

Perturbateurs endocriniens chez l'enfant

Thérèse Bouthors, Michael Hauschild, CHUV Lausanne¹

Introduction

Plusieurs agents exogènes, naturels ou chimiques, sont suspectés d'interférer avec le système hormonal, on les appelle ainsi « perturbateurs endocriniens » (PE). Des effets associés à leur exposition, même à faible dose, ont été observés chez l'animal. Cependant, chez l'humain, si les conséquences d'une exposition à de fortes doses de PE sont prouvées, l'effet engendré par de faibles doses présentes dans l'environnement ambiant (air, eau potable, nourriture...) reste peu clair. Cet article a pour but de revoir la littérature scientifique à ce sujet.

Perturbateurs endocriniens

Définition

Le PE est défini comme l'agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison ou l'élimination des hormones naturelles responsables de l'homéostasie, de la reproduction et du processus de développement^{(1),(2)}.

Certains de ces perturbateurs sont des molécules naturelles comme les phytohormones, présentes dans certaines plantes, d'autres sont des produits de synthèse nommés en anglais « Endocrine-Disrupting Chemical (EDC) ».

Classification

Les phytohormones peuvent être classées en fonction de leur action hormonale en phyto-œstrogènes et phyto-androgènes (tableau 1).

Les EDC peuvent être classés en différents groupes⁽³⁾ (tableau 2).

Système de surveillance, de régulation et d'information des EDC:

Il existe plusieurs organismes de régulation des substances chimiques.

D'une part, l'agence européenne ECHA (European Chemical Agency) (<https://echa.europa.eu>) répertorie les effets de chaque substance; un résumé est accessible pour tous sous forme d'« infocards »: (https://echa.europa.eu/documents/10162/22177693/what_is_an_infocard_en.pdf/4960b3a4-a84f-461d-926c-b4a683b2f98f). Des codes et des pictogrammes sont définis à cet effet, indiquant le niveau et le type de risque, notamment en ce qui concerne la fertilité.

D'autre part, l'Office Fédéral de la Santé Publique suisse (OFSP) est également un organisme à vocation de régulation des EDC. Des informations sur certains produits chimiques se trouvent sur son site (<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/menschengesundheit/chemikalien.html>).

Finalement, l'agence de protection environnementale des Etats-Unis (EPA) (<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>) et des organisations non-gouvernementales comme la

SIN-List (www.sinlist.org) évaluent plus concrètement le risque qu'un produit entre dans la catégorie des PE.

Cependant le niveau de preuve de l'effet de chaque produit chimique sur le système endocrinien est encore insuffisant pour établir des recommandations de bonne pratique. Un nouveau système (SYRINA, pour Systematic Review and Integrated Assessment) a été proposé récemment dans le but d'établir une littérature robuste et transparente sur les EDC afin d'orienter les décisions de santé publique⁽⁴⁾.

Systèmes endocriniens, perturbateurs endocriniens, période des 1000 jours

Le système endocrinien humain est responsable du contrôle d'un grand nombre de processus allant de la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire à l'orchestration du développement, de la croissance et du fonctionnement de la plupart des tissus et des organes tout au long de la vie.

Les connaissances actuelles suggèrent que la période du développement embryonnaire, fœtal et post-natal précoce (période dite des 1000 jours) est la plus sensible à l'influence des PE. En effet, plusieurs axes endocriniens agissent à des moments déterminés de la formation et de l'organisation des systèmes d'organes et des neurones. En outre, des perturbateurs agissant dans les 1000 premiers jours de vie pourraient modifier la programmation épigénétique et ainsi avoir des conséquences au long cours⁽¹⁾. Une hypothyroïdie aura ainsi des conséquences plus graves sur le développement organique, avec un risque de retard mental, si elle se manifeste dans les premiers mois de vie. Concernant la fertilité,

