

Les perturbateurs endocriniens : Effet de mode ou réel danger pour l'Homme et l'environnement ?

Guillaume Wassmer

Le terme « perturbateurs endocriniens » est présent dans la bouche d'une part importante de scientifiques aujourd'hui ; mais c'est surtout dans les journaux et sur de nombreux sites internet plus ou moins sérieux que cette expression est couchée. Cependant, peu de ces derniers expliquent réellement ce qui se cache derrière cette appellation. Toute cette spéculation autour des composés suspectés être des « perturbateurs endocriniens » est-elle fondée ? Est-ce un effet de mode, ou les inquiétudes à leur égard sont-elles réellement fondées ? Dans cet article, nous allons essayer de faire la lumière sur les faits établis à leur sujet, et de mieux comprendre le danger qu'ils représentent, à la fois pour l'Homme et pour l'environnement.

Au cours de ces vingt dernières années, des inquiétudes ont émergé et de vifs débats ont éclaté au sein de la communauté scientifique au sujet d'un groupe de composés chimiques particuliers. L'exposition à ces molécules pourrait altérer le fonctionnement normal du système endocrinien chez l'Homme et les animaux. Ces composés sont appelés « perturbateurs endocriniens ». La forte augmentation du nombre de maladies endocriniennes chez l'Homme, l'attribution d'effets secondaires observés chez l'animal à ces composés, mais également l'observation de leurs effets directs lors d'expérimentation sur animaux en laboratoire nourrissent les craintes des scientifiques.

Ces inquiétudes ont éclaté au grand jour et, gouvernements comme ONG, travaillent sur le sujet afin de définir de nouvelles réglementations protégeant les populations. Cependant, le processus est complexe et la qualification même de certains composés en perturbateurs endocriniens fait aujourd'hui débat.

Qu'est-ce que le système endocrinien ?

Ce système, plus vulgairement appelé système hormonal, est composé de petits ensembles de cellules, appelés glandes, dont la fonction est de sécréter des hormones. Les hormones, libérées dans le sang, servent de messagers entre organes et vont pouvoir déclencher une réponse/des effets sur des cellules localisées ailleurs dans l'organisme. Ces réponses sont permises par la fixation de ces messagers sur des récepteurs qui leur sont spécifiques. Certaines glandes (ovaires, testicules) sont contrôlées par deux glandes « maitresses » situées à proximité du cerveau, l'hypothalamus et l'hypophyse. D'autres sont indépendantes de ces glandes maitresses, comme le pancréas (figure 1).

Le système hormonal a un rôle de régulation au sein de l'organisme : régulation de la croissance, de la fonction sexuelle, du métabolisme. Il contribue à maintenir l'organisme dans un état constant, c'est ce que l'on appelle l'homéostasie (figure 1). La sécrétion de chaque hormone est régulée : cette régulation se fait à la fois via le paramètre sur lequel agit l'hormone (par exemple, le taux de glucose dans le sang, ou glycémie, conditionne la sécrétion de l'hormone insuline par certaines cellules du pancréas) mais également via le taux d'autres hormones impliquées dans le même processus. Ce dernier phénomène est appelé « rétrocontrôle » (figure 1).

Ces mécanismes de régulation sont extrêmement importants, puisque la variation d'un paramètre de l'organisme peut être rapidement corrigée par la libération d'une ou plusieurs hormones qui vont permettre un retour à la normale du paramètre. En parallèle, les rétrocontrôles vont permettre de diminuer la sécrétion de ces hormones lorsque le paramètre revient à la normal afin d'éviter une inversion de l'anomalie.

