

I Revues générales

Impact sanitaire des perturbateurs endocriniens environnementaux et notion d'exposome : arguments pour un nouveau modèle d'accompagnement des patients vers la santé environnementale

RÉSUMÉ : Les maladies environnementales sont en augmentation de façon globale et les sources de contamination sont multiples. Les perturbateurs endocriniens environnementaux font partie des causes de l'apparition des maladies chroniques mais ils ne sont pas les seuls facteurs impliqués. On parle d'exposome pour qualifier l'ensemble des facteurs environnementaux avec lesquels nous interagissons tout au long de notre vie.

Les interactions avec l'environnement auront un impact particulièrement important lors des périodes de vulnérabilité que sont la grossesse, l'enfance et la puberté. L'accompagnement des patients par des mesures de santé environnementale (MSE) pourrait permettre de débiter une sensibilisation à long terme des familles à la santé environnementale mais également de modifier l'évolution naturelle de certaines maladies chroniques.



P. BARTAIRE

Pédiatre endocrinologue, LAMBERSART.

Les maladies environnementales sont en augmentation de façon globale et les sources de contamination sont multiples : air intérieur et extérieur, alimentation, cosmétiques, eaux de boisson et d'irrigation. Les perturbateurs endocriniens environnementaux font partie des causes de l'apparition de maladies chroniques dont l'incidence est en augmentation, mais ce ne sont pas les seuls facteurs impliqués.

Aujourd'hui, la recherche scientifique tente d'appréhender les facteurs environnementaux de façon globale, avec le concept de l'exposome, et de façon dynamique, avec des programmes de bio-surveillance longitudinaux. En effet, de nombreux contaminants peuvent avoir des effets plusieurs mois ou années après leur rencontre avec un organisme vivant

et interagissent entre eux sous forme de mélanges complexes.

Des études récentes montrent une exposition généralisée des populations aux perturbateurs endocriniens environnementaux et des niveaux d'imprégnation élevés chez les femmes enceintes et les enfants français de 6 à 17 ans pour les bisphénols A, S et F, phtalates, perfluorés, retardateurs de flamme bromés, éthers de glycol et parabènes (étude Esteban, Santé Publique France) et également pour les pesticides pour des couples mère-enfant (étude Elfe, Santé Publique France).

Il existe des périodes de vulnérabilité en particulier pendant la grossesse, l'enfance et la puberté où ces substances peuvent modifier le fonctionnement et la mise en place de grandes fonctions

comme le développement cérébral, les différents systèmes endocriniens, les gonades, le fonctionnement du tissu adipeux par exemple. Ces effets peuvent être observés sur plusieurs générations.

L'accompagnement des patients par des mesures de santé environnementale (MSE) pourrait permettre de débiter une sensibilisation à long terme des familles à la santé environnementale, mais également de modifier l'évolution naturelle de certaines maladies chroniques.

La rencontre du génome et de l'exposome

Les perturbateurs endocriniens environnementaux font partie des facteurs de causalité des maladies chroniques dont l'incidence est en augmentation. Il est intéressant d'étudier les effets des perturbateurs endocriniens dans un contexte plus global d'impact de notre environnement sur la santé.

La recherche scientifique tente d'appréhender les facteurs environnementaux de façon globale en prenant en compte tous les facteurs externes (type d'habitat, lieu géographique, bruit, pollution lumineuse, pollution atmosphérique, exposition professionnelle...) et internes (microbiote, stress inflammatoire, régulations métaboliques et protéiques), ainsi que les facteurs psychosociaux.

La compréhension des effets de la rencontre entre le génome et l'exposome est un enjeu de taille.

1. La transition épidémiologique : l'émergence des maladies chroniques

Les progrès de la médecine, avec en particulier l'utilisation des antibiotiques et des vaccins, ont entraîné une diminution de la mortalité infantile et un allongement de l'espérance de vie, passant en France de 50 ans en moyenne en 1910 à 83 ans en 2014.

L'actualité de la pandémie liée à la COVID-19 nous rappelle cependant que les maladies infectieuses n'ont pas disparu et que de nouvelles émergent. Mais le plus marquant est l'apparition et l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques.

Cette évolution est qualifiée de **transition épidémiologique** par Rémy Slama, épidémiologiste à l'Inserm. Elle a eu lieu tout d'abord dans les pays à fort revenu (États-Unis et Europe), puis les pays à faible revenu (l'Asie et l'Amérique latine) ont également vu apparaître, de façon parfois accélérée, ces modifications.

Cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, allergies et maladies auto-immunes, troubles neurologiques et troubles de la reproduction représentent un coût majeur pour la santé et ont un impact non négligeable sur la qualité de vie.

2. Des facteurs de risque individuellement identifiables... à la notion d'exposome

Plusieurs facteurs de risque des maladies chroniques ont été identifiés progressivement : sédentarité, consommation d'alcool et de tabac, certaines expositions professionnelles comme le charbon et l'amiante, ou encore le milieu socio-économique ont des impacts bien identifiés sur la santé.

Plus récemment, l'étude des effets de la pollution atmosphérique a permis d'appréhender la complexité des expositions liées aux activités humaines : savant mélange de composés de nature et de taille différentes, cette pollution évolue en fonction des conditions météorologiques et des activités humaines. Les effets de la pollution atmosphérique ne concernent pas seulement l'appareil respiratoire, ils sont aussi cardiovasculaires, neurologiques, ils modifient le poids des nouveau-nés et favorisent certains cancers [1].

L'EQUIS (évaluation quantitative de l'impact sanitaire) de la pollution atmosphérique est évaluée à **48 000 décès par an pour les seules particules fines de PM 2,5. S'y associe une diminution de l'espérance de vie entre 9 et 15 mois selon la zone d'habitation urbaine ou rurale** (Santé Publique France, 2016).

Le concept d'exposome, proposé par le directeur du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2005, Christopher Wild, **désigne la totalité des expositions à des facteurs environnementaux subis par un organisme humain de sa conception à sa mort** [2]. Il intègre non seulement l'environnement mais aussi les causes psychologiques et socio-économiques. Il prend en compte la temporalité des expositions et le délai possible entre le moment de l'exposition et l'apparition des pathologies. L'étude des mélanges de toxiques se développe dans le même temps [3].

Dans ce contexte, Robert Barouki insiste, lors d'une communication à l'Institut de Recherche de Santé Publique, sur le fait qu'il est impossible d'étudier les effets de toutes les combinaisons des composants possibles : une approche par type de mécanisme de toxicité et ensuite des interactions entre ces différentes voies de toxicité est plus pertinente. Dans le cas du bisphénol A, ses effets estrogéniques puissants sont connus depuis les années 1930, cependant il est très fréquemment utilisé en tant que modèle expérimental des effets possibles des perturbateurs endocriniens [4].

3. La rencontre du génome et de l'exposome

De nombreux contaminants chimiques peuvent interagir avec l'ADN (agents mutagènes ou génotoxiques) ou son environnement régulateur d'expression (épigénétique).

Dans les années 1970 sont observés des effets du distilbène (DES), médicament estrogénique, sur la génération

Revue générale

des filles exposées *in utero* au DES puis sur leurs propres enfants. Ces observations mettent en évidence la possibilité d'une toxicité différée dans le temps et d'une transmission entre générations. D'autres exemples ont ensuite montré que des contaminants pouvaient modifier différents marqueurs épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes ou l'expression des micro-ARN [5, 6]. Le paradigme scientifique des origines développementales de la santé et de la maladie (**DOHaD**) est largement repris dans les études sur les origines de l'épidémie mondiale de diabète et d'obésité [7-9].

Impact sanitaire des perturbateurs endocriniens environnementaux

Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) ont été définis pour la 1^{re} fois en 1991 lors d'une réunion scientifique à Wingspread à l'initiative de Theo Colborn : ils peuvent provoquer, chez l'animal et chez l'homme, des troubles de la croissance et du développement, des anomalies de la puberté, des pathologies thyroïdiennes, des maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité, des troubles de la reproduction et certains cancers [10].

Il existe des périodes de vulnérabilité en particulier pendant la grossesse, l'enfance et la puberté où ces substances peuvent modifier le fonctionnement et la mise en place de grandes fonctions comme le développement cérébral, les différents systèmes endocriniens, les gonades, le fonctionnement du tissu adipeux par exemple [11-13].

1. Mécanismes d'action

“Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez

sa progéniture ou au sein de (sous-) populations” (OMS, 2002).

Les perturbateurs endocriniens environnementaux n'agissent pas comme les autres toxiques [12-15]. Il n'y a pas d'effet “seuil”, ils peuvent agir à très faibles doses et sont particulièrement dangereux à des phases clés du développement (périodes d'exposition) : grossesse, petite enfance et puberté. Il existe une période de latence entre le moment d'exposition et l'apparition des pathologies.

