2684/Default.aspx>

† Stockholm Convention, DDT Register. See link to Annex B above.

FIGURE 2 NIVEAUX DE DDT DANS LE LAIT MATERNEL



Les données reflètent les résultats de l'enquête sur la période 2001-2013 et les informations du registre actuel de la Convention de Stockholm sur l'utilisation du DDT

nel dans les pays suivants par ordre de taux décroissant : en Éthiopie (2013), en Tadjikistan (2009), dans les îles Salomon (2011), en Inde (2009), en Haïti (2005), dans les États du Pacifique (2011), à Hong Kong SAR (2002), aux Iles Maurice (2009), au Mali (2009), en Moldavie (2009), au Togo (2010), en Ouganda (2009), aux Iles Fidji (2002), au Soudan (2006), aux Philippines (2002), en Ukraine (2001), à Djibouti (2011), en Côte d'Ivoire (2010) et dans d'autres pays (Figure 2). Quoiqu'il en soit, l'allaitement maternel a des bienfaits très importants pour la santé des enfants. Parmi ces bienfaits, on peut citer une diminution du risque des infections, du Syndrome de la Mort Subite du Nourrisson et de l'obésité infantile (69). L'Organisation Mondiale de la Santé recommande que les femmes allaitent leurs enfants au moins pendant les deux premières années de leur vie, malgré ces données sur les EDCs.

L'âge est l'indicateur qui prédit souvent le mieux le taux de DDT dans l'organisme (70). Les personnes âgées tendent à avoir des taux très élevés de DDT parce que le produit s'accumule dans l'organisme tout au long de la vie et parce que les expositions survenues dans le passé avaient tendance à être beaucoup plus grandes que celles qui surviennent actuellement dans de nombreux pays. Par exemple, dans une communauté vivant à proximité d'une ancienne usine de production de DDT, les adultes avaient en moyenne 159 ng DDT/ml de sérum, tandis que ce taux s'élevait à 350 ng/ml chez les personnes âgées de plus de 70 ans (66). Chez des personnes âgées qui sont davantage confrontées à des maladies chroniques, ceci soulève la question éventuelle d'une plus grande sensibilité à la charge en DDT dont les taux sont aussi plus élevés que chez les plus jeunes.

La persistance du DDT dans l'environnement suite à son utilisation massive par le passé, ajoutée au phénomène croissant des migrations humaines dans le monde, contribuent l'un et l'autre à un taux élevé de DDT chez des personnes, même dans les pays où le DDT a été interdit il y a longtemps. Il faut entre quatre et dix ans pour que la concentration de DDT chez un individu baisse de moitié, ce qui correspond à la 'demi-vie' (71). Ainsi, alors que les études de biosurveillance ont établi que l'interdiction du DDT a réussi à réduire l'exposition des humains, les taux de DDT peuvent rester élevés même après plusieurs années (67). Par exemple, plus de 30 ans après l'interdiction du DDT aux USA et à l'approche du moment de la suppression progressive et de l'interdiction au Mexique, les travailleurs agricoles qui avaient émigré du Mexique vers les USA avaient des taux de DDT plus élevés que ceux généralement observés aux USA. De plus, aux USA les personnes vivant dans une communauté située à 10 km du site d'une usine qui produisait du DDT avaient aussi des taux plus élevés de DDT dans leur organisme que la population générale. Ainsi, même les pays qui n'utilisent pas de DDT, la possibilité d'expo-

sition très élevée au DDT n'est pas exclue au sein de leur population, tels que les migrants et chez les personnes vivant dans des communautés qui sont à proximité d'anciens sites de production de DDT.

Il y a une exposition élevée au DDT dans les régions du cercle polaire. En effet, ces substances chimiques sont semi-volatiles et connaissent un transport à longue distance, en ce sens qu'elles s'élèvent dans l'atmosphère dans les régions tempérées et se déposent à la surface de la terre dans les régions plus froides. Ces sources environnementales de DDT s'accumulent chez les animaux et à des taux croissants le long de la chaîne alimentaire. En fait, la contamination du peuple Inuit par le DDT est comparable à celle des personnes vivant dans les régions où le DDT est utilisé pour la lutte contre le paludisme (72).

Plusieurs aspects liés aux prévisions de changement climatique indiquent que l'exposition au DDT augmentera au cours des prochaines décennies, pour des raisons diverses. Le changement climatique devrait accroître l'incidence du paludisme, pouvant déboucher sur une utilisation accrue du DDT (73). La fonte des glaciers qui est accélérée, a contribué pour 46% à la présence de DDT dans l'archipel canadien et pour plus de 60% dans les lacs subalpins canadiens; La fonte des glaces polaires et le permafrost libèrent aussi du DDT (74, 75). Les changements climatiques augmentent également la dispersion des Polluants Organiques Persistants de l'eau et du sol vers l'atmosphère et les grandes vitesses du vent augmentent le transport dans l'air, ce qui est susceptible d'augmenter encore les dépôts dans l'Arctique. Parce que le DDT s'accumule au sommet de la chaîne alimentaire à des taux qui sont des milliers de fois supérieurs aux taux enregistrés en bas, et des centaines de milliers de fois plus élevés que dans l'eau, il est probable que le DDT rejeté par la fonte des glaciers augmentera les concentrations de DDT chez les personnes qui consomment les produits de la chaîne alimentaire en région arctique. En outre, il a été montré que l'exposition aux perturbateurs endocriniens affecte le système des hormones thyroïdiennes, qui, en raison de leur rôle dans le maintien de la température corporelle, auront probablement une incidence sur la capacité de la faune arctique de s'adapter au réchauffement climatique (76).

Pourquoi le DDT est un perturbateur endocrinien : les données de la science

Le DDT était l'un des premiers EDC reconnus, avec un large éventail d'effets sur la reproduction et le système endocrinien. Il a été utilisé sans discernement comme insecticide pendant des décennies, jusqu'à ce que Rachel Carson attire l'attention sur son effet dévastateur sur les écosystèmes, dans son livre de référence, *Silent Spring*. Les études animales menées dans les laboratoires et les observations hu-

maines montrent de manière répétée les associations entre l'exposition au DDT et des conséquences néfastes pour la santé, ce qui fait du DDT un des perturbateurs endocriniens les moins contestés. Chez les animaux et dans les lignées cellulaires, le DDT affecte les systèmes hormonaux suivants : thyroïde, œstrogènes, androgènes, rénine-angiotensine, insuline et systèmes neuroendocriniens. Ces voies participent au fonctionnement normal de l'organisme aux niveaux reproducteur, cardiovasculaire et métabolique, entre autres. Certains effets du DDT consistent à mimer les œstrogènes et il interfère aussi avec les androgènes (testostérone) (77). Chez les mammifères (y compris les humains), les gonades des femelles (ovaires) et des mâles (testicules) fabriquent les œstrogènes et les androgènes, mais à des niveaux différents. Les femelles ont les œstrogènes plus élevés et les androgènes plus bas et inversement chez les mâles. En perturbant le taux et le fonctionnement des principales hormones sexuelles du corps, le DDT est associé à une diversité de problèmes de reproduction. De nombreuses études indiquent qu'une exposition à un taux élevé de DDT réduit la fertilité masculine et peut-être féminine, y compris chez l'homme (67). Par exemple, les hommes vivant à l'intérieur des maisons où du DDT est pulvérisé ont eu une baisse de la qualité du sperme (64) qui pourrait conduire à une réduction de la fertilité. Il y a aussi des raisons de penser que l'exposition au DDT réduit la période de lactation (67). Un bref résumé de ceux-ci et d'autres effets du DDT sur la santé chez les humains sont proposés dans l'encadré 3.

Comme la plupart des EDCs, les conséquences de l'exposition au DDT sur la santé sont plus prononcées lorsque l'exposition a lieu pendant le développement des fœtus et des enfants. Quand les filles sont exposées au DDT tôt dans la vie avant que leurs seins ne soient pleinement développés, elles seront exposées à un risque accru de cancer du sein plus tard dans la vie (78). Plusieurs études chez l'homme indiquent que le DDT augmente le risque d'anomalies urogénitales de naissance comme la cryptorchidie (la descente incomplète ou absente des testicules dans les bourses). Une étude menée chez le rat a aussi montré que l'exposition du fœtus au DDT provoquait des anomalies des organes reproducteurs mâles (67). Des études montrent également qu'au cours de la vie, une exposition précoce au DDT pourrait contribuer à une puberté très précoce (l'apparition des premières règles) chez les filles; dans le même temps, des études menées chez les adultes montrent que le DDT est associé à des cycles menstruels plus longs et à la ménopause précoce, suggérant que le DDT peut perturber le cycle menstruel pendant toute la vie (67). Une récente étude menée sur des rats a montré que des doses élevées du DDT administrées aux rats grands-parents avaient augmenté le risque d'obésité deux générations plus tard, chez leurs petits-enfants (79); bien que la dose de DDT soit ici beaucoup plus élevée que ce que l'on trouve chez les humains, ce travail amène

la question de l'effet potentiel d'une large utilisation du DDT au milieu du siècle dernier dans l'épidémie actuelle d'obésité qui sévit dans le monde entier.

Les effets négatifs du DDT sur le système endocrinien: Le Diabète de Type 2 (DT2)

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré une forte association entre le DDE, un métabolite du DDT, et le risque de DT2 (Le diabète de type 2) (80). Ces études ont été menées dans des pays qui ont interdit l'utilisation de DDT depuis des décennies et aussi dans des zones contaminées ayant des taux beaucoup plus élevés de DDT. L'épidémie de diabète continue à se développer considérablement dans les pays où le DDT est encore en usage, comme en Afrique du Sud et en Inde (81-83). Ces associations documentées chez l'homme sont confirmées par des études démontrant qu'une faible exposition au DDT pendant la période prénatale et de fortes expositions survenues à l'âge adulte provoquent les caractéristiques du DT2 chez les rongeurs adultes (84-86). En effet les études expérimentales ont démontré que le DDT augmente le niveau de glucose dans le sang, une caractéristique du diabète, en partie en augmentant les enzymes qui fabriquent le glucose (85). Dans des circonstances normales, une augmentation du taux sanguin de glucose (la glycémie) pousse le pancréas à produire de l'insuline, qui permet de réduire le niveau du glucose. Les souris exposées au DDT deviennent résistantes à l'insuline, un élément central du DT2, parce que leur exposition au DDT réduit la capacité normale du pancréas à sécréter de l'insuline en réponse à l'hyperglycémie (84).

ii. Le chlorpyrifos

Où est-il utilisé?