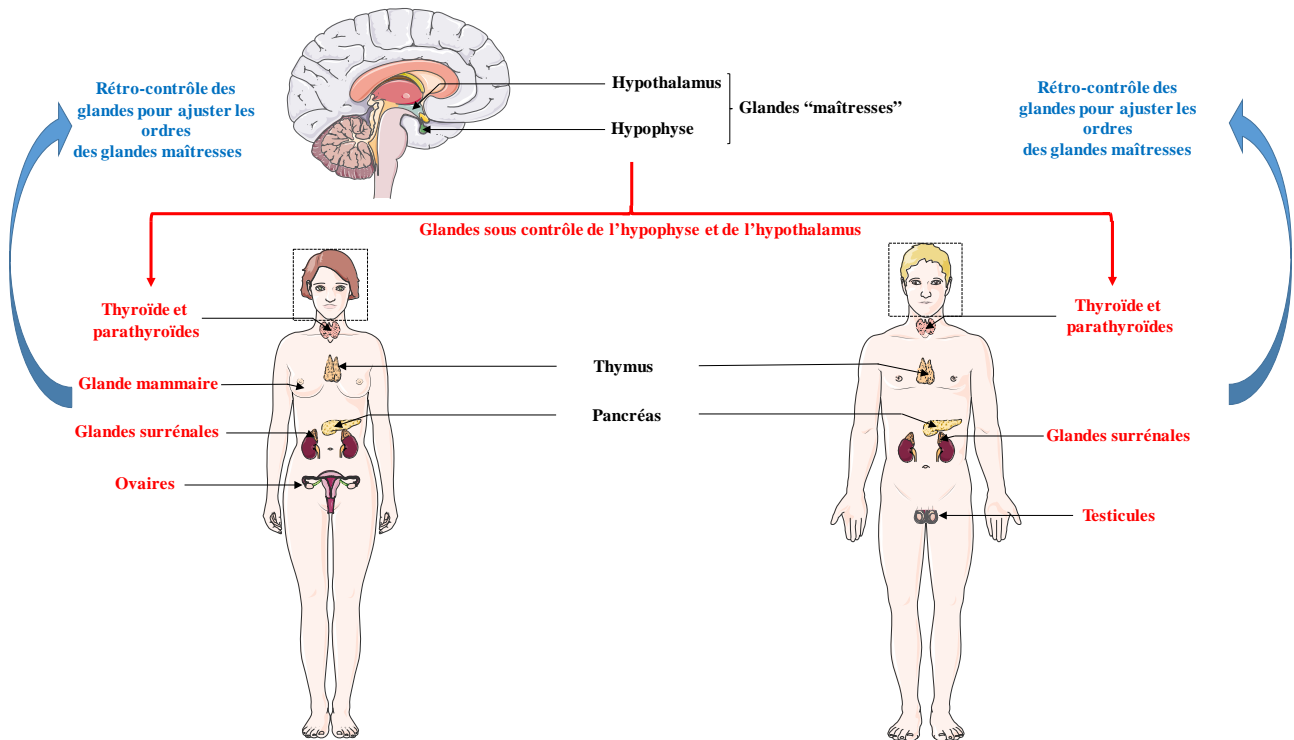


Figure 1. Le système endocrinien chez l'Homme

Cependant, ce système complexe et étroitement connecté peut se voir altéré par des substances alors nommées « perturbateurs endocriniens »

Quelles origines pour les perturbateurs endocriniens ?

Contrairement à la pensée commune, toutes les substances qualifiées de perturbateurs endocriniens ne sont pas fabriquées par l'Homme. En effet, certaines substances produites par des organismes peuvent être des perturbateurs endocriniens pour d'autres organismes. C'est le cas par exemple des phytoestrogènes des végétaux (genistéine et coumestrol), perturbateurs endocriniens pour les animaux. Cependant, il est communément admis que les composés les plus problématiques aujourd'hui sont artificiels. Parmi eux, on retrouve des composés provenant de solvants ou lubrifiants industriels (PBC, PBB), provenant de plastiques (Bisphénol A), d'insecticides (DDT), de fongicides (Vinclozoline) ou encore de produits pharmaceutiques ou cosmétiques (DES, hormones de synthèse de pilules contraceptives, ...). La très grande variété de leurs structures chimiques fait qu'il est difficile de prédire, si une molécule est un perturbateur endocrinien ou non.

Quels modes d'action de ces molécules ? En quoi perturbent-elles le système endocrinien ?

Cette grande variété de structures chimiques est également problématique lorsqu'il s'agit de définir un mode d'action type de cette classe de molécules.