Depuis les années 1990, plus de 1000 substances ont été identifiées comme perturbateurs endocriniens environnementaux. On peut les regrouper en 6 principales catégories fonctionnelles [17] (**tableau I**).

Leurs effets se potentialisent entre eux : on parle d'**effet cocktail**. Les modifications physiologiques entraînées par l'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux peuvent être transmises aux générations suivantes : on parle d'**effet transgénérationnel** [16]. Dans ce contexte, la recherche scien-

tifique et le cadre réglementaire sont difficiles à mettre en place.

L'encadrement des substances chimiques est régi depuis 2006 par le règlement REACH qui s'applique sans transposition dans tous les États membres de l'UE. Il prévoit que les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien et “présentant un niveau de préoccupation équivalent aux substances CMR (cancérigène – mutagène – toxique pour la reproduction)” puissent être identifiées comme des substances extrêmement préoccupantes et ainsi être inscrites sur la liste des substances soumises à autorisation. **Depuis 2017, les règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides prévoient explicitement d'exclure des substances présentant des effets de PEE.** Pour le moment, les produits cosmétiques, dispositifs médicaux, matériaux au contact des aliments, matériaux de construction, vêtements, jouets et divers produits à destination des enfants sont régis par d'autres réglementations sectorielles et ne sont pas concernés par la réglementation PEE (**fig. 1**).

“Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-) populations” (OMS, 2002).

Liste des EDC représentatifs de diverses catégories d'utilisation fonctionnelle.

EDC : produit chimique perturbateur endocrinien ; DBP : phtalate de dibutyle ; DEET : N, N-diéthyl-m-toluamide ; DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; BPA : bisphénol A ; PCB : biphenyle polychloré ; PBDE : éther diphenylique polybromé.

	EDC représentatifs
Médicaments	Acétate de trenbolone, éthinylestradiol, dexaméthasone, lévonorgestrel, rosiglitazone
Cosmétiques, produits de soins personnels	DBP, benzophénones, parabens, triclosan, DEET
Pesticides, herbicides, fongicides	Chlorpyrifos, glyphosate, pyraclostrobine, DDT, atrazine
Produits chimiques industriels	BPA, PCB, phosphate de triphényle, PBDE
Métaux	Plomb, cadmium, mercure, arsenic
Hormones synthétiques et naturelles	Progestérone, testostérone, cortisol, estrone

Tableau I : Mémento définition des PEE et liste des PEE représentatifs par catégorie d'utilisation [17].

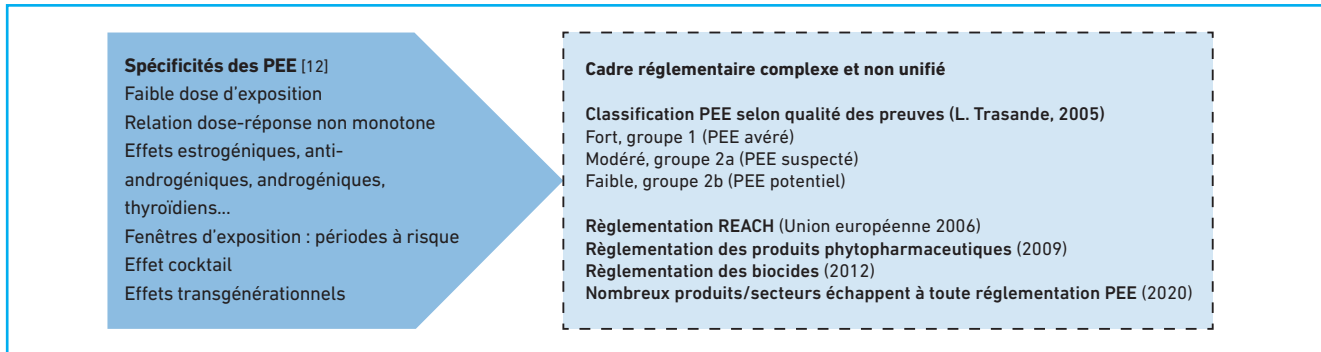


Fig. 1 : Complexité des mécanismes d'action des PEE et complexité réglementaire.

2. Pathologies en lien avec les PEE

Aujourd'hui, la liste des pathologies en lien avec les effets des PEE est longue : syndrome de dysgénésie testiculaire, obésité et diabète, troubles neurologiques et du développement, anomalies de la thyroïde, MIH (*Molar incisor hypomineralisation*), troubles de la puberté, altérations de la folliculogénèse (SOPK, IOP), endométriose, cancer de la prostate et du sein...