	Phyto-œstrogènes	Phyto-androgènes
Groupe	Isoflavones, lignanes	Quassinoides, dérivés du squalène
Action	Similarité avec l'œstradiol, interaction avec le récepteur aux œstrogènes (ER)	Similarité avec la testostérone, interaction avec le récepteur aux androgènes (AR)
Exemples de présence naturelle	Noix, soja, haricot vert, graines de lin...	Eurycoma longifolia (Tongkat Ali), plante de Malaisie et de l'Indonésie ⁽²⁾
Recommandations	Éviter des préparations au soja chez l'enfant de la naissance à l'âge de trois ans.	Niveau de preuve insuffisant pour des recommandations pratiques. https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredient-mono-1132/eurycoma-longifolia

Tableau 1: Classification simplifiée des phytohormones

¹ Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Service de Pédiatrie, Département femme-mère-enfant, CHUV, Lausanne

Groupe	Biphényles polychlorés (PCB)	Pesticides organochlorés	Brominated flame retardant (BFR)	Dioxines	Perfluoroalkyl et polyfluoroalkyl (PFAS)	Bisphénols	Phthalates
Exemple	3,3',4',4'-Pentachlorobiphenyl (PCB-126)	DDT	PBDEs, HBCDDs, TBBPA, phénols et PBBs	TCDD	PFOA, PFOS	BPA	DHEP
Description/propriété	Résistant aux acides, bases et à la chaleur. >200 constituants	Propriétés insecticides	À haute température, effet inhibiteurs de combustion chimique.	Plus de 400 composés chimiques de dioxine et apparentés	Certains sont résistants aux dégradations environnementales	Groupe de produits chimiques constitués de 2 phénols reliés par un pont carboné ou autre structure chimique	Esther d'acides phthaliques
	La plupart sont lipophiles	Hautement lipophiles	Certains sont lipophiles	Lipophiles	Lipophobes et hydrophobes		
Persistence dans l'environnement	Très persistants	La plupart sont très persistants	Certains sont très persistants	Certains sont très persistants	Certains sont extrêmement persistants	Non persistants	Non persistants
Demi-vie dans l'humain	Très longue (mois à années)	Très longue (mois à années)	Très longue (mois à années)	Très longue (mois à années)	Très longue (mois à années)	Très courte (quelques heures)	Courte (heures à jours)
Utilisation	Électronique, revêtements de surface, encres, adhésifs, ignifuges et peintures	Pesticides dans l'agriculture (historiquement, utilisés contre les insectes vecteurs du typhus et de la malaria)	Plastiques, applications textiles, électronique, vêtements, isolation en bâtiments, mobilier	Ne sont plus utilisées, mais se forment lors de la fabrication d'herbicides	Matériaux d'emballage alimentaire, ustensiles de cuisine antiadhésifs, vêtements imperméables, produits de nettoyage, peintures, vernis, mastics, mousses extinctrices et produits cosmétiques	Production de plastiques (surtout polycarbonates et comme durcissant de plastiques), DVD, matériel dentaires, boîtes à déjeuner, électronique, matériaux de constructions, film protecteur des cannettes, garnissage des conduites d'eau, papier thermique	Plastifiant dans la production de plastiques. Produits cosmétiques, parfums, comprimés, tubes médicaux, compléments alimentaires, adhésifs, peinture, emballages alimentaires, jouets, matériel de nettoyage
Exposition	Accumulation dans la chaîne alimentaire (nourriture riche en matières grasses, tels que produits laitiers, viande, poissons)						
Production/régulation	Interdits aux États-Unis depuis 1979 et par la Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants en 2001	Le DDT est interdit aux États-Unis et dans d'autres pays depuis 1973.	Interdiction de l'utilisation de certains BFR dans l'Union Européenne	Couverts par la Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants	Directive européenne en 2006 restreignant la commercialisation et l'utilisation des PFOS et substances apparentées	Régulation controversée. Le BPA est interdit pour la fabrication des biberons dans l'union européenne.	Certains pays ont interdit l'usage des phthalates dans les jouets pour enfants.
	Préoccupants par leur persistance dans l'environnement	Toujours utilisé dans les pays touchés par la malaria.			En 2017, production de 5.4 millions de tonnes de BPA.	5 millions de tonnes de phthalates sont produits chaque année	
Effets endocriniens/Toxicité	Effet oestrogénique, anti-oestrogénique, neurotoxique, dioxine-like (ligand de AR)	Effets toxiques variés. Le p,p'-DDE, dérivé du DDT, se lie à AR, effet anti-androgénique	Le PBDE perturbe le système thyroïdien. Tératogène, carcinogène, neurotoxique	Modifications hormonales (stéroïdes, thyroïde et reproduction), immuno-toxicité, effets neuro-développementaux	Preuve de l'action de certains en tant que perturbateurs de l'axe thyroïdien. Interaction avec PPAR	Interaction avec l'ER, l'AR et le ThR	Interaction du métabolite de DEHP, MEHP, avec PPAR