Aujourd'hui, grâce à des études chez l'animal, différents mécanismes ont été identifiés. Ces molécules peuvent perturber le système hormonal :

- En imitant certaines hormones. C'est à dire en ayant des structures et des propriétés chimiques proches leur permettant de se lier au récepteur à l'hormone et de déclencher la même réaction/réponse que l'hormone naturelle. (On parle d'agonisme.) Par exemple, les phytoestrogènes peuvent mimer les estrogènes (hormone sexuelle féminine). Cette capacité à mimer les hormones est à l'origine d'une stimulation anormalement élevée du système endocrinien (figure 2).

- En bloquant la voie de réponse à une hormone naturelle. C'est à dire si le composé se lie au récepteur à l'hormone sans déclencher de réaction en aval : le récepteur, occupé, ne peut plus lier l'hormone naturelle et devient donc inopérant. (On parle cette fois-ci d'antagonisme). Par exemple, le chlorpyrifos, ou les PCB auraient des effets antagonistes suspectés de récepteurs du système nerveux (pertes de mémoires, troubles du comportement). Des liens entre l'exposition à ces composés et le développement de cancers, ou le dysfonctionnement du système immunitaire sont aujourd'hui étudiés (figure 2).
- En interférant avec les molécules permettant la synthèse des hormones ou celles permettant son action/réponse. Certains composés peuvent par-exemple interférer avec la synthèse d'hormone ou du récepteur, leur transport ou leur dégradation (figure 2). Le triclosan, par exemple, est suspecté de bloquer la synthèse d'oestrogènes, ce qui est problématique sachant que sa contamination est détectée dans 97% du lait maternel chez les femmes américaines.