Cependant, les niveaux de preuve et de connaissance des mécanismes par lesquels les PEE peuvent agir ne sont connus que partiellement et sont très complexes à étudier.

● Modification de l'âge des pubertés

L'âge des pubertés a constamment évolué au cours de l'histoire mais, alors que l'âge moyen des ménarches (12,3 ans) reste relativement stable depuis les années 1990, de nouvelles variations sont observées aux États-Unis et en Europe : **augmentation des consultations pour pubertés précoces avec une présentation et une évolutivité variables, étalement de la période d'apparition des caractères sexuels secondaires dans les deux sexes** (apparition plus précoce du bourgeon mammaire – jusque 1 an – mais faible variation de l'âge des ménarches et avance de 3 mois de l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon). Les facteurs environnementaux (PEE) sont probablement en cause, comme le rapporte Anne-Simone Parent en 2015, et leur action semble asso-

cier des effets centraux neuroendocrines et des effets périphériques [18].

En France, en 2018, l'incidence annuelle des pubertés précoces, basée sur le registre des enfants traités par analogues du GnRH, est évaluée à 2,68/10 000 filles de moins de 9 ans (et 0,24/10 000 garçons de moins de 10 ans) [19].

Au Danemark, en 2016, l'incidence annuelle pour les filles de 6 mois à 7 ans est évaluée à 1/10 000 filles pour les pubertés précoces et 4/10 000 filles pour les prématures thélarches (poussée mammaire isolée) (*fig. 2*) [20].

● Effets des PEE sur les gonades dans les deux sexes

Le "syndrome de dysgénésie testiculaire" ou *testicular dysgenesis syn-*

drome (TDS) a été décrit en 2001 par Skakkebaek *et al.* [11]. Il se fonde sur la juxtaposition de données cliniques, épidémiologiques et de données scientifiques animales et humaines indiquant l'origine fœtale du cancer du testicule, le lien établi entre malformations génitales chez les garçons nouveau-nés (hypospadias, cryptorchidie...) et les troubles de la reproduction masculins à l'âge adulte.

En 2007, Buck Louis et Cooney proposent par homologie le "syndrome de dysgénésie ovarienne" (*ovarian dysgenesis syndrome*, ODS) : même si l'étude est plus complexe et plus invasive que pour le testicule, les facteurs environnementaux peuvent avoir un impact sur le développement de l'ovaire et de l'appareil reproducteur féminin, induisant des changements structuraux et

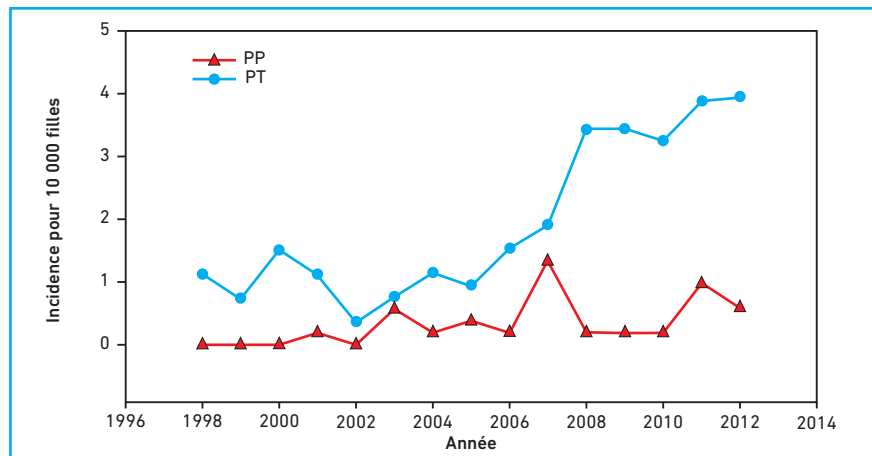


Fig. 2 : Incidence des pubertés précoces (PP) et des prématures thélarches (PT) au Danemark.

