



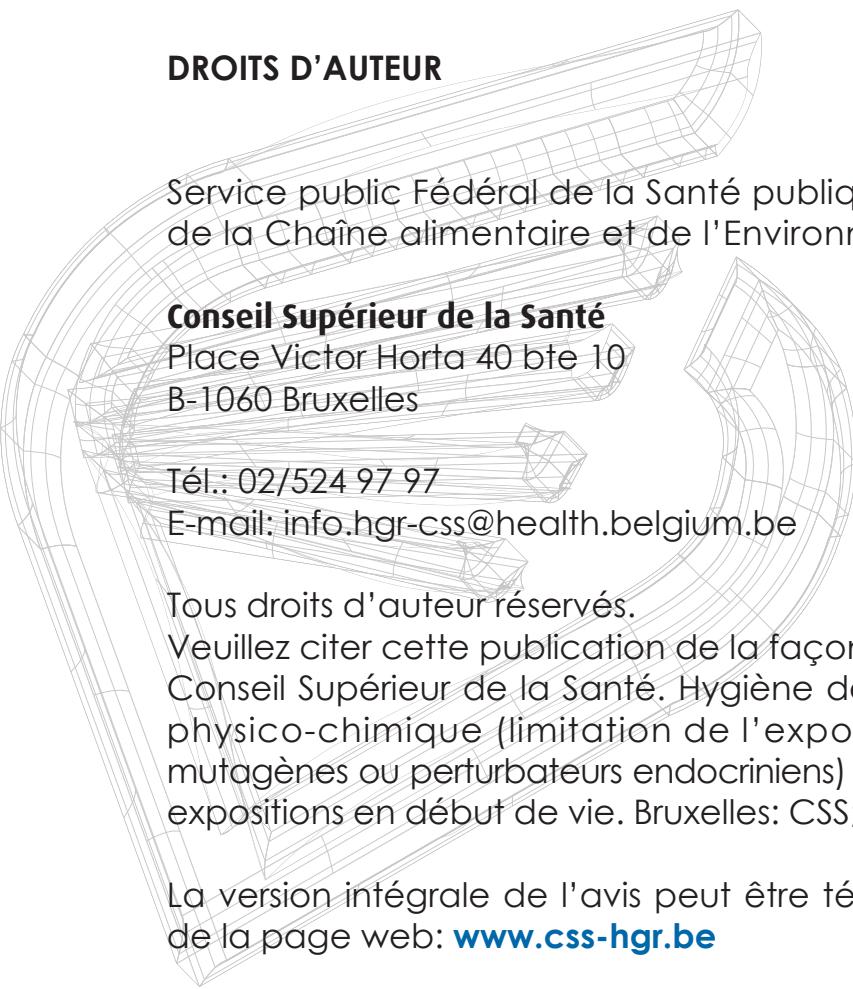
Conseil
Supérieur de la Santé

HYGIÈNE DE L'ENVIRONNEMENT PHYSICO-CHIMIQUE (LIMITATION DE L'EXPOSITION AUX AGENTS MUTAGÈNES OU PERTURBATEURS ENDOCRINIENS) ET IMPORTANCE DES EXPOSITIONS EN DÉBUT DE VIE

MAI 2019
CSS N° 9404



.be



DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veuillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Hygiène de l'environnement physico-chimique (limitation de l'exposition aux agents mutagènes ou perturbateurs endocriniens) et importance des expositions en début de vie. Bruxelles: CSS; 2019. Avis n° 9404

La version intégrale de l'avis peut être téléchargée à partir de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9404

Hygiène de l'environnement physico-chimique (limitation de l'exposition aux agents mutagènes ou perturbateurs endocriniens) et importance des expositions en début de vie

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides insights in the underlying causes of the high incidence of diseases of civilization in Western countries.

This report aims at providing both authorities and the public with recommendations contributing to an effective prevention of diseases of civilization.

Version validée par le Collège de
Mai – 2019¹

Le Conseil Supérieur de la Santé souhaite dédier ce rapport consultatif à la mémoire du Pr Jean-Pierre Bourguignon, qui y a apporté une importante contribution et qui a co-présidé le groupe de travail ad hoc.

*Remarque : la traduction de ce rapport a été réalisée par un bureau de traduction externe.
Le texte anglais de l'avis est le document source.*

RÉSUMÉ

La santé est un état de bien-être physique, mental et social complet et ne se limite pas à l'absence de maladie ou d'infirmité. La santé peut également être perçue comme la capacité à s'adapter et à s'autogérer. Quant au risque, il est intrinsèquement lié aux évolutions sociétales.

Il est certain que les maladies chroniques non transmissibles sont une cause importante de souffrance humaine. Ces cent dernières années, les conditions socio-économiques et la disponibilité de nombreux produits alimentaires se sont nettement améliorées dans les pays occidentaux. Cependant, bien que l'espérance de vie ait augmenté, l'incidence et la prévalence de nombreuses pathologies de civilisation ont connu une hausse même après correction des données en fonction du vieillissement. Dans le présent avis, le terme « pathologies de civilisation » désigne les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, l'obésité, les troubles de la reproduction féminine et masculine, les troubles du développement neurologique et cognitif et les maladies liées au système immunitaire. L'incidence des cancers et la prévalence du diabète, du syndrome métabolique, de l'obésité, des allergies et des problèmes de fertilité ont augmenté. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) tente d'apporter ici au moins une réponse partielle aux questions : pourquoi cette augmentation s'est-elle produite, quels sont les types d'agents impliqués et que

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

pourrait-on faire pour parvenir à une prévention efficace ? Le Conseil pense que les connaissances mécanistes et les données d'épidémiologie moléculaire actuellement disponibles sont suffisantes pour indiquer qu'une série d'agents contribuent de manière importante à de nombreuses pathologies de civilisation, même si les preuves épidémiologiques tangibles font encore défaut. La prévention doit reposer sur les connaissances, et pas seulement sur les preuves.

Nous disposons de preuves écrasantes, dont une partie est présentée dans les annexes de cet avis, indiquant que les polluants, les produits chimiques fabriqués par l'homme et les facteurs physiques liés au mode de vie actuel et aux conditions environnementales actuelles sont d'importants facteurs de causalité responsables de plusieurs pathologies de civilisation. Les agents mutagènes, les perturbateurs endocriniens, les substances se liant aux récepteurs hormonaux et les substances se liant aux récepteurs nucléaires fonctionnant comme des facteurs de transcription (qui peuvent ainsi influer sur l'expression génique et/ou avoir des effets épigénétiques) sont importants, en particulier en ce qui concerne les cancers, et contribuent également au risque de développer d'autres pathologies de civilisation.

Un aspect important du problème est le grand nombre de substances chimiques, parmi lesquelles quelques pourcents probablement possèdent des propriétés mutagènes, cancérogènes, perturbatrices endocriniennes ou de liaison aux récepteurs. Plusieurs milliers de polluants ont été identifiés à ce jour : l'Union européenne a pré-enregistré 145.297 produits chimiques, l'inventaire des substances chimiques du *Toxic Substances Control Act* a répertorié (en février 2017) plus de 67.000 produits chimiques, l'agence américaine de protection de l'environnement considère 10.517 substances dans le cadre de l'évaluation des propriétés perturbatrices endocriniennes, d'après la littérature revue par les pairs, l'*Endocrine Disrupter Exchange* a identifié 1.409 produits chimiques comme étant de potentiels perturbateurs endocriniens (PE). L'évaluation des propriétés toxicologiques d'un produit chimique pour l'homme est chronophage et coûteuse, si bien qu'à peine 1 % environ des produits chimiques ont été étudiés jusqu'à présent. Entre octobre 2008 et juin 2013, le règlement REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) n'a abouti qu'à la suppression progressive de 52 substances, soit 10 par an, alors que la décision est en attente pour 42 substances depuis 2013.

Sur la base des nombreuses informations disponibles indiquant l'importance des polluants et des produits chimiques fabriqués par l'homme dans l'induction de plusieurs pathologies de civilisation, et étant donné l'impossibilité d'évaluer correctement le potentiel toxique ou perturbateur endocrinien de chacun des milliers de produits chimiques, deux recommandations sont formulées dans le présent rapport.

Premièrement, étant donné que les agents cancérogènes, mutagènes et perturbateurs endocriniens ont un impact majeur sur le risque de pathologies de civilisation et que leurs effets partagent des caractéristiques communes, nous proposons une forme particulière d'hygiène, que nous baptisons « hygiène de l'environnement physico-chimique ». Son objectif est de réduire le nombre de substances auxquelles les individus sont exposés et de diminuer l'intensité de l'exposition à ces agents. Les produits chimiques qui sont suspectés d'avoir des propriétés cancérogènes ou perturbatrices endocriniennes sur la base de données humaines ou animales ou qui démontrent, lors de tests pouvant être effectués sur de nombreuses substances, une activité mutagène, une liaison aux récepteurs hormonaux ou une liaison aux récepteurs nucléaires, doivent être considérés comme potentiellement nocifs pour la santé humaine. Une exposition illimitée à de tels produits chimiques ne devrait être autorisée qu'après une évaluation plus approfondie indiquant que le produit chimique en question ne provoque pas d'effets délétères sur la santé humaine. En l'absence de données convaincantes démontrant la sécurité, l'exposition humaine devrait être limitée, autant que faire se peut dans chaque cas particulier, par une réglementation imposée par les autorités publiques. Les risques associés aux agents cancérogènes, mutagènes et perturbateurs endocriniens sont souvent des effets indésirables des évolutions sociétales. La gestion de ces risques implique donc une gestion, dans ces cas, des évolutions technologiques et sociétales. La mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique peut conduire,

mais ne doit pas y être assimilée, à l'interdiction de produits ou de technologies, et conduira probablement plus souvent à l'imposition d'une version modifiée de l'approche ALARA (*as low as reasonably achievable*, aussi faible que raisonnablement possible). « Modifiée » dans le sens où les expositions devraient non seulement être aussi faibles que possible, mais également aussi tardives que possible, aussi courtes que possible et aussi peu nombreuses que possible, compte tenu de l'importance des expositions tôt dans la vie et des effets à faible dose. Si l'agent ou la technologie en question est important(e) ou associé(e) à des avantages substantiels, la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique devrait conduire au lancement d'une stratégie basée sur le principe de précaution, comme le propose le Conseil néerlandais de la santé dans « *Voorzorg met Rede* » (Gezondheidsraad, 2008), menant, de manière prudente, raisonnable et transparente, à une décision dans laquelle les risques et les bénéfices sont équilibrés. Il est essentiel, comme proposé par Passchier (2013), que l'élaboration des politiques implique d'écouter les citoyens concernés, les experts de terrain, les parties prenantes, les organisations de la société civile, mais en sachant que certains aspects du problème échappent peut-être à chacun d'entre eux. Lors de la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique, une attention particulière doit être accordée au phénomène de migration des risques. En effet, les mesures préventives peuvent parfois, directement ou indirectement, conduire à l'utilisation de méthodes ou technologies de substitution qui présentent des risques importants.

Deuxièmement, et en plus des questions abordées ci-dessus une approche plus ciblée est proposée avec la logique suivante. Les expositions précoces peuvent interférer avec un développement optimal et peuvent entraîner des maladies à un stade ultérieur de la vie ; les expositions réelles ne se produisent pas avec des agents isolés mais impliquent des mélanges complexes de nombreux produits chimiques et d'autres dangers, avec de possibles interactions entre eux expliquant les effets indésirables. Par conséquent, une approche plus holistique impliquant l'évitement ou la réduction de l'exposition à de nombreux agents différents est souhaitable dans le cadre du principe de précaution. Bien que les études publiées sur les effets des produits chimiques individuels justifient l'hygiène de l'environnement, sa pertinence et ses bénéfices en tant que stratégie globale de réduction des interactions nocives entre les agents dangereux méritent d'autres études complémentaires. Dans ces études, « l'hygiène de l'environnement » serait mise en œuvre au niveau de l'individu, impliquant en priorité des jeunes femmes envisageant une grossesse et des femmes enceintes. Une liste de recommandations applicables devrait être approuvée par un panel international d'experts et être appliquée dans son ensemble par les participants à l'étude pendant la grossesse et l'allaitement. Des études de surveillance biologique incluant des femmes et des enfants, et des études de suivi des résultats sur la santé et le développement chez les enfants permettraient ensuite d'évaluer, à différentes échéances, si l'ensemble holistique de mesures préventives a effectivement produit des effets positifs. Cette stratégie est proposée dans l'article « *Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors* » publié dans la revue Environmental Health (Bourguignon et al., 2018).

Mots clés et MeSH descriptor terms²

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
cancer	cancer	kanker	cancer	Krebs
cardiovascular disease	cardiovascular diseases	hart en vaatziekten	maladies cardiovasculaires	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
diabetes	diabetes	suikerziekte	diabète	Diabetes
pollution	pollution	pollutie	pollution	Umweltverschmutzung
chemicals	chemicals	scheikundige stoffen	substances chimiques	Chemikalien
endocrine disruptors	endocrine disruption	hormoonverstoring	perturbation endocrinienne	endokrine Störungen
mutagens	mutagens	mutagenen	mutagènes	Mutagenen
early exposure	early exposures	blootstellingen vroeg in het leven	expositions précoces	frühzeitigen Exposition

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

TABLE DES MATIERES

I. PROBLÉMATIQUE : INCIDENCE OU PRÉVALENCE ÉLEVÉE ET SOUVENT CROISSANTE DES « PATHOLOGIES DE CIVILISATION »	9
II. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	11
III. ÉLABORATION ET ARGUMENTATION	12
1. Effets indésirables observés en relation avec l'exposition aux polluants et aux produits fabriqués par l'homme, en particulier les agents cancérogènes, les agents mutagènes et les perturbateurs endocriniens.....	12
1.1. Maladies cardiovasculaires (MCV)	12
1.2. Diabète	13
1.3. Obésité	13
1.4. Troubles de la reproduction féminine	14
1.5. Troubles de la reproduction masculine.....	15
1.6. Troubles neurodéveloppementaux et cognitifs	16
1.7. Maladies liées au système immunitaire	17
1.7.1. Perturbation endocrinienne, risque d'asthme, allergies et certaines maladies auto-immunes	17
1.7.2. Substances réactives interférant directement avec les réactions immunologiques .	18
1.8. Cancer	18
1.8.1. Une légère augmentation du taux de mutation entraîne une importante augmentation du risque de cancer	18
1.8.2. La carcinogénèse repose également sur des modifications de l'expression génique	19
1.8.3. Perturbateurs endocriniens et cancer	19
1.8.4. Le risque de cancer augmente fortement avec la durée de l'exposition.....	19
2. Quelques caractéristiques des effets des agents environnementaux.....	20
2.1. L'épidémiologie désigne des agents liés au mode de vie, à la profession et à l'environnement	20
2.2. De nombreuses substances sont mutagènes, cancérogènes ou perturbatrices endocriniennes	21
2.3. Exposition à une association de produits chimiques. Effets de mélanges	22
2.4. Effets des expositions en vie réelle, effets à faible dose.....	23
2.4.1. Effets à faible dose des agents génotoxiques.....	23
2.4.2. Effets génotoxiques des expositions en vie réelle.....	24
2.4.3. Effets à faible dose et non monotones des perturbateurs endocriniens	25
2.4.4. Effets sur l'expression génique des expositions en vie réelle.....	25
2.5. Effets spécifiques des ligands de substances exogènes se liant aux récepteurs nucléaires : les polluants peuvent provoquer des effets néfastes sur la santé qui ne sont pas liés aux effets des ligands endogènes	26
2.6. Effets épigénétiques et transgénérationnels.....	27
2.7. Les expositions en début de vie sont d'une importance critique (selon Bourguignon et al., 2018).....	28