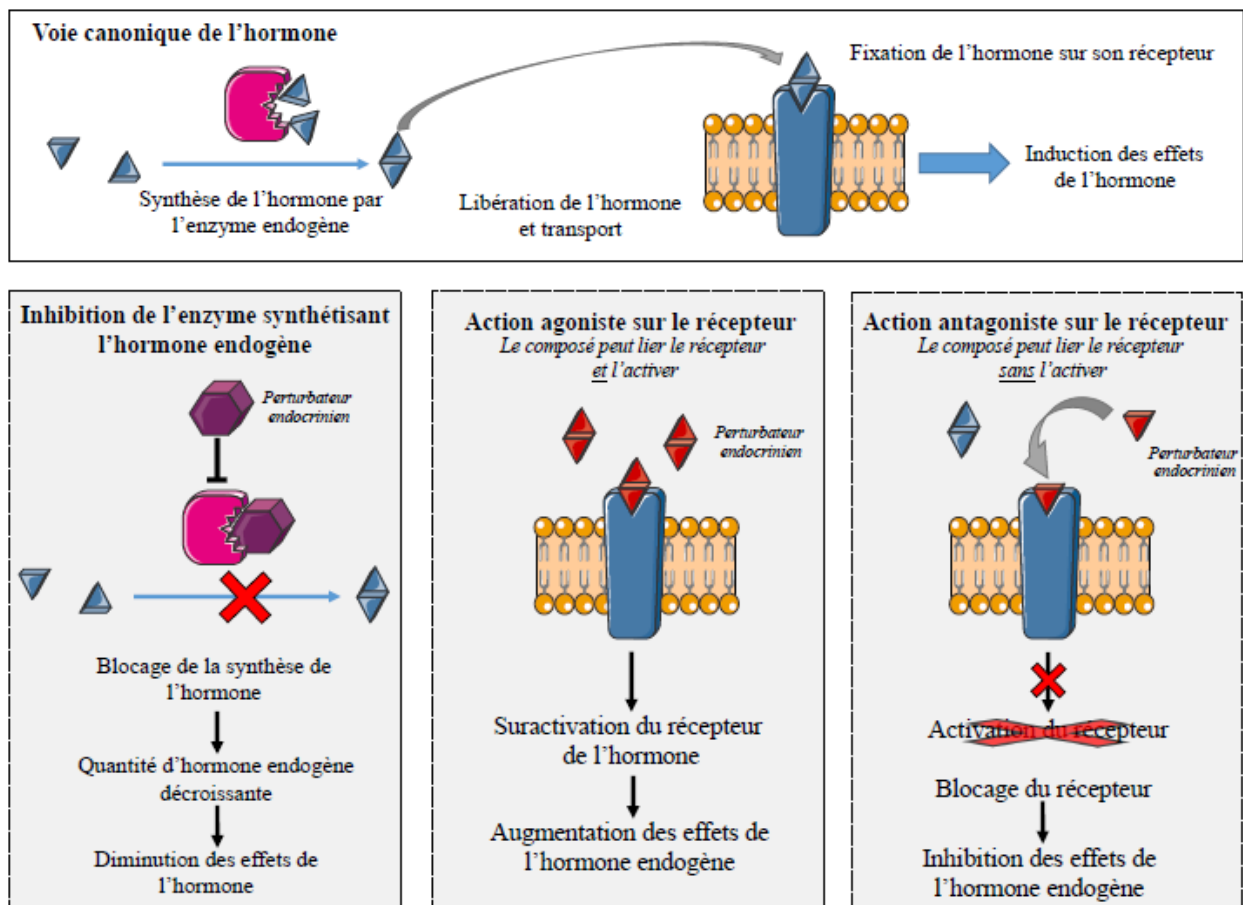


Figure 2. Mode d'action des perturbateurs endocriniens

Enfin, dans certains cas, ce n'est pas le composé initial lui-même qui est toxique, mais un de ses produits de dégradation, lorsqu'il est en cours de transformation dans le corps humain.

Les perturbateurs endocriniens ont-ils des effets sur l'environnement ?

Même si certains perturbateurs endocriniens préexistent dans l'environnement (comme ceux synthétisés naturellement par les végétaux), l'Homme est responsable de leur augmentation et de leur dissémination. Des composés provenant de l'agriculture (pesticides, ...), de l'industrie (phtalates, Bisphénol-A, ...), de l'utilisation de cosmétiques (savons, parfums, ...) mais également de l'industrie pharmaceutique (hormones de synthèse des pilules contraceptives, antidépresseurs ...), se retrouvent dans les eaux usées et de ruissèlement, et sont ensuite stockés dans les sols. La stabilité de ces molécules dans l'environnement est très variable, mais certaines (ou leurs produits de décomposition), peuvent y persister plusieurs dizaines d'années. Il est donc légitime de se demander quels sont les effets de ces molécules sur la faune sauvage.

Une des premières études en laboratoire a porté sur le Bisphénol-A. Elle a montré que l'exposition pré-natale de souris à cette molécule affectait leur développement post-natal (puberté accélérée, masse corporelle plus élevée, mamelles altérées chez la femelle, prostate altérée chez le mâle).

Un peu plus tard, une seconde étude a montré qu'une exposition périnatale (dans les jours précédant ou suivant la naissance), affectait fortement la fertilité et la fécondité, menait à une masculinisation du comportement chez les femelles.

Des preuves de plus en plus étayées semblent aujourd'hui indiquer que certaines crises biologiques ayant affecté la biosphère ces derniers millions d'années peuvent être liées à des perturbateurs endocriniens.

Cependant, la faune sauvage n'est pas exposée à une seule substance, mais à une multitude, sous forme de cocktail. Pour mieux appréhender l'exposition de la faune sauvage à ces perturbateurs endocriniens, des études ont été menées sur des ours polaires et des poissons sauvages. Les poissons sont fortement exposés aux PE, concentrés dans l'eau de mer (eaux contaminées ruisselant des continents), mais ce sont les ours polaires qui présentent les plus hauts taux de PE. Leur position de super-prédateur dans la chaîne alimentaire en font des réservoirs à PE, stockés notamment dans leur épaisse couche de graisse.

Des effets sévères, diminuant notamment la fertilité, ont été ainsi observés chez des mollusques, des oiseaux ou des amphibiens. Chez les escargots de mers, le TBT induit une masculinisation des organes femelles. Chez certains oiseaux, l'exposition au DDT mène à un amincissement de la coquille protégeant l'embryon en développement. Chez les amphibiens, cette chute de la fertilité est liée à des aberrations de développement du sexe comme la présence d'un seul testicule et d'un seul ovaire, ou encore la présence d'œufs au sein des testicules (près de 10% de la population totale aux Etats-Unis).

Ces effets ne sont souvent pas immédiats, un délai de durée variable entre l'exposition et l'observation des effets au sein d'une population est très régulièrement constaté. En effet, aux Etats-Unis, les alligators du lac Apopka ont été exposés dans les années 1980 au DDT. Cependant, les effets n'ont été observés que dans les années 1990, où leur population a fortement chuté à cause d'une forte mortalité infantile et d'une baisse de la fertilité des adultes.

