

**Effets des perturbateurs endocriniens
au cours du développement :
interactions précoces et délais variables
de manifestation**

**AS Parent, JP Bourguignon
Service de Pédiatrie, CHU Liège**

Mots-clés : endocrine disrupters, testicular dysgenesis syndrome, precocious puberty, cerebral development, epigenetics

Résumé

Les perturbateurs endocriniens (PEs) sont des substances pour la plupart synthétiques d'origine industrielle, agricole ou domestique qui sont capables d'interagir avec les systèmes hormonaux. Ces 50 dernières années, ces PEs ont vu leur concentration augmenter dramatiquement dans notre environnement. La période du développement fœtal semble être la plus sensible aux effets des PEs. L'altération de certains mécanismes spécifiques du développement du système reproducteur ou du cerveau pourrait mener à la survenue d'anomalies néonatales mais également à un spectre de pathologies survenant plus tard au cours de la vie. Ainsi, l'exposition du fœtus mâle aux PEs altère le développement génital du nouveau-né, la fonction de reproduction à l'adolescence et accroît le risque de néoplasie testiculaire à l'âge adulte. Dans le sexe féminin, la succession d'altérations provoquées par les EDCs pourrait comprendre la puberté précoce, les troubles de l'ovulation et des cancers hormono-dépendants. De plus, il semble que les effets de certains PEs puissent être trans-générationnels c'est-à-dire s'observent chez les générations descendantes même si elles n'ont pas été exposées. La gestion de ce problème de santé publique dépend des autorités politiques et sanitaires. A l'échelle des individus, les gynécologues et les pédiatres peuvent être impliqués par des recommandations utiles aux femmes enceintes et aux parents de jeunes enfants.

Introduction

L'environnement dans lequel nous vivons a considérablement évolué durant ces 70 dernières années et l'exposition à certains agents chimiques pourraient avoir de profonds effets sur la santé humaine. Les perturbateurs endocriniens (PEs) sont des substances exogènes capables d'altérer les fonctions endocrines. Largement répandus dans l'environnement, ils sont soit d'origine synthétiques, soit d'origine naturelle tels les antioxydants flavoniques présents dans les fruits et légumes (tableau 1).

INDUSTRIE	
Incinération	Dioxines, biphenyls polychlorés (PCBs)
Surfactants, agents nettoyy.	Nonylphénol

AGRICULTURE	
Pesticides organochlorés, insecticides	DDT, dieldrine, lindane, méthoxychlor
Herbicides, Fongicides	Atrazine, vinclozoline
phytoestrogènes	Génistéine, coumestrol

PROD.DOMESTIQUES	
Plastifiants	Phtalates
Résines, plastiques	Bisphénol A
Retardateurs de flamme	Biphényls polybromés (PBBs)
Cosmétiques	Parabens
Contraceptifs	Oestrogènes synthétiques DES

Tableau 1: diversité des perturbateurs endocriniens

Les premiers effets des PE ont été rapportés chez le poisson et les oiseaux chez qui on a observé une diminution de la fertilité ainsi que des altérations du développement sexuel. Ces observations réalisées chez les animaux sauvages ont une importance majeure : elles reflètent les effets délétères de ces PE aux concentrations retrouvées dans notre environnement. Les interactions des PE avec le transport, le métabolisme et/ou les récepteurs des stéroïdes sexuels sous-tendent ces effets. De nombreuses études expérimentales ont confirmé les effets délétères de ces PE dans le règne animal mais la possibilité d'effets sur la santé humaine reste très débattue. Il existe cependant quelques études épidémiologiques soutenant solidement les effets de certains PE sur l'humain. Il faut différencier les périodes d'exposition aux PE pour laquelle le fœtus et le jeune enfant sont les plus vulnérables et les périodes de manifestation des effets qui sont variables, les effets les plus préoccupants comme les cancers survenant chez l'adulte.