Tableau 2 : Classification simplifiée des EDC d'après Lind et al⁽³⁾ (<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4621-3>)

AH : hydrocarbure aryl, AR : récepteur aux androgènes, BFR : Retardateurs de flamme bromés, CAR : récepteur constitutif à l'androstane, ER : récepteur aux œstrogènes, PBC : biphényles polychlorés, HBCDD : hexabromocyclododécane, MEHP : mono-éthyl-hexyl-phthalate, PBB : bisphénol polybromé, PBDE : polybromodiphényléther, PFHXS : perfluorohexasulfonate, PFOA : acide perfluorooctanoïque, PPAR : proliférateurs de peroxysomes, PXR : récepteur du pregnane X, ThR : récepteur de l'hormone thyroïdienne

la période d'exposition aux produits interférant avec les récepteurs aux œstrogènes ou androgènes détermine le type d'effet. Ceci est dû au fait que le système de reproduction se développe de manière séquentielle au cours de la vie fœtale, la minipuberté et la puberté. Ainsi, l'exposition à une même substance, selon la période d'exposition, pourra avoir des conséquences soit sur la différenciation sexuelle, sur l'initiation et la progression de la puberté ou encore sur la fertilité²⁾.

Perturbateurs endocriniens et santé

Troubles endocriniens (Figure 1)

Trouble thyroïdien

La thyroïde libère les hormones thyroïdiennes en réponse à la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse, elle-même sécrétée en réponse à stimulation par l'hormone thyroïdienne (TRH) venant de l'hypothalamus. Les hormones thyroïdiennes T4 et T3 exercent ensuite un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de TSH et TRH au niveau hypophysaire et hypothalamique. Chacun de ces niveaux de régulation peut être altéré par les PE, par une action sur la glande thyroïde, les protéines de liaison, le métabolisme périphérique ou la clairance des hormones actives. Par exemple, les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) (des composés aromatiques tricycliques chlorés, appartenant à la famille des dioxines) et les pesticides pourraient interférer avec le transport des hormones thyroïdiennes. Le BPA et autres phénols, ainsi que les phtalates, pourraient agir sur le récepteur des hormones thyroïdiennes. Le BPA dérégule également la fonction thyroïdienne en augmentant le taux de T3 et diminuant les taux de T4 et TSH. Des études longitudinales chez les femmes enceintes ont prouvé que le taux de métabolites phtaliques urinaires est associé à une diminution de la TSH et une augmentation de la T4⁵⁾. Des agents comme le perchlorate (un concurrent de l'iode dans le transport d'iode vers la glande thyroïde, utilisés dans les engrais) et les thiocyanates (inhibiteur du transport de l'iode, utilisé dans l'industrie chimique et présents de manière naturelle dans certains aliments) ont été par ailleurs associés à une diminution des taux de T4 libre chez l'adolescent⁶⁾.