Les pesticides organophosphorés (POs) sont parmi les insecticides les plus couramment utilisés dans le monde entier. Le chlorpyrifos fait partie de cette famille. Il est utilisé pour contrôler les parasites ménagers tels que les cafards, les mouches, les termites, les fourmis de feu, les moustiques et les poux. En agriculture, le chlorpyrifos est utilisé pour lutter contre les parasites du coton, des céréales, des semences, des noix, des fruits, du vin et des cultures maraîchères. Il est également utilisé dans la sylviculture, les pépinières, les usines de transformation des produits alimentaires, sur les terrains de golf et dans les réserves d'eau pour lutter contre les larves, principalement de moustiques. Il a de nombreuses autres utilisations. En effet, le chlorpyrifos est utilisé pour imprégner les sacs utilisés pour recouvrir les bananes lors de la maturation dans les plantations. Ce pesticide est également présent dans l'encre utilisée pour tatouer les bovins ainsi

que dans les peintures. Il est extrêmement toxique pour certaines espèces qui sont bénéfiques pour l'agriculture, tels que les vers de terre et les abeilles.

Les lieux d'exposition et les lieux à risque

Par rapport aux pesticides organochlorés, le chlorpyrifos se dégrade plus rapidement dans l'environnement. Toutefois il peut, dans certaines circonstances, répondre aux critères de la Convention de Stockholm concernant la persistance [p. ex. (87-91)]. Son utilisation régulière dans l'agriculture et dans les jardins situés aux alentours des maisons peut provoquer son accumulation dans le sol, l'eau, les aliments et l'air (92). En ce qui concerne les applications domestiques, le chlorpyrifos est détecté dans les planchers, le mobilier, les jouets, la poussière et l'air (93). Une étude menée dans des appartements urbains, a révélé que le chlorpyrifos persiste sur les surfaces absorbantes et douces durant 2 semaines, y compris dans les zones qui n'ont pas été directement pulvérisées (93). En outre, tous les échantillons d'air intérieur et de poussières recueillis dans les habitations et les garderies aux États-Unis contenaient du chlorpyrifos, même si des pesticides n'avaient pas été utilisés dans ces lieux depuis au moins une semaine (94). Une autre étude a montré que huit ans après son utilisation pour lutter contre les termites, le chlorpyrifos était toujours détecté dans l'air à l'intérieur des maisons (95).

Le chlorpyrifos peut s'accumuler dans certaines espèces de la chaîne alimentaire. En effet, il a été mesuré chez les poissons de l'Arctique en raison de sa propagation mondiale (87, 96-98). Les résidus sont fréquents dans les légumes, les fruits, le riz et les produits céréaliers dans de nombreux pays. On le trouve également dans les poissons, les produits laitiers, l'eau potable et même les boissons gazeuses. Une enquête menée sur la concentration en chlorpyrifos dans le lait pasteurisé au Mexique a révélé que 8% du lait prélevé dépassait le seuil réglementaire. Étant donné la consommation importante de lait au sein des ménages ayant des enfants, cette proportion de lait contaminé est préoccupante (99).

Les études de biosurveillance/ la charge corporelle (les preuves d'exposition)

Le chlorpyrifos est peu stocké dans le corps humain (les concentrations en chlorpyrifos sont réduites de moitié dans le sang et la graisse, 24 et 60 heures après l'exposition, respectivement). Au lieu de s'accumuler dans le corps, le chlorpyrifos se transforme en métabolites qui peuvent également causer des dommages. Le chlorpyrifos et ses métabolites ont été détectés dans l'urine, le sang maternel, le sang de cordon, le méconium (premiers excréments), le lait maternel, les sécrétions vaginales, le sperme et les cheveux de bébé (100-105).



Il existe certaines preuves que le chlorpyrifos puisse s'accumuler dans la chaîne alimentaire chez certaines espèces. En raison de sa propagation, il a notamment été retrouvé chez les poissons de l'Arctique.

L'exposition au chlorpyrifos est due à son utilisation dans l'agriculture et les ménages, son utilisation sur le bétail et les animaux domestiques ainsi que par le biais des résidus présents dans les aliments et l'eau. L'exposition peut-être due aux pulvérisations, à l'inhalation d'air et de poussières dans les véhicules, les maisons, les garderies d'enfants et autres bâtiments dans lequel le chlorpyrifos est utilisé. Une étude réalisée au Chili a montré que des métabolites du chlorpyrifos étaient détectés dans l'urine de 80% des écoliers. Cette contamination a été mise en relation avec la consommation de fruits et légumes (106).

Les POs ont été détectés chez la quasi-totalité des travailleurs agricoles examinés, y compris ceux provenant de pays où l'utilisation des POs est en baisse (107). Une étude de biosurveillance réalisée chez les travailleurs agricoles égyptiens en contact très fréquent avec le chlorpyrifos a révélé que leur niveau d'exposition au PO variait selon le niveau d'exposition durant l'exercice de leur métier (107). Des taux élevés de métabolites de chlorpyrifos ont été détectés dans l'urine d'enfants et d'adultes travaillant dans les plantations de bananes ou pratiquant l'agriculture à petite échelle au Nicaragua (108).

La principale voie d'exposition au chlorpyrifos en milieu professionnel est censée être à travers la peau. Toutefois, la mesure des concentration de chlorpyrifos dans l'air ambiant inhalé par les agriculteurs de Tambon Bang Rieng en Thaïlande, a révélé que les agriculteurs inhalaient des concentrations allant jusqu'à 0,61 mg/m³. Cela représente plus de deux fois la dose journalière acceptable, toutes voies d'exposition combinées (109).

L'utilisation domestique du chlorpyrifos constitue une source majeure d'exposition pour les travailleurs non agricoles et pour les enfants. Une étude réalisée dans les villes aux USA a estimé que 140 µg de chlorpyrifos proviennent des aliments consommés quotidiennement. La contamination quotidienne provenant de l'air est quant à elle 27 fois plus élevée (93). Les enfants courent un risque plus important d'exposition au chlorpyrifos par l'air. En effet, après utilisation du chlorpyrifos, ses concentrations sont plus élevées près du sol, là où les enfants respirent, par rapport aux zones plus hautes où les adultes respirent (92). Aux USA, dans les maisons traitées avec du chlorpyrifos, les enfants en avaient absorbé environ 2,7 mg/kg (92). La concentration en métabolites urinaires de chlorpyrifos atteignait 120 ng de métabolite par kg de poids corporel et par jour chez les enfants (94). Ceci est sensiblement plus élevé que les taux de métabolites urinaires de chlorpyrifos trouvés chez la femme enceinte aux États-Unis et au Mexique (une moyenne de 1,4 à 1,8 ng/ml, respectivement) (110).

Pourquoi le chlorpyrifos est-il un perturbateur endocrinien? Les données de la science

La neurotoxicité développementale est l'effet néfaste majeur observé après exposition au chlorpyrifos. Ces effets sont causés, au moins partiellement, via la signalisation de la cholinestérase (et des endocannabinoïdes) (111). L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans la signalisation des cellules nerveuses dans le cerveau. Il est métabolisé par une enzyme dénommée cholinestérase. Les voies de signalisation des cannabinoïdes endogènes du cerveau sont également importantes pour les fonctions neurales. C'est pourquoi les effets les plus graves du chlorpyrifos sont sur le cerveau. Chez le rongeur, une exposition développementale à des taux retrouvés chez les humains, conduit à une hyperactivité et réduit les capacités d'apprentissage. Ces déficits d'apprentissage sont liés à des changements au niveau des hormones thyroïdiennes (112, 113). D'autres perturbations endocriniennes causées par le chlorpyrifos sont suggérées, chez les rongeurs, par les variations de poids et de structure des glandes surrénales.

Les symptômes cholinergiques comme par exemple la salivation, la miction, la défécation, les détresses gastro-intestinales et les vomissements provoqués par des dommages du système nerveux, sont présents dans les intoxications aiguës au chlorpyrifos chez des adultes. Les travailleurs agricoles utilisent des POs sous forme de mélanges. Les travailleurs étant exposés de façon modérée aux POs, y compris au chlorpyrifos, présentent également des signes de neurotoxicité, tels que l'altération de la fonction du système nerveux périphérique (114). Deux études réalisées chez des résidents américains exposés à des mélanges de pesticides ont mis en évidence une association entre le chlorpyrifos et la maladie de Parkinson (115, 116). Il est difficile de trouver des études humaines ayant examiné la neurotoxicité du chlorpyrifos seul. Une étude a toutefois montré que des personnes exposées à de hautes concentrations en chlorpyrifos avaient de moins bonnes performances lors de tests neurologiques que des personnes présentant une exposition plus faible (117). Ces personnes présentaient également des problèmes de mémoire, de fatigue et de perte de force musculaire (117).

La sensibilité accrue pendant le développement semble être un facteur important de risque de neurotoxicité humaine liée au chlorpyrifos. En effet, la majorité des experts scientifiques pensent que le chlorpyrifos devrait être interdit d'utilisation dans les maisons en raison des anomalies neuro-développementales qu'il cause (92). 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 enfants (92, 110). Des études animales approfondies

rapportent également une neurotoxicité élevée du chlorpyrifos durant le développement* (118).

Les preuves expérimentales indiquent que l'exposition au chlorpyrifos pendant le développement altère également la régulation du métabolisme du glucose et des lipides. En effet, des rats exposés durant le développement à des doses comparables aux doses humaines ont des taux élevés de cholestérol, de triglycérides et d'insuline à l'âge adulte (119). Ces résultats soulèvent la possibilité que les personnes exposées au chlorpyrifos présentent des risques élevés de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. A ce jour, cette prédiction n'a pas encore été évaluée chez l'homme.

Les effets négatifs sur le système endocrinien: La perturbation de la thyroïde

La plupart des études portant sur le chlorpyrifos mettent l'accent sur sa toxicité au niveau du système nerveux. Cependant, des rapports sur les effets du chlorpyrifos sur les hormones thyroïdiennes font leur apparition et montrent qu'il peut être un facteur de risque de troubles thyroïdiens. Un métabolite du chlorpyrifos a été associé à une diminution de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH) et à une augmentation de la T4 chez l'homme (120). Cependant, une association inverse a été rapportée dans une autre étude (120). Des études animales indiquent également que l'exposition au chlorpyrifos pendant le développement modifie le système thyroïdien (121). L'exposition prénatale à de très faibles concentrations de chlorpyrifos, inférieures à la concentration produisant une toxicité cholinergique ou les changements comportementaux, réduit le taux cérébral de thyroxine depuis le début de la vie jusqu'à l'âge adulte chez les rats (121). Plusieurs études menées chez la souris confirment une diminution de la concentration en thyroxine suite à une exposition développementale au chlorpyrifos (122, 123). D'autres actions du chlorpyrifos, y compris des effets neuroendocriniens, oestrogéniques et androgéniques, ont été mis en évidence.