Certaines observations sont particulièrement inquiétantes sur le plan de la santé publique :

- 1) La période périnatale semble être la période de sensibilité maximale aux PE. L'exposition à ce stade précoce du développement aurait des conséquences multiples ou multi-systémiques telles qu'hypofertilité, anomalies métaboliques ou augmentation de la probabilité à certains cancers.
- 2) Le délai entre exposition aux PE et manifestations de leurs effets peut se monter à plusieurs dizaines d'années comme ce fut le cas pour les cancers vaginaux causés par le diethylstilbestrol (DES). Nos interventions éventuelles pour corriger le milieu sont donc souvent très en retard sur les interactions délétères précoces de ces substances.
- 3) Alors que certains PE se retrouvent dans notre environnement à des doses plutôt faibles et relativement inoffensives de façon isolée, la combinaison de plusieurs perturbateurs à des concentrations infra-toxiques isolément pourrait entraîner des effets toxiques par effets non seulement additifs mais multiplicateurs des mixtures.
- 4) Il apparaît que les effets de certains effets des perturbateurs endocriniens seraient transmis aux générations descendantes même si celles-ci n'ont pas été directement exposées.

Cette revue se concentrera sur les effets observés chez l'homme et les données animales supportant ces effets. Les manifestations plus ou moins étayées qui concernent l'axe reproducteur sont résumées au tableau 2. Nous aborderons également les mécanismes nouvellement décrits qui sous-tendent la transmission des effets des PE aux générations suivantes.

Le syndrome de dysgénésie testiculaire

Données épidémiologiques

L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT) est basée sur des études épidémiologiques et moléculaires qui suggèrent une relation entre les quatre conditions pathologiques que sont la cryptorchidie, l'hypospadias, l'hypofertilité et le cancer du testicule. Cette condition résulterait d'altérations du développement testiculaire en période prénatale. De nombreuses études ont suggéré une nette augmentation de l'incidence de la cryptorchidie et de l'hypospadias en Europe et aux Etats-Unis au cours de ces 50 dernières années (1, 2). Parallèlement, on observe également une augmentation

Période de la vie	Foetale/ néonatale	Prépu- bertaire	Pubertaire	Adulte
Processus	- Croissance intra-utérine - Différenciation sexuelle	- Adrénarchie	- Gonadarchie	- Spermatogénèses - Ovulation - Contrôle hormonal seins, uterus, lactation
Sujets masculins	- RCIU - Cryptorchie - Hypospadias	- pubarchie prématurée	- Testicules hypoplasiques et FSH augmentée - Puberté précoce - Puberté retardée	- Oligospermie - Cancer Testiculaire - Hyperplasie prostatique
Sujets féminins	- RCIU	- thélarchie prématurée - puberté précoce périphérique - pubarchie prématurée	- Puberté précoce centrale secondaire - OMPK - Cycles ovulatoires retardés	- Adénocarcinome vaginal - Disorders de l'ovulation - Pathologie mammaire bénigne - Cancer du sein - Fibromes utérins - Perturbation de la lactation

Tableau 2 : Désordres du système reproducteur humain impliquant potentiellement les perturbateurs endocriniens

de l'incidence de l'hypofertilité et du cancer du testicule chez l'adulte (3, 4) Alors que les études concernant la diminution de la qualité du sperme sont encore débattues, l'augmentation de l'incidence du cancer des testicules est fermement établie. Il existe également de très nettes différences d'incidence entre certains pays. Ainsi, l'incidence de l'hypospadias, de la cryptorchidie et du cancer testiculaire est l'une des plus faibles d'Europe en Finlande alors qu'elle est l'une des plus élevée en Suède (5). De plus, une étude récente a montré que les hommes finlandais qui migraient en Suède vers l'âge de 20 ans gardaient un risque comparable à la Finlande, alors que leurs fils, conçus et nés en Suède, avaient un risque comparable à celui des Suédois. Ces données suggèrent une intervention anténatale de facteurs environnementaux dans le développement de ces pathologies (6).