Cependant, il existe une variation interindividuelle physiologique importante des taux de TSH et d'hormones thyroïdiennes périphériques, notamment chez le nouveau-né et la femme enceinte. Ainsi des changements mi-

neurs induits par les PE sont difficiles à mettre en évidence⁷⁾.

Troubles pubertaires

Le type d'effet des PE sur la différenciation sexuelle précoce ou le développement pubertaire est différent selon le sexe, notamment en raison de profils hormonaux bien distincts. Nous savons par exemple que la puberté précoce dite idiopathique est fréquente chez les filles mais rare chez les garçons, et on observe un rapport inverse pour les cas de puberté tardive^{2),8),9)}.

Troubles pubertaires chez la fille :

Depuis la fin du XIX^e, l'âge de la ménarche, dans la population générale, a diminué de quelques mois (avec une stabilisation ces dernières années); ce phénomène s'accompagne d'un développement précoce des caractéristiques sexuelles secondaires (l'âge à la survenue de la thélarche a avancé d'un an). Le développement du tissu mammaire survient donc chez des filles plus jeunes et l'incidence de la puberté précoce (PP) semble augmenter. Bien que des facteurs génétiques et l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité soient probablement en partie responsables de ces modifications, il faudrait évaluer le rôle des facteurs environnementaux, comme l'exposition aux PE⁹⁾⁻¹¹⁾. La différence d'évolution de l'âge de la thélarche (avancée d'une année) et de la ménarche (avancée de quelques mois) a fait augmenter la durée de la puberté. Cela peut indiquer la présence d'un effet périphérique de type œstrogène sans activation centrale concomitante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Parmi les PE les plus étudiés, on trouve les phyto-œstrogènes, et notamment les isoflavones. Des études chez les rongeurs ont montré que l'administration d'isoflavones par voie alimentaire ou par injection sous-cutanée pendant la gestation ou au début de la vie peut provoquer une ouverture vaginale précoce (équivalant à la ménarche précoce), une irrégularité des cycles ovariens et une altération de la sécrétion de la GnRH^{12),13)}. Chez l'Homme, une étude récente menée dans une cohorte de 367 paires mère-fille de la Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ASLPAC) suggère que l'exposition in utero aux phyto-œstrogènes peut être associée à un âge plus précoce de la ménarche, bien que cela diffère selon le type de phyto-œstrogènes¹⁴⁾.

Concernant la thélarche précoce isolée, une étude avait observé une élévation de la bioac-

tivité de l'œstrogène chez des filles avec exposition périnatale à des EDC¹⁵⁾. Cependant, les résultats d'autres études cliniques n'ont pas permis de le confirmer, le « timing » pubertaire étant influencé par de multiples facteurs environnementaux. Une étude récente a examiné l'influence de l'exposition périnatale au bisphénol S (BPS) chez la souris. La conclusion, d'une part, est que la glande mammaire en développement est sensible à de faibles doses de plusieurs xéno-œstrogènes, avec des effets se manifestant après la puberté, à distance de l'exposition. D'autre part, ces effets dépendent de la période de développement durant laquelle le sujet est exposé. Enfin, cette étude révèle que le BPS induit des effets durables sur la glande mammaire pouvant augmenter le risque de cancer mammaire chez l'animal¹⁶⁾. Cependant, il serait prématuré d'en tirer directement des conclusions concernant l'être humain. En outre, déjà en 2007, Buck et Cooney ont émis le postulat que les facteurs environnementaux pourraient affecter l'ovaire en développement et l'appareil reproducteur féminin, induisant des changements structuraux et fonctionnels avec la survenue de manifestations post-pubertaires, pouvant prédisposer les femmes à des maladies complexes comme le cancer.