B) LES SUBSTANCES CHIMIQUES DANS LES PRODUITS DE CONSOMMATION

Les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans de nombreux produits d'usage courant, domestique et personnel. Ceux-ci entrent en contact avec le corps ou sont présents dans notre maison et notre milieu de travail. Par exemple, les produits pour enfants, le matériel électronique, les emballages alimentaires, les produits de soins personnels, les vêtements et les matériaux de construction font partie

* <http://www.panap.net/sites/default/files/monograph-chlorpyrifos.pdf>



intégrante de la vie quotidienne dans le monde entier (www.ipen.org/site/toxics-products-overview).

Les consommateurs ont très peu ou pas de choix concernant leur exposition aux substances chimiques contenues dans les produits qu'ils utilisent. En effet, le consommateur ne dispose généralement pas de la liste complète des substances chimiques composant ces produits. Certaines substances chimiques sont émises dans l'air et restent présentes dans les habitations, notamment dans les bâtiments mal aérés. Elles se déposent sur les tapis et dans la poussière. De par ce fait, les nourrissons et les enfants peuvent être particulièrement exposés. En effet, ils mettent très régulièrement dans leur bouche, les objets présents au sol ou encore mangent des aliments tombés par terre. Les substances chimiques étant également présentes dans les dentifrices et les savons antimicrobiens, elles peuvent être absorbées ou ingérées en petites quantités.

Nous allons nous concentrer ici sur deux classes représentatives de produits: les produits pour enfants et les matériaux électroniques. Un exemple a été sélectionné par classe de produits: les métaux lourds et plus précisément le plomb, dans le cas des produits pour enfants; et les agents ignifuges bromés dans le cas des matériaux électroniques. Le plomb est une substance toxique largement reconnue. L'exposition au plomb est fortement liée à des dysfonctions neurologiques et cognitives et

ce principalement chez les enfants. A de faibles concentrations, il peut agir comme un EDC. Les humains sont régulièrement en contact avec les ignifugeants bromés via les ordinateurs et d'autres électroniques, les tissus et les vêtements. Il y a de nombreuses autres substances chimiques dans ces produits – tels que le cadmium et les phtalates (encadré 4) dans les produits pour enfants. Elles sont trop nombreuses pour les mentionner dans ce guide.

i. Les produits pour enfants - le plomb inorganique

Où le plomb est-il utilisé?

Le plomb est un élément naturel qui se trouve dans la croûte terrestre. Sa présence répandue dans l'environnement est en grande partie le résultat de l'activité humaine. Les sources majeures de la pollution de l'environnement au plomb comprennent l'extraction minière, les fonderies, le raffinage et le recyclage de produits contenant du plomb; l'utilisation du carburant plombé (essence); la production et l'utilisation des batteries et des peintures; la fabrication des bijoux, la soudure, les céramiques et la fabrication des verres au plomb dans les industries informelles et artisanales (implantées dans les domiciles); les déchets électroniques; l'utilisation dans les canalisations d'eau et la soudure. Il existe encore des sources importantes d'exposition au plomb surtout dans les pays en développement et en transition (124). Les expériences dans les pays développés montrent que la réduction de l'utilisation du plomb dans le carburant (essence), la peinture, la plomberie et la soudure peut entraîner des réductions importantes des concentrations de plomb dans le sang.

Les lieux d'exposition au plomb, les preuves de l'exposition, et les lieux à risque

Le plomb peut pénétrer dans l'organisme par l'ingestion d'aliments contaminés, par l'eau et la poussière contenue dans les maisons ainsi que via l'inhalation d'air contenant du plomb. Fumer du tabac pourrait aussi augmenter l'exposition au plomb. D'autres sources d'exposition au plomb liées à des pratiques culturelles incluent la poterie vitrée au plomb, certains médicaments traditionnels et le maquillage (khôl, par exemple). La concentration du plomb dans le sang reflète une exposition récente alors que les concentrations de plomb dans les os peuvent être un meilleur indicateur de l'exposition à long terme. En effet, le plomb s'accumule dans les os du squelette constituant 90-95% de la charge en plomb chez les adultes et 80 à 95% chez les enfants (125). La concentration en plomb est plus élevée dans les régions en développement, en particulier dans les pays utilisant encore l'essence au plomb. Les enfants de familles à faible revenu vivant dans des logements dégradés, les communautés vivant dans les «points chauds» (tels que

certaines activités industrielles) et certains groupes professionnels constituent des sous-populations courant des risques élevés (126). Les expositions et les risques peuvent également varier en fonction de l'étape de la vie; les femmes enceintes et les jeunes enfants sont particulièrement à risque. Les réserves de plomb osseux, accumulé avant la grossesse, sont mobilisées lors de la grossesse. Ceci est très préoccupant puisque le plomb libéré dans le sang et le lait maternel peut avoir des effets néfastes sur le fœtus et le nouveau-né (127). Les jeunes enfants constituent

ENCADRÉ 4: PHTALATES

Les phtalates sont une classe de plastifiants utilisés pour assouplir le polychlorure de vinyle (PVC) et renforcer la déformabilité des matières plastiques ou parfumer un cosmétique, par exemple. Les phtalates sont classifiés comme produits soit de faible poids moléculaire (structure à 3-6 atomes de carbone), soit de poids moléculaire élevé (> 6 atomes de carbone). Les classes de faible poids moléculaire sont considérées comme posant le plus de risque pour la santé. Les phtalates agissent en interférant avec la production d'hormones mâles ou androgènes (testostérone). Parce que les androgènes sont essentiels au développement masculin, y compris le développement des organes génitaux, les garçons sont les plus vulnérables à leur exposition. Toutefois, les androgènes jouent aussi un rôle important dans le sexe féminin, ce qui rend les phtalates préoccupants pour la santé dans les deux sexes. L'utilisation de certains phtalates dans les jouets a été limitée depuis 1999 dans l'Union Européenne et depuis 2008 aux États-Unis. Les phtalates sont par contre toujours présents dans:

- de nombreux produits cosmétiques tels que shampoings, lotions, vernis à ongles,
- les produits cosmétiques destinés aux bébés et les anneaux de dentition,
- certains jouets,
- les produits parfumés (bougies, détergents, désodorisants d'air),
- les voitures où ils sont responsables de l'odeur «véhicule neuf»,
- le matériel médical (tubulures, poches de sang, plastiques dans l'Unité néonatale de soins intensifs), les matériaux de construction (revêtement de sol en vinyle, papier peint, peinture, colle, papiers collants),
- des produits pharmaceutiques (enrobages entériques),
- des fournitures artistiques (peinture, argile, cire, encre).

L'exposition au phtalate est associée:

- Aux anomalies des organes génitaux chez les garçons;
- A une réduction du nombre des spermatozoïdes dans le sperme;
- A une diminution du comportement «typique du mâle» chez les garçons;
- A l'endométriase;
- Aux éléments qui constituent le syndrome métabolique, notamment l'obésité.

une autre sous-population vulnérable (encadré 5) parce que chez les enfants: 1) l'absorption de plomb par unité de poids corporel est plus élevée, 2) il y a potentiellement plus de poussière ingérée, 3) l'absorption de plomb dans le tube digestif est plus élevée, 4) la barrière hémato-encéphalique (entre le sang et le cerveau) n'est pas encore complètement développée, 5) des effets neurologiques se produisent à des taux d'exposition plus faibles que chez l'adulte (124).

Pourquoi le plomb est-il un perturbateur endocrinien? Les données de la Science

Le plomb affecte de nombreux systèmes de l'organisme, y compris les système nerveux, hématologiques, gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux. L'exposition au plomb est estimée responsable de 0,6% de la morbidité, toutes maladies confondues. Cela est dû à l'implication du plomb dans la déficience mentale chez les enfants et dans les conséquences de l'hypertension chez les adultes (128). L'exposition chronique à un faible taux de plomb a aussi des effets nocifs sur la santé des enfants et des adultes. Aucune concentration limite de plomb sanguin n'a été identifié pour ces effets (127).

Bien que la plupart des connaissances sur le plomb se concentrent sur ses propriétés de métal lourd, le plomb est également un EDC. Il est connu pour agir sur le système reproducteur (129) et sur le système endocrinien (130). Le plomb est capable d'activer le récepteur aux œstrogènes et d'initier la transcription des gènes activés par les œstrogènes. Les changements correspondants ont été observés

ENCADRÉ 5: LE PLOMB DANS LES PRODUITS POUR ENFANTS

Dans de nombreux pays, une voie importante d'exposition aux produits chimiques et aux métaux lourds se fait par le biais de produits de consommation, en particulier les produits destinés aux enfants. Plus de 100 parmi 569 (18%) des produits pour enfants testés par IPEN (2012) en Arménie, en Biélorussie, au Kazakhstan, au Kirghizistan, en Russie et en Ukraine affichaient des concentrations en plomb qui dépassaient les limites de la réglementation locale pour le plomb dans le sol. Aux Philippines, 15% des 435 produits pour enfants testés par IPEN en 2011 contenaient des concentrations en plomb au-dessus de la limite réglementaire aux USA. Les tests similaires par IPEN de 500 produits pour enfants dans cinq villes en Chine en 2011 ont révélés 48 produits (10%) qui contenaient du plomb à une concentration égale ou supérieure à la limite réglementaire en Chine et 82 (16%) qui ont dépassé la limite réglementaire de 90 ppm pour la teneur en plomb dans la peinture en vigueur aux États-Unis et au Canada (<http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview>).

dans des modèles animaux. Les modèles animaux, les études *in vitro* et les études épidémiologiques humaines démontrent que l'exposition au plomb cause des effets indésirables sur la fonction reproductrice femelle. Chez les humains, le plomb modifie les hormones reproductrices chez les filles péripubères (131) et les femmes préménopausées saines (132).