Hypothèse physiopathologique précoce

Les composantes du SDT que sont l'hypospadias, la cryptorchidie, les anomalies de la spermatogénèse et le cancer testiculaire semblent avoir une origine physiopathologique commune et trouver leur origine au cours de la vie fœtal (7). Le développement des organes génitaux et la gamétogénèse qui prennent place au cours de cette période sont hautement hormono-dépendants et donc une cible potentielle pour les perturbateurs endocriniens (7). Le développement du pénis et de l'urètre prend place dès la huitième semaine de gestation, sous le contrôle des androgènes. Il apparaît donc logique qu'une perturbation hormonale au cours de cette période puisse conduire à un hypospadias, caractérisé par l'émergence de l'orifice urétral sur la surface ventrale du pénis, du scrotum ou du périnée. La descente testiculaire, elle, se déroule en deux

phases : la phase trans-abdominale, médiée par un facteur appelé insulin-like factor 3 (INSL3) produit par les cellules de Leydig et une phase inguino-scrotale contrôlée par les androgènes. A nouveau, toute perturbation du contexte hormonal, potentiellement par des PE, au cours de cette période, peut entraîner une cryptorchidie. Les cancers testiculaires dérivent de cellules germinales qui ont échappé à la différenciation normale in utero. Ces cellules cancéreuses sont d'ailleurs remarquablement proches des cellules germinales primordiales de par leur morphologie et leurs marqueurs immunochimiques. On suppose également que les événements menant au développement du cancer testiculaire prennent place durant l'embryogenèse. Finalement, diverses altérations du développement et de la différenciation des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli peuvent entraîner des perturbations des cellules germinales, de la production de testostérone et de INSL3 et altérer plus tard la spermatogenèse.

Implication des perturbateurs endocriniens dans le syndrome de dysgénésie testiculaire et modélisation animale

Dans les années 1980, l'hypothèse "oestrogénique" avait été avancée pour expliquer le syndrome de dysgénésie testiculaire (8). Selon cette hypothèse, le SDT résultait d'une exposition in utero à des agents à action oestrogénique. Cette hypothèse découlait essentiellement des données cliniques qui avaient suivi la large utilisation du DES chez les femmes enceintes afin de prévenir les fausses-couches. Largement utilisé dans les années 1940 à 1970, ce traitement fut interdit au début des années 70 en raison de la haute incidence d'adéno-carcinomes vaginaux chez les filles des femmes qui avaient pris du DES une trentaine d'années auparavant, durant la gestation. Une incidence augmentée de cryptorchidie et d'anomalie du sperme chez les fils de ces femmes avait également été rapportée par certaines études (9) ; ce qui avait mené à l'hypothèse d'un rôle des agents oestrogéniques. Plus récemment, l'hypothèse physiopathologique a évolué vers un déséquilibre de la balance oestrogènes/androgènes (10). Ainsi, les agents anti-androgéniques pourraient mener à une masculinisation incomplète du sujet. Des données expérimentales récentes soutiennent cette hypothèse. Ainsi, les rats exposés in utero aux phtalates (11) qui ont une action anti-androgénique, développent un syndrome qui s'apparente étrangement au SDT avec cryptorchidie, hypospadias, infertilité et anomalies testiculaires. Ces rats présentent à l'histologie des agrégats de cellules de Leydig fœtales qui semblent jouer un rôle fondamental dans les anomalies du développement testiculaire observées au cours de la vie postnatale. Ces données sont particulièrement inquiétantes lorsque l'on sait que les enfants peuvent être exposés à ces phtalates au cours de la vie intra-utérine et ensuite via l'allaitement. Il existe de nombreux autres agents possédant une activité anti-androgénique tels que certains pesticides.