Revue générale

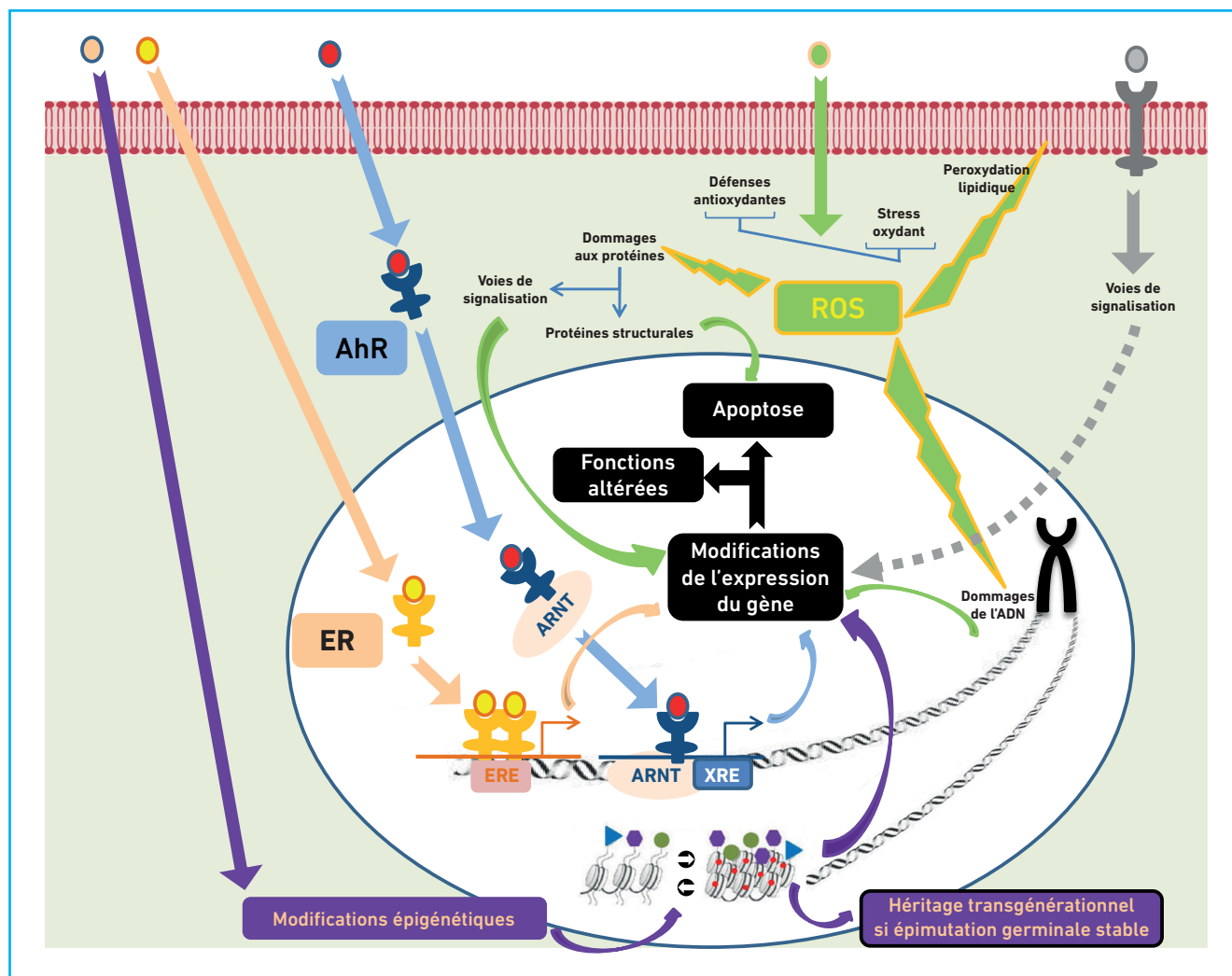


Fig. 3 : Différents mécanismes des anomalies de la folliculogénèse et PEE (d'après [23]).

fonctionnels qui peuvent se manifester par des troubles de la reproduction plus tard dans la vie et prédisposer les femmes à des maladies complexes telles que le cancer ou l'endométriose [22].

Le CHU de Toulouse publie une revue de 97 publications sur l'altération de la folliculogénèse (défaut de maturation, de réserve ou atrophie précoce des follicules) sous l'effet des PEE tels que le phtalate et ses dérivés, le BPA, le tabac, les hydrocarbures aromatiques et les pesticides (avec exposition à différents moments de la vie, de la période prénatale à la période adulte) (fig. 3) [23-24].

Plusieurs études retrouvent un taux de polychlorobiphényles (PCB), d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et d'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) ou de bisphénol A (BPA) plus élevé dans le sang des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [25].

Une trentaine de publications retrouve un lien entre l'exposition à certains PEE et le risque d'endométriose. Cette maladie touche 176 millions de femmes dans le monde.