Les effets négatifs du plomb sur le système endocrinien: La reproduction féminine

Les études épidémiologiques révèlent qu'il existe des associations entre l'exposition au plomb et les effets sur le fonctionnement du système reproducteur chez les femmes, tout au long de leur vie (133). La plupart de ces études examinent les effets d'exposition chronique à de faibles doses chez les femmes américaines. Deux études transversales ont montré que l'exposition à de faibles concentrations de plomb est associée à une apparition tardive des événements pubertaires clés tels que le développement des seins, le développement des poils pubiens et les premières règles (les premiers saignements menstruels) (134, 135). Dans une étude récente, l'exposition cumulative de 434 femmes à de faibles concentrations de plomb (exposition mesurée par les concentrations de plomb dans les os) a été associée à une ménopause précoce (136). Deux autres études ayant examiné l'association entre l'exposition au plomb et l'âge à la ménopause ont obtenu des résultats similaires. Une des deux études était menée auprès d'anciennes travailleuses des fonderies. Elle a révélé que ces femmes étaient ménopausées plus tôt que les femmes «témoins» non exposées et faisant partie de la communauté (137). La seconde étude était une analyse transversale de 1.782 femmes américaines. Une relation a été mise en évidence entre la probabilité de présenter une ménopause précoce naturelle et la concentration sanguine en plomb (138). Les données sur le retard pubertaire ainsi que les données concernant la ménopause précoce suggèrent que l'exposition au plomb, même à de faibles concentrations, peut réduire la durée de fertilité de la femme.

ii. Les composants d'appareils électroniques

Où ces produits sont-ils utilisés?

Les polybromés diphenyles éthers (PBDE) sont des polluants organiques persistants (POP) qui ont largement été utilisés, depuis les années 1970, comme des ignifugeants dans divers produits de consommation. Ils ont notamment été utilisés dans les ordinateurs, les équipements électroniques et électriques, les textiles, le mobilier en mousse, les mousses isolantes et autres matériaux de construction (139). Historiquement, trois différents mélanges de PBDE ont été commercialisés : le PentaBDE; l'OctaBDE et le décaBDE. Le PentaBDE a principalement été

utilisé dans la mousse de polyuréthane utilisée pour la fabrication de mobilier rembourré. L'OctaBDE et le décaBDE ont quant à eux été utilisés dans les appareils électroniques et dans d'autres produits en plastique. Dans de nombreux pays, le PentaBDE et l'OctaBDE ont été éliminés et remplacés par d'autres ignifugeants bromés. Ils ont notamment été remplacés par le Firemaster 550, le tétrabromobisphénol A (TBBPA) et l'hexabromocyclododécane (HBCD) (38, 140). En raison de leur persistance, de leur bioaccumulation et de leur capacité de propagation sur de longues distances, le PentaBDE, l'OctaBDE et le HBCD ont été ajoutés à l'annexe A de la Convention de Stockholm visant à leur élimination globale (141). Le décaBDE est actuellement en cours d'évaluation pour l'ajout à la Convention. Il est toujours largement présent dans les pays en développement. Un bref résumé sur la récente déclaration de San Antonio sur les ignifugeants bromés est fourni dans l'encadré 6.

Les lieux d'exposition aux polybromés, les indicateurs et les risques de l'exposition

Les ignifugeants bromés ne sont pas chimiquement liés aux produits qui les contiennent et sont par conséquent rejetés dans l'environnement. Ils peuvent ensuite pénétrer dans le corps humain via l'ingestion et l'inhalation des poussières domestiques contaminées et/ou les aliments. L'exposition au PBDE est en déclin en Europe et aux États-Unis depuis qu'ils ont été éliminés il y a plus de dix ans (142). Cependant, ils demeurent une préoccupation de santé publique étant donné que les PBDE ont une longue demi-vie dans le corps (143, 144), qu'ils peuvent persister à l'intérieur des domiciles (145) et peuvent se bioaccumuler dans la chaîne alimentaire (146). De plus, le temps de remplacement peut être lent pour les produits de consommation contenant des PBDE dans la maison. Une autre source d'exposition aux PBDE dans les pays en développement provient du traitement de 20 millions de tonnes de déchets principalement en Afrique et en Asie*.

L'inscription des PBDE dans la Convention de Stockholm comprend des dérogations spécifiques qui permettent le recyclage et l'utilisation d'articles composés de matériaux recyclés contenant ces substances chimiques (141). Le recyclage des équipements électriques et électroniques, qui se produit en Afrique et en Asie, a conduit à des expositions aux ignifugeants bromés des travailleurs pendant la phase de recyclage et lors de l'utilisation des produits recyclés (147). Par exemple, en Inde le DécaBDE a été détecté dans 50% des plastiques recyclés examinés (148). La contamination des produits plastiques recyclés avec les ignifugeants bromés se produit également en Europe. Dans une étude récente le décaBDE, leTB-

* <http://www.basel.int/Implementation/PartnershipProgramme/PACE/Overview/tabid/3243/Default.aspx>



BPA et une variété d'autres ignifugeants ont été mis en évidence dans les tasses thermo noires recyclées et les ustensiles de cuisine sur le marché européen (149).

Les sources et les voies d'exposition peuvent varier selon les étapes de la vie et selon les PBDE (144, 150). Par exemple, les concentrations sériques des BDE-47, -99 et -100 (caractéristiques du PentaBDE) (151) sont hautement corrélées aux expositions aux poussières (140, 152). En revanche, le BDE-153 [un composant mineur du PentaBDE et de l'OctaBDE (151)] est fortement corrélé avec l'exposition aux produits alimentaires (y compris le lait maternel) mais est moins lié avec l'exposition aux poussières. Les enfants ont des concentrations en moyenne trois fois plus élevées que les adultes (153); Ceci est probablement dû aux expositions par le lait maternel et l'ingestion accrue de poussières en raison de leur propension à mettre les mains en bouche et à passer plus de temps proche du sol (154).

Les expositions survenues en Amérique du Nord sont plus élevées que celles survenues en Europe et en Asie (155). Historiquement, les résidents Californiens ont subi l'exposition mondiale la plus élevée pour les congénères PentaBDE en dehors de l'exposition liée à la profession. Cela est dû aux réglementations de l'Etat concernant l'inflammabilité pour le mobilier rembourré (156). De fortes concentrations de congénères PentaBDE sont également présentes dans les communautés à faible revenu (154) ainsi que dans les populations qui y sont exposées dans leur milieu professionnel (157). Les métiers dans lesquels on observe des exposi-

tions très élevées sont : les sapeurs pompiers, les fabricants de produits contenant des ignifugeants, les gens impliqués dans le recyclage des produits contenant des ignifugeants, les techniciens en informatique et les installateurs des tapis (157-160). La charge corporelle moyenne de PBDE chez les enfants recyclant les déchets au Nicaragua se situe entre 500 – 600 ng/g de lipides. Ces valeurs sont environ 10 fois plus élevées que celles mesurées chez les enfants aux USA et parmi les plus élevées enregistrées à ce jour (161).

Pourquoi les ignifugeants bromés sont-ils des perturbateurs endocriniens? Les données de la science

Les ignifugeants bromés (BFR) sont de potentiels perturbateurs endocriniens car tant les composés originaux que leurs métabolites pourraient interférer avec le système thyroïdien. Les hormones thyroïdiennes (HT) jouent un rôle essentiel dans le développement du fœtus et des jeunes enfants (162). Des études animales ont démontré que les PentaBDE réduisent la concentration en hormones thyroïdiennes chez les jeunes rongeurs ainsi que chez les adultes. Cela pourrait être dû à une

ENCADRÉ 6: LA DECLARATION DE SAN ANTONIO

Près de 150 chercheurs de 22 pays ont signé la «Déclaration de San Antonio sur les ignifugeants ou retardateurs de flamme bromés et chlorés» présentée lors du 30^e Symposium International sur les polluants organiques persistants halogénés, qui s'est tenu en 2010 à San Antonio, Texas. La Déclaration de San Antonio exprime la préoccupation croissante de la communauté scientifique sur les propriétés de persistance, de bioaccumulation et de toxicité des retardateurs de flamme organiques bromés et chlorés (RFB et SCEAF, respectivement) et l'exposition des humains et de la faune à ces agents, en raison de leur utilisation intensive.

Les scientifiques signataires sont des experts des effets des BFR et ERFC sur la santé et de leur devenir dans l'environnement ainsi que des contaminants environnementaux en général. Le Panel International sur la Pollution chimique (PCIP), un réseau international de scientifiques travaillant sur différents aspects de la pollution chimique, a également approuvé la déclaration.

La déclaration appelle à une attention sur la nécessité de rechercher à remplacer tout ignifugeant dangereux par un autre et il recommande d'améliorer les conditions d'utilisation et d'élimination des RFB et SCEAF, d'utiliser des alternatives plus sûres, ainsi que de rendre accessibles les informations sur les risques liés aux RFB et RFC dans les produits de consommation, notamment par un meilleur étiquetage. Enfin il appelle à davantage d'évaluation scientifique des besoins réels pour les retardateurs de flamme dans les produits.

activation des enzymes hépatiques qui augmentent l'élimination des hormones thyroïdiennes (HT) du sérum (163-165). Les métabolites des PBDE, appelés PBDE hydroxylés [OH-PBDE (166)], perturbent davantage le système thyroïdien. Les similitudes structurelles entre les hormones thyroïdiennes et les PBDE permettent à ces derniers d'interagir avec les protéines liant les hormones thyroïdiennes (167). En outre, certains OH-PBDE sont capables de se lier aux récepteurs aux hormones thyroïdiennes et aux œstrogènes (168, 169).

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que l'exposition au PBDE durant la vie foetale sont associées à la perturbation des hormones thyroïdiennes durant cette période critique de sensibilité (170-173). Durant la grossesse, la demande en hormones thyroïdiennes est plus importante. En effet, la concentration sérique maternelle de ces hormones augmente de près de 50% lors du premier trimestre de la grossesse (174). L'insuffisance en hormones thyroïdiennes (HT) pendant la grossesse peut nuire à la santé de la mère et de sa progéniture (175). En début de grossesse, même de faibles réductions de la concentration en hormones thyroïdiennes maternelles sont associées à des déficits développementaux permanents chez les enfants. Ces déficits incluent une réduction du quotient intellectuel (QI) (176). Ainsi, l'exposition aux PBDE pourrait altérer la fonction de la glande thyroïde chez les femmes enceintes, ce qui pourrait avoir des effets néfastes sur la santé neurobiologique de leur progéniture.