Sur le plan épidémiologique, assez peu d'études ont fermement établi un lien entre exposition aux PE et SDT. Ces études présentent une difficulté majeure qui consiste à faire le lien entre une exposition précoce aux PE et des anomalies qui peuvent survenir plus tardivement dans la vie. Certaines études ont cependant mis en évidence une association entre l'exposition des mères, mais également des pères à des PE dans des régions hautement polluées et le risque d'anomalies congénitales du tractus génital au sein de la descendance (12, 13, 14).

Puberté précoce chez les enfants immigrés

Données épidémiologiques

Ces dix dernières années, une nouvelle forme de précocité sexuelle a été décrite chez les enfants adoptés d'origine étrangère arrivant en Europe (15-18). Globalement, l'âge moyen de la puberté de ces enfants est avancé. La diversité des pays d'origine de ces enfants ne cadre pas avec un facteur de type ethnique. L'âge moyen de la ménarche est d'ailleurs avancé par rapport à l'âge moyen dans les pays d'origine aussi bien que dans le pays d'accueil. En plus des études de cohortes concernant l'ensemble des enfants adoptés, des données ont montré la fréquence anormalement élevée de développement sexuel précoce chez ces enfants comparés à la totalité des enfants vus pour puberté précoce au Danemark et en Belgique (16, 17). Ainsi, parmi 145 patients vus pour puberté précoce dans notre pays (travail collaboratif avec le BSGPE, Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology), 28% étaient des enfants migrants d'origine étrangère, ce qui correspond à une incidence 80 fois plus élevée de ce problème chez ces enfants que chez les enfants belges. Ces enfants avaient différentes origines ethniques. La plupart arrivaient en Belgique pour adoption ou accompagnaient leurs parents migrants et beaucoup d'entre eux ne présentaient pas d'indices de privation nutritionnelle antérieure, au vu de leur poids et taille à l'arrivée. L'hypothèse d'une accélération de la maturation sexuelle associée à un rattrapage staturo-pondéral ne permet donc pas d'expliquer ce phénomène. Le dosage de certains PE dans le sérum de ces patientes migrantes présentant une puberté précoce a mis en évidence la présence de pp'DDE alors qu'il était indétectable chez les patientes d'origine Belge. Le pp'DDE est un métabolite du DDT à longue rémanence (des dizaines d'années). Ce pesticide bien connu est encore utilisé dans de nombreux pays en voie de développement alors qu'il est banni en Europe et aux Etats-Unis. Le DDT est connu pour ces effets oestrogéniques. Il existe d'autres études rapportant des pubertés précoces périphériques ou des thélarches prématurées suite à des expositions accidentelles à des PE (19). Les mécanismes spécifiques impliqués dans ces phénomènes restent cependant à expliquer.

Hypothèse physiopathologique et modélisation animale

Ceux parmi les PE qui sont des xénoestrogènes pourraient induire une maturation hypothalamique alors qu'ils exerceraient un rétro-contrôle négatif au niveau de l'hypophyse. Ce rétro-contrôle, connu pour être puissant chez l'enfant prépubère, préviendrait les manifestations hypophyso-gonadiques de la maturation sexuelle. La migration interromprait l'exposition aux PE et la puberté résulterait d'une suppression du rétro-contrôle négatif et de la maturation hypothalamique accélérée. Cette hypothèse est illustrée par les données chez le rongeur qui montrent qu'une exposition précoce au DDT entre 6 et 10 jours de vie entraîne une accélération de la maturation sexuelle avec accélération de la sécrétion hypothalamique de gonadotropin-releasing hormone ; par la suite sont observés un avancement de l'ouverture vaginale et de la survenue du premier oestrus qui sont les marqueurs de la puberté chez le rat femelle (20, 21)