IV. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	30
1. L'hygiène de l'environnement physico-chimique au niveau collectif (réglementation) et individuel : une condition nécessaire à une prévention efficace des pathologies de civilisation	30
1.1. Au niveau collectif (réglementaire)	31
1.2. Ensemble de mesures disponibles au niveau individuel et collectif (bonnes pratiques de consommation)	32
2. Hygiène de l'environnement physico-chimique pour une protection globale contre les facteurs liés au mode de vie négatifs de la préconception à la petite enfance, en passant par la phase embryonnaire.....	39
3. La science et la technologie peuvent contribuer à l'hygiène de l'environnement physico-chimique.....	39
4. Hygiène de l'environnement physico-chimique et mesures proposées pour limiter l'impact des expositions en début de vie face aux considérations formulées dans le document « <i>Voorzorg met Rede</i> » publié par le Conseil néerlandais de la santé (Gezondheidsraad, 2008)	40
V. REFERENCES	43
VI. ANNEXES	68
Annexe 1 - Additional data on the time-trends of diseases of civilization (Landrigan et al., 2017)	68
Annexe 2 - Data from the Global Burden of Disease study on the health impact of air pollution, lead, toxic occupational risk factors and endocrine disruptors and on pollution related diseases in children (according to Landrigan et al., 2017)	69
Annexe 3 - Additional information on the biological basis of low dose effects of genotoxic agents	71
Annexe 4 - Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors (Bourguignon et al., 2018)	73
VII. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	84

ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

Abréviations

AhR	<i>aryl hydrocarbon receptor</i> (récepteur d'aryl-hydrocarbone)
ALARA	<i>as low as reasonably achievable</i> (aussi faible que raisonnablement possible)
SLA	sclérose latérale amyotrophique
AR	<i>androgen receptor</i> (récepteur des androgènes)
ATP	adénosine triphosphate
ATR	atrazine
BBP	butyl benzyl phtalate
BDE-47	2,2',4,4'- tétrabromodiphényléther
BPA	bisphénol A
IC	intervalle de confiance
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
MCV	maladies cardiovasculaires
AVCI	années de vie corrigées du facteur invalidité
DBP	<i>dibutyl phtalate</i> (phtalate de dibutyle)
DDE	dichlorodiphényldichloréthylène
DDT	dichlorodiphényltrichloréthane
DEHP	bis(2-éthylhexyl) benzène-1,2-dicarboxylate
DINP	di-iso-nonyl phtalate
DM	<i>diabetes melitus</i> (diabète sucré)
ADN	acide désoxyribonucléique
DOHaD	<i>Developmental Origin of Health and Disease</i> (origine développementale de la santé et des maladies)
CDB	cassure double-brin de l'ADN
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i> (Agence européenne des produits chimiques)
PE	perturbateurs endocriniens
EE2	17 α -éthinylestradiol
ER	<i>estrogen receptor</i> (récepteur des œstrogènes)
EU EPHECT	<i>Emissions, Exposure Patterns and Health Effects of Consumer Products in the EU</i> (émissions, schémas d'exposition et effets sanitaires des produits de consommation dans l'UE)
FP7	7 ^e programme-cadre
FSH	<i>follicle-stimulating hormone</i> (hormone folliculo-stimulante)
Gy	gray
HCH	hexachlorocyclohexane
TLE	transfert linéique d'énergie
LOAEL	<i>lowest observed adverse effect level</i> (dose minimale avec effet nocif observé)
IRM	imagerie par résonance magnétique
MXC	méthoxychlore
REN	réparation par excision de nucléotides
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NOAEL	<i>no-observed-adverse-effect level</i> (dose maximale sans effet nocif observé)

NR	<i>nuclear receptors</i> (récepteurs nucléaires)
NTP	<i>National Toxicology Program</i> (programme national de toxicologie des États-Unis)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OR	<i>odds ratio</i> (rapport des cotes)
PAH	<i>polycyclic aromatic hydrocarbon</i> (hydrocarbure aromatique polycyclique)
PCB	polychlorobiphényle
PFOA	acide perfluorooctanoïque
PFOS	sulfonate de perfluorooctane
PM	<i>particular matter</i> (particules fines)
PM2.5	particules fines de diamètre inférieur ou égal à 2,5 µm
POP	polluant organique persistant
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> (récepteur activé par les proliférateurs de peroxisomes)
PXR	<i>pregnane X receptor</i> (récepteur de la prégnane X)
ARN	acide ribonucléique
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
RXR	récepteur X de l'acide rétinoïque
SAhRM	modulateur sélectif des récepteurs AhR
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
TBT	<i>tributyl tin</i> (tributylétain)
TCA	<i>trichloroacetic acid</i> (acide trichloroacétique)
TCDD	tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TDS	<i>testicular dysgenesis syndrome</i> (syndrome de dysgénésie testiculaire)
TNC	trans-nonachlore
TPA	12-O-tétradécanoylphorbol-13-acéate
VMM	<i>Vlaamse Milieumaatschappij</i> (Agence flamande pour l'environnement)
XRE	<i>xenobiotic responsive element</i> (élément de réponse aux xénobiotiques)
ZIKV	virus Zika

I. PROBLÉMATIQUE : INCIDENCE OU PRÉVALENCE ÉLEVÉE ET SOUVENT CROISSANTE DES « PATHOLOGIES DE CIVILISATION »

Il est certain que les maladies chroniques non transmissibles sont une cause importante de souffrance humaine. Ces cent dernières années, les conditions socio-économiques et la disponibilité de nombreux produits alimentaires se sont nettement améliorées dans les pays occidentaux. Cependant, bien que l'espérance de vie ait augmenté, l'incidence et la prévalence de nombreuses pathologies de civilisation ont connu une hausse après correction des données pour le facteur vieillissement. Dans le présent avis, le terme « pathologies de civilisation » désigne les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, l'obésité, les troubles de la reproduction féminine et masculine, les troubles du développement neurologique et cognitif et les maladies liées au système immunitaire. L'incidence des cancers et la prévalence du diabète, du syndrome métabolique, de l'obésité, des allergies et des problèmes de fertilité ont augmenté. Le Conseil tente d'apporter ici au moins une réponse partielle aux questions : pourquoi cette augmentation s'est-elle produite, quels sont les types d'agents impliqués et que pourrait-on faire pour parvenir à une prévention efficace ?

Il est clair que les progrès de la science et des techniques médicales ont permis de limiter l'impact des maladies sur la mortalité et la morbidité sévère, mais le pourcentage de personnes en bonne santé n'a pas augmenté. Aux Pays-Bas, l'espérance de vie sans maladie chronique a diminué de 51,4 ans en 1985 à 48,1 ans en 2012 pour les hommes et de 48,8 ans en 1985 à 40,5 ans en 2012 pour les femmes (http://www.eengezondnerederland.nl/Heden_en_verleden/Levensverwachting/Gezonde_levensverwachting, consulté le 7/09/2018). Toujours aux Pays-Bas, la prévalence de la mauvaise santé auto-évaluée et de l'invalidité sévère était stable, tandis qu'il y a une augmentation, entre 1992 et 2009, du nombre moyen de maladies chroniques (de 1,3 à 1,8) et de la prévalence de l'invalidité légère (de 20,5 à 32,1 %) (Galenkamp et al., 2013).

Une augmentation mondiale de l'incidence des cancers est observée (Sasco, 2008). En Flandre, l'incidence des cancers a augmenté jusqu'à récemment (2004 pour les hommes, 2014 pour les femmes) (les derniers chiffres datent de 2015) et, en 2015, l'incidence cumulée des cancers pour tous les âges de 0 à 74 ans, après exclusion du cancer de la peau non mélanome, s'élevait à 27,62 % chez les femmes et à 33,52 % chez les hommes. Voir l'Annexe 1 pour des données et considérations supplémentaires sur les tendances temporelles de l'incidence des cancers.

Bien que les tendances du taux de mortalité par maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ajusté selon l'âge aient diminué à l'échelle mondiale (Barquera et al., 2015), la principale cause de décès à l'échelle mondiale, reste les maladies cardiovasculaires ; leur prévalence progresse constamment à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement selon le rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (Balakumar et al., 2016). En revanche, la mortalité due aux maladies cardiovasculaires a diminué en Belgique, passant de 36,0 % de la mortalité totale en 1998 à 28,4 % en 2015, une tendance à la baisse s'expliquant probablement par les progrès de la médecine (Statbel).

La prévalence de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique a augmenté au cours des dernières décennies. Le surpoids et l'obésité ont fortement augmenté ces 20 dernières années dans la plupart des pays de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), non seulement chez les adultes, mais aussi chez les enfants, et une augmentation a également été observée chez les enfants de Belgique entre 2000 - 2001 et 2013 - 2014 (<https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>, consulté le 26/09/2018).

Entre 2003 - 2004 et 2011 - 2012, la prévalence globale du syndrome métabolique aux États-Unis a augmenté de 32,9 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : de 31,6 % - 34,2 % en 2003 – 2004, elle est passée à 34,7 % (IC à 95 % : 33,5 % - 36,0 %) en 2011 - 2012 (Aguilar et al., 2015).

Au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, il est devenu évident que l'augmentation continue du diabète de type 2 (DT2) affectant les pays nantis touche aussi progressivement les pays en développement (Ginter & Simko, 2010). Selon les estimations, la prévalence mondiale du diabète de type 2 a doublé au cours des 30 dernières années et comprend désormais un nombre croissant d'enfants et d'adolescents (éditorial de The Lancet, 2018). Aux États-Unis, la prévalence du diabète de type 2 ajustée selon l'âge pour les adultes de plus de 65 ans a augmenté d'un pourcentage annuel moyen de 2,31 % entre 1992 et 2012 (Akushevich et al., 2018). L'incidence du diabète de type 1 de l'enfant a augmenté dans le monde entier. À travers l'Europe, l'augmentation annuelle rapportée variait entre 2 % et 5 % selon la population observée. En Belgique, une tendance centenaire à l'augmentation de l'incidence a été observée chez les enfants, mais une diminution de l'incidence dans le groupe d'âge des 15 - 39 ans a été observée, ce qui indique une apparition plus précoce du diabète de type 1 (Gorus et al., 2004). Selon la *Diabetes Liga* flamande, la prévalence du diabète a plus que doublé au cours des dernières décennies et, d'après les estimations de l'*International Diabetes Federation*, 8,0 % de la population belge souffre de diabète, principalement (environ 90 %) de diabète de type 2 (<https://www.diabetes.be/diabetes-cijfers>, consulté le 26/09/2018).

En Flandre (Comhaire et al., 2007) et dans de nombreuses autres régions du monde, l'incidence et la prévalence des problèmes de fertilité masculine ont augmenté. Une revue de Sengupta et al. (2018) a identifié une diminution globale de 57 % de la concentration moyenne des spermatozoïdes au cours des 35 dernières années ($p = 0,0002$), qui, analysée pour chaque région géographique, a identifié une baisse significative en Amérique du Nord, en Europe, en Asie et en Afrique.

Selon le *World Allergy Report*, la prévalence mondiale des maladies allergiques est en augmentation (Pawankar et al., 2008). Au Royaume-Uni, la prévalence des troubles allergiques a augmenté de manière importante depuis plusieurs décennies, ensuite les chiffres se sont stabilisés au cours de la dernière décennie (Gupta et al., 2007). Au Royaume-Uni toujours, les admissions justifiées par certaines maladies allergiques systémiques ont cependant connu une forte hausse au cours de la dernière décennie, ce qui pourrait indiquer une augmentation de l'incidence de ces affections (Gupta et al., 2007). Dans la plupart des pays, la prévalence déclarée de l'asthme a augmenté au cours des dernières décennies (Eder et al., 2006).

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une cause majeure de mortalité et d'invalidité dans le monde entier. En moyenne, 5 à 15 % des adultes qui vivent dans les pays industrialisés présentent une BPCO définie par spirométrie (Anto et al., 2001). Selon les prévisions de l'Organisation mondiale de la Santé, la BPCO sera la troisième cause de décès dans le monde d'ici 2030 (repris par Diaz-Guzman & Mannino, 2014). Ces dernières années, la morbidité et la mortalité liées à la BPCO ont toutefois diminué dans certains pays développés (Diaz-Guzman & Mannino, 2014).

Certaines données indiquent que, depuis plus d'une décennie, les capacités cognitives ont régressé dans certains pays occidentaux (Teasdale & Owen, 2005 ; Dutton & Lynn, 2013), alors que ces capacités cognitives avaient progressé au cours des décennies précédentes au cours du XX^e siècle (Flynn, 1987 ; Pietschnig et Voracek, 2015). De plus, la prévalence des troubles neurodéveloppementaux a augmenté au cours des dernières décennies : troubles du spectre autistique et troubles de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (Bellanger et al., 2015).

La prévalence des maladies neurodégénératives a augmenté. Aux Pays-Bas, l'incidence du déficit cognitif persistant a augmenté chez les 65-88 ans, passant de 2,5 % à 3,4 % entre 1992/1993 et 2015/2016, et en Belgique, l'importance de la maladie d'Alzheimer comme cause de décès a explosé de 35,4 % entre 2005 et 2016 (healthdata.org).

Enfin, il semble probable que la prévalence de certains types de problèmes comportementaux ait augmenté (Bor et al., 2014).

II. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

Après analyse de la proposition de projet, le Conseil et le président du groupe de réflexion « Agents chimiques » ainsi que les présidents du groupe de travail ont identifié les domaines d'expertise nécessaires. Un groupe de travail *ad hoc*, rassemblant des experts en cancérologie, endocrinologie, épidémiologie et épidémiologie moléculaire, pédiatrie, toxicologie génétique, nutrition et rayonnements ionisants et non ionisants, a ensuite été mis sur pied. Les experts de ce groupe de travail ont fourni une déclaration d'intérêts générale et *ad hoc* et le Comité de déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis repose sur l'opinion d'expert des membres du groupe de travail *ad hoc* et du Pr Dr Jos C. S. Kleinjans, co-auteur d'un article scientifique faisant partie de l'avis (Bourguignon et al., 2018, voir annexe 4), et sur une recherche bibliographique visant à :

- Documenter l'incidence élevée et souvent croissante de certaines pathologies de civilisation.
- Étudier les principales sources de données indiquant que les polluants et les produits fabriqués par l'homme contribuent au risque de pathologies de civilisation.
- Étudier certains des mécanismes impliqués dans l'induction de pathologies de civilisation.
- Étudier les caractéristiques mécanistes des relations dose-réponse, les effets à faible dose et les effets des expositions combinées aux agents génotoxiques et perturbateurs endocriniens.
- Étudier les preuves d'épidémiologie moléculaire de l'impact des polluants et des produits fabriqués par l'homme sur les pathologies de civilisation.
- Étudier les preuves épidémiologiques de l'impact des influences exogènes (par opposition aux caractères héréditaires) sur l'incidence des cancers.
- Documenter le fait qu'il existe des preuves crédibles indiquant les propriétés dangereuses d'une série d'agents (mentionnées au chapitre 1.2 des « Conclusions et recommandations »). Cependant, il n'a en aucun cas été tenté de réaliser une étude complète de chacun des agents individuels afin de démontrer que les propriétés dangereuses doivent être considérées comme étant prouvées.

À l'exception de quelques chiffres tirés de l'étude sur la charge mondiale de morbidité (Global Burden of Disease 2015 ; Cohen et al., 2017) et de la commission Lancet sur la pollution et la santé (Landrigan et al., 2017), il n'a pas été tenté d'estimer l'impact précis de la pollution et des produits fabriqués par l'homme sur l'incidence des pathologies de civilisation, le Conseil estimant que cela n'est actuellement pas possible. Et ce, en raison de l'importance des expositions en début de vie, du manque de sensibilité des études épidémiologiques et du manque de populations témoins non exposées. Ce constat est particulièrement vrai pour les cancers, compte tenu de la longue période de latence et étant donné que les études épidémiologiques ne permettent que rarement de détecter un facteur de risque conduisant à un risque relatif inférieur à un facteur 1,5 (Ehrenberg, 1996).