Les effets néfastes endocriniens des polybromés

Au niveau de la santé publique, l'une des préoccupations les plus importantes concernant les PBDE est la toxicité sur le développement neurologique. D'après différentes études animales et humaines, les PBDE peuvent induire une toxicité neurologique en modifiant directement le développement du cerveau et en interférant avec la régulation des hormones thyroïdiennes (23). Les expositions prénatales et/ou postnatales précoces aux PBDE sont associées à des dommages neurodéveloppementaux chez les enfants. Ceux-ci incluent des problèmes de concentration, des déficits de coordination motrice fine et de cognition (177-179). Par exemple, dans la plus grande étude menée jusqu'à ce jour, Eskenazi et coll. (178) ont examiné les associations entre les expositions au PBDE pendant les périodes prénatale et de l'enfance et le développement neurocomportemental à l'âge de 5 et 7 ans dans une communauté de paysans migrants californiens aux États-Unis. Ils ont constaté qu'une exposition au PBDE décuplée pendant la période prénatale et l'enfance est associée à une réduction moyenne de cinq points du QI chez les enfants de sept ans. Ces effets sur le développement neurologique

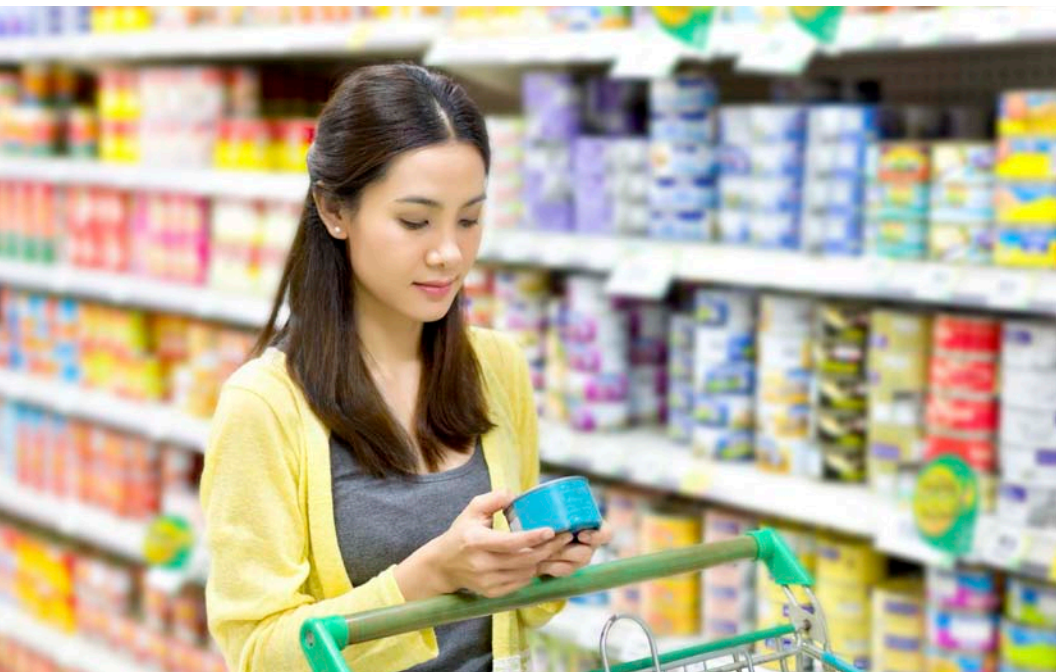
sont identiques en intensité à ceux causés par les expositions au plomb et aux polychlorobiphényles (PCBs) durant le développement précoce.

C) LES MATÉRIAUX EN CONTACT AVEC LES ALIMENTS

i. Le BisphénoI A (BPA)

Où le BPA est-il utilisé?

On trouve le BPA dans une variété d'emballages alimentaires tels que les plastiques durs et rigides et dans les résines époxy tapissant la paroi intérieure des cannettes et conserves. Jusqu'à ces dernières années, la plupart des contenants en plastique rigides et réutilisables, tels que les bouteilles d'eau, étaient fabriqués en polycarbonate et contenaient du BPA. Il existe dorénavant des alternatives, constituées de différents matériaux, sans BPA. En raison de l'augmentation des préoccupations de santé publique, l'utilisation du BPA dans certains récipients en plastique, tels que les biberons, est désormais interdite dans de nombreux pays. Cette utilisation est réduite ou progressivement éliminée dans d'autres pays. Le BPA reste un composant commun des résines époxy qui tapissent l'intérieur des boîtes de conserve, comme par exemple la soupe, les haricots et les autres légumes en conserve. Ce revêtement est important car il aide à protéger le contenu contre toute contamination par des agents pathogènes. Ces agents pathogènes pourraient causer de graves maladies d'origine alimentaire comme le botulisme. Toutes les conserves ne sont pas tapissées d'une résine contenant du BPA. Cependant il est impossible pour le consommateur de savoir lesquelles en contiennent et lesquelles



n'en contiennent pas. Le BPA peut passer de ces résines dans les aliments, exposant ainsi le consommateur. Les autres produits domestiques communs contenant du bisphénol A sont les lunettes en polycarbonate, les reçus en papier thermique et les conduites d'eau en plastique.

Les lieux d'exposition au BPA, les indicateurs et les risques de l'exposition

Le BPA est un composé chimique produit à grande échelle. La production mondiale devrait dépasser 5,4 millions de tonnes en 2015. L'exposition semble être universelle (encadré 7); les Centres de Contrôle des Maladies (Centers for Disease Control) aux USA ont estimé que plus de 96% de tous les américains ont du BPA dans leur organisme (180). Le BPA a été retrouvé dans l'urine, le sang, le sang de cordon ombilical et le liquide amniotique. Etant donné que les enfants sont plus susceptibles de manger et de boire en utilisant des matières plastiques, de passer du temps au sol et de mettre des objets dans leur bouche, les taux d'exposition sont généralement plus élevés chez les enfants que les adultes. À l'inverse, les personnes qui utilisent moins de matières plastiques, moins de produits d'hygiène personnelle et adoptent certains changements dans leur style de vie afin de réduire leur exposition au BPA, présentent une charge corporelle plus faible (181, 182).

La plupart des gens sont exposés au BPA en consommant des aliments et des boissons dans lesquels il s'est infiltré à partir de son contenant. L'infiltration est augmentée par des facteurs environnementaux tels que la chaleur, le soleil et l'acidité. Les aliments acides tels que les tomates sont donc plus susceptibles d'être contaminés par du BPA provenant du récipient. Des activités communes telles que le réchauffage des aliments au micro-ondes dans un contenant en plastique et le stockage de bouteilles d'eau dans une voiture surchauffée renforcent le transfert du BPA à partir des plastiques. Les autres voies d'exposition possibles mais pas bien étudiées sont l'inhalation ou l'ingestion des poussières domestiques contaminées. L'exposition cutanée provenant de la manipulation des reçus de papier thermique contenant du BPA peut également avoir lieu.

Le BPA est utilisé dans tellement de produits que l'exposition est omniprésente et presque continue. Contrairement au DDT et à quelques autres perturbateurs endocriniens, le BPA est métabolisé rapidement et ne s'accumule pas dans le corps. Réduire l'exposition au BPA peut donc rapidement conduire à une diminution de la charge corporelle. Plusieurs études ont montré que des changements fondamentaux du style de vie, tels qu'une forte réduction de l'utilisation des conserves et des contenants plastiques, peuvent réduire rapidement les concentrations de BPA dans l'urine et dans d'autres fluides corporels (181, 182). L'augmentation de

la disponibilité des matières plastiques et boîtes de conditionnement des aliments sans BPA réduiront probablement l'exposition. Des inquiétudes ont toutefois été soulevées concernant les composés de remplacement. Ils pourraient être eux aussi des perturbateurs endocriniens (183).

Bien que l'introduction des contenants pour aliments exempts de BPA sur les marchés mondiaux soit nettement avantageuse pour réduire l'exposition humaine, le BPA demeure une production chimique de grand volume. Par conséquent, les sources d'exposition alternatives demeurent une préoccupation importante. La contamination de l'environnement est également un problème persistant. Malheureusement, moins de 1/3 de toutes les bouteilles plastiques sont recyclées aux USA. La majorité d'entre elles finissent donc dans des décharges ou des systèmes aquatiques. En 2000, le BPA a été détecté dans 41% de 139 cours d'eau analysés dans 30 États aux USA (184). Ces déchets se retrouvent finalement dans l'océan. Plus de 90% de tous les déchets de l'océan sont des plastiques, pouvant y persister pendant des décennies ou plus longtemps (185). La situation est encore pire dans les pays en développement. Le BPA, provenant de certains de ces déchets, a été détecté dans l'eau de mer et dans les espèces marines. Cela signifie que le BPA restera un contaminant environnemental significatif puisqu'il faudra des siècles pour que l'ensemble de ces déchets en plastique se désagrège et se dégrade.

Pourquoi le BPA est-il un perturbateur endocrinien? Les données de la science

Le BPA est l'un des EDC les plus connus et sur lequel plusieurs études ont été menées. Synthétisé pour la première fois en 1891, le BPA a été identifié comme un composé œstrogénique au début des années 1930. Ses propriétés de perturbateur endocrinien sont donc reconnues depuis des décennies. Le BPA peut interférer avec la signalisation des œstrogènes par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Il peut se lier aux récepteurs aux œstrogènes et les stimuler, bien que plus faiblement que les œstrogènes naturels (186, 187). L'exposition au BPA, même à de faibles concentrations, peut modifier la densité des récepteurs aux œstrogènes dans des tissus tels que le cerveau (188). Cet effet modifie donc la sensibilité de ce tissu aux œstrogènes naturels. Les œstrogènes jouent un rôle essentiel dans le développement de nombreux tissus, y compris du cerveau, de la glande mammaire et même des testicules. De par ce fait interférer avec l'activité des œstrogènes pendant le développement peut entraîner des changements permanents qui affectent les fonctions de reproduction plus tard dans la vie. Par exemple, une exposition au BPA très tôt dans la vie modifie la densité hypothalamique des neurones qui produisent un neurotransmetteur important, la dopamine. Cette région du cerveau est pourtant critique pour l'ovulation chez la femelle ainsi que pour le

ENCADRÉ 7: LE BISHÉNOL A (BPA) EN RUSSIE

En 2010, l'Association médicale Chapaevsk (AMC) a testé 21 échantillons d'aliments dans trois villes de Russie pour les niveaux de BPA et a trouvé que 81% des échantillons étaient contaminés. Certains aliments pour enfants en conserve se sont avérés avoir des taux de contamination plus élevés. Les résultats ont été présentés à plusieurs séminaires et ateliers avec les médecins, les chimistes, les fonctionnaires, les dirigeants de l'industrie et des ONGs. Entre autres recommandations, l'AMC suggère une biosurveillance continue des taux de BPA chez l'homme (en particulier les enfants), la mise en œuvre d'études d'impact épidémiologique des effets possibles et une campagne publique d'information et de sensibilisation du grand public sur les dangers du BPA présents dans les aliments et les produits de consommation. Source: <http://www.ipen.org/project-reports/survey-bisphenol-russian-foods>

comportement (189, 190). C'est l'un de nombreux exemples d'effets du BPA sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Si les mâles et les femelles produisent tous deux des œstrogènes naturels et y répondent, il existe toutefois des différences considérables dans ces processus en fonction du sexe; dès lors, il n'est pas surprenant que les actions du BPA soient différentes selon le sexe.