Troubles pubertaires chez le garçon :

Plusieurs études ont été menées chez les garçons. Les biphenyles polychlorés (PCB) ont notamment été associés à des diminutions des concentrations sériques de testostérone et d'autres hormones, ainsi qu'à une réduction de la fertilité et des cancers hormono-dépendants. Une étude a été menée chez 438 adolescents issus d'une cohorte des îles Féroé, où l'exposition aux PCB est importante. Cette étude montre des concentrations sériques plus faibles d'hormone lutéinisante (LH) et de testostérone chez les adolescents exposés au PCB, suggérant une association entre une exposition prénatale et un retard pubertaire d'origine centrale¹⁷⁾. Une autre étude menée dans une cohorte en Californie (CHAMACOS) associe le même effet (diminution de la LH) à une exposition au DDT in utero¹⁸⁾.

Cependant, il reste difficile de prouver une association entre les troubles pubertaires ou de fertilité chez l'homme et l'environnement chimique. Récemment, un groupe d'experts n'a pu identifier qu'une faible association épidémiologique entre l'infertilité masculine et une exposition aux phtalates, malgré une toxicité connue¹⁹⁾.

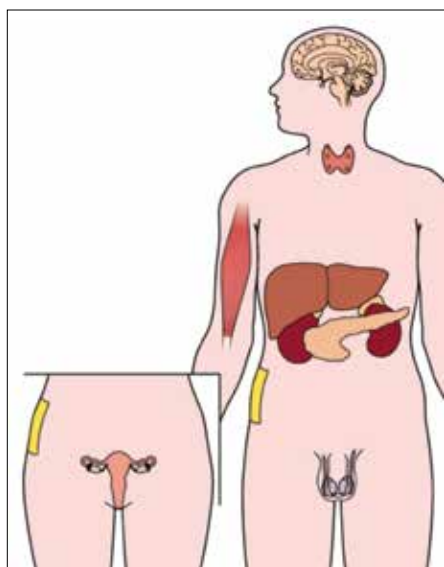


Figure 1: Principaux glandes et tissus endocriniens. Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet sur différents systèmes en raison de leur régulation par les hormones: l'appareil reproducteur et l'axe gonadotrope, l'axe thyroïdienne, le métabolisme et l'homéostasie du glucose sous l'influence de l'insuline

D'autres études ont suggéré l'existence d'une association entre la présence d'un hypospade et l'exposition parentale à des EDC. Une exposition parentale était plus fréquente (exposition maternelle 19.7% versus 10.3%, exposition paternelle 40.1% versus 27.5%) dans le groupe atteint (n=408) que dans le groupe contrôle (n=302) (20,21). Des preuves épidémiologiques faibles, malgré une toxicité évidente, ont également été identifiées pour la cryptorchidie en lien avec une exposition prénatale au polybromodiphényléther (de la famille des retardateurs de flamme bromés - BFRs -).

Obésité et métabolisme

Les expositions aux EDC semblent contribuer de manière significative à l'obésité et au diabète type 2, bien que de manière très modeste par rapport à l'influence de l'alimentation et de l'activité physique⁽²²⁾.

Pour rappel, le contrôle de la satiété a lieu au niveau hypothalamique. Une étude suggère que le BPA, un obésogène, peut exercer ses effets grâce à une modification de la programmation développementale du circuit de la mélanocortine hypothalamique, modifiant de façon permanente la neurobiologie de l'homéostasie métabolique⁽²³⁾. Une méta-analyse de 7 cohortes a démontré une association

entre l'exposition prénatale au DDT et un gain pondéral excessif accompagné d'une résistance à l'insuline⁽²⁴⁾. En revanche, dans une revue récente, l'exposition prénatale aux phtalates et au BPA ainsi que l'exposition pendant l'enfance à ces produits n'était pas toujours associée à une prise de poids excessive. En outre, une association entre la consommation de soja (isoflavones) a également été associée à une prise pondérale excessive chez les rats⁽²⁵⁾. Par ailleurs, la plupart des études sur les substances perfluoroalkyliques (PFAS) dans ce contexte ont montré une relation entre l'exposition prénatale aux PFAS et une prise pondérale insuffisante⁽²⁶⁾. Le rôle de l'exposition aux PE dans l'épidémie d'obésité reste donc difficile à déterminer.