L'exposition fœtale à des estrogènes exogènes a été associée à un risque accru de

cancer du sein [26], sans que les mécanismes ne soient connus.

● Tissu adipeux et diabète

Le tissu adipeux est un très important tissu de régulation métabolique (par exemple de l'insuline), un lieu de synthèse périphérique des estrogènes et également un lieu de stockage des perturbateurs endocriniens lipophiles. Ces PEE stockés dans le tissu adipeux peuvent être relargués tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus. Certaines études montrent un important passage sanguin des PEE par relargage

POINTS FORTS

- Le concept d'exposome désigne la totalité des expositions à des facteurs environnementaux subis par un organisme humain de sa conception à sa mort.
- Il intègre non seulement l'environnement mais aussi les causes psychologiques et socio-économiques. Il prend en compte l'hétérogénéité des expositions, leur temporalité et le délai possible entre le moment de l'exposition et l'apparition des pathologies.
- Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) ont été définis pour la 1^{re} fois en 1991 lors d'une réunion scientifique à Wingspread : ils peuvent provoquer, chez l'animal et chez l'homme, des troubles de la croissance et du développement, des anomalies de la puberté, des pathologies thyroïdiennes, des maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité, des troubles de la reproduction et certains cancers.
- La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE), initiée en 2014 et renouvelée en 2019 dans sa version 2, définit comme un axe prioritaire la prise en compte de ce nouveau facteur de risque pour la santé pour l'ensemble des industries, pour les agriculteurs et les professionnels de santé.
- Les pathologies en lien avec les facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens sont en augmentation mais les outils de diagnostic ne sont disponibles que pour la recherche et sont peu développés pour la pratique clinique : les pathologies environnementales restent donc encore un "diagnostic d'élimination" dans la pratique courante.
- Au vu des connaissances scientifiques actuelles, il est intéressant de proposer la mise en place de mesures de santé environnementale (MSE) dès le diagnostic d'une pathologie en lien potentiel avec les effets de l'environnement.

lors d'un amaigrissement brutal dans les suites d'une chirurgie bariatrique [27].

C'est aussi un tissu cible de certains PEE qui ont un effet "adipo-perturbateur", ils peuvent avoir un effet direct sur le développement et le fonctionnement des adipocytes : on parle désormais de perturbateurs endocriniens "obésogènes" et "diabétogènes" [27-29]. De nombreuses pathologies en lien avec les effets des PEE ont probablement une relation avec les dysfonctionnements du tissu adipeux cités ici, ainsi qu'avec son rôle de stockage à long terme.

● *Perturbations thyroïdiennes et développement neurologique*

Barbara Demeneix et Jean-Baptiste Fini étudient les effets neurodéveloppementaux des perturbations thyroïdiennes précoces liées à l'exposition anténatale à certains PEE [30]. Troubles du spectre autistique, perte de QI, troubles de l'attention et hyperactivité (TDA/H) sont en augmentation et pourraient être en lien avec l'exposition anténatale à des PEE. Par ailleurs, en pédiatrie et à l'âge adulte, les perturbations thyroïdiennes telles que variations de ratios entre les

hormones thyroïdiennes, hypothyroïdie fruste, thyroïdites auto-immunes, goîtres sont observés de plus en plus fréquemment.

Une supplémentation en iode systématique aux âges clés du développement pourrait limiter les effets de la perturbation thyroïdienne.

● *D'autres pathologies sont peut-être en lien avec l'exposition aux PEE*

MIH (*Molar incisor hypomineralisation*) [31], maladies auto-immunes, maladies neurodégénératives pourraient être en lien également avec des effets des PEE, mais les études sont encore en cours et de nombreuses hypothèses en lien avec la complexité de l'exposome sont à étudier.

3. Impact sanitaire des PEE

Des études récentes montrent une exposition généralisée des populations et des niveaux d'imprégnation élevés chez les enfants français de 6 à 17 ans pour les bisphénols A, S et F, phtalates, perfluorés, retardateurs de flamme bromés, éthers de glycol et parabènes (étude Esteban, Santé Publique France) et également pour les pesticides (étude Elfe, Santé Publique France) [32, 33]. La surveillance au long cours de ces cohortes permet de documenter progressivement l'impact de différents facteurs de risque, dont les PEE font partie, sur la santé de la population.