Le présent avis porte sur un sujet vaste, difficile et controversé et repose sur un ensemble complet de données et de connaissances. Par souci de lisibilité et de clarté, le texte principal est limité en taille et une grande partie des informations sous-jacentes sur lesquelles se fonde l'avis est présentée dans les annexes ou contenue dans les références.

Après approbation par le groupe de travail *ad hoc* et par le groupe de travail permanent Agents chimiques, le rapport consultatif a été finalement validé par le Conseil.

III. ÉLABORATION ET ARGUMENTATION

1. Effets indésirables observés en relation avec l'exposition aux polluants et aux produits fabriqués par l'homme, en particulier les agents cancérogènes, les agents mutagènes et les perturbateurs endocriniens

Il est bien connu que les causes des pathologies de civilisation sont multifactorielles et que les caractères héréditaires, la nutrition (équipe technique de l'OMS, 2014) et le comportement, y compris la quantité et la régularité de l'activité physique (American Cancer Society, Kushi et al., 2012), jouent un rôle important. Ce texte vise à présenter les principales sources de données indiquant que les polluants et les produits fabriqués par l'homme contribuent de manière substantielle au risque de pathologies de civilisation. Ce point est développé un peu plus en détail dans l'optique des cancers mais il est également abordé par rapport à d'autres maladies. La grave menace que représente la pollution pour la santé humaine est de plus en plus largement reconnue. L'étude GBD sur la charge mondiale de morbidité, une étude multinationale (OMS, Banque mondiale, Harvard School of Public Health, 2015), estime que les maladies liées à la pollution étaient, en 2015, responsables de 16 % de la mortalité mondiale totale. Selon l'étude sur la charge mondiale de morbidité, toutes les formes de pollution combinées étaient, en 2015, responsables de 21 % de tous les décès dus à des maladies cardiovasculaires, 26 % des décès dus à une cardiopathie ischémique, 23 % des décès dus à un accident vasculaire cérébral, 51 % des décès dus à une bronchopneumopathie chronique obstructive et 43 % des décès dus au cancer du poumon.

L'annexe 2 résume les données (d'après Landrigan et al., 2017) de l'étude GBD relatives à l'impact sur la santé de la pollution atmosphérique, du plomb, des facteurs de risque professionnels toxiques et des perturbateurs endocriniens ainsi que les données relatives aux maladies liées à la pollution chez les enfants.

1.1. Maladies cardiovasculaires (MCV)

Selon la commission Lancet sur la pollution et la santé (Landrigan et al., 2017), toutes les formes de pollution combinées étaient responsables, en 2015, de 21 % de tous les décès par MCV à l'échelle mondiale.

Des études suggèrent désormais un lien direct entre les PE (perturbateurs endocriniens) et les MCV, que ces PE agissent en tant qu'agents obésogènes ou diabétogènes (Gore et al., 2015). L'exposition aux dioxines (Humblet et al., 2008), aux pesticides organochlorés (Min et al., 2011) et au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) (La Merrill et al., 2013) a été associée aux MCV dans des études épidémiologiques. Il est prouvé que le bisphénol A (BPA) agit directement comme perturbateur cardiovasculaire chez les rongeurs (Gore et al., 2015) et que l'exposition interne au BPA est associée aux MCV chez l'homme (Gore et al., 2015).

La carcinogenèse et l'athérosclérose pourraient avoir plusieurs mécanismes biologiques fondamentaux en commun (Botto et al., 2001). Ainsi, plusieurs des polluants contribuant au risque de cancer pourraient également contribuer au risque de MCV. Dans la même perspective, par exemple, les particules fines en suspension dans l'air augmentent le risque de MCV en induisant une athérosclérose (Landrigan et al., 2017). De plus, la pollution de l'air par les particules fines est associée à plusieurs facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, y compris : hypertension, augmentation des concentrations sériques de lipides, augmentation du stress oxydatif, augmentation de la résistance à l'insuline, promotion de la dysfonction endothéliale et augmentation de la propension à la coagulation (Landrigan et al., 2017). Les rayonnements ionisants sont un autre exemple de facteur exogène induisant, à de faibles niveaux d'exposition, des maladies cardiovasculaires et des cancers. Une revue systématique et une méta-analyse ont été effectuées pour résumer les informations disponibles sur les risques de maladies du système circulatoire associés aux expositions aux rayonnements ionisants du corps entier. Cette revue

établie une association entre mortalité par maladie du système circulatoire et doses faibles à modérées de rayonnements ionisants (Little et al., 2012). Des études sont en cours pour élucider les mécanismes impliqués dans la genèse de ces effets, tels que les mécanismes épigénétiques et le rôle des mitochondries (UE, 2018).

Des molécules supresseuses de tumeurs sont activées dans l'environnement complexe de la plaque athéroscléreuse et régulent l'arrêt de la croissance, la sénescence cellulaire et l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui pourrait avoir un effet protecteur contre la progression de l'athérosclérose (Suzuki et al., 2014).

1.2. Diabète

De nombreux PE produisent une résistance à l'insuline et modifient la production et la sécrétion d'insuline en agissant directement sur les adipocytes, le foie et les cellules bêta en l'absence de surpoids ou d'obésité (Gore et al., 2015). Il existe des preuves substantielles, y compris des études prospectives, liant l'exposition à certains polluants organiques persistants (POP) au diabète de type 2 chez l'homme, notamment les pesticides organochlorés tels que le trans-nonachlore, l'hexachlorobenzène, le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), les polychlorobiphényles (PCB) et les produits chimiques de type dioxine. En particulier, des relations non monotones et des effets à faible dose (voir 2.4 pour une définition) apparaissent chez l'homme (Lee et al., 2014). En outre, l'exposition interne au bisphénol A et l'exposition à l'arsenic et aux phtalates ont été associées au risque de diabète de type 2 (Gore et al., 2015).

Des expériences *in vitro* et chez l'animal ont mis en évidence une activité diabétogène de plusieurs produits chimiques, dont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) (Gore et al., 2015).

Dans une revue systématique, Dimakakou et al. (2018) ont trouvé une association positive cohérente entre la pollution atmosphérique et le diabète de type 2.

D'autres données sur le lien entre la pollution et le diabète sont mentionnées à l'annexe 2.

1.3. Obésité

L'origine de l'obésité est multifactorielle et est influencée par des facteurs tant génétiques qu'environnementaux. L'«hypothèse obésogène» suggère que l'exposition prénatale ou précoce à certains PE prédispose certains individus à accumuler la masse grasse et à devenir obèses. Le bisphénol A, les phtalates et les polluants organiques persistants ont été associés à l'obésité dans certaines études épidémiologiques, mais les preuves de ces associations sont limitées (Gore et al., 2015).

Des expériences *in vitro* ont montré que de faibles concentrations de tributylétain (TBT), de certains phtalates, de parabènes, de 4-nonylphénol, de triflumizole (un fongicide), de tolylfluanide (un pesticide), de 2,2',4,4'- tétrabromodiphénylether (BDE-47, un retardateur de flamme bromé) et de bisphénol A favorisent l'adipogenèse (Gore et al., 2015). L'activation du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxisomes (PPARgamma) et du récepteur X de l'acide rétinoïque (RXR) est un mécanisme important qui peut conduire à l'adipogenèse (Gore et al., 2015). Mais l'adipogenèse peut également être stimulée par d'autres mécanismes, impliquant des récepteurs aux œstrogènes, le récepteur des glucocorticoïdes ou le récepteur d'aryl-hydrocarbone (AhR) (Ingaray et al., 2006 ; Gore et al., 2015).

Les études chez l'animal montrent des effets obésogènes d'œstrogènes environnementaux, du tributylétain, de certains phtalates, du tétrabromobisphénol (un retardateur de flamme), de l'acide perfluorooctanoïque (un antiagglomérant), de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), des polychlorobiphényles 126 et 77, du DDT et des insecticides organophosphatés chlorpyriphos, diazinon et parathion (Gore et al., 2015).

1.4. Troubles de la reproduction féminine

Plusieurs études indiquent que les PE peuvent exercer une influence négative sur les ovaires, l'utérus, le vagin, l'adénohypophyse et/ou la sécrétion d'hormones stéroïdiennes, ce qui peut entraîner des troubles de la reproduction tels qu'une puberté précoce, une infertilité, des troubles du cycle, une insuffisance ovarienne/ménopause prématuée, une endométriose, des fibromes et des issues indésirables de grossesse (Gore et al., 2015).

Il a été rapporté que le bisphénol A, certains phtalates, le méthoxychlore (MXC, un pesticide) et la TCDD (une dioxine) perturbent le développement ovarien chez l'animal (Gore et al., 2015).

Une perturbation de la fonction ovarienne chez l'animal a été rapportée (Gore et al., 2015) pour une exposition postnatale aux substances suivantes : bisphénol A ; certains phtalates ; MXC, endosulfan, malathion, chlorpyriphos, cyperméthrine, imidaclopride, fenvalérate, trifluraline, bifenthrine, diuron et acide 2,4-dichlorophéoxyacétique (pesticides) ; diéthylstilbestrol ; TCDD et plusieurs PCB de type dioxine (Gore et al., 2015). De nombreuses études montrent systématiquement qu'une série de pesticides altèrent la stéroïdogenèse ovarienne chez les animaux de laboratoire (Gore et al., 2015). Il a été signalé que le bisphénol A, certains phtalates et l'heptachlore (un pesticide) perturbent la stéroïdogenèse ovarienne chez les femmes (Gore et al., 2015).

Il est intéressant de noter que les effets des PE sur les ovaires peuvent être de nature transgénérationnelle car des études indiquent que l'exposition tant fœtale que néonatale au MXC a provoqué des altérations épigénétiques des gènes ovariens chez les adultes (Zama & Uzumcu, 2009 ; Uzumcu et al., 2012).

Le bisphénol A, certains phtalates, plusieurs pesticides dont un mélange de pesticides organophosphorés (dichlorvos, diméthoate et malathion), l'endosulfan, le fenvalérate, le DDT, l'hexachlorocyclohexane, le bénomyl, le carbendazim, la pendiméthaline (un herbicide), le triclosan (un agent antibactérien) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA, un antiagglomérant) ont tous été déclarés comme perturbant la structure/fonction utérine (Gore et al., 2015).

Le diéthylstilboestrol induit des lésions d'adénose dans le col de l'utérus et le vagin chez la femme, et une exposition *in utero* provoque un adénocarcinome à cellules claires du vagin (Smith et al., 2012).

Le bisphénol A, le phtalate DEHP (bis(2-éthylhexyl) benzène-1,2-dicarboxylate), le pesticide atrazine (ATR) et le diéthylstilbestrol ont un effet délétère sur la fonction de l'adénohypophyse chez les animaux (Gore et al., 2015). Des perturbateurs endocriniens ont été associés à divers effets sur la puberté, mais les résultats de ces études sont mitigés (Gore et al., 2015).

Selon les observations, le bisphénol A exerce un effet négatif sur la fertilité tant des femmes que des animaux (Gore et al., 2015) et l'exposition prénatale au BPA peut avoir des effets transgénérationnels sur la fertilité féminine chez la souris (Ziv-Gal et al., 2015). Des études expérimentales montrent une association entre l'exposition aux phtalates et une diminution de la fertilité chez les animaux, mais il n'existe que des informations limitées sur l'exposition aux phtalates et les paramètres de fertilité chez les femmes (Gore et al., 2015). Selon diverses études, les expositions aux pesticides réduisent la fertilité ou provoquent une infertilité dans les modèles animaux (Diamanti-Kandarakis et al., 2009 ; Gore et al., 2015) mais les données sur l'exposition aux pesticides et l'infertilité chez l'humain sont équivoques (Gore et al., 2015).

Des études chez les femmes, incluant une étude de cohorte prospective, ont montré que l'exposition au BPA est associée à une insuffisance ovarienne prématuée et à une ménopause précoce chez les femmes (Yang et al., 2009 ; Souter et al., 2013). Dans une étude transversale utilisant l'enquête nationale américaine sur l'examen de la santé et de la nutrition (NHANES), les

femmes présentant des taux élevés de métabolites de phtalates ou des taux élevés des pesticides β -hexachlorocyclohexane (β -HCH) et mirex avaient un âge moyen inférieur au moment de la ménopause que les femmes présentant des taux faibles (Grindler et al., 2015). Les études chez l'animal sont cohérentes avec l'effet des pesticides dans l'étude de Grindler car elles indiquent que l'exposition aux pesticides peut provoquer une insuffisance ovarienne prématuée (Gore et al., 2015). L'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol a été associée à une majoration du risque cumulé pendant la vie entière de ménopause précoce chez les femmes (Gore et al., 2015).

Le DDE (un métabolite du DDT), la TCDD (une dioxine) et les PCB ont montré qu'ils induisent une sénescence reproductive prématuée chez les animaux femelles, ce qui a également été observé chez les femmes pour le DDE (Gore et al., 2015). Les concentrations urinaires de propylparabène (un conservateur utilisé dans les produits de soins personnels) ont été associées à une tendance descendante du nombre de follicules antraux ainsi qu'à une augmentation des taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) au 3^e jour du cycle (indicateurs du vieillissement ovarien) (Smith et al., 2013).

Les effets potentiels des PE sur une insuffisance ovarienne prématuée peuvent être de nature transgénérationnelle car l'exposition au cours du développement à un mélange de pesticides (perméthrine et N,N-diéthyl-m-toluamide) a augmenté l'insuffisance ovarienne dans la génération F3 de rats (Manikkam, 2012a). De même, la TCDD a augmenté l'incidence de l'insuffisance ovarienne dans la génération F3 de rats (Manikkam, 2012b).

Des études antérieures ont montré que la TCDD (une dioxine) était associée à un risque accru d'endométriose chez les primates non humains et chez les femmes. Une association positive entre les PCB de type dioxine et un risque accru d'endométriose a également été observée chez les femmes. De récentes études ont indiqué que l'exposition à la TCDD perturbait la signalisation des cannabinoïdes dans l'endomètre humain, entraînant une augmentation de l'inflammation dans l'endomètre et inhibant la réactivité à la progestérone chez l'humain et dans les modèles animaux. L'exposition de souris à la TCDD a provoqué un phénotype résistant à la progestérone chez les adultes, lequel a persisté pendant plusieurs générations, suggérant que l'exposition à la TCDD avait des effets transgénérationnels sur l'endométriose (Gore et al., 2015).

1.5. Troubles de la reproduction masculine

Les mutations génétiques altérant la sécrétion ou l'action des androgènes provoquent un syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS), incluant cryptorchidie, hypospadias, altération de la qualité du sperme et risque nettement accru de cancer du testicule (Skakkebaek et al., 2001).

Les composés chimiques qui perturbent la sécrétion ou l'action des androgènes peuvent provoquer des symptômes de dysgénésie testiculaire tels que hypospadias, cryptorchidie et altération de la spermatogenèse chez les animaux d'expérience et occasionner des altérations structurelles du testicule ressemblant aux anomalies observées dans le cancer du testicule humain (Fisher et al., 2003). Les modèles animaux montrent que les anti-androgènes peuvent agir de manière dose-additive ou même synergique, ce qui a remis en question les niveaux actuels d'absence d'effets indésirables car les effets indésirables sont apparus lorsque les animaux ont été exposés à une association de produits chimiques bien en dessous de leurs doses individuelles sans effet nocif observé (NOAEL) (Christiansen et al., 2009 ; 2012). Outre les anti-androgènes, les œstrogènes et les dioxines provoquent des effets similaires, via leurs récepteurs apparentés aux récepteurs des œstrogènes (RE) et aux récepteurs AhR, respectivement (Gore et al., 2015). Les composés perfluorés tels que les SPFO et PFOA ont été associés à une perturbation de la fertilité masculine, que ce soit dans les expérimentations animales (Song et al., 2018) ou dans les observations sur l'homme (Di Nisio et al., 2018 ; 2019). Dans le programme flamand de biosurveillance, cependant, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé aux niveaux d'exposition interne aux composés perfluorés mesurés en Flandre.