Diabète

La sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline sont les deux principales caractéristiques déterminant la tolérance au glucose. La sécrétion de l'insuline par la cellule beta est divisée en une première phase dynamique et une phase statique. Les deux phases semblent affectées lors d'une exposition à des produits toxiques organiques à faible dose⁽²⁷⁾. Lind et col. ont récemment publié une revue sur l'impact potentiel des perturbateurs endocriniens sur le développement d'un trouble de la sécrétion et d'une résistance à l'insuline⁽³⁾. Une exposition prénatale à l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS, de la catégorie des Perfluoroalkyl et polyfluoroalkyl, PFAS) aux phtalates et au BPA a également été associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline, mais le niveau de preuve reste faible. Ainsi, le diabète, qu'il soit dû à une insuffisance de la sécrétion ou lié à une résistance périphérique, a été associé à une exposition aux EDC. De nouveau se pose la question d'une possible programmation de ces voies métaboliques dans les premiers 1000 jours de vie.

Autres systèmes influencés par des EDC

Différentes études ont également associé l'exposition périnatale aux EDC à des troubles du système immunitaire, de l'appareil cardio-pulmonaire et du système nerveux central, ou ont des effets tératogènes et cancérogènes mais ne font pas l'objet de cette revue.

Diminution de l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Au vu des connaissances acquises ces dernières années, il semble nécessaire de diminuer autant que possible l'exposition à des

PE, en particulier chez le fœtus et le nourrisson. Des recommandations basées sur des données scientifiques sont nécessaires. Après les inquiétudes soulevées au sujet de la sécurité du BPA dans les produits de consommation, de nombreux fabricants ont commencé à le retirer de leurs produits et à les étiqueter «sans BPA». Ce n'est que récemment que l'on a constaté que beaucoup de ces produits sont fabriqués avec d'autres bisphénols, y compris le bisphénol S (BPS), qui a une structure chimique et des modes d'action similaires au BPA⁽²⁸⁾. Le BPS reste utilisé dans les biberons, les papiers de reçus thermiques et autres produits de papier; il a également été détecté dans les aliments en conserve.

Conclusion

Au cours des dernières années, des études ont permis de mieux comprendre les mécanismes par lesquels certains perturbateurs endocriniens pourraient exercer des effets nocifs chez l'enfant, et plus particulièrement si l'exposition a lieu pendant la vie fœtale ou dans la petite enfance (durant les premiers 1000 jours de vie), même à faible dose. La vulnérabilité accrue durant les stades de développement précoce ainsi que la possibilité de modifier via des effets épigénétiques la programmation pourrait expliquer l'association entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et certains troubles systémiques à l'âge adulte. Cependant, il reste, dans un contexte environnemental complexe, très difficile de démontrer l'impact d'un EDC spécifique chez l'humain. En respectant le principe de précaution, il nous semble qu'une régulation de l'utilisation des EDC dans les produits industriels est nécessaire. Afin d'appuyer les décisions de santé publique requises, de nouvelles études doivent être menées pour consolider les données scientifiques dans ce domaine.

Références

- 1) Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. 2009. pp. 293-342.
- 2) Bourguignon J-P, Rasier G, Lebrethon M-C, Gérard A, Naveau E, Parent A-S. Neuroendocrine disruption of pubertal timing and interactions between homeostasis of reproduction and energy balance. *Mol Cell Endocrinol* 2010 Aug;324(1-2):110-20.
- 3) Lind PM, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia* 2018 May 25; 1-8.
- 4) Vandenberg LN, Ågerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman Å, Bero LA, et al. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* 2016 Jul 7;1-19.