Un mécanisme moléculaire biologique par lequel le BPA agit, fait intervenir la méthylation de l'ADN. Chaque être humain (à l'exception des vrais jumeaux) possède un ensemble de gènes uniques. A l'intérieur de notre corps, l'expression de ces gènes – autrement dit, s'ils sont activés et conduisent à l'expression d'une protéine dans une cellule – diffère considérablement. Le matériel génétique (ADN) est identique entre une cellule de la peau et une cellule nerveuse, mais les protéines qui y sont produites sont uniques pour chaque type de cellule. C'est l'expression de gènes qui détermine ces différences. La méthylation de l'ADN est l'ajout d'un petit groupe chimique, appelé groupement méthyle, à l'ADN. La quantité et l'emplacement de ces groupements méthyles déterminent si un gène est exprimé ainsi que son niveau d'expression. Plusieurs perturbateurs endocriniens, parmi lesquels le BPA pour qui la plus grande quantité d'information est disponible, induisent de tels changements dans les gènes. Le BPA provoque des changements de méthylation de l'ADN dans des voies neuroendocriniennes qui sont fondamentales à la fonction de reproduction, au maintien de l'équilibre énergétique et au comportement. Ceci inclut les voies sensibles aux œstrogènes (46, 191-193). Une altération de la méthylation de l'ADN des gènes clés liés à la croissance cellulaire pourrait être un mécanisme potentiel pour expliquer les risques accrus de cancer utérin et de la prostate dans des modèles animaux, après exposition à de faibles concentra-

tions de BPA durant le développement, (194-196). Des perturbations similaires ont également été identifiées dans le foie, le cerveau et l'ovaire.

Il a également été démontré en utilisant différents modèles cellulaires que le BPA perturbe l'action des autres hormones stéroïdiennes et notamment de la testostérone et des hormones thyroïdiennes. Chez les singes, le BPA bloque l'augmentation androgène-dépendante du nombre d'épines dendritiques dans l'hippocampe, suggérant que le BPA peut interférer avec la plasticité neuronale (197). Les études humaines ont mis en évidence des associations entre des concentrations élevées d'androgènes et les concentrations de BPA chez les hommes, les femmes et les enfants. Cet effet n'est pas entièrement compris mais pourrait provenir d'un métabolisme altéré des androgènes, de la perturbation des rétrocontrôles négatifs (feedbacks) qui régulent la production d'androgènes, ou de l'augmentation de la production d'androgènes par l'ovaire (198). Il a également été observé *in vitro* que le BPA peut être 80 fois plus puissant sur le récepteur gamma relatif aux œstrogènes (ERR γ) que sur le récepteur classique aux œstrogènes (199). On connaît mal le rôle fonctionnel du récepteur gamma relatif aux œstrogènes (ERR γ). Il est toutefois fortement exprimé dans le cerveau fœtal et le placenta, une distribution qui renforce les préoccupations importantes concernant la vulnérabilité particulière du fœtus au BPA.

Les effets négatifs du BPA sur le système endocrinien : la fonction de reproduction et le comportement

À compter de 2014, près de 100 études épidémiologiques associant le BPA aux effets sur la santé humaine, notamment aux troubles de la balance énergétique, du comportement et de la reproduction, ont été publiées (198). La plupart de ces études confirment la préoccupation majeure de la fenêtre précoce de sensibilité durant le développement. Le BPA a été lié à la baisse de la qualité des ovocytes chez les femmes subissant une assistance de la fécondité, y compris la fécondation *in vitro* (44, 45). Ces effets sont compatibles avec les modifications observées au niveau des ovaires, dans des modèles animaux (200). Les preuves provenant de modèles animaux, y compris des primates dont la biologie de la reproduction est pratiquement identique à celle de l'homme, ont également démontré que l'exposition au BPA au cours du développement compromet le développement ovarien, la structure utérine et l'implantation embryonnaire (201-203). Des concentrations élevées de BPA ont été associées au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ainsi qu'à des concentrations élevées d'androgènes, une caractéristique de cette maladie de la reproduction assez commune chez les femmes. Bien que le BPA ait été associé à d'autres troubles de la fertilité féminine dont l'endométriose, l'avortement, les naissances prématurées et le faible poids à la naissance, la preuve est

équivoque et les études manquent de robustesse, en raison par exemple du petit nombre de sujets étudiés. Chez les hommes, le BPA a également été lié à la baisse de la qualité du sperme et de la fonction sexuelle après une exposition en milieu de travail. Il n'y a cependant pas suffisamment de données pour établir si le BPA a de tels effets aux doses auxquelles est exposé le grand public.

Plusieurs organismes dont l'OMS et le Programme National de Toxicologie (National Toxicology Program) ont exprimé leur préoccupation concernant l'impact du BPA sur le comportement et le développement du cerveau foetal. Les preuves provenant de nombreux modèles animaux ont montré que l'exposition au BPA au cours du développement augmente l'anxiété, l'agressivité et d'autres troubles du comportement (204). Des effets semblables ont également été rapportés chez les enfants (205-207). Ceci a amené certains à émettre l'hypothèse selon laquelle le BPA pourrait contribuer à des troubles du comportement tels que l'ADHD (Déficit d'Attention et Hyperactivité) et l'ASD (26, 208). Les effets sur la différenciation sexuelle du cerveau et sur la plasticité synaptique ont également été observés chez les animaux.

Il existe des liens assez forts entre le BPA et les maladies cardiovasculaires et l'hypertension. Ces liens ont été documentés dans de nombreuses études épidémiologiques et sont appuyés par des études mécanistiques chez les animaux (198, 209). Véritablement, ceci est un point final pour lequel il existe des preuves solides associant l'exposition au BPA à l'âge adulte (plutôt qu'au cours du développement) à la maladie. Des corrélations significatives ont été signalées et sont cohérentes entre les cohortes étudiées, une observation qui renforce la confiance dans la relation. Parce que les relations avec l'obésité sont ténues, les effets cardiovasculaires semblent être des effets directs plutôt qu'un effet secondaire dû à la prise de poids.

ANNEXE I

Résolution sur les perturbateurs endocriniens adoptée lors de la 3^e Conférence Internationale sur la Gestion des Produits Chimiques (ICCM3)

La résolution suivante sur les perturbateurs endocriniens a été adoptée par l'accord de consensus entre plus de 80 gouvernements, ainsi que de diverses organisations intergouvernementales, des organisations non gouvernementales d'intérêt public et l'industrie à la 3^e Conférence Internationale sur la Gestion des Produits Chimiques, qui s'est tenue à Nairobi, au Kenya du 17 au 21 septembre 2012.*

Les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien

Conscient de l'objectif ambitieux du Plan mis en œuvre au Sommet Mondial sur le Développement Durable, comme indiqué au paragraphe 23, qui est de veiller à ce que d'ici 2020 les produits chimiques soient produits et utilisés de manière à réduire les effets néfastes significatifs sur l'environnement et la santé humaine,†

Conscient également du caractère non contraignant, volontaire et multipartite de l'Approche Stratégique de la Gestion Internationale des Produits Chimiques (SAICM), qui vise à parvenir à une gestion rationnelle des produits chimiques tout au long de leur cycle de vie,

Reconnaissant les potentiels effets négatifs des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et l'environnement,

Reconnaissant aussi la nécessité de protéger les humains, les écosystèmes et leurs éléments constitutifs qui sont particulièrement vulnérables, comme énoncé, entre autres, au paragraphe 14 (b) de la Politique Stratégique Globale de l'Approche Stratégique de la Gestion Internationale des Produits Chimiques,

Compte tenu des besoins particuliers des pays en développement ou à économie en transition,

* Resolution III/2: Emerging policy issues; F: Endocrine-disrupting chemicals; 3rd International Conference on Chemicals Management, Nairobi, Kenya, 17–21 September 2012 http://www.saicm.org/images/saicm_documents/iccm/ICCM3/Meeting%20documents/iccm3%2024/K1283429e.pdf

† Report of the World Summit on Sustainable Development, Johannesburg, South Africa, 26 August–4 September 2002 (United Nations publication, Sales No. E.03.II.A.1 and corrigendum), chap. I, resolution 2, annex.

Reconnaisant les efforts constants des parties prenantes de l'Approche Stratégique, y compris les gouvernements, les organisations intergouvernementales et la société civile, la communauté scientifique, les organisations non gouvernementales d'intérêt public, les syndicats et le secteur de la santé,

1. **Convient** que la coopération internationale pour accroître les connaissances et la compréhension et pour promouvoir des actions sur les perturbateurs endocriniens est une question de politique émergente;
2. **Considère** que la diffusion de l'information et la sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens sont particulièrement pertinentes et que l'amélioration de la disponibilité et l'accès à l'information sur ces substances est une priorité;
3. **Reconnait** les lacunes dans les connaissances actuelles sur l'exposition et les effets des perturbateurs endocriniens;
4. **Reconnait également** que les difficultés actuelles rencontrées par certains pays dans la mobilisation des ressources nécessaires pour s'attaquer aux perturbateurs endocriniens sont des questions de politique générale;
5. **Décide** de mettre en œuvre des actions de coopération sur les perturbateurs endocriniens avec pour objectifs généraux la sensibilisation et la compréhension entre les décideurs et d'autres parties prenantes;
6. **Invite** les organisations participant du Programme Inter Organisations de la Gestion Saine des Produits Chimiques, au cours de leurs mandats respectifs dans le cadre de leurs programmes de travail, de diriger et de faciliter les actions de coopération sur les perturbateurs endocriniens de manière ouverte, transparente et inclusive, en s'appuyant sur des activités existantes de tous les participants dans l'Approche Stratégique qui sera de:
 - (a) Fournir des renseignements à jour et des conseils d'experts scientifiques aux parties prenantes concernées aux fins d'identifier ou de recommander des mesures potentielles qui pourraient contribuer à la réduction des expositions aux perturbateurs endocriniens ou les effets des perturbateurs endocriniens, surtout parmi les populations vulnérables, grâce, entre autres, aux actualisations appropriées relatives au rapport 2012 sur l'état de la science des perturbateurs endocriniens, publiés conjointement par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement et l'Organisation Mondiale de la Santé, en accordant une attention particulière aux besoins des pays en développement ou à économie en transition;