Une méta-analyse a suggéré un risque accru d'hypospadias chez les fils de parents exposés aux pesticides mais, en général, les résultats concernant le lien entre pesticides et hypospadias chez les hommes sont plutôt incohérents (Gore et al., 2015). Dans les études chez l'animal, l'hypospadias est un effet fréquent chez les jeunes mâles exposés à des anti-androgènes *in utero*. Certains produits chimiques inhibent la production de testostérone (par exemple, les esters de phtalate [benzyl butyl phtalate (BBP), dibutyl phtalate (DBP), DEHP, diisobutyl phtalate (DINP)]), tandis que d'autres bloquent le récepteur des androgènes (AR) (par exemple, le pesticide DDE, et les fongicides vinclozolin et procymidone). Malgré leur mécanisme d'action différent, ces produits chimiques agissent de manière dose-additive, avec une probabilité accrue d'effets indésirables pour les expositions de faible intensité à certains produits chimiques contenus dans le mélange (Gore et al., 2015).

1.6. Troubles neurodéveloppementaux et cognitifs

De nombreuses études font état d'une association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et la perturbation des processus neurodéveloppementaux, la neurodégénérescence et l'altération du développement cognitif. Une recherche menée dans Pubmed le 7 septembre 2018, sur les articles publiés entre 2015 et 2018 contenant le mot-clé « air pollution » et l'un des termes « cognition », « cognitive », « neurdegen* » ou « neurodevelopm* » dans le titre ou l'abstract, a donné une liste de 175 articles.

Basagana et al. (2016) ont mené une étude observationnelle longitudinale sur 2618 écoliers (âge moyen : 8,5 ans). Les enfants ont effectué des tests informatisés évaluant la mémoire de travail normale, la mémoire de travail supérieure et l'inattention au cours de quatre visites. Une augmentation de l'intervalle interquartile des PM2,5 (particules fines de diamètre de 2,5 µm ou moins) liées au trafic et présentes à l'intérieur des bâtiments a été associée à des réductions du développement cognitif équivalant à 22 % (IC à 95 % : 2 % - 42 %) de l'évolution annuelle de la mémoire de travail normale, à 30 % (IC à 95 % : 6 % - 54 %) de l'évolution annuelle de la mémoire de travail supérieure, et à 11 % (IC à 95 % : 0 % - 22 %) de l'évolution annuelle du score sur l'échelle d'inattention. Le trafic était la seule source de particules fines associée à une réduction du développement cognitif.

Dans une revue systématique, Dimakakou et al. (2018) ont trouvé une association positive cohérente entre la pollution atmosphérique et le diabète de type 2 et le risque de neurodégénérescence, comme une démence et un déficit cognitif général. Des études de neuro-imagerie ont montré que la substance blanche cérébrale, la matière grise corticale et les noyaux gris centraux pouvaient être les cibles de la pollution atmosphérique liée à la circulation (de Prado et al., 2018). Seelen et al. (2017) rapportent, d'après une étude cas-témoins incluant 917 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique et 2662 témoins, que l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique liée au trafic est associée à une sensibilité accrue à la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le risque de SLA était significativement augmenté pour les individus dans le quartile supérieur d'exposition pour l'absorbance de PM2,5 [odds ratio (OR)=1,67 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,27 - 2,18], le NO₂ (OR=1,74 ; IC à 95 % : 1,32 - 2,30), et le NO_x (OR=1,38 ; IC à 95 % : 1,07 - 1,77).

La commission Lancet sur la pollution et la santé a considéré que la pollution atmosphérique est associée à un déclin de la fonction cognitive, à un trouble du déficit de l'attention ou d'hyperactivité, et à un autisme chez les enfants et est associée à une maladie neurodégénérative, y compris une démence, chez les adultes (Landrigan et al., 2017). Les polluants réputés toxiques pour le cerveau en développement (en plus du plomb) comprennent le mercure, les sous-produits de combustion tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les particules fines, les pesticides organophosphorés, les retardateurs de flamme bromés, les phtalates et les polychlorobiphényles (Landrigan et al., 2017).

Une régression des performances scolaires et des scores aux tests d'intelligence, voire un certain retard mental, ont été observés chez des individus exposés *in utero* aux retombées radioactives des bombes atomiques à Hiroshima et Nagasaki, en particulier lorsque l'exposition s'était produite entre les semaines 8 et 15 de la grossesse (Otake et al., 1998 ; Schull et al., 1999). Dans le domaine médical, il a été démontré que de faibles doses de rayonnements ionisants appliquées au niveau du cerveau des nourrissons influencent les capacités cognitives à l'âge adulte (Hall et al., 2004). Afin d'augmenter la puissance statistique et d'obtenir davantage de données dosimétriques et biologiques permettant de comprendre les mécanismes des effets cognitifs et cérébrovasculaires après exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants, le projet CEREBRAD a été développé et soutenu par le 7^e programme-cadre Euratom (PC7) à approche multidisciplinaire (épidémiologie humaine, études animales et études mécanistes). Ce projet a révélé des effets à des doses précédemment supposées inoffensives. Des effets persistants (lésions de l'ADN, inflammation) ont été observés dans les études animales à faibles doses (20 et 100 mGy) plusieurs mois après l'exposition (ce qui correspond à plusieurs années chez l'homme) (Benotmane A., dans l'UE 2018). Les expositions combinées aux rayonnements et à d'autres agents environnementaux ont significativement diminué la dose à laquelle des effets sont observés sur le cerveau (Eriksson et al., 2010). Il est intéressant de noter que, par rapport à la descendance exposée à la consommation maternelle d'alcool ou à des agents infectieux (virus zika - ZIKV), le développement neuropsychologique et les modifications transcriptomiques des individus exposés avant la naissance aux rayonnements ionisants sont très similaires, notamment l'induction de gènes impliqués dans la différenciation précoce des neurones (Benotmane A., UE 2018).

Les PE contribuent également à l'altération du développement intellectuel, à l'augmentation du risque de troubles du spectre autistique et aux troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (Trasande et al., 2015 ; Attina et al., 2016). Selon Bellanger et al. (2015), les expositions au polybromodiphényléther et aux organophosphates contribuent à la perte de QI dans la population européenne. Le mécanisme implique probablement une interaction avec les effets développementaux des hormones thyroïdiennes dans le cerveau, en particulier pendant la vie pré-natale et le début de la vie postnatale. Les produits chimiques les plus nocifs semblent être les pesticides organophosphorés dans l'UE et les retardateurs de flamme polybromés aux États-Unis. Il est important de noter que le coût des effets des PE dans l'UE a été estimé par Trasande et al. (2015) à 157 milliards d'euros par an, la grande majorité (84 %) étant liée aux troubles neurodéveloppementaux.

1.7. Maladies liées au système immunitaire

1.7.1. Perturbation endocrinienne, risque d'asthme, allergies et certaines maladies auto-immunes

Certaines données indiquent que les perturbateurs endocriniens peuvent augmenter le risque d'asthme, d'allergies et de certaines maladies auto-immunes. L'exposition en cours de développement à la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) peut augmenter le risque de réponses auto-immunes (Rooney et al., 2008). Il a été démontré que l'exposition pré-natale au polluant environnemental persistant et agoniste des récepteurs AhR modèles qu'est la TCDD supprime définitivement l'immunité à médiation cellulaire postnatale (Rooney et al., 2008). Plus récemment, une distorsion de certaines réponses des lymphocytes T et B adultes face à une inflammation accrue a également été décrite chez des souris C57BL/6 après exposition pré-natale à la TCDD (Mustafa et al., 2011). L'exposition pré-natale aux polychlorobiphényles a montré une association positive avec l'asthme, l'eczéma/rhume des foins et les otites fréquentes (Parker-Lalorio et al., 2017).

1.7.2. Substances réactives interférant directement avec les réactions immunologiques

De nombreux médicaments mais aussi des polluants environnementaux peuvent provoquer chez les personnes sensibles des réactions indésirables qui rappellent des syndromes auto-immuns (Pieters, 2000 ; Pieters et al., 2001 ; 2003). Les produits chimiques ou métabolites réactifs peuvent déclencher la formation ou la libération de néoantigènes immunosensibilisants (e. a. complexes haptènes porteurs ou épitopes cryptiques). En effet, les produits chimiques réactifs, tels que la tétrachlorobenzoquinone, le métabolite réactif de l'hexachlorobenzène, peuvent altérer les macromolécules endogènes via liaison covalente ou non covalente, entraînant la formation d'un néoantigène dans lequel le produit chimique fonctionne comme une haptène, conduisant à des réactions auto-immunes. Les produits chimiques réactifs peuvent également modifier la structure d'une macromolécule endogène, de sorte que les épitopes, auparavant cachés, deviennent exposés (Ezendam et al., 2003). En outre, les produits chimiques réactifs mais aussi certains produits chimiques inertes peuvent stimuler des macrophages et d'autres cellules inflammatoires à libérer des produits pro-inflammatoires qui, par déclenchement d'une aide costimulante, soutiennent l'activation des lymphocytes T spécifiques de l'haptène ou du néoantigène. De plus, les produits chimiques peuvent influencer les processus immunorégulateurs et moduler, par exemple, l'équilibre entre les réponses de type 1 et de type 2 (Pieters, 2003).

Des exemples de polluants pouvant induire des maladies auto-immunes sont le trichloréthylène (Cooper et al., 2009), l'hexachlorobenzène (Ezendam et al., 2003) et les métaux lourds (Chen et al., 2002).

1.8. Cancer

Un cancer est une maladie due à la prolifération clonale débutant dans une cellule unique en raison d'une perturbation du contrôle de la division cellulaire. Un cancer est une maladie de l'organisation sociale des cellules dans les tissus ; les cellules cancéreuses se divisent alors qu'elles ne le devraient pas, et migrent alors qu'elles ne le devraient pas. Au cours de cette prolifération clonale, un processus appelé progression tumorale se produit et les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'envahir les tissus environnants et de métastaser vers d'autres organes. Les mutations et l'instabilité génétique entraînant d'autres mutations forment la base de la carcinogenèse, de la progression tumorale et de la résistance aux traitements (Alberts et al., 1994).

Avant l'âge de 75 ans, le cancer (tous types de cancers confondus) est la première cause de mortalité dans le monde occidental, devant les maladies cardiovasculaires (Belpomme et al., 2007 ; Clapp et al., 2006).

1.8.1. Une légère augmentation du taux de mutation entraîne une importante augmentation du risque de cancer

On sait depuis le début des années 1970 qu'un cancer repose fondamentalement sur l'accumulation de plusieurs mutations dans une même cellule, le plus souvent dans une cellule souche. Le nombre de mutations nécessaires à la transformation maligne varie en fonction du type de tumeur (Renan, 1993 ; Alberts et al., 1994), mais se situe généralement entre 3 (leucémies) et 7 (carcinomes). Le fait que plusieurs mutations (dans la même cellule) soient nécessaires concorde avec l'augmentation du risque avec l'âge (souvent avec le 3^e, le 4^e et le 5^e âges) et constitue la principale ligne de défense contre la carcinogenèse, car la probabilité d'accumuler plusieurs mutations dans la même cellule est très faible. Une implication importante du fait que de multiples mutations dans la même cellule sont une condition nécessaire à la transformation maligne est que le risque de survenue de cette transformation augmente de manière exponentielle avec le taux de mutation. Dans un modèle où cette transformation dépendrait de 6 mutations, un doublement du taux de mutation entraînerait une augmentation de la probabilité de transformation maligne d'un facteur 64. Le message important est donc le suivant : une légère augmentation du taux de mutation entraîne déjà une augmentation importante du risque de cancer.

1.8.2. La carcinogénèse repose également sur des modifications de l'expression génique

Les mutations ne sont pas les seules à contribuer à la carcinogenèse, les modifications de l'expression génique peuvent aussi jouer un rôle. L'impact important de la promotion tumorale et de la liaison aux récepteurs et, par ailleurs, des agents perturbateurs endocriniens, repose principalement sur des modifications de l'expression génique.

Ainsi, les cancérogènes tant génératifs (cancérogènes agissant principalement par déclenchement de mutations) (Godderis et al., 2012) que non génératifs (agissant principalement par effets sur l'expression génique) (Van Delft et al., 2004) affectent l'expression des gènes dans les cellules humaines, mais de manière différente (Van Delft et al., 2004).

Les expositions prématernelles de faible intensité au bisphénol A ont induit dans les canaux galactophores de souris des modifications de l'expression des gènes pouvant contribuer à la carcinogenèse (Vandenberg, 2008 ; Wadia et al., 2013 ; Wang, 2014). Le diéthylstilbestrol induit une adénose vaginale précancéreuse en perturbant la différenciation des cellules médiane par SMAD/RUNX1 dans l'épithélium des canaux de Müller via régulation négative du gène RUNX1 (Laronda et al., 2013). Le bisphénol A a affecté l'expression génique dans les cellules souches prostatiques humaines et a stimulé leur prolifération (Ho et al., 2015 ; Calderon-Gierszal & Prins, 2015). Cette observation est particulièrement pertinente car le risque cumulé pendant la vie entière de développer un cancer est fortement corrélé au nombre total de divisions des cellules souches (Tomasetti & Vogelstein, 2015).

L'épidémiologie moléculaire a révélé que les expositions en vie réelle ont des effets sur l'expression des gènes qui contribuent probablement au risque de cancer (voir rubrique 2.4.4.).

1.8.3. Perturbateurs endocriniens et cancer

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui perturbent les systèmes hormonaux et homéostatiques. Ils agissent par le biais de récepteurs nucléaires, de récepteurs de stéroïdes non nucléaires, de récepteurs non stéroïdiens (par exemple les récepteurs des neurotransmetteurs, les récepteurs « orphelins » tels que le récepteur AhR) et par interférence avec des réactions enzymatiques liées à la biosynthèse ou au métabolisme d'hormones endogènes. Les perturbateurs endocriniens les plus importants sont les xéno-oestrogènes, les antioestrogènes, les antiandrogènes et les perturbateurs de la fonction et du métabolisme thyroïdiens (De Coster & Van Larebeke, 2012). Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des structures chimiques très différentes et comprendre des substances utilisées comme liquides industriels, composants plastiques, pesticides, médicaments, polluants provenant de processus de combustion et métaux lourds comme le cadmium et le plomb (De Coster & Van Larebeke, 2012). Il existe des preuves substantielles indiquant l'importance de la perturbation endocrinienne dans la causalité du cancer du sein, du cancer de l'utérus, du cancer de l'ovaire, du cancer du vagin, du cancer de la prostate et du cancer du testicule (Gore et al., 2015).

1.8.4. Le risque de cancer augmente fortement avec la durée de l'exposition

Il est évident que le cancer est une maladie qui touche principalement les personnes âgées. La raison fondamentale en est qu'un cancer repose sur l'accumulation de différentes mutations dans la même cellule, et que cette accumulation augmente avec le temps (Alberts et al., 1994). Mais, au travers d'une expérience sur un très grand nombre de rats (4080), Peto et al. (1991 a, 1991 b) ont pu démontrer que la durée de l'exposition en elle-même, indépendamment de l'âge, est plus importante que l'intensité de l'exposition. Les risques de cancer du poumon dépendent beaucoup plus fortement de la durée que du débit de dose journalier de cigarettes (Peto, 1986 ; Flanders et al., 2003). Par exemple, un triplement du débit de dose journalier peut n'augmenter l'effet que d'un facteur 3 environ, alors qu'un triplement de la durée peut augmenter l'effet d'un facteur 100 environ.