PCBs et développement cérébral

Données épidémiologiques

Certains perturbateurs tels que les PCBs sont capables d'interagir avec la fonction thyroïdienne. Des études épidémiologiques ont rapporté des altérations de l'apprentissage et de la mémoire chez les enfants qui avaient été exposés in utero aux composés organiques polychlorés (PCBs) (22). Une seule étude allemande a également rapporté des effets négatifs d'une exposition post-natale aux PCBs sur les capacités d'apprentissage des enfants (22). Les PCBs furent utilisés entre les années 30 et 70, essentiellement comme lubrifiant. Bien qu'ils soient actuellement interdits, leur longue rémanence entraîne leur présence persistante dans l'environnement. Un rapport de l'Organisation mondiale de la santé en 1989 a indiqué que la contamination du lait maternel par les PCBs en Belgique était l'une des plus élevées au monde. Lorsque l'on connaît l'importance des hormones thyroïdiennes pour le développement cérébral, on imagine aisément qu'une perturbation de leurs actions entraîne des conséquences sévères sur le développement cérébral. Ces hormones jouent également un rôle fondamental dans le développement de l'oreille interne et des études ont en effet rapporté un effet négatif de certains perturbateurs endocriniens sur l'audition chez le jeune enfant après exposition in utero (23).

Hypothèse physiopathologique

Les PCBs peuvent altérer la synthèse, le métabolisme, le transport et l'action périphérique des hormones thyroïdiennes ainsi que leur rétro-contrôle au niveau hypophysaire. Lorsque des rats sont exposés aux PCBs in utero, ils présentent, comme observé chez l'homme, des altérations de l'apprentissage, de la mémoire (24) et de l'audition (25). Les mécanismes précis par lesquels agissent ces perturbateurs de la fonction thyroïdienne restent mal connus. Certaines études ont rapporté des altérations des voies des neurotransmetteurs excitateurs tel que le glutamate ou la dopamine (26). Les hormones thyroïdiennes étant également impliquées dans la migration neuronale et la formation de synapses au sein du cortex, on peut supposer que des altérations de la fonction thyroïdienne au cours du développement pourraient mener aux altérations des fonctions cognitives que l'on observe chez l'homme et l'animal.

PEs et effets épigénétiques

Les modifications épigénétiques correspondent aux phénomènes moléculaires qui régulent l'expression des gènes sans altération de la séquence ADN (par exemple, méthylation des séquences nucléotidiques CpG de l'ADN). Ces modifications jouent un rôle critique dans la régulation temporelle et spatiale de l'expression de gènes au cours du développement. Elles peuvent être transmises à la descendance et pourraient être responsables de la perpétuation des effets des PEs. Les patrons de méthylation sont établis à deux moments du développement : durant la gastrulation et ensuite au sein des gonades après le déterminisme du sexe à leur niveau. La période fœtale correspond à la période de sensibilité maximale aux effets des facteurs de l'environnement sur l'état de méthylation. C'est parce que les gonades subissent ces modifications de méthylation au cours de la différenciation sexuelle qu'elles sont potentiellement sensibles aux perturbateurs endocriniens (27). Ainsi, Anway et al ont montré que la vinclozoline, un

fongicide à action anti-androgénique, entraînait des altérations de la spermatogenèse chez les rongeurs exposés in utero et entraînait ensuite un spectre de pathologies telles que cancers de la prostate, maladies rénales et déficit immunologiques chez les quatre générations suivantes qui n'avaient pas été directement exposées mais dont les animaux se sont avérés présenter des modifications de l'état de méthylation de certains gènes exprimés au niveau des cellules germinales (27).