- (b) Sensibiliser le public et faciliter l'échange des informations scientifiques, la diffusion et la mise en réseau des informations sur les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien à travers, entre autres, les activités à tous les niveaux et l'utilisation du mécanisme d'échange d'information de l'Approche Stratégique;
 - (c) Fournir un soutien international pour les activités visant à renforcer les capacités dans les pays, surtout dans les pays en voie de développement et les pays à économie en transition, pour la production d'informations et pour évaluer les questions liées aux substances chimiques perturbatrices du système endocrinien afin de soutenir la prise des décisions, notamment l'établissement des actions prioritaires pour réduire les risques;
 - (d) Faciliter un soutien mutuel dans la recherche, le développement des études de cas et des conseils pour la transformation des résultats de recherche en actions de contrôle;
7. **Invite également** les organisations qui participent au Programme Inter Organisations pour la Gestion Rationnelle des Produits Chimiques à élaborer un plan de travail pour les actions de coopération sur les perturbateurs endocriniens et en concertation avec les participants du Bureau de la Conférence, dans son développement et à publier le plan sur le site web de la chambre de clarification de l'Approche Stratégique;
8. **Sollicite** toutes les parties prenantes concernées et les organisations à fournir un soutien, y compris les compétences et les ressources financières et en nature, sur une base volontaire, pour les actions de coopération, notamment en participant au développement des informations utiles et des conseils et en les rendant disponibles;
9. **Invite** les organisations qui participent au Programme Inter Organisations pour la Gestion Rationnelle des Produits Chimiques à rendre compte sur les actions de coopération sur les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien et sur ses réalisations et à proposer des recommandations pour de nouvelles actions de coopération possibles pour examen par la Conférence à sa quatrième session.

REFERENCES

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Rev* 2009; 30:293-342.
2. World Health Organization. 2012. State of the Science of Endocrine-Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
3. 2012 Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment.
4. 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
5. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; 153:4097-4110.
6. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-881.
7. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 2001; 22:319-341.
8. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Industrial health* 2002; 40:237-244.
9. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiety-like behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* 2010; 64:432-439.
10. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrimentos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *La Medicina del lavoro* 2006; 97:313-321.
11. World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.
12. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011; 127:1034-1042.
13. 2013. *Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals*. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
14. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014; In Press:
15. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environmental science & technology* 2013; 47:12477-12485.
16. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Dival S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine-disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3056-3058.
17. Cummings KM, Brown A, O'Connor R. The cigarette controversy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2007; 16:1070-1076.
18. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *NTP CERHR MON* 2008; v, vii-ix, 1-64 passim.
19. WHO/UNEP. 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296.
20. Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neuro Sci* 2011; 308:9-15.
21. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:S13-22.
22. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychological analysis. *Environmental health perspectives* 2009; 117:7-16.
23. Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environmental health perspectives* 2011; 119:900-907.

24. Paule MG, Green L, Myerson J, Alvarado M, Bachevalier J, Schneider JS, Schantz SL. Behavioral toxicology of cognition: extrapolation from experimental animal models to humans: behavioral toxicology symposium overview. *Neurotoxicology and teratology* 2012; 34:263-273.
25. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216:445-460.
26. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta paediatrica* 2012; 101:811-818.
27. Gore AC, Dickerson SM. *Endocrine Disruptors and the Developing Brain*: Morgan & Claypool; 2012;
28. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
29. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:161-171.
30. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24:526-539.
31. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002; 8:185-192.
32. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E439-440.
33. Grun F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1127-1134.
34. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2011; 127:4-8.
35. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2007; 17:811-817.
36. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2009; 16:385-391.
37. Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, McCaffrey KA, Gear RB, Braun J, Belcher SM, Stapleton HM. Accumulation and endocrine-disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster(R) 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27:124-136.
38. Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in US house dust. *Environ Sci Technol* 2008; 42:6910-6916.
39. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ, Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility* 2008; 90:911-940.
40. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Dearthoff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA, Kushi LH, Wolff MS. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013; 132:1019-1027.
41. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33:346-359.
42. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012; 143:247-260.
43. Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and sterility* 2008; 89:e55-56.
44. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology* 2013; 42:224-231.
45. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, Racowsky C. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction* 2013; 28:2735-2745.
46. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 Suppl 4:338-347.
47. Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reproductive toxicology* 2009; 27:186-189.
48. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW. Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environ Health Perspect* 2003; 111:414-420.
49. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:221-230.

50. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.
51. Fucic A, Gamulin M, Perencic Z, Katic J, Krayer von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S8.
52. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
53. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:267-275.
54. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455.
55. Landrigan PJ, Etzel RA. *Textbook of children's environmental health*. New York: Oxford University Press; 2014;
56. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect* 1994; 102:780-781.
57. Sheehan DM, Willingham EJ, Bergeron JM, Osborn CT, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? *Environ Health Perspect* 1999; 107:155-159.
58. Sheehan DM. No threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals: Findings and applications for risk assessment. *Environ Res* 2006; 100:93-99.
59. Van den Berg H, Zaim M, Yadav RS, Soares A, Amenshewa B, Mnzava A, Hii J, Dash AP, Ejay M. Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2012; 120:577-582.
60. Amoako PK, Kumah P, Appiah F. Pesticides usage in cabbage (*Brassica oleracea*) cultivation in the forest ecozone of Ghana. *Int J Res Chem Environ* 2012; 2:26-31.
61. Sharma BM, Bharat GK, Tayal S, Nizetto L, Cupr P, Larssen T. Environment and human exposure to persistent organic pollutants (POPs) in India: A systematic review of recent and historical data. *Environ Int* 2014; 66:48-64.
62. Mekonen S, Ambelu A, Spanoghe P. Pesticide residue evaluation in major staple food items of Ethiopia using the Quechers method: A case study from the Jimma zone. *Environ Toxicol Chem* 2014; DOI: 10.1002/etc.2554.
63. Gebremichael S, Birhanu T, Tessema DA. Organochlorine pesticide residues in human and cow's milk in the towns of Asendabo, Serbo and Jimma in South-Western Ethiopia. *Chemosphere* 2013; 90:1652-1657.
64. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007; 28:423-434.
65. Bouwman H, Schutte CH. Effect of sibship on DDT residue levels in human serum from a malaria endemic area in northern Kwazulu. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50:300-307.
66. Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD, Needham LL, Smrek AL, Jones BT. Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *JAMA* 1981; 245:1926-1930.
67. Eskenazi B, Chevrier J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, Chen A, Cohn BA, de Jager C, Henshel DS, Leipzig F, Leipzig JS, Lorenz EC, Snedeker SM, Stapleton D. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1359-1367.
68. Bouwman H, Becker PJ, Cooppan RM, Reinecke AJ. Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk. *Bull World Health Organ* 1992; 70:241-250.
69. Salone LR, Vann WF, Jr., Dee DL. Breastfeeding: an overview of oral and general health benefits. *J Am Dent Assoc* 2013; 144:143-151.
70. Huen K, Yousefi P, Bradman A, Yan L, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B, Holland N. Effects of age, sex, and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2013;
71. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT matters now. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:726-728.
72. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbuhler K. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:707-712.
73. Rogers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* 2000; 289:1763-1766.
74. Blais JM, Schindler DW, Muir DC, Sharp M, Donald D, Lafreniere M, Braekevelt E, Strachan WM. Melting glaciers: a major source of persistent organochlorines to subalpine Bow Lake in Banff National Park, Canada. *Ambio* 2001; 30:410-415.

75. Macdonald RW, Harner T, Fyfe J. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Science of the Total Environment* 2005; 342:5-86.
76. Jenssen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for Arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect* 2006; 114 (Suppl 1):76-80.
77. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology* 1998; 158:327-339.
78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
79. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine* 2013; 11:228.
80. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, Jacobs D, Kohrle J, Lee DH, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Tornero-Velez R, Turyk ME, Boyles AL, Thayer KA, Lind L. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013; 121:774-783.
81. Peer N, Steyn K, Lombard C, Lambert EV, Vythilingum B, Levitt NS. Rising diabetes prevalence among urban-dwelling black South Africans. *PLoS One* 2012; 7:e43336.
82. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110-117.
83. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
84. Yau DT, Mennear JH. The inhibitory effect of DDT on insulin secretion in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1977; 39:81-88.
85. Kacew S, Singhal RL. Role of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in the action of 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl)ethane (DDT) on hepatic and renal metabolism. *Biochemical Journal* 1974; 142:145-152.
86. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buettner C. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One* 2014; 9:e103337.
87. Racke KD. Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; 131:1-150.
88. Racke KD, Fontaine DD, Yoder RN, Miller JR. Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1994; 55:1221-1228.
89. Baskaran S, Kookana RS, Naidu R. Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1999; 55:1222-1228.
90. NRA. 2000. The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines. Canberra. http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf.
91. Bondarenko S, Gan J. Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem* 2004; 23:1809-1814.
92. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H, Calamandrei G, Koppe JG, Krayner von Krauss M, Keune H, Bartonova A. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S5.
93. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Berkowitz GS, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, Matte TD, Gore AC, Godbold JH, Wolff MS. Pesticides and inner-city children: Exposures, risks and prevention. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107:431-437.
94. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, Wilson NK, Lyu CW. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; 15:297-309.
95. Wright CG, Leidy RB, Dupree HE, Jr. Chlorpyrifos in the air and soil of houses eight years after its application for termite control. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994; 52:131-134.
96. Hansen DJ, Goodman LR, Cripe GM, Macauley SF. Early life-stage toxicity test methods for gulf toadfish (*Opsanus beta*) and results using chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf* 1986; 11:15-22.
97. Hageman KJ, Simonish SL, Campbell DH, Wilson GR, Landers DH. Atmospheric deposition of current use and historic-use pesticides in snow in national parks in the western United States. *Environ Sci Technol* 2006; 40:3174-3180.
98. Landers DH, Simonish SL, Jaffe DA, Geiser LH, Campbell DH, Schwindt AR, Schreck CB, Kent ML, Hafner WD, Taylor HE, Hageman KJ, Usenko S, Ackerman LK, Schrlau JE, Rose NL, Blett TF, Erway MM. 2008. The Fate, Transport, and Ecological Impacts of Airborne Contaminants in Western National Parks (US). Western Airborne Contaminants Assessment Project Final Report. Corvallis.