(Peto, 1986). Cela implique que les expositions chroniques à des facteurs environnementaux ou de mode de vie ont un impact plus important sur le risque de cancer que les expositions accidentelles à court terme à la même dose.

2. Quelques caractéristiques des effets des agents environnementaux

2.1. L'épidémiologie désigne des agents liés au mode de vie, à la profession et à l'environnement

Les données épidémiologiques indiquent que, dans la grande majorité (probablement environ 80 %) des cas de cancer, des facteurs exogènes (mode de vie, environnement) jouent un rôle essentiel (Higginson & Muir, 1977 ; van Larebeke, 1997). En effet, il existe d'énormes différences (généralement un facteur de 10 ou plus) au niveau de l'incidence standardisée par âge de chaque type de cancer entre différentes zones géographiques disposant de bons registres des cancers. Non seulement entre les pays industrialisés et les pays en développement, mais aussi d'un pays industrialisé à l'autre. Il est fort probable que ces importantes différences ne s'expliquent pas par des différences de capacités diagnostiques, et pour certains types de cancer, les incidences les plus élevées sont enregistrées dans les pays du tiers monde.

Les études sur les migrants indiquent que les différences entre les populations vivant dans des zones géographiques différentes ne sont pas principalement dues à des facteurs génétiques, car les migrants et leurs descendants adoptent avec le temps le schéma d'incidence de cancer de la zone dans laquelle ils ont immigré (Thomas & Karagas, 1987). D'importantes évolutions de l'incidence de cancer en fonction du temps, dans la même population, ont également été décrites (Devesa et al., 1995 ; Tominaga, 1995).

Les parents d'enfants atteints d'un cancer ne présentent pas personnellement un risque accru de cancer (Olsen et al., 1995).

L'étude jumelle finlandaise (Verkasalo et al., 1999) et la base de données suédoise sur les cancers familiaux (Hemminki & Vaittinen, 1997) indiquent toutes deux un impact limité de facteurs génétiques héréditaires sur l'incidence des cancers, y compris pour le cancer du sein. Même pour les porteuses d'une mutation du gène BRCA, les facteurs externes ont leur importance dans la détermination d'une éventuelle survenue d'un cancer du sein. L'incidence cumulée à l'âge de 50 ans s'élève à 24 % pour ces femmes si elles sont nées avant 1940, et à 67 % si elles sont nées après 1940 (King et al., 2003). En Islande, l'incidence cumulée à l'âge de 70 ans chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA était de 18,6 % (IC à 95 % : 11,0 % - 29,5 %) en 1920 et de 71,9 % (IC à 95 % : 45,9 % - 100 %) en 2002 (Tryggvadottir et al. 2006).

Il existe de nombreuses données épidémiologiques étayant le lien entre pollution atmosphérique et cancer, principalement le cancer du poumon. Le risque de cancer du poumon est clairement majoré par l'exposition à l'air pollué (Cislaghi & Nimis, 1997 ; Raaschou-Nielsen et al., 2010 ; Katanoda et al., 2011 ; Allen et al., 2013 ; Heinrich et al., 2013). La pollution atmosphérique, évaluée en termes d'activité biologique par la limitation de la diversité lichénique, était, pour les hommes, clairement associée à une mortalité due au cancer du poumon (Cislaghi & Nimis, 1997). Selon l'étude sur la charge mondiale de morbidité réalisée en 2015, toutes les formes de pollution combinées étaient, en 2015, responsables de 43 % des décès dus au cancer du poumon.

Il est possible, comme on pourrait s'y attendre sur le plan mécaniste, que le risque d'autres formes de cancer soit également accru par l'exposition à l'air pollué, y compris le cancer du sein (Crouse et al., 2010), le cancer de la vessie (Liu et al., 2009) et le cancer du rein (Soll-Johanning et al., 1998).

Une récente étude de cohorte prospective a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes en association avec une utilisation plus fréquente de produits de beauté ou d'hygiène (Taylor et al., 2018).

Une récente étude de cohorte prospective portant sur 94 668 adultes français a montré qu'une fréquence plus élevée de consommation de nourriture bio était associée à une réduction du risque global de cancer (rapport de risque pour le quartile 4 vs quartile 1, 0,75 ; IC à 95 %, 0,63 – 0,88, P pour la tendance = 0,001) (Baudry et al., 2018).

Le Centre international de Recherche sur le Cancer a publié des listes de facteurs de risque qu'il considère comme cancérogènes humains avérés, probables ou possibles. Ces listes sont disponibles sur le site du CIRC (<http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>). Il existe également des milliers de publications dans la littérature scientifique internationale décrivant les associations entre facteurs de risque et augmentation de l'incidence ou de la mortalité par cancer. Une surveillance (incomplète) des agents chimiques ou physiques et des expositions complexes associés à une augmentation du risque de cancer est fournie dans un rapport à l'administration flamande par Van Larebeke & De Coster (2008), sur la base principalement des articles de Clapp et al., (2005 et 2007), rapport pouvant être obtenu auprès du secrétariat du CSS.

2.2. De nombreuses substances sont mutagènes, cancérogènes ou perturbatrices endocriniennes

Depuis quatre décennies environ, la population humaine est exposée à un nombre croissant de produits chimiques de synthèse. À ce jour, seul 1 % environ de ces produits chimiques ont été étudiés, soit parce que la recherche scientifique est chronophage et coûteuse (Trasande et al., 2016), soit parce que les tests n'ont tout simplement pas été demandés ou jugés nécessaires.

Les tests réalisés sur des animaux avec 127 substances, sélectionnées parce qu'elles étaient produites en grandes quantités et/ou en raison de l'existence d'une exposition humaine importante, ont montré que 26 (20 %) de ces substances étaient cancérogènes (Huff, 1993). Il est probable qu'un pourcentage élevé de substances chimiques réactives soient des cancérogènes génotoxiques (voir Alberts et al., 1994, p 243 ; Huff & Hoel, 1992.) Selon un rapport de Dhooge et al (1998), deux à trois pour cent des substances produites en grandes quantités pourraient avoir une activité œstrogénique. À ce jour, 1409 produits chimiques (dernière mise à jour en septembre 2017) ont été répertoriés comme des PE potentiels sur la base de données publiées dans la littérature évaluée par les pairs (TEDX, 2017). Rien qu'aux États-Unis, quelque 82.000 produits chimiques sont enregistrés pour une utilisation commerciale (Duncan, 2006) et, en Europe, près de 140.000 produits chimiques ont été pré-enregistrés pour un enregistrement complet ultérieur dans le cadre de la réglementation REACH (Backhaus et al., 2010). L'Union européenne (Agence européenne des produits chimiques - ECHA) a répertorié 145.297 produits chimiques pré-enregistrés avant 2008 (dernière mise à jour le 11 août 2017). Selon les estimations, 2.000 nouveaux produits chimiques sont lancés chaque année pour des applications dans des articles de la vie quotidienne comme des aliments, des produits d'hygiène personnelle, des médicaments soumis à ordonnance, des produits d'entretien ménager et des produits d'entretien pour gazon (Duncan, 2006). L'Union européenne compte environ 100.000 substances commercialisées et environ 2.000 substances chimiques produites ou importées en grandes quantités. En février 2017, l'inventaire des substances chimiques du *Toxic Substances Control Act* contenait plus de 67.000 substances chimiques (<https://www.epa.gov/tsca-inventory/about-tsca-chemical-substance-inventory#howare>). En 1992, plus de 2.800 substances chimiques différentes avaient déjà été identifiées dans l'air pollué ou dans les émissions dans l'environnement (Lewtas, 1993). L'agence américaine de protection de l'environnement considère que 10.517 substances doivent être soumises à des tests dans le cadre de leurs éventuelles propriétés perturbatrices endocriniennes. La littérature contient des données concernant les tests évaluant les propriétés perturbatrices endocriniennes de 1036 substances (<http://endocrinedisruption.org/>).

En ce qui concerne les agents cancérigènes, d'importantes réflexions sont :

- 1° À ce jour, la grande majorité des substances cancérigènes n'ont pas été identifiées.
- 2° Le pouvoir cancérigène de substances cancérigènes peut varier considérablement. Le pouvoir cancérigène à de faibles expositions environnementales pertinentes n'est connu avec une précision supérieure à un facteur 10 que pour quelques substances seulement. Pour la plupart des agents cancérigènes identifiés, il existe encore une grande incertitude concernant les expositions de faible intensité. L'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif associé, aux États-Unis, à la consommation de cacahuètes contaminées par l'aflatoxine ou de jus de pomme contenant du daminozide (une substance utilisée dans l'agriculture et commercialisée sous la marque Alar) équivalait à un facteur 10.000 (Finkel, 1995).
- 3° Les connaissances relatives au pouvoir cancérigène de l'exposition à des mélanges complexes, comme c'est le cas en vie réelle, sont très limitées (voir 2.3).
- 4° L'existence, pour certains cancérogènes génotoxiques, d'effets à faible dose (voir rubriques 2.4 et 2.4.1 et annexe 3) est avérée.

Pour quelques réflexions importantes concernant les perturbateurs endocriniens, voir les rubriques 2.4.3 et 2.5.

2.3. Exposition à une association de produits chimiques. Effets des mélanges

Une autre préoccupation concerne l'exposition à des associations de produits chimiques, ce qui constitue le mode d'exposition dominant dans la vie quotidienne. Plus de 300 produits chimiques ont été mesurés dans des échantillons de sang de cordon à la naissance (Woodruff et al., 2011 ; Rosofsky et al., 2017 ; Koppen et al., 2009). À mesure que les techniques analytiques s'améliorent, il faut s'attendre à l'identification future d'un bien plus grand nombre de produits chimiques issus de l'environnement dans les liquides et les tissus humains. On ignore comment ces produits chimiques interagissent et à quels niveaux d'exposition ces associations peuvent provoquer des effets biologiques présentant des risques pour la santé. Compte tenu du grand nombre d'associations possibles, il n'est pas possible d'étudier les effets des expositions combinées des produits chimiques par des méthodes empiriques.

Ces produits chimiques et polluants artificiels fabriqués par l'homme peuvent avoir des effets synergiques via l'activation de récepteurs nucléaires. Les ligands du récepteur RXR et les ligands des récepteurs partenaires (qui forment des hétérodimères actifs avec le récepteur RXR) peuvent agir en synergie pour activer les hétérodimères (Germain et al., 2002). Ce contrôle régulateur des voies de signalisation nucléaire par plusieurs hétérodimères RXR permet aux ligands environnementaux du récepteur RXR de déclencher potentiellement une multitude d'effets néfastes sur la santé humaine (Balaguer et al., 2017). Delfosse et al. (2015) ont récemment démontré qu'un œstrogène pharmaceutique (le contraceptif 17 α -éthinylestradiol (EE2)) et un pesticide organochloré persistant (trans-nonachlore (TNC)), tous deux présentant une faible efficacité lorsqu'ils sont étudiés séparément, se lient de façon coopérative au récepteur de la pregnane X (PXR), conduisant à une activation synergique. Les analyses tant biophysiques que cellulaires ont montré que chaque ligand renforce l'affinité de liaison de l'autre, de sorte que le mélange binaire se lie avec 100 fois plus d'avidité au récepteur PXR que le TNC et l'EE2 seuls, et induit une réponse biologique substantielle à des doses auxquelles chaque produit chimique individuel est inactif (Balaguer et al., 2017). Cette étude fournit la première explication mécaniste détaillée et une preuve de concept de l'action synergique d'un mélange (cocktail) de composés via leur interaction simultanée avec un récepteur nucléaire (Balaguer et al., 2017).

Un problème majeur lié à l'effet des expositions combinées est la possibilité d'interactions synergiques entre des substances dotées de modes d'action différents. À titre d'exemple, citons la promotion tumorale, un sujet important dans les premières recherches sur la carcinogenèse, abondamment étudié au travers d'expériences *in vivo* (Slaga, 1983). Les promoteurs tumoraux tels

que le 12-O-tétradécanoïlphorbol-13-acétate (TPA, un ester phorbole) ont un effet synergique très puissant sur la carcinogénèse lorsqu'ils sont administrés après un carcinogène (génotoxique) initiateur. L'exposition à des promoteurs tumoraux conduit à la possibilité que même une faible dose de cancérogène induise des cancers (Burns et al., 1983 ; Ehrenberg et al., 1996). Les dioxines et certaines autres substances se liant au récepteur AhR ont probablement une activité de promotion tumorale. La promotion tumorale pourrait bien être responsable du risque de cancer humain en association avec l'exposition aux dioxines et aux substances de type dioxine, car celles-ci pourraient agir sur des cellules déjà initiées pour la carcinogénèse par des mutagènes endogènes ou environnementaux (McGregor et al. 1998 ; Schwarz & Appel, 2005 ; Van Larebeke et al., 2015).

2.4. Effets des expositions en vie réelle, effets à faible dose

Selon l'étude sur la charge mondiale de morbidité réalisée en 2015, les courbes exposition-réponse des effets sur la santé de la pollution atmosphérique (concentration annuelle moyenne de PM2,5) montrent, pour les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires, le cancer du poumon et la bronchopneumopathie chronique obstructive, une tendance générale vers des effets relativement plus élevés par unité d'exposition à des expositions de faible intensité (Cohen et al., 2017). Vous trouverez ci-dessous un aperçu de la base mécaniste sur laquelle reposent les effets à faible dose sur la santé.

En 2001, le programme national de toxicologie des États-Unis (NTP) a défini les effets à faible dose comme toute modification biologique 1) survenant dans l'intervalle des expositions humaines typiques ou 2) survenant à des doses inférieures à celles habituellement utilisées dans les protocoles de test standard, c'est-à-dire des doses inférieures à celles testées lors des évaluations toxicologiques classiques. D'autres définitions de « faible dose » comprennent 3) une dose inférieure à la dose la plus faible à laquelle une modification (ou un dommage) biologique a été mesuré(e) pour un produit chimique spécifique dans le passé, c'est-à-dire toute dose inférieure à la dose minimale avec effet observé ou à la dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL), ou 4), une dose administrée à un animal qui produit des concentrations sanguines de ce produit chimique dans l'intervalle de ce qui a été mesuré dans la population humaine générale (c'est-à-dire non exposée professionnellement, et souvent qualifiée de dose environnementale pertinente car créant une dose interne pertinente pour les concentrations du produit chimique mesurées chez l'homme) (Vandenberg et al., 2012). De la même manière, en ce qui concerne les agents génotoxiques, le terme « faible dose » est utilisé pour indiquer des expositions de faible intensité telles que celles résultant de l'alimentation ou de l'exposition environnementale.

2.4.1. Effets à faible dose des agents génotoxiques

Il est évidemment très difficile de collecter des données relatives au lien entre les expositions et les mutations chez l'homme. Les expériences sont inadmissibles d'un point de vue éthique. La structure, la réPLICATION et la réPARATION de l'ADN et les interactions de l'ADN avec les agents exogènes susceptibles de perturber la structure de l'ADN ont cependant été largement conservées tout au long de l'évolution phylogénétique. Ainsi, par exemple, un mutagène donné induit la même classe principale de mutations sur les paires de bases de la souche *Salmonella* TA100 au test d'Ames et de la bactérie *E. coli* dans les tests *in vitro* sur cellules de mammifères, chez les rongeurs *in vivo* et dans le gène de suppression tumorale p53 dans les cancers humains associés à une exposition au même mutagène (DeMarini, 2000).