Conclusion

La multiplication, dans notre environnement, des composés de synthèse que sont les PEs entraîne l'exposition de tous les êtres vivants à l'apparition de substances capables d'altérer les fonctions endocrines. La sensibilité à ces agents semble être maximale au cours de la vie fœtale. Les manifestations qui résultent de ces perturbations des systèmes hormonaux peuvent survenir à différents moments du développement et induire des conséquences à court mais aussi à long terme. Le syndrome de dysgénésie testiculaire illustre parfaitement cette hypothèse puisqu'il associe des malformations génitales néonatales ainsi que des pathologies survenant plus tard dans la vie. Différentes périodes de la vie voient apparaître les conséquences d'une exposition précoce aux PEs dont beaucoup méritent d'être étayées plus avant. En effet, bien que les études sur l'animal aient permis de comprendre certains mécanismes d'action des PEs, il reste encore à identifier précisément le risque qu'ils représentent aux concentrations dans l'environnement. Cette tâche est rendue particulièrement ardue en raison des délais parfois très longs qui peuvent exister entre l'exposition et l'apparition des effets. Enfin, les effets trans-générationnels des PE sont particulièrement inquiétants puisqu'ils affecteraient les générations suivantes même si elles n'ont pas été exposées. A nouveau, il reste à caractériser ce risque chez l'humain. Indubitablement, gynécologues aussi bien que pédiatres sont aux premières loges pour non seulement observer les méfaits des PEs mais surtout, suivant le principe de précaution, formuler des recommandations qui mériteraient d'être structurées. Celles-ci devraient nécessairement être associées à des mesures plus larges prises par les pouvoirs publics.

Références

1. Chilvers C, Pike MC, Forman D et al. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984 11:330-2
2. Paulozzi LJ International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives* 1999 107: 297-302
3. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *British Medical Journal* 1992 305: 609-613
4. Adami HO, bergstrom R, Mohner M et al Testicular cancer in nine northern European countries. *International Journal of Cancer* 1994 59: 33-38
5. Jorgensen N, Carlsen E, Nerموen I et al East-west gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Human reproduction* 2002 17: 2199-2208
6. Hemminki K, Li X Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *European Journal of cancer* 2002: 2428-2434
7. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE et al Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best practice and research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 20: 77-90
8. Henderson BE, Benton B, Jing J et al Risk factors for cancer of the testis in young men. *International Journal of Cancer* 1979 23: 598-602
9. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M et al Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *The journal of urology* 1979 122: 36-39
10. Sharpe RM, Skakkebaek NE Male reproductive disorders and the role of endocrine disruption: advances in understanding and identification of areas for future research. *Pure and applied chemistry* 2003 75: 2023-2038
11. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM Human testicular dysgenesis syndrome: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Human reproduction* 2003 18: 1383-1394
12. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B et al Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998 352: 423-427
13. Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M et al Exposure to pesticides and cryptorchidism : geographical evidence of a possible association. *Environmental Health perspectives* 1996 104: 1090-1095
14. Swan SH, Main KM, Liu F et al Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Env Health Perspect* 2005 113: 1056-1061
15. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scan* 1991 80: 852-858
16. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001 16: 1020-1026

17. Teilmann G, Main K, Skakkebaek N, Juul A High frequency of central precocious puberty in adopted and immigrant children in Denmark. *Horm Res* 2002 58: 135
18. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE et al The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews* 2003 24: 668-693
19. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE et al Putative effects of endocrine disruptors on pubertal development in the human. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002 16: 105-121
20. Rasier G, Parent AS, Gérard A et al Mechanisms of interaction of endocrine-disrupting chemicals with glutamate-evoked secretion of gonadotropin-releasing hormone. *Toxicol Sci* 2008 102: 33-41
21. Rasier G, Parent AS, Gérard A et al Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod* 2007 77: 734-742
22. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Env Health Persp* 111: 357-376
23. Grandjean P, Weihe P, Burse VW et al Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol*. 23: 305-317
24. Piedrafita B, Erceg S, Cauli O, Monfort P, Felipe V Developmental exposure to polychlorinated biphenyls PCB153 or PCB126 impairs learning ability in young but not in adult rats *European Journal of Neuroscience* 27: 177-182
25. Goldey ES, Kehn L, Lau C et al Developmental exposure to polychlorinated biphenyls reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. *Toxicology and applied pharmacology* 1995 135: 77-88
26. Porterfield SP Thyroidal dysfunction and environmental chemicals – potential impact on brain development. *Environment Health Perspectives* 2000 108: 433-438
27. Anway MD, Skinner MK Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* 2006 147: s43-49