Les effets des perturbateurs endocriniens ne concernent pas que les organes sexuels, ils peuvent affecter d'autres organes, comme par exemple le foie. De nombreuses tumeurs du foie chez des poissons ont d'ailleurs été associées aux perturbateurs endocriniens au Royaume-Uni, aux Etats-Unis ou encore dans les pays Baltes.

Toutes ces études démontrent la nocivité des PE pour les organismes animaux. Et les mammifères ne sont pas en reste, de nombreux effets similaires ayant été observés chez les ours polaires, les visons, les lapins ou encore les cochons d'Inde.

Il est donc tout à fait légitime de se demander si ces composés sont également nocifs pour l'Homme.

Les PE, quels risques pour l'Homme ?

Les PE n'épargnant pas les mammifères, ils présentent un risque certain pour l'Homme. Son exposition à ces substances peut se faire de différentes manières

- Par consommation d'aliments ou d'eau contaminés : de nombreux perturbateurs endocriniens provenant notamment des traitements des cultures (pesticides, herbicides) ou de l'industrie (PBC, DDT, ...) se retrouvent dans l'eau et donc dans les produits de consommation. De plus, certains composés rentrant dans la composition des emballages alimentaires peuvent diffuser dans les aliments et être absorbés par l'Homme (phtalates, BPA, ...).
- Par contact avec la peau ou inhalation : de nombreuses substances peuvent entrer en contact avec la peau, notamment les pesticides utilisés en agriculture ou pour un usage domestique (DDT, chloropyrifos, ...). Aux Etats-Unis, les retardateurs de flamme bromés, substances sensées ralentir la propagation d'un incendie et entrant dans la composition de nombreux éléments de mobiliers peuvent pénétrer dans l'organisme par contact direct avec la peau. Enfin, des perturbateurs endocriniens présents dans les produits cosmétiques appliqués sur la peau comme les savons, crème solaire ou répulsifs à insecte peuvent être directement absorbés (parabènes, triclosan, phtalates, ...).
- Par transfert de la mère à l'enfant via le placenta ou le lait maternel.
- Par contamination intraveineuse. Plus rare, c'est notamment le cas des phtalates entrant dans la composition des cathéters.

Au sein l'organisme, ces composés peuvent subir différentes transformations. Ils peuvent être dégradés et rejetés à l'extérieur de l'organisme ou être retenus dans certains tissus. Les composés hydrophiles (solubles dans l'eau), sont majoritairement expulsés à l'extérieur de l'organisme alors que les composés lipophiles (solubles dans les graisses) sont quant à eux, plus facilement stockés dans les corps gras de l'organisme, comme chez les animaux. La nature hydrophile ou hydrophobe du perturbateur va donc orienter son élimination ou son stockage.

Chez l'homme, les PE pourraient avoir des effets sur différentes glandes : thyroïde, testicules, ovaires, hypophyse, et donc avoir des conséquences sur la croissance, les capacités cognitives (apprentissage, comportement) ou la reproduction (figure 1).

Même si le lien de cause à effet est difficile à établir, de nombreux indices de ces effets émergent ces dernières décennies. Ainsi, une diminution de la moyenne du quotient intellectuel ainsi qu'une explosion des cas d'autisme pourraient être liées à des interférences des perturbateurs endocriniens avec le développement du cerveau.

De plus, depuis quelques décennies, on note une altération du système reproducteur, qui pourraient être liée aux PE. Chez la femme, on observe une diminution récente de l'âge moyen des premières règles (16-17 ans à 13 ans), associée à d'autres troubles hormonaux. Par exemple, on peut citer des diabètes, tumeurs du sein ou de l'appareil génital ou encore des ménopauses précoces (1% des femmes de moins de 40 ans) ainsi que des irrégularités dans le cycle menstruel (durée du cycle variable d'un cycle à l'autre). Chez l'Homme, une baisse drastique de la qualité du sperme (nombre de spermatozoïdes, capacité de déplacement, volume total de sperme) est observée depuis les années 1930, conduisant à une diminution importante de la fertilité masculine. Les PE peuvent, en autres, être responsables de ces observations au vue de leurs effets sur le système reproducteur.