Pour les agents génotoxiques, il n'existe aucun seuil critique en dessous duquel il n'y a pas le moindre effet mutagène. En général, une relation plus ou moins linéaire est observée entre la dose d'une substance génotoxique et le nombre d'adduits à l'ADN (Phillips et al, 1988 ; Lutz, 1990). Pour l'induction de cassures double-brin par rayons X, une relation dose-effet strictement linéaire a été observée entre 100 Gy et 1 mGy (Rothkam & Lobrich, 2003). Selon l'ICPEMC (*International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens*) (Ehrenberg et al.,

1982) et selon Lutz (1990), une relation linéaire est aussi généralement observée entre la dose d'un produit chimique mutagène et le nombre de mutations induites (pour les faibles doses et pour la plupart des produits chimiques, mais pas pour tous, voir aussi Ehrenberg et al., 1996).

Dans certains cas, des doses plus élevées peuvent avoir un effet proportionnellement plus important que des doses faibles, surtout lorsque l'agent en question a lui-même deux effets différents mais synergiques, comme un effet mutagène et un effet stimulant sur la division cellulaire, ou lorsque la dose est très élevée de sorte que le mécanisme de réparation de l'ADN ne peut plus faire face (Lutz, 1990).

Cependant, pour les rayonnements ionisants, les expositions très faibles pourraient être relativement plus mutagènes (par unité de dose), y compris chez l'homme, que les expositions plus intensives (Simonsson et al., 2008 ; Vandevoorde et al., 2015). Cette augmentation relative de la mutagénicité à très faibles doses n'est toutefois pas généralement acceptée car il existe peu d'études et un biais potentiel vient d'être exploré dans une publication récente (Harbron et al., 2017). Une augmentation relative de la mutagénicité à très faibles doses pourrait survenir en cas d'exposition en l'absence d'expression complète des mécanismes correspondants de réparation de l'ADN. L'induction, par des cancérogènes environnementaux tels que le benzo(a)pyrène et par des médicaments anticancéreux, du système de réparation par excision de nucléotides (NER), réparant les lésions occasionnées sur l'ADN par la plupart des cancérogènes environnementaux et fabriqués par l'homme, a été observée (Christmann & Kaina, 2013). Il semble donc probable qu'une hypersensibilité à faible dose puisse également survenir en cas d'exposition à des produits chimiques génotoxiques. De même, des effets non ciblés, des effets présentés par des cellules n'ayant pas été touchées directement, y compris des effets de proximité (probablement médiés par la communication intercellulaire) et une instabilité génétique induite (par l'activation de mécanismes mutagènes endogènes) pourraient contribuer à des effets mutagènes plus importants par unité de dose à très faibles doses (Kadhim et al., 2013).

Pour tout complément d'information sur la base biologique des effets à faible dose des agents génotoxiques, voir l'annexe 3.

2.4.2. Effets génotoxiques des expositions en vie réelle

Il existe une quantité convaincante de preuves indiquant que les expositions internes à une série de substances, telles qu'elles se produisent dans la population générale, sont associées à des effets mutagènes ou génotoxiques (Bolognesi, 2003 ; Farmer et al., 2003 ; Perera & Vineis, 2011 ; De Marini, 2013). Dans le programme flamand de biosurveillance humaine, portant sur la population générale, l'exposition interne aux métabolites du benzène, du toluène et des phtalates, l'exposition interne au cadmium, au plomb, au chrome, à l'arsenic, au thallium, au dichlorophénol, aux substances de type dioxine et à l'acide perfluorooctanoïque ont été associées à des effets génotoxiques (van Larebeke et al., 2004 ; Koppen et al., 2007 ; De Coster et al., 2008 ; Franken et al., 2017 ; De Craemer et al., 2016). Dans l'étude New Generis sur des nouveau-nés, l'exposition transplacentaire aux produits du métabolisme oxydatif des acides gras, aux dioxines et aux PCB a été associée à des effets mutagènes (Kleinjans et al., 2015). Dans l'étude Environage portant sur 463 paires mère-nouveau-né flamandes, l'exposition pré-natale à la pollution de l'air par les particules fines à une médiane de concentration de 13,61 µg/m³ pour les PM2,5 (bien en dessous de la norme européenne de qualité de l'air, fixée à 25 µg/m³) et de 0,90 µg/m³ pour le carbone noir a été associée à des augmentations significatives du taux de mutation, de la méthylation des gènes de réparation de l'ADN et de la méthylation du gène suppresseur tumoral p53 dans le placenta. Le taux de mutation impliquant des séquences Alu a été associé à une plus grande exposition aux PM 2,5 ($r=0,26$; $p<0,0001$) et au carbone noir ($r=0,33$; $p<0,0001$). (Neven et al., 2018). Les études flamandes de biosurveillance suggèrent que les personnes présentant davantage de traits génétiques défavorables en matière d'agents génotoxiques ont moins de chance de survivre jusqu'à l'âge de 50 à 65 ans, probablement parce qu'elles sont exposées à un risque plus élevé de morbidité et de mortalité en raison de maladies chroniques (Ketelslegers et al., 2011).

2.4.3. Effets à faible dose et non monotones des perturbateurs endocriniens

Même des niveaux d'exposition infiniment faibles - en réalité à tout niveau d'exposition quel qu'il soit - peuvent provoquer des anomalies endocriniennes ou reproductive, en particulier dans le cas d'une exposition se produisant à un moment critique du développement (Sheehan et al., 1999). Balaguer et al. (2017) décrivent trois mécanismes expliquant les interactions de haute affinité (et donc d'éventuels effets à faible dose) entre les PE et les récepteurs nucléaires. Bien que structurellement différente du 17 β -estradiol, l' α -zéaranole (un myco-oestrogène) présente une interaction similaire avec la poche de liaison du ligand du récepteur α des oestrogènes. En revanche, les organoétains tels que le TBT ne reprennent aucune des interactions spécifiques présentées par les ligands classiques, mais utilisent une interaction covalente Sn–S pour se lier et moduler l'activité transcriptionnelle de l'hétérodimère RXR-PPAR (récepteur X de l'acide rétinoïque – récepteur activé par les proliférateurs de peroxisomes) à des concentrations nanomolaires. Dans le troisième mécanisme rapporté, une interaction a été trouvée entre un pesticide et un composé pharmaceutique dans la poche de liaison du ligand de récepteur de la prégnane X, formant un « ligand supramoléculaire » qui est un activateur plus puissant que chacun des deux produits chimiques individuellement.

De manière surprenante, de faibles doses peuvent même avoir des effets plus puissants que des doses plus élevées. Deuxièmement, les PE peuvent présenter des courbes dose-réponse non traditionnelles, telles que des courbes en U ou en U inversé (vom Saal et al., 2007). Ces deux concepts sont connus pour les actions des hormones et des neurotransmetteurs, mais ce n'est qu'au cours de la dernière décennie qu'ils ont commencé à être évalués pour les PE. Les réponses non monotones et les effets à faible dose sont remarquablement fréquents dans les études sur les hormones naturelles et les PE (Vandenberg et al., 2012 ; Vandenberg, 2014).

Le fait que de faibles doses de PE influencent certains troubles humains n'est plus une conjecture, car les études épidémiologiques montrent que les expositions environnementales aux PE sont associées à des maladies et à des invalidités chez l'homme (Diamanti-Kandarakis et al., 2009 ; Gore et al., 2015). Lorsque des courbes dose-réponse non monotones apparaissent, il n'est pas possible de prédire les effets de faibles doses sur la base des effets observés à fortes doses. Par ailleurs, la perturbation endocrinienne peut avoir des effets opposés en fonction du stade de développement considéré (Parent et al., 2016). Il est dès lors nécessaire de modifier les essais de produits chimiques et les normes de sécurité en vue de protéger la santé humaine (Vandenberg et al., 2016).

2.4.4. Effets sur l'expression génique des expositions en vie réelle

La biosurveillance flamande a produit une quantité substantielle de preuves indiquant que les expositions internes survenant dans la population générale pouvaient être associées à des modifications de l'expression génique qui pourraient être pertinentes en termes de risque de cancer. Sur un échantillon aléatoire d'adultes flamands, une association a été observée entre l'expression de plusieurs gènes liés à la carcinogenèse et l'exposition interne aux polluants (Van Leeuwen et al., 2008). L'exposition interne aux polluants a montré une association avec les concentrations de protéines associées aux tumeurs chez les adultes : des relations exposition-effet positives ont été trouvées pour l'antigène carcinoembryonnaire (cadmium urinaire, acide t,t'-muconique, 1-hydroxypyrrène, plomb sanguin, taux sériques de p,p'-DDE au-dessus de p90), l'antigène spécifique de la prostate au-dessus de p90 (cadmium urinaire), les valeurs de p53 au-dessus de p90 (niveaux sériques supérieurs de p,p'-DDE, hexachlorobenzène et marqueur (De Coster et al., 2008). Parmi les adultes flamands, De Coster et al. (2013) ont trouvé des modifications significatives au niveau de l'expression d'une série de gènes en association avec le cadmium, le plomb, les PCB, la dioxine, l'hexachlorobenzène, le p,p'-DDE, le benzène et les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Parmi les adolescents flamands, Croes et al. (2014) ont observé des associations entre une exposition interne au mercure et une série de gènes dont

certains sont liés au fonctionnement du système nerveux et/ou au cancer. Parmi 134 adultes flamands âgés de 50 à 65 ans, des associations substantielles ont été trouvées, chez les porteurs de certains polymorphismes génétiques, entre une exposition interne combinée à des substances cancérogènes (cadmium, plomb, polychlorobiphényles, p,p'-dichlorodiphényldichloréthylène, hexachlorobenzène et 1-OH-pyrène) et des modifications de l'expression de gènes dont on sait qu'ils ont un lien direct avec la carcinogenèse (Espin-Perez et al., 2015). Chez des hommes et des femmes flamands d'âge moyen, des associations sexospécifiques ont été observées entre l'exposition aux particules fines et l'expression de gènes, dont certains intervenaient dans les voies liées à la carcinogenèse telles que la communication intercellulaire, la signalisation de l'IGF-1, la cascade de signalisation de l'insuline, l'encapsidation des extrémités télomériques et le maintien des télomères (Vrijens et al., 2017).

Dans le cadre de la cohorte norvégienne BraMat, l'exposition interne *in utero* à des cancérogènes aussi bien génotoxiques que non génotoxiques a affecté l'expression de gènes pertinents pour la carcinogenèse (Hochstenbach et al., 2012).

Ember et al. (2002) ont proposé que la mesure de l'expression des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur soit un biomarqueur d'épidémiologie moléculaire approprié et précoce de l'exposition aux cancérogènes et un outil d'évaluation des risques. La mesure de l'expression de ces gènes pourrait également contribuer au développement d'un traitement plus personnalisé contre le cancer (Duffy et al., 2016 ; Kamel & Al-Almoudi, 2017 ; Yang & West, 2018).

2.5. Effets spécifiques des ligands de substances exogènes se liant aux récepteurs nucléaires : les polluants peuvent provoquer des effets néfastes sur la santé qui ne sont pas liés aux effets des ligands endogènes

La superfamille des récepteurs nucléaires (RN) est un groupe de 48 facteurs de transcription activés par un ligand qui jouent un rôle important dans le métabolisme, l'homéostasie, la reproduction et le développement normal. Ils sont en outre souvent liés à des pathologies telles que les maladies neurodégénératives et métaboliques, l'inflammation et le cancer (Lee et al., 2008 ; Skerrett et al., 2014 ; Schulman et al., 2010 ; Balaguer et al., 2017 ; Dhiman et al., 2018 ; Sala & Ampe, 2018). Ces derniers temps, les preuves sont de plus en plus nombreuses à venir étayer l'implication de multiples récepteurs nucléaires, autres que les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, dans la régulation de divers processus importants en termes d'initiation et de progression du cancer du sein (Doan et al., 2017). Les récepteurs nucléaires ont évolué tout au long de l'évolution phylogénétique en tant que protéines spécialement sélectionnées pour se lier à l'ADN. En se liant à un ligand, ils acquièrent, après une association supplémentaire avec des coactivateurs ou des corépresseurs, la capacité de se lier à des séquences d'ADN spécifiques (Alberts et al., 1994). Mais la liaison du ligand n'est pas la seule interaction qui détermine l'action génomique des récepteurs nucléaires, les corégulateurs - qui sont soit des coactivateurs, soit des corépresseurs - jouent également un rôle (Dasgupta et al., 2014). Le ligand peut également intervenir dans la détermination des corégulateurs qui se lient au récepteur (Li et al., 2018).

Tout récemment, il a été démontré que le type du ligand (et donc la structure chimique détaillée du ligand) détermine à quelles séquences d'ADN le récepteur lié au ligand se lie. Par exemple, la participation d'autres éléments de réponse aux xénobiotiques (XRE) (séquences d'ADN spécifiques) dans la réponse transcriptionnelle induite par les récepteurs AhR suggère que la liaison d'un ligand particulier pourrait adapter la structure du récepteur AhR pour permettre la liaison à une séquence XRE particulière (Guyot et al., 2013). Le modèle présuppose que la réponse transcriptionnelle induite par les récepteurs AhR est modulée par des ligands sélectifs du récepteur (Guyot et al., 2013), conformément au concept de modulateur sélectif des récepteurs AhR (SAhRM) initialement décrit par Safe et McDougal (2002). La modulation sélective des récepteurs des hormones sexuelles est déjà étudiée depuis un certain temps (Cappelletti et al., 2003 ; Shanle & Xu, 2011).

Les effets spécifiques des ligands pourraient être exploités à des fins thérapeutiques, par exemple dans le développement d'un traitement hormonal substitutif sans effets indésirables de nature cancérigène (cancer du sein) (Diamanti-Kandarakis et al., 2003). La carbidopa, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson, est également un SAhRM et inhibe la croissance des cellules cancéreuses et des tumeurs pancréatiques (Safe, 2017).

Cependant, des effets spécifiques des ligands ont également été décrits pour les xéno-œstrogènes (Routledge et al., 2000 ; Watanabe et al., 2003 ; Shanle & Xu, 2011). Le bisphénol AF et le bisphénol S, utilisés en remplacement du bisphénol A, ont également une activité agoniste des récepteurs des œstrogènes. Or, le bisphénol A, le bisphénol AF et le bisphénol S recrutent les corégulateurs de manière différenciée et ont donc des effets biologiques différents (Li et al., 2018).

Il semble donc probable que les nombreux produits chimiques qui se lient aux récepteurs dotés de fonctions de facteurs de transcription puissent avoir des effets différents des effets des ligands et des hormones physiologiques. Ces effets ne sont pas aisément prévisibles et peuvent entraîner des effets néfastes pour la santé.

2.6. Effets épigénétiques et transgénérationnels

L'expression génique n'est pas seulement régulée par des facteurs de transcription, mais est également influencée, à plus long terme, par des modifications épigénétiques, notamment la méthylation des résidus cytosines de l'ADN, la modification post-traductionnelle des histones, le remodelage du nucléosome par des sous-unités ATPases (adénosine triphosphatasées) de « remodelage du nucléosome » et l'altération de l'expression de microARN (micro acide ribonucléique). Les modifications épigénétiques peuvent entraîner des effets transgénérationnels (Gore et al., 2015).