L'évaluation du "fardeau" et des "coûts de la maladie" des perturbateurs endocriniens sur les principaux groupes de maladies chroniques est importante : pour les principales classes de PEE dont la documentation scientifique est pertinente (les retardateurs de flamme polybromés, les insecticides organophosphorés, le DDT qui est un insecticide organochloré, les phtalates et le bisphénol A), leur impact sanitaire (**encadré 1**) sur les déficits et les maladies neurocomportementales, les troubles de la reproduction masculine, l'obésité et le diabète

I Revues générales

L'impact sanitaire, c'est le nombre de cas de pathologies ou de décès attribuables à l'exposition à un facteur de risque, ici un agent chimique (on l'appelle "poids de la maladie" ou "*burden of disease*" en anglais). L'aspect monétaire peut être calculé.

L'impact sanitaire des perturbateurs endocriniens environnementaux est estimé à 157 milliards d'euros par an dans l'UE et 340 milliards de dollars par an aux États-Unis, par Leonardo Trasande en 2016.

Encadré 1.

ainsi que les troubles de la reproduction chez la femme est estimé à 157 milliards d'euros par an dans l'UE et 340 milliards de dollars par an aux États-Unis [34].

Les estimations de la charge de morbidité et d'incapacité ainsi que des coûts des maladies imputables à l'environnement se sont révélées extrêmement utiles pour traduire les résultats et éclairer l'élaboration des politiques.

Accompagnement vers la santé environnementale

La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE), initiée en 2014 et renouvelée en 2019 dans sa version 2, définit comme un axe prioritaire la prise en compte de ce nouveau facteur de risque pour la santé pour l'ensemble des industries, pour les agriculteurs et les professionnels de santé. Évolutions réglementaires, soutien au développement de produits de substitution sans effet PEE, contrôle de la composition des matériaux et formation des principaux acteurs des filières qui utilisent des PEE sont encouragés par la SNPE [35]: "Permettre le développement de la formation continue des professionnels de santé sur les risques chimiques, liés notamment aux perturbateurs endocriniens, et s'appuyer sur les professionnels de santé pour développer la prévention auprès des couples et des parents. Une meilleure information des professionnels sur l'exposition aux per-

turbateurs endocriniens permettra de réduire l'exposition à ces substances mais également, notamment pour les professionnels de santé, de servir de relai d'information vers la population sur ces questions."

Les programmes de biosurveillance en France et en Europe sont un pendant indissociable de cette stratégie. Les prélèvements de toxiques à grande échelle associés à un suivi au long court des populations permettent d'améliorer les connaissances sur les effets des PEE qui peuvent apparaître à distance de l'exposition.

Les pathologies liées aux perturbateurs endocriniens concernent finalement pratiquement toutes les spécialités médicales:

>>> Il serait intéressant que les cliniciens puissent prendre part à la surveillance épidémiologique des effets potentiels des PEE sur les populations dans leurs aspects cliniques.

>>> Les pathologies susceptibles d'être en lien avec l'environnement peuvent également avoir des causes médicales qu'il ne faut pas méconnaître. Il est important de garder une démarche médicale rigoureuse. Les outils disponibles pour confirmer l'implication des perturbateurs endocriniens environnementaux sont quasi inexistantes pour la pratique clinique, ils ne sont développés pour le moment que dans le cadre de la recherche scientifique: les pathologies environnementales restent donc encore un "diagnostic d'élimination".

>>> L'accompagnement de prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens des femmes enceintes, des enfants, des adolescents et de leurs familles sera le plus ajusté possible afin de ne pas créer de blocage ou d'injonctions paradoxales, et devra intégrer la prise en compte d'autres facteurs environnementaux et sociaux comme le tabac ou l'impact des écrans et d'une

activité physique insuffisante, cela en cohérence avec le concept d'exposome.

>>> Au vu des connaissances scientifiques actuelles, il me semble approprié de proposer la mise en place de mesures de santé environnementale (concept que j'utilise à la place de "mesures hygiéno-diététiques") dès le diagnostic d'une pathologie en lien potentiel avec les effets de l'environnement. Dans le but de limiter les risques d'exposition future des familles mais également dans l'espoir d'influencer positivement l'évolution naturelle des maladies [36-37].