- 5) Ghassabian A, Trasande L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. *Frontiers* 2018;9:204.
- 6) McMullen J, Ghassabian A, Kohn B, Trasande L. Identifying Subpopulations Vulnerable to the Thyroid-Blocking Effects of Perchlorate and Thiocyanate. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 Jul 1;102(7):2637–45.
- 7) Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 May 22;355(2):240–8.
- 8) Buck Louis GM, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. *Pediatrics* 2008 Feb 1;121(Supplement):S192–S207.
- 9) Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010 Apr;33(2):346–59.
- 10) Biro FM, Wolff MS, Kushi LH. Impact of Yesterday's Genes and Today's Diet and Chemicals on Tomorrow's Women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2009 Feb;22(1):3–6.
- 11) Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013 Dec;132(6):1019–27.
- 12) Bateman HL, Patisaul HB. Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. *Neurotoxicology* 2008 Nov;29(6):988–97.
- 13) Kim SH, Park MJ. Effects of phytoestrogen on sexual development. *Korean J Pediatr*. The Korean Pediatric Society; 2012 Aug;55(8):265–71.
- 14) Marks KJ, Hartman TJ, Taylor EV, Rybak ME, Northstone K, Marcus M. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Res* 2017 May;155:287–93.
- 15) Paris F, Gaspari L, Servant N, Philibert P, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol* 2013 Aug;29(8):788–92.
- 16) Kolla S, Morcos M, Martin B, Vandenberg LN. Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive Toxicology*. Elsevier Inc; 2018 Jun 1;78:50–9.
- 17) Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson A-M, et al. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reproductive Toxicology* 2012 Dec;34(4):498–503.
- 18) Eskenazi B, Rauch SA, Tenerelli R, Huen K, Holland NT, Lustig RH, et al. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2017 Apr;220(2):364–72.
- 19) Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson A-M, et al. Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr;100(4):1267–77.
- 20) Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol* 2015 Dec;68(6):1023–30.
- 21) Kalfa N, Philibert P, Werner R, Audran F, Bashamboo A, Lehors H, et al. Minor hypospadias: the “tip of the iceberg” of the partial androgen insensitivity syndrome. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61824.
- 22) Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et al. Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr;100(4):1278–88.
- 23) MacKay H, Patterson ZR, Abizaid A. Perinatal Exposure to Low-Dose Bisphenol-A Disrupts the Structural and Functional Development of the Hypothalamic Feeding Circuitry. *Endocrinology* 2017 Apr 1;158(4):768–77.
- 24) Cano-Sancho G, Salmon AG, La Merrill MA. Association between Exposure to p,p'-DDT and Its Metabolite p,p'-DDE with Obesity: Integrated Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2017 Sep 18;125(9):096002.
- 25) Cao J, Echelberger R, Liu M, Sluzas E, McCaffrey K, Buckley B, et al. Soy but not bisphenol A (BPA) or the phytoestrogen genistein alters developmental weight gain and food intake in pregnant rats and their offspring. *Reproductive Toxicology* 2015 Dec;58:282–94.
- 26) Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*. Nature Publishing Group 2017 Mar;13(3):161–73.
- 27) Lee Y-M, Ha C-M, Kim S-A, Thoudam T, Yoon Y-R, Kim DJ, et al. Low-Dose Persistent Organic Pollutants Impair Insulin Secretory Function of Pancreatic β -Cells: Human and In Vitro Evidence. *Diabetes* 2017 Oct;66(10):2669–80.
- 28) Herrero Ó, Aquilino M, Sánchez-Argüello P, Planelló R. The BPA-substitute bisphenol S alters the transcription of genes related to endocrine, stress response and biotransformation pathways in the aquatic midge *Chironomus riparius* (Diptera, Chironomidae). *Rosenfeld CS, editor. PLoS ONE. Public Library of Science* 2018;13(2):e0193387.

Correspondance

Michael Hauschild

Unité d'endocrinologie, diabétologie et

obésité pédiatrique

Service de Pédiatrie

Département femme-mère-enfant,

CHUV, Lausanne

michael.hauschild@chuv.ch

Les auteurs n'ont pas déclaré de soutien financier ou d'autres conflits d'intérêts en relation avec cet article.