De nombreuses preuves expérimentales directes montrent désormais que la perturbation des processus épigénétiques par des produits chimiques est un mode d'action cancérigène qui conduit à une altération des fonctions de gènes jouant un rôle causal dans l'apparition et la progression du cancer (Parfett & Desaulniers, 2017). Quatre mécanismes causaux participant à des voies métaboliques d'extinction épigénétique persistante de gènes (suppresseurs de tumeurs) ont été envisagés : modification covalente des histones, remodelage du nucléosome, interaction d'ARN non codant et méthylation de l'ADN. Au sein de ces quatre mécanismes interactifs, 25 composants épigénétiques de voies de toxicité (SET1, MLL1, KDM5, G9A, SUV39H1, SETDB1, EZH2, JMJD3, CBX7, CBX8, BMI, SUZ12, HP1, MPP8, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, TET1, MeCP2, SETDB2, BAZ2A, UHRF1, CTCF, HOTAIR et ANRIL) ont accumulé des preuves expérimentales démontrant que les perturbations fonctionnelles jouaient un rôle de « moteur » dans la transformation cellulaire humaine (Parfett & Desaulniers, 2017). Une revue systématique de Dik et al. (2012) a trouvé des modifications des histones, et donc une expression génique, en association avec une exposition à des facteurs de stress xénobiotique, principalement des métaux lourds. Pour plusieurs expositions environnementales, y compris les métaux (cadmium, arsenic, nickel, chrome et méthylmercure), les proliférateurs de peroxisomes (trichloréthylène, acide dichloracétique et acide trichloracétique (TCA)), les polluants atmosphériques (particules, carbone noir et benzène) et les perturbateurs endocriniens/substances toxiques pour la reproduction (diéthylstilbestrol, bisphénol A, polluants organiques persistants et dioxine), il a été prouvé que les produits chimiques peuvent altérer les marques épigénétiques et que des altérations épigénétiques identiques ou similaires peuvent être observées chez des patients atteints de la maladie en question ou dans des tissus malades (Baccarelli & Bollati, 2009). Baccarelli et al. (2009) ont constaté une diminution de la méthylation d'éléments répétés après exposition à des particules émises par le trafic routier. Dans une étude sur 78 agents de stations-service, 77 agents de la circulation et 58 référents non exposés à Milan, l'hyperméthylation du suppresseur de tumeur p15 et l'hypométhylation des gènes MAGE-1 (*Melanoma-Associated Antigen 1*) ont été associées à une augmentation des taux de benzène en suspension dans l'air (Bollati et al., 2007). Dans cette étude, une altération de la méthylation de

l'ADN, reproduisant les schémas épigénétiques aberrants observés dans les cellules malignes, était liée à une faible exposition aux carcinogènes (Bollati et al., 2007).

Dans une étude suédoise, les enfants avaient un risque accru d'asthme au cours des 6 premières années de vie si leurs grands-mères avaient fumé en début de grossesse, indépendamment du tabagisme maternel. Ce constat important a révélé une relation exposition-réponse et a été associé à un phénotype d'asthme persistant chez l'enfant. Ces résultats étaient la possible transmission épigénétique du risque à partir des expositions environnementales des générations précédentes (Lodge et al., 2018).

Des effets transgénérationnels de l'exposition des géniteurs aux rayonnements ionisants ont été démontrés chez l'animal, mais la littérature disponible ne propose actuellement aucun tableau cohérent de l'impact potentiel de l'instabilité transgénérationnelle chez l'homme. Les données actuelles suggèrent que le phénomène d'instabilité transgénérationnelle est très probablement dû à une exposition paternelle aiguë à des doses élevées (Little et al., 2013).

L'impact de l'épigénétique fera partie d'un rapport consultatif du CSS sur les technologies omiques (en préparation).

2.7. Les expositions en début de vie sont d'une importance critique (selon Bourguignon et al., 2018)

Les mutagènes, les PE, les cancérogènes et les tératogènes peuvent causer des dommages à vie en fonction de la période de vie et du niveau d'exposition, entre autres facteurs (PNUE/OMS, 2013). Les résultats antérieurs et les concepts dérivés indiquent que plusieurs maladies adultes sont des conséquences d'apparition tardive d'expositions précoces (Herbst et al., 1971 ; Skakkebaek et al., 2001 ; Kleinjans et al., 2015 ; Martens et al., 2016). Une première illustration dramatique en a été la survenue d'un cancer du vagin et de troubles de la reproduction chez les enfants de mères traitées par diéthylstilbestrol en cours de grossesse (Herbst et al., 1971 ; Hoover et al., 2011). Les études transgénérationnelles et autres indiquent ici l'implication de mécanismes épigénétiques (Ho et al., 2017). Une autre observation novatrice a été la possible origine fœtale du cancer du testicule (Nielsen et al., 1974 ; Skakkebaek et al., 1987). Cette observation a servi de base au lien établi, dans le cadre du syndrome de dysgénésie testiculaire, entre un retard de différenciation testiculaire chez le fœtus et des conséquences à vie, notamment une diminution de la qualité du sperme et un cancer du testicule (Skakkebaek et al., 2001). Les expositions précoces aux PE peuvent avoir un impact énorme sur le développement et sur le risque de maladies telles que l'infertilité, le cancer, l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique chez l'adulte, ainsi que de troubles neurodéveloppementaux, entre autres (Gore et al., 2015). L'exposition fœtale à des cancérogènes alimentaires semble induire des événements moléculaires qui indiquent une augmentation des risques de cancer ainsi que d'autres effets néfastes pour la santé, comme une réduction du poids et du périmètre crânien à la naissance (Kleinjans et al., 2015). Le cancer de l'enfant, en particulier la leucémie chez les garçons, peut connaître une relation causale avec l'apport alimentaire maternel de substances cancérogènes pendant la grossesse (Kleinjans et al., 2015). L'exposition fœtale à des mutagènes tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques augmente également le risque de cancer et de troubles neurodéveloppementaux (Perera et al., 2011). Les télomères, marqueurs du vieillissement biologique, sont très variables à la naissance et il a été récemment identifié que les expositions maternelles à la pollution atmosphérique sont associées à la longueur des télomères de la génération suivante (Martens et al., 2017). Considérées dans leur ensemble, ces données démontrent certains mécanismes causaux reliant les expositions en début de vie et la santé ultérieure.

Outre ces exemples de désorganisation précoce de la santé perdurant le reste de la vie, la vie fœtale est également une période critique en raison de la survenue de processus uniques tels que le développement cérébral. À titre d'exemple, la perturbation de la stimulation du développement du cerveau par les hormones thyroïdiennes pendant la vie fœtale et le début de la vie postnatale

a des conséquences néfastes sur les capacités intellectuelles tout au long de la vie (Bellanger et al., 2015).

Dans l'ensemble, un solide jeu de données concorde en vue de soutenir la priorisation de la grossesse et du début de la vie postnatale pour un environnement sain (Sutton et al., 2012 ; Grandjean et al., 2015). Toutes ces observations coïncident avec le concept de DOHaD (*Developmental Origin of Health and Disease*, origine développementale de la santé et des maladies) (Gluckman et al., 2007). Ce concept a été promu par l'observation selon laquelle une altération de la croissance fœtale, reflétant une exposition intra-utérine à des conditions délétères dans l'environnement maternel, peut être prédictive d'un dysfonctionnement du métabolisme à l'âge adulte (Barker et al., 1986 ; 1993).

IV. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1. L'hygiène de l'environnement physico-chimique au niveau collectif (réglementation) et individuel : une condition nécessaire à une prévention efficace des pathologies de civilisation

La santé est un état de bien-être physique, mental et social complet et ne se limite pas à l'absence de maladie ou d'infirmité. La santé peut également être perçue comme la capacité à s'adapter et à s'autogérer. Quant au risque, il est intrinsèquement lié aux évolutions sociétales. Il est certain que les maladies chroniques non transmissibles sont une cause importante de souffrance humaine.

Comme détaillé au chapitre « Élaboration et argumentation », les connaissances mécanistes ainsi que les données issues des études d'épidémiologie et d'épidémiologie moléculaire indiquent que les agents cancérigènes, mutagènes ou perturbateurs endocriniens contribuent de manière importante au risque de pathologies de civilisation. Compte tenu de certaines caractéristiques communes de leurs effets, une forme particulière d'hygiène, appelée « hygiène de l'environnement physico-chimique », est proposée. En effet, la prévention doit reposer sur les connaissances, et pas seulement sur les preuves. Cette proposition doit être considérée comme un signal aux autorités et à la société indiquant que la protection contre les mutagènes et les perturbateurs endocriniens devrait être mise à l'ordre du jour, et que le développement de politiques appropriées est souhaitable.

L'hygiène de l'environnement physico-chimique désigne un changement global des comportements collectifs (réglementation) et individuels (consommateurs et citoyens), qui devrait conduire à limiter l'exposition aux agents nocifs pour la santé, en particulier aux agents cancérigènes, mutagènes, de liaison aux récepteurs ou perturbateurs endocriniens.

À la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, l'introduction de l'hygiène antimicrobienne a permis, en association avec une meilleure nutrition, de réduire largement l'incidence et l'impact des maladies infectieuses, bien avant l'identification des principaux microorganismes pathogènes et bien avant l'introduction des antibiotiques et des vaccins (*Centers for Disease Control and Prevention*, 1999). Étant donné que nous sommes exposés à un très grand nombre d'agents cancérigènes, mutagènes, de liaison aux récepteurs ou perturbateurs endocriniens, chacun à faibles voire très faibles doses, étant donné que notre capacité à évaluer leur puissance en détail est très limitée, et étant donné que notre capacité à définir des priorités est largement insuffisante, l'introduction d'une hygiène de l'environnement physico-chimique est une condition *sine qua non* à une prévention efficace des pathologies de civilisation. Ce nouvel aspect de l'hygiène consiste à limiter, dans la mesure où cela est raisonnablement possible, l'exposition à des substances et agents physiques ayant des propriétés mutagènes ou perturbatrices endocrinianes ou pouvant se lier aux récepteurs hormonaux ou aux récepteurs nucléaires agissant comme facteurs de transcription. L'introduction de l'hygiène de l'environnement physico-chimique, conjuguée à l'augmentation de la consommation de fruits et de légumes (équipe technique de l'OMS, 2014), à l'évitement de la suralimentation et à la pratique d'une activité physique suffisante comme le propose l'*American Cancer Society* (Kushi et al., 2012), est une mesure nécessaire si nous voulons obtenir une diminution nette de l'incidence et de la prévalence du cancer et d'autres pathologies de civilisation. Cette hygiène de l'environnement physico-chimique s'applique aussi bien au niveau de la réglementation et de la santé publique qu'au niveau du comportement individuel. Par exemple, au niveau individuel, elle implique de couper la ventilation extérieure lorsque la voiture se trouve dans un tunnel, de porter un masque pendant certaines activités de bricolage ou d'éviter le tabagisme passif.

1.1. Au niveau collectif (réglementaire)

Au niveau collectif (réglementaire), l'hygiène de l'environnement physico-chimique implique la reconnaissance du fait que les agents connus pour avoir, au moins dans certaines circonstances ou dans certains systèmes, des propriétés mutagènes ou perturbatrices endocriniennes ou susceptibles de se lier aux récepteurs hormonaux ou aux récepteurs nucléaires agissant comme facteurs de transcription, ont une probabilité assez élevée d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine. Ces agents peuvent avoir des effets sur la santé, y compris à très faible exposition environnementale. La démonstration de l'existence de tels effets pourrait être extrêmement difficile et prendre énormément de temps. En ce qui concerne la liaison aux récepteurs, les produits chimiques les plus préoccupants sont ceux qui se lient aux récepteurs, tels que les récepteurs nucléaires et le récepteur AhR, agissant comme facteur de transcription, en raison de leur rôle essentiel et de l'existence d'effets spécifiques des ligands, comme évoqué au point 2.5 du chapitre « Élaboration et argumentation ».

Au niveau collectif (réglementaire), l'hygiène de l'environnement physico-chimique repose sur la limitation, dans la mesure où cela est raisonnablement possible, de l'exposition à des substances et agents physiques qui se révèlent mutagènes ou génotoxiques dans les tests simples (*in vitro* ou *in vivo*), qui se révèlent perturbateurs endocriniens dans les essais *in vitro* ou chez l'animal, qui se révèlent cancérogènes dans les tests *in vivo* ou qui se lient, dans les essais *in vitro* pouvant être effectués sur de nombreuses substances, à un récepteur agissant comme facteur de transcription. Comme le prédisent Parfett & Desaulniers (2017), les épreuves *in vitro* assumeront probablement un rôle de premier plan dans l'évaluation des risques chimiques au XXI^e siècle. Une exposition plus intense à un agent de ce type n'est acceptable que si une recherche (*in vivo*) approfondie indique que l'agent n'est pas dangereux. Ainsi, en termes d'hygiène de l'environnement physico-chimique, la charge de la preuve change de camp dans le cas d'agents présentant des propriétés dangereuses lors de tests simples et une exposition intensive à un tel agent n'est jugée acceptable que s'il peut être démontré qu'il est extrêmement peu probable qu'il y ait un danger. Les risques associés aux agents cancérogènes, mutagènes et perturbateurs endocriniens sont souvent des effets indésirables des évolutions sociétales. La gestion de ces risques implique donc une gestion, dans ces cas, des évolutions sociétales et surtout technologiques. Ainsi, la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique peut conduire, mais ne doit pas y être assimilée, à l'interdiction d'un produit ou d'une technologie. Dans les cas où le produit ou la technologie n'apporte aucun avantage significatif ou lorsque des alternatives moins dangereuses existent, une interdiction peut être souhaitable. Dans d'autres cas, la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique pourrait entraîner l'imposition d'une version modifiée de l'approche ALARA. « Modifiée » dans le sens où les expositions devraient non seulement être aussi faibles que possible, mais également aussi tardives que possible, aussi courtes que possible et aussi peu nombreuses que possible, compte tenu de l'importance des expositions tôt dans la vie et des effets à faible dose. Si le produit ou la technologie en question est important ou comporte des avantages substantiels, l'hygiène physico-chimique devrait conduire au lancement d'une stratégie basée sur le principe de précaution, menant, de manière prudente, raisonnable et transparente, à une décision dans laquelle les risques et les bénéfices sont équilibrés. Une attention particulière doit également être portée à la toxicité des adjuvants (coformulants) présents dans les mélanges commerciaux (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786549/>). Il est essentiel, comme proposé par Passchier (2013), que l'élaboration des politiques implique d'écouter les citoyens concernés, les experts de terrain, les parties prenantes, les organisations de la société civile, mais en sachant que certains aspects du problème échappent peut-être à chacun d'entre eux. Lors de la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique, une attention particulière doit être accordée au phénomène de migration des risques. En effet, les mesures préventives peuvent parfois, directement ou indirectement, conduire à l'utilisation de méthodes ou technologies de substitution qui présentent des risques importants.

1.2. Ensemble de mesures disponibles au niveau individuel et collectif (bonnes pratiques de consommation)

Concrètement, l'individu n'est que rarement en mesure de limiter son exposition à une substance chimique unique. Il est presque toujours exposé à des mélanges complexes. Mais l'individu peut limiter son exposition à une série de produits et de conditions susceptibles d'être associés à une majoration du risque d'effets néfastes pour la santé. Cette approche pourrait être considérée comme faisant partie des « bonnes pratiques de consommation ». Il s'agit ici de trouver une approche plus globale des facteurs potentiellement dangereux. L'idée est d'essayer de limiter l'exposition à un facteur susceptible d'être dangereux, même s'il n'existe pas de preuve formelle qu'il possède une propriété dangereuse. Le tableau 1 propose des mesures à même de réduire l'exposition à un agent ou à une série d'agents dont la contribution au risque de pathologies de civilisation est prouvée. Pour certains agents, comme les rayonnements ionisants ou certains solvants, les propriétés dangereuses sont connues avec certitude, mais pour d'autres agents, une certaine incertitude peut persister et le Conseil Supérieur de la Santé ne se prononce pas formellement sur les propriétés dangereuses des agents mentionnés au tableau 1. À titre indicatif, une liste non exhaustive de références est reprise ci-dessous et au tableau 1.

Cette approche est discutée plus en détail dans le document « *Rationale for environmental hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors* », joint à cet avis (annexe 4) et publié dans la revue scientifique « *Environmental Health* » (Bourguignon et al., 2018).