>>> Il existe de plus en plus de sites et documents d'information à destination du public sur les perturbateurs endocriniens, ils peuvent venir en appui des professionnels de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRASANDE L, MALECHA P, ATTINA TM. Particulate Matter Exposure and Preterm Birth: Estimates of U.S. Attributable Burden and Economic Costs. *Environ Health Perspect*, 2016;124.
2. NIEDZWIECKI MM, MILLER GW. The Exposome Paradigm in Human Health: Lessons from the Emory Exposome Summer Course. *Environ Health Perspect*, 2017;125:064502
3. BERONIUS A, ZILLIACUS J, HANBERG A *et al*. Methodology for health risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. *Food Chem Toxicol*, 2020;143:111520.
4. BEAUSOLEIL C *et al*. Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;475:4-9.
5. BAROUKI R, MELÉN E, HERCEG Z *et al*. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int*, 2018;114:77-86.
6. FEIL R, FRAGA MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*, 2012;13:97-109.
7. LIMESAND SW, THORNBURG KL, HARDING JE. 30th anniversary for the Developmental Origins of Endocrinology. *J Endocrinol*, 2019;JOE-19-0227.R1.

8. FRANKS PW, MESA JL, HARDING AH *et al.* Gene-lifestyle interaction on risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007;17:104-124.
9. ASCHARD H, CHEN J, CORNELIS MC *et al.* Inclusion of gene-gene and gene-environment interactions unlikely to dramatically improve risk prediction for complex diseases. *Am J Hum Genet*, 2012;90:962-972.
10. HOTCHKISS AK, RIDER CV, BLYSTONE CR *et al.* Fifteen years after “Wingspread”-environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol SCI*, 2008;105:235-259.
11. 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.
12. ZOELLER RT, BROWN TR, DOAN LL *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012;153:4097-4110.
13. DE COSTER S, VAN LAREBEKE N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*. 2012;2012:713696.
14. SLAMA R, BOURGUIGNON JP, DEMENEIX B *et al.* Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect*, 2016;124:1497-1503.
15. BAROUKI R. Endocrine disruptors: Revisiting concepts and dogma in toxicology. *C R Biol*, 2017;340:410-413.
16. ANWAY MD, SKINNER MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*. 2006;147 (6 Suppl): S43-49.
17. KASSOTIS CD, VANDENBERG LN, DEMENEIX BA *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:719-730.
18. FUDVOYE J, LOPEZ-RODRIGUEZ D, FRANSSSEN D. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019;33:101300.
19. RIGOU A, LE MOAL J, LÉGER J *et al.* A new efficient method to monitor precocious puberty nationwide in France. *Eur J Pediatr*, 2018;177:251-255.
20. ELBEK SØMOD M, THYSEN VESTERGAARD E, KRISTENSEN K. Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark – Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2016;2016:4.
21. AKSGLAED L, JUUL A, LEFFERS H *et al.* The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*, 2006;12:341-349.
22. COSTA EM, SPRITZER PM, HOHL A *et al.* Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014;58:153-161.
23. VABRE P, GATIMEL N, MOREAU J *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*, 2017;16:37.
24. HUNT PA, SATHYANARAYANA S, FOWLER PA *et al.* Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:1562-1570.
25. FERNÁNDEZ M, BOURGUIGNON N, LUX-LANTOS V *et al.* Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*, 2010;118:1217-1222.
26. SPERONI L, VOUTILAINEN M, MIKKOLA ML *et al.* New insights into fetal mammary gland morphogenesis: differential effects of natural and environmental estrogens. *Sci Rep*, 2017;7:40806.
27. FÉNICHÉL P, CHEVALIER N. Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? *C R Biol*, 2017;340:446-452.
28. HEINDEL JJ, BLUMBERG B, CAVE M *et al.* Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *F Reprod Toxicol*, 2017;68:3-33.
29. ROTONDO E, CHIARELLI F. Endocrine-disrupting chemicals and insulin resistance in children. *Biomedecines*, 2020;8:137.
30. DEMENEIX BA. Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development. *Eur Thyroid J*, 2019;8:283-292.
31. JEDEON K, LOIODICE S, MARCIANO C *et al.* Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology*, 2014;155:3365-3375.
32. ESTEBAN Une étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban/les-resultats-de-l-etude-esteban>.
33. BÉRANGER R, HARDY E, BINTER A *et al.* Multiple pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE). *Int J Hyg Environ Health*, 2020;223:22-33.
34. TRASANDE L, ZOELLER RT, HASS U *et al.* Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*, 2016;4:565-572.
35. Stratégie Nationale sur les Perturbateurs endocriniens. Plan d'action 2019-2022. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/snpe2_-_document_complet.pdf
36. HYLAND C, BRADMAN A, GERONA R. Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. *Environ Res*, 2019;171:568-575.
37. BOURGUIGNON JP, PARENT AS, KLEINJANS JCS *et al.* Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors. *Environ Health*, 2018;17:42.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.