Au-delà des seuls système nerveux et reproducteur, c'est l'ensemble du système endocrine qui semble affecté, on note ainsi une forte hausse de la survenue de certains cancers (sein, prostate, testicule), ainsi qu'une hausse de 176 % de la survenue du diabète et de plus de 200% de l'obésité juvénile aux Etats-Unis entre 1980 et 2011.

Ces indices pourraient d'autant plus être révélateurs des effets néfastes des perturbateurs endocriniens qu'ils sont amplifiés dans les pays industrialisés par rapport aux pays en voie de développement où les PE sont moins répandus.

Ces nombreux indices sont cependant à prendre avec de grandes précautions, car d'autres facteurs peuvent également expliquer certaines observations (meilleur dépistage du cancer, modes de vie favorisant l'obésité, le diabète, ou la qualité du sperme, etc...). Ces précautions sont d'ailleurs un problème aujourd'hui dans la lutte contre les PE, pour lesquels l'établissement de nouvelles réglementation tend à prendre du temps.

Au vue des effets potentiels, pourquoi de nouvelles réglementations n'interdisent simplement pas l'usage des composés ayant un effet PE suspecté ?

Les PE semblent être la cause d'anomalies chez de nombreuses espèces sauvages, et des indices semblent montrer qu'ils ne sont pas sans conséquence sur la santé humaine. On est donc en mesure de se demander pourquoi, à l'heure actuelle, tant de perturbateurs endocriniens suspectés sont encore utilisés dans différents domaines.

Un certain nombre de limites, inhérents à cette classe de molécules, complexifient aujourd'hui la détermination d'effets perturbateurs endocriniens :

- La prédiction du caractère « perturbateur endocrinien » à partir de la structure chimique d'un composé est impossible.
- Les PE ne sont pas des molécules que l'on peut considérer comme dangereuses au même titre que d'autres « poisons ». Ces molécules font en effet partie des rares exceptions à la célèbre formule de Paracelse, qui disait « Rien n'est poison, tout est poison, c'est la dose qui fait le poison » (certaines molécules sont néfastes voire mortelles à haute dose, mais sont très bien supportées à plus petite dose). En effet, les perturbateurs endocriniens avérés présentent des effets même à très faible dose, et de plus fortes doses n'impliqueront pas forcément une toxicité plus importante : on dit qu'il n'y a pas d'effet dose-dépendant.
- Les PE n'ont pas le même effet d'une espèce animale à une autre. C'est un frein important à leur détection. En effet, les études réalisées en laboratoire sur des animaux « modèles (souris, rats) ne seront pas extrapolables à d'autres espèces. Les effets dépendent même de l'âge ou du sexe de l'organisme.
- Les PE ont des effets variables en fonction de l'âge et du stade de développement de l'organisme : c'est « l'effet fenêtre ». Par exemple, les effets perturbateurs endocriniens d'une molécule peuvent être compensés, dans une certaine mesure, chez des adultes (le système endocrine adulte, mature, est moins sensible à des faibles variations hormonales) mais peuvent avoir des effets néfastes sur le développement du système nerveux ou reproducteur chez des individus jeunes (exposition en prénatal ou post-natal). C'est le cas par exemple du DES, qui induit des malformations suite à une exposition entre la 6^{ème} et 17^{ème} semaine de grossesse.
- Les effets d'une exposition à un perturbateur endocrinien peuvent survenir plusieurs années après cette exposition. En effet, les effets de ces molécules étant liées au système endocrine d'un organisme, ils ne sont pas immédiats.
- L'effet « cocktail », effet combiné de plusieurs perturbateurs endocriniens, est sûrement l'élément le plus problématique à l'identification du danger de l'exposition. L'Homme, au même titre que la faune sauvage, n'est pas soumis à un PE, mais à un ensemble de PE (connus ou inconnus). Ainsi, des composés seuls peuvent ne montrer aucun effet, mais peuvent avoir des effets dévastateurs sur un organisme lorsqu'ils sont associés entre eux, ou même parfois avec des hauts taux d'hormones endogènes (par exemple lors de la grossesse ou de la puberté). Cette problématique est d'autant plus importante qu'elle limite fortement l'identification de PE en étude clinique.