99. Salas JH, Gonzalez MM, Noa M, Perez NA, Diaz G, Gutierrez R, Zazueta H, Osuna I. Organophosphorus pesticide residues in Mexican commercial pasteurized milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51:4468-4471.
100. Sanghi R, Pillai MK, Jayalekshmi TR, Nair A. Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:73-76.
101. Casey KA. 2005. Chlorpyrifos in breast milk? : University of Tennessee.
102. EPA C. 2008. Evidence on the Developmental and Reproductive Toxicity of Chlorpyrifos. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. http://oehha.ca.gov/prop65/hazard_ident/pdf_zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf.
103. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC. Meconium analysis to detect fetal exposure to neurotoxicants. *Arch Dis Child* 2006; 91:628-629.
104. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC, Corrion M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Jin Y, Janisee JJ, Ager JW. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 2009; 109:116-122.
105. Huen K, Bradman A, Harley K, Yousefi P, Boyd Barr D, Eskenazi B, Holland N. Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environ Res* 2012; 117:8-16.
106. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Lucero B, Steenland K, Barr DB, Levy K, Ryan PB, Alvarado S, Concha C. Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int* 2012; 47:28-36.
107. Lein PJ, Bonner MR, Farahat FM, Olson JR, Rohlman DS, Fenske RA, Lattal KM, Lasarev MR, Galvin K, Farahat TM, Anger WK. Experimental strategy for translational studies of organophosphorus pesticide neurotoxicity based on real-world occupational exposures to chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2012; 33:660-668.
108. Rodríguez T, Younglove L, Lu C, Funez A, Weppner S, Barr DB, Fenske RA. Biological monitoring of pesticide exposures among applicators and their children in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:312-320.
109. Jirachaiyabhas V, Visuthimajarn P, Hore P, Robson MG. Organophosphate pesticide exposures of traditional and integrated pest management farmers from working air conditions: a case study in Thailand. *International journal of occupational and environmental health* 2004; 10:289-295.
110. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano-Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. 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* 2013;
111. Liu J, Parsons L, Pope C. Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on extracellular endocannabinoid levels in rat hippocampus: influence on cholinergic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013; 272:608-615.
112. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicology and Teratology* 2012; 34:311-322.
113. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Reproductive Toxicology* 2010; 29:74-79.
114. Starks SE, Hoppin JA, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, Sandler DP, Gerr F. Peripheral nervous system function and organophosphate pesticide use among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:515-520.
115. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:1912-1918.
116. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbhone JT, Shepherd S. Pesticide/ environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *Journal of agromedicine* 2008; 13:37-48.
117. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF, Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:293-300.
118. Watts M. 2013. Chlorpyrifos. Pesticide Action Network Asia & the Pacific.
119. Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reproductive toxicology* 2011; 31:297-301.
120. Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ* 2012; 424:351-355.
121. Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM, Seidler FJ. Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36:284-287.

122. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicol Sci* 2009; 108:311-319.
123. Jeong SH, Kim BY, Kang HG, Ku HO, Cho JH. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology* 2006; 220:189-202.
124. World Health Organization. 2010. Exposure to lead: A major public health concern. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
125. Hu H. Bone lead as a new biologic marker of lead dose: recent findings and implications for public health. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106:961.
126. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün A. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003;
127. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
128. World Health Organization. 2009. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization.
129. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89:e81-e94.
130. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2009; 12:206-223.
131. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GMB. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1782.
132. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:1156.
133. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertility and sterility* 2008; 89:e81-e94.
134. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1527-1536.
135. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111:737.
136. Eum K-D, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative Lead Exposure and Age at Menopause in the Nurses' Health Study Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;
137. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 2005; 113:478-484.
138. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, Shenassa ED. Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environmental research* 2013;
139. DiGangi J, Blum A, Bergman A, de Wit CA, Lucas D, Mortimer D, Schechter A, Scheringer M, Shaw SD, Webster TF. San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:A516-518.
140. Stapleton HM, Sharma S, Getzinger G, Ferguson PL, Gabriel M, Webster TF, Blum A. Novel and High Volume Use Flame Retardants in US Couches Reflective of the 2005 PentaBDE Phase Out. *Environmental Science & Technology* 2012; 46:13432-13439.
141. United Nations. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants- Work programmes on new persistent organic pollutants. 2010;UNEP/POPS/COP.5/15.
142. Zota AR, Linderholm L, Park J-S, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, Zoeller RT, Woodruff TJ. Temporal Comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the Serum of Second Trimester Pregnant Women Recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environmental Science & Technology* 2013; 47:11776-11784.
143. Geyer HJ, Schramm KW, Darnerud PO, Aune M, Feicht EA, Fried KW, Henkelmann B, Lenoir D, Schmid P, McDonald TA. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 2004; 66:3867-3872.
144. Trudel D, Scheringer M, von Goetz N, Hungerbühler K. Total consumer exposure to polybrominated diphenyl ethers in North America and Europe. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:2391-2397.
145. Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Vol 175* 2002; 175:1-46.
146. Shaw SD, Berger ML, Brenner D, Kannan K, Lohmann N, Pöpke O. Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in the northwest Atlantic marine food web. *Science of the Total Environment* 2009; 407:3323-3329.

147. Sindiku O, Babyemi J, Osibanjo O, Schlummer M, Schluep M, Weber R. 2012. Assessing BFRs and POP-PBDEs in e-waste polymers in Nigeria. *DIOXIN*.
148. Toxics Link. 2011. Brominated Flame Retardants Spreading the Fire.
149. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food Additiv Contam Part A* 2013; <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.19442013.19829246>.
150. Stapleton HM, Eagle S, Sjödin A, Webster TF. Serum PBDEs in a North Carolina Toddler Cohort: Associations with Handwipes, House Dust, and Socioeconomic Variables. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1049.
151. La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science & Technology* 2006; 40:6247-6254.
152. Johnson PI, Stapleton HM, Sjödin A, Meeker JD. Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environ Sci Technol* 2010; 44:5627-5632.
153. Rose M, Bennett DH, Bergman A, Fangstrom B, Pessah IN, Hertz-Picciotto I. PBDEs in 2-5 year-old children from California and associations with diet and indoor environment. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:2648-2653.
154. Zota AR, Adamkiewicz G, Morello-Frosch RA. Are PBDEs an environmental equity concern? Exposure disparities by socioeconomic status. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:5691-5692.
155. Hites RA. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environmental Science & Technology* 2004; 38:945-956.
156. Zota AR, Rudel RA, Morello-Frosch RA, Brody JG. Elevated house dust and serum concentrations of PBDEs in California: unintended consequences of furniture flammability standards? *Environmental Science & Technology* 2008; 42:8158-8164.
157. Stapleton HM, Sjödin A, Jones RS, Niehüser S, Zhang Y, Patterson Jr DG. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. *Environmental Science & Technology* 2008; 42:3453-3458.
158. Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, Sjödin A, Hagmar L, Bergman Å. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002; 46:709-716.
159. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Yun SH, Wu Q, Liao C, Blum A, Stefani A, Kannan K. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere* 2013;
160. Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, Fu J. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environmental Science & Technology* 2007; 41:5647-5653.
161. Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116:400-408.
162. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical Reviews in Toxicology* 2007; 37:11-53.
163. Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats - testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177:227-243.
164. Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001; 75:200-208.
165. Szabo DT, Richardson VM, Ross DG, Diliberto JJ, Kodavanti PRS, Birnbaum LS. Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups. *Toxicological Sciences* 2009; 107:27-39.
166. Stapleton HM, Kelly SM, Pei R, Letcher RJ, Gunsch C. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:197-202.
167. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56:95-104.
168. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, Sugihara K, Uramaru N, Shigematsu H, Fujimoto N, Ohta S. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *Journal of Health Science* 2008; 54:607-614.
169. Li F, Xie Q, Li XH, Li N, Chi P, Chen JW, Wang ZJ, Hao C. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:602-606.

170. Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.
171. Herbstman J, Sjodin A, Apelberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG, Panny S, Needham LL, Goldman LR. 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.
172. Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:7896-7905.
173. Abdelouahab N, Langlois M-F, Lavoie L, Corbin F, Pasquier J-C, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178:701-713.
174. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:3-15.
175. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15:54-59.
176. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
177. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.
178. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.
179. 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.
180. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116:39-44.
181. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* 2012; 33:1427-1433.
182. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1368-1372.
183. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect* 2011; 119:989-996.
184. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental science & technology* 2002; 36:1202-1211.
185. Cozar A, Echevarria F, Gonzalez-Gordillo JI, Irigoien X, Ubeda B, Hernandez-Leon S, Palma AT, Navarro S, Garcia-de-Lomas J, Ruiz A, Fernandez-de-Puelles ML, Duarte CM. Plastic debris in the open ocean. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111:10239-10244.
186. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54:105-112.
187. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139:4252-4263.
188. Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology* 2012; 33:23-36.
189. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:111-118.
190. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 2006; 147:3681-3691.
191. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061.

192. Kundakovic M, Gudsnuk K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP, Champagne FA. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110:9956-9961.
193. Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;
194. Prins GS, Hu WY, Shi GB, Hu DP, Majumdar S, Li G, Huang K, Nelles J, Ho SM, Walker CL, Kajdacsy-Balla A, van Breenen RB. Bisphenol A Promotes Human Prostate Stem-Progenitor Cell Self-Renewal and Increases In Vivo Carcinogenesis in Human Prostate Epithelium. *Endocrinology* 2014; en20131955.
195. Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:134-138.
196. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JI, Lin K, Berry T, Kannan K, Mittelstadt ML, Ho SM, Walker CL. Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012; 10:546-557.
197. Leranath C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synap-togenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Nat Acad Sci* 2008; 105:14187-14191.
198. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.
199. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR{gamma} among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERRgamma isoform. *J Biochem* 2009; 146:113-122.
200. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13:546-553.
201. Calhoun KC, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Liu L, Gerrish KE, Young SL, Wood CE, Hunt PA, Vandervoort CA, Williams CJ. Bisphenol a exposure alters developmental gene expression in the fetal rhesus macaque uterus. *PLoS One* 2014; 9:e85894.
202. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T, Vandervoort CA. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109:17525-17530.
203. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633-646.
204. Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, Edwards M, Connelly JJ, Rissman EF. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PLoS one* 2011; 6:e25448.
205. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1945-1952.
206. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP. Impact of early-life bisphenol a exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128:873-882.
207. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of dental research* 2008; 87:470-474.
208. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1646-1653.
209. Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang HS. Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 56:75-80.



Hormone Science to Health

<http://endocrine.org>



a toxics-free future

<http://ipen.org>