Ainsi, tant que des preuves concrètes et irréfutables du caractère perturbateur endocrinien et donc du danger d'une molécule à des doses usuelles ne sont pas apportées, les législations évoluent peu, et ce au détriment du principe de précaution. C'est souvent lorsque des symptômes visibles apparaissent chez l'Homme, donc potentiellement trop tard, qu'une molécule peut être réellement identifiée comme perturbateur endocrinien et être interdite : c'est le cas par exemple du DES, un médicament, interdit en 1971 suite à son incrimination dans le développement de formes rares de cancers vaginaux.

Que peut-on espérer dans le futur ?

Les propriétés des PE diffèrent beaucoup de ce qui était connu au sujet de molécules dangereuses pour l'Homme, cette classe de molécule étant la première à mettre en défaut la loi de Paracelse. Toutes les limites précédemment citées ralentissent fortement les avancées dans la connaissance des PE puisqu'un bon nombre de préceptes sont rendus caduques.

On peut donc espérer, dans un futur proche, une amélioration des systèmes de détection et des modèles d'étude. L'apport de preuves apportées irréfutables permettrait de faire avancer les législations dans ce domaine, et peut-être, de mettre fin à l'utilisation abusive de PE dans l'industrie, l'agro-alimentaire, la pharmaceutique, ou encore dans des produits domestiques (insecticides, agents d'entretien, ...). Au-delà de la proscription des PE utilisés actuellement, une détection facilitée du caractère « perturbateur endocrinien » permettrait d'éviter de nouveaux scandales sanitaires suite à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule. Cependant, cette perspective reste pour le moment très idéaliste.

Toutefois, il faut noter que la réglementation française semble évoluer de plus en plus favorablement ces dernières années avec, par exemple, une interdiction complète depuis 2015 de l'utilisation du bisphénol-A. La réglementation pourrait ainsi s'étendre prochainement à d'autres PE suspectés. Malgré ces nouvelles législations restrictives, des études récentes semblent montrer que des perturbateurs endocriniens, pourtant proscrits, sont encore utilisés. Une étude de 2016 a en effet montré que le bisphénol-A est encore largement utilisé malgré son interdiction, ou que d'autres composés comme le bisphénol-F l'ont remplacé, alors que ce dernier, non-règlementé, est encore plus toxique. Cela soulève également la question de l'information du consommateur, sur les composés présents dans les emballages, mais aussi dans le produit de consommation lui-même.

Par ailleurs, si les PE venaient un jour à être proscrits, ceux déversés dans l'environnement seraient toujours à l'œuvre pour la faune sauvage, mais aussi pour les animaux d'élevage, et donc indirectement pour l'Homme, qui se situe en haut de la chaîne alimentaire.

Comme énoncé précédemment, même si certains composés ont une durée de vie très courte (dégradation par les rayons UV du soleil, par des microorganismes, ...), d'autres sont stables pendant plusieurs dizaines d'années. A l'heure actuelle, de nouvelles techniques sont mises au point pour accélérer la dégradation de ces composés. Par exemple, le lac de Zurich qui présentait une haute concentration en éthynylestradiol, un composé entrant dans la composition de pilules contraceptives, a été décontaminé à hauteur de 90% avec du permanganate de potassium. D'autres protocoles d'oxydation des PE sont à l'étude et permettront potentiellement d'éliminer ces composés de l'environnement dans un futur proche.

Glossaire des perturbateurs endocriniens cités dans cet article

Composé (nom ou famille)	Origine	Effets	Interdiction ?
Phytoestrogènes	Naturelle : Produit par les plantes (retrouvées dans les noix et oléagineuses)	Capacité à provoquer des effets oestrogéniques (similarité chimiques avec l'estradiol)	Non applicable – Apport conseillés < 1mg.kg ⁻¹ de masse corporel/jour
Polychlorobiphényles (PCB) (209 composés)	Synthétiques, utilisation en industrie. Stabilité > milliers d'année pour certains	Effets cancérigènes suspectés ou certains selon le composé (foie, vésicule biliaire, pancréas). Stocké dans les tissus adipeux et transmis par le lait maternel. Effets féminisant, autres effets PE.	Interdits depuis 1987 en France, mais l'environnement induit un apport continue par l'eau et l'alimentation.
Polychlorobiphényles (PBB)	Synthétiques, retardateur de flamme	PE suspecté, classé cancérigène, mutagène et reprotoxique	Autorisés et utilisés aux Etats-Unis
Dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT)	Synthétique, utilisé comme insecticide (notamment dans la lutte contre la malaria)	Effets PE et cancérigènes controversés, accusé d'être reprotoxique. Considéré comme polluant organique persistant.	Interdit depuis 2004 dans 150 pays ayant signé la convention de Stockholm.
Diethylstilbestrol (DES)	Synthétique, utilisé à grande échelle comme anti-abortif	Graves effets PE : malformations génitales chez la descendance, cancers génitaux, stérilité, ...	Interdit en France en 1977.
Bisphénol-A	Synthétique, utilisé comme conservateur dans les emballages alimentaires	Effets PE démontrés chez l'animal, affectant plusieurs générations, même à très faible dose. Effets controversés chez l'Homme.	Interdit depuis 2015 en France mais toujours présent dans de nombreux emballages.
Vinclozoline	Synthétique, fongicide utilisé en agriculture	Effets perturbateurs endocriniens très fortement suspectés, avec des propriétés féminisantes	Retiré du marché français depuis 2007
Phtalates	Synthétiques, utilisés dans les cosmétiques, peintures, vêtements, jouets, plastiques, ...	Certains de ces composés sont suspectés d'avoir des effets toxiques sur le système reproducteur mâle	Limitation au niveau européen de l'utilisation de certains composés pour les jouets pour enfants, le matériel médical et les emballages alimentaires
Tributylétain (TBT)	Synthétique, utilisé dans les peintures de bateaux, en traitement du bois, papeterie, ...	Effets graves constatés sur de nombreux mollusques (nombreuses malformations, ...)	Interdit depuis 1981 en France
Chlorpyrifos	Synthétique, utilisé comme insecticide	Effets PE suspectés, notamment dans le développement du cerveau	Toujours autorisé en France
Parabènes	Synthétique, conservateur pour les aliments, cosmétique, ... Certains existent naturellement.	Effets PE suspectés en liaison avec leur capacité à activer le récepteur aux œstrogènes. Possible action sur la fertilité et les tumeurs du sein.	Autorisés en France et très largement utilisés.
Triclosan	Synthétique, antifongique et antibactérien. Utilisé dans de nombreux domaines.	Effets PE suspectés (blocage de la synthèse d'œstrogène). Comme de nombreux antibactériens, il est aussi lié à l'apparition de bactéries résistantes.	Autorisé en France, et très largement utilisé.
Ethinylestradiol	Synthétique, utilisé dans les pilules contraceptives	Effets similaires à l'œstrogène, problématique pour la faune sauvage	Autorisé en France (contraceptif le plus utilisé au monde)

Bibliographie

- National Institute of Environmental Health Science (NIEHS), 2018, <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/>
- Center for Disease Control and Prevention, 2014, <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus13.pdf>
- Costa, E.M.F., Spritzer, P.M., Hohl, A., Bachega, T.A.S.S., 2014. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 58 (2), 153–161
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., et al., 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* 30 (4), 293–342
- Gore, A.C., et al., 2014. Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) – A Guide for Public Interest Organizations and Policy-makers. Endocrine Society, <http://www.endocrine.org/>
- Kidd, K.A., Becher, G., Bergman, A., Muir, D.C.G., Woodruff, T.J., 2012. Human and wildlife exposures to EDC's. Chapter 3. State of the science of endocrine disrupting chemicals. UNEP, 189–250
- Nicolas, J.C., Cecile, C., Perinnaaz, R.W., Marie, T., Roselyne, G., Jerome, M., Carlos, S., Jean-Pierre, C., Beverly, S.R., Ana, M.S., Daniel, Z., 2013. Effects of low doses of bisphenol A on the metabolome of perinatally exposed CD-1 mice. *Environ. Health Perspect.* 121 (May (5)), 586–593.
- Somm, E., Schwitzgebel, V.M., Toulotte, A., Cederroth, C.R., et al., 2009. Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environ. Health Perspect.* 117 (10), 1549–1555
- UNEP and WHO, 2013. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012, <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>