Il est évident que certains facteurs de risque peuvent réellement être évités au niveau de l'individu (par exemple, l'utilisation de cosmétiques ou la consommation de certains produits alimentaires) et que certains facteurs de risque sont plus importants ou établis avec plus de certitude que d'autres. Il convient de noter que, souvent, les enfants sont moins à même de contrôler leurs expositions que les adultes. L'exposition à d'autres facteurs de risque ne peut être que partiellement évitée au niveau de l'individu et doit être réglementée par les autorités publiques (p. ex. pollution atmosphérique, pesticides dans les denrées alimentaires). De nombreux facteurs de risque concernent tout le monde, tandis que certains sont particulièrement préoccupants pour un sous-groupe de la population (p. ex. femmes enceintes, jeunes enfants).

Une personne souhaitant se protéger et, principalement pour les femmes, protéger ses descendants, doit envisager une série de mesures (tableau 1) relatives aux aspects suivants :

Tabagisme et tabagisme passif

Le tabagisme et le tabagisme passif représentent un important facteur de risque bien établi de nombreuses maladies (Jones et al., 2013 ; Onor et al., 2017 ; Macacu et al., 2015 ; Masaoka et al., 2016 ; Shaper et al., 2003). Il a été démontré que le tabagisme maternel actif et passif était associé à un risque accru de tumeurs du système nerveux central et de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (Fillipini et al., 2000 ; Julvez et al., 2007 ; Irner, 2012 ; Polanska et al., 2015 ; Evlampidou et al., 2015). On dispose de preuves concordantes étayant une augmentation modérée du risque de cancer du sein chez les fumeuses. Les preuves d'une augmentation modérée du risque lié au tabagisme passif sont plus substantielles qu'il y a quelques années (Macacu et al., 2015). Dans une méta-analyse, le tabagisme passif a été associé à un risque accru de cancer colorectal (Yang et al., 2016).

Consommation d'alcool

L'alcool est un important facteur de risque bien établi de certains cancers et la consommation maternelle d'alcool a été associée à des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant et l'adolescent (Irner, 2012 ; Polanska et al., 2015).

Nutrition, alimentation, boissons, récipients en plastique et canettes en métal

Importants facteurs de risque bien établis :

La consommation de viande carbonisée et de pain noirci a été associée à un risque accru de cancer (Fu et al., 2011 ; Kleinjans et al., 2015). La consommation de viande transformée, en particulier par addition de nitrites, serait également associée à certains types de cancer (Bouvard et al., 2015). La consommation d'aliments bio est liée à une réduction du risque global de cancer (Baudry et al., 2018).

Autres facteurs de risque :

Certaines preuves indiquent que l'exposition prénatale aux bisphénols et aux phthalates est suivie d'une augmentation du risque de troubles comportementaux et respiratoires dans l'enfance (Philippat et al., 2017 ; Vernet et al., 2017) ainsi que d'éventuels effets indésirables à l'âge adulte, notamment des troubles de la reproduction masculine et des troubles cardiométaboliques (Bonde et al., 2016 ; Philips et al., 2017). La présence de produits chimiques utilisés dans l'agriculture et d'arsenic dans l'eau potable est liée à une augmentation des anomalies congénitales (Brender & Weyer, 2016). L'exposition prénatale à des polluants organiques persistants est connue pour être associée à des effets indésirables neurodéveloppementaux (Kyriklaki et al., 2016). La consommation de nourriture bio pendant la grossesse est liée à un risque réduit d'obésité maternelle et de diabète (Simões-Wüst et al., 2017) et peut diminuer la prévalence de l'hypospadias dans la descendance (Brantsæter et al., 2016).

Pollution atmosphérique, transport

La pollution atmosphérique est un important facteur de risque bien établi de plusieurs maladies. L'exposition à long terme aux PM_{2,5} présentes dans la pollution atmosphérique a été associée à la mortalité cardiovasculaire non accidentelle, au cancer du poumon et à la bronchopneumopathie chronique obstructive dans une récente étude chinoise, révélant des risques supérieurs aux estimations des précédentes études de cohorte en Europe occidentale et en Amérique du Nord (Yin et al., 2017). Les souris exposées à la circulation automobile dans un tunnel autoroutier ont présenté, au niveau du cerveau, une expression accrue de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire (Bos et al., 2012). Bien que l'activité physique soit importante pour la santé, il est préférable de la pratiquer dans un air moins pollué (Giles & Koehle, 2014). Il est intéressant de noter que le nombre de particules mesuré sous le vent par rapport au trafic routier diminue de manière exponentielle avec la distance et est considérablement plus faible à une distance de 200 mètres, et était, à 300 mètres, indissociable de la concentration de fond contre le vent (Zhu et al., 2002, 2006). Le cyclisme urbain, comme le parcours à vélo des trajets domicile-travail à Londres, est associé à une augmentation de la dose inhalée à long terme de carbone noir (Nwokoro et al., 2012).

Exposition aux rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants représentent un important agent cancérigène bien établi, qui induit également des maladies cardiovasculaires. Les examens radiologiques à visée diagnostique augmentent le risque de cancer (Mulvihill et al., 2017 ; Bhatti et al., 2010 ; Vandevoorde et al., 2015). L'exposition prénatale aux rayons X à visée diagnostique est associée à une augmentation de la prévalence des cancers pédiatriques (Doll et Wakeford, 1997 ; Wakeford and Little, 2003 ; Wakeford, 2008). Le risque associé à une exposition médicale aux rayonnements ionisants peut être limité en restreignant leur utilisation aux situations pour lesquelles une indication réelle existe et est particulièrement important pour certains groupes cibles. Outre les expositions médicales, il existe également des expositions aux rayonnements ionisants provenant de nombreuses autres sources, y compris des sources environnementales naturelles ou artificielles (situations post-accidentnelles, matériaux de construction, radon dans les habitations, etc.). Le Conseil fait également référence à l'avis conjoint rédigé en concertation avec le Conseil néerlandais de la santé sur la leucémie infantile (CSS, 2012).

Exposition au soleil et aux sources artificielles de rayons UV

L'exposition aux rayons ultraviolets est un important facteur de risque bien établi de cancers de la peau mélanomes et non mélanomes (Mancebo & Wang, 2014). Toutefois, il convient de garder à l'esprit qu'une exposition raisonnable à la lumière du soleil a également des effets positifs sur la santé.

Habitat et entretien

L'entretien de la maison mérite également quelques recommandations.

Importants facteurs de risque bien établis :

Certains solvants organiques sont connus pour provoquer des cancers et l'exposition maternelle aux solvants est associée aux leucémies et aux lymphomes chez l'enfant (Lynge et al., 1997 ; McKinney et al., 2008). Une étude cas-témoins basée sur des registres dans les pays scandinaves (n cas/témoins : 8112/26 264) a montré une augmentation faible, mais significative, des tumeurs à cellules germinales du testicule chez les garçons dont la mère avait été exposée au toluène un an avant la naissance (Le Cornet et al., 2017).

Autres facteurs de risque :

Pendant la grossesse, les parents redécorent souvent leur maison. Le changement de revêtements de sol s'est particulièrement avéré augmenter l'exposition aux produits chimiques dangereux et augmente le risque de maladies respiratoires dans la petite enfance, en particulier dans les familles avec antécédents de maladies atopiques (Franck et al., 2014). Les désodorisants émettent des composants dangereux tels que le benzène, les phtalates et le limonène et peuvent former des polluants secondaires dus à la réaction avec l'ozone. Les risques pour la santé comprennent des lésions du système nerveux central et une altération des taux d'hormones (Kim et al., 2015). Le projet EU EPHECT (*Emissions, Exposure Patterns and Health Effects of Consumer Products in the EU*) a mis au jour des effets irritants et respiratoires associés à certains produits de consommation utilisés à l'intérieur des habitations. Les combinaisons de produits nettoyants universels/de cuisine/de sols, d'encaustique pour meubles/sols, de désodorisants intérieurs électriques/à combustibles et de parfums ont considérablement contribué aux émissions de formaldéhyde (Trantallidi et al., 2015). La poussière domestique transporte des produits chimiques tels que phtalates, retardateurs de flamme, parfums de synthèse (Mitro et al., 2016) mais aussi plomb, cadmium, pesticides, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), bactéries et allergènes. Les bébés sont beaucoup plus exposés que les adultes et sont beaucoup plus sensibles aux effets de la poussière sur la santé. Il est donc important de réduire la poussière domestique grâce à des pratiques de nettoyage efficaces (Roberts et al., 2009). La ventilation s'est révélée importante pour abaisser les concentrations de composés organiques semi-volatils, tels que le formaldéhyde, à l'intérieur des habitations (Liu et al., 2015). Selon une étude prospective réalisée en Suède, un faible degré de ventilation à l'intérieur des habitations est l'un des facteurs de risque significatifs de troubles du spectre autistique, entre autres (Larsson et al., 2009).

Soins personnels, cosmétiques, tatouages

Les cosmétiques sont adjuvés de produits chimiques tels que le triclosan (conservateur), les muscs polycycliques (parfums), le phtalate de diéthyle (excipient), la benzophénone-3 (écran UV) ou le phtalate de dibutyle (fluidifiant utilisé dans le vernis à ongles). De plus, des nanoparticules sont fréquemment ajoutées en guise de protection contre les rayons UV. Leurs métabolites peuvent être mesurés dans les échantillons d'urine de tous les membres de la population générale, y compris les enfants, et les niveaux sont associés à l'utilisation rapportée de produits de soins personnels. (Den Hond et al., 2013; Frederiksen et al., 2013). Ces composés sont considérés comme des perturbateurs endocriniens et la plupart traversent également le placenta. Les parfums de synthèse sont omniprésents dans les produits d'hygiène et d'entretien ménager, ils contiennent entre autres des phtalates, du parabène, du glutaraldéhyde, des hydropéroxides, de l'huile de térébenthine, des métaux,

des nitromuscs et des huiles essentielles (Patel, 2017). Ces composés ont des propriétés perturbatrices endocriniennes et sont facilement absorbés par contact cutané ainsi que par inhalation de poussières contaminées et de parfums volatilisés. Le tatouage pourrait contribuer au risque de cancer étant donné que les tatouages modernes entraînent des concentrations élevées de pigments azoïques dangereux dans la peau, dont certains sont cancérogènes (Engel et al., 2008 ; Chung et al., 2016). Certains cosmétiques contiennent des nanoparticules qui peuvent être toxiques en fonction de leur réactivité superficielle induisant un stress oxydatif (Hattori et al., 2017) ou de leur forme, ressemblant à de l'amiante (Sinis et al., 2018).

Textiles, colorants artificiels

Dans une récente étude de l'agence suédoise des produits chimiques, 2.400 substances préoccupantes pour la santé ont été associées aux textiles (Kemikalieinspektionen, 2016). Plus de 200 substances, comme les colorants acides, peuvent contribuer de manière substantielle à des réactions cutanées allergiques. Les colorants azoïques, qui sont associés à un risque accru de cancer et à des effets sur le développement, sont particulièrement préoccupants. La toxicité sur la reproduction a été principalement associée à des retardateurs de flamme, des phtalates, des imperméabilisants antitaches hautement fluorés et des textiles traités avec des produits biocides. Le blanchissage libérera certains des produits chimiques selon la manière dont ils sont liés aux textiles (Avagyan et al., 2015 ; Limpiteeprakan et al., 2016). Certains textiles contiennent des nanoparticules qui peuvent être toxiques en fonction de leur réactivité superficielle induisant un stress oxydatif (Hattori et al., 2017) ou de leur forme, ressemblant à de l'amiante (Sinis et al., 2018).

Exposition aux herbicides et insecticides

L'exposition aux insecticides pulvérisés en cours de grossesse s'est avérée associée à une diminution du développement psychomoteur en Espagne, c'est-à-dire dans un pays où la prévention du paludisme n'est pas nécessaire (Llop et al., 2015). Il a été observé que les herbicides étaient associés à une augmentation du nombre de lymphomes non hodgkiniens et le glyphosate, l'herbicide le plus utilisé, a été classé comme probablement cancérogène pour l'homme par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, 2015 ; Myers et al., 2016).

Jouets en plastique ou en caoutchouc

Il a été observé qu'une activité antiandrogène filtrait de la surface des jouets et produits pour bébés mis en contact avec des liquides dont la composition correspondait à celle de fluides corporels humains (sueur et salive artificielles) (Szczepanska et al., 2016).

Exposition aux rayonnements non ionisants liés aux lignes électriques, à la communication et à l'électronique

Une exposition étroite aux lignes électriques a été associée à la leucémie infantile (Tabrizi et al., 2015 ; Schuz, 2011). Il a été montré que les rayonnements non ionisants émis par les micro-ondes agissent via activation des canaux calciques dépendants du voltage, induisant des impacts biologiques à des niveaux non thermiques (Anghileri et al., 2006 ; Pall et al., 2015). L'exposition maternelle aux champs électromagnétiques des fréquences utilisées par les téléphones mobiles a été associée à des troubles du comportement et du langage chez l'enfant (Birks et al., 2017 ; Zarei et al., 2015). L'utilisation de téléphones mobiles et de téléphones sans fil a été observée comme étant associée à un risque accru de gliome et de neurinome de l'acoustique (Hardell et al., 2013). Selon Levis et al. (2011), des protocoles en aveugle, exempts d'erreurs, de biais et de facteurs de conditionnement financiers, donnent des résultats positifs qui révèlent une relation de cause à effet entre l'utilisation ou la latence du téléphone mobile à long terme et l'augmentation statistiquement significative du risque de tumeur de la tête homolatérale, avec une plausibilité biologique. Les méta-analyses (y compris celle de Levis et al., 2011), n'examinant que les données sur les tumeurs homolatérales chez les sujets utilisant un téléphone mobile depuis ou pendant au moins 10

ans, montrent des augmentations importantes et statistiquement significatives du risque de gliomes cérébraux et de neurinomes de l'acoustique homolatéraux (Levis et al., 2011).

Tableau 1. Quelques recommandations visant à réduire l'exposition aux dangers pour la santé.

	Recommandations	Dangers ciblés			Références ^a	
		PE	Mutagén	Autres		
Généralités	<i>Concernant les facteurs de risque importants et bien établis :</i>					
	Arrêter de fumer et de boire de l'alcool	x	x	x		
	Limiter le tabagisme passif autant que possible	x	x			
	<i>Concernant les autres facteurs de risque :</i>					
	Éviter de se retrouver fréquemment à proximité de lignes électriques ; limiter l'utilisation de téléphones mobiles en contact direct avec la tête ou de téléphones sans fil			x		
	Pour les jeunes enfants : Limiter l'utilisation des jouets en plastique ou en caoutchouc et préférer les produits certifiés sans bisphénol A ni phtalates	x				
	Pour les femmes enceintes : Rester au frais en cas de température > 30°C			x		
Soins personnels	Éviter les tatouages		x		Engel et al., 2008 ; Chung, 2016	
	Restreindre l'utilisation de teintures capillaires et de vernis à ongles	x			Marie et al., 2016 ; Towle et al., 2017 ; Stiel et al., 2016	
	Limiter au maximum l'utilisation de cosmétiques et de lotions	x			Den Hond et al., 2013 ; Frederiksen et al., 2013 ; Penninkilampi & Eslick, 2018 ; Chow & Mahalingaiah, 2016 ; Darbre, 2016 ; Grande & Tucci, 2016 ; Nicolopoulou-Stamati et al., 2015 ; Cerna et al., 2015	
	Privilégier les produits non parfumés et limiter l'usage de parfums	x			Patel, 2017	
Aliments et boissons	<i>Concernant les facteurs de risque importants et bien établis :</i>					
	Éviter la consommation de viande carbonisée et de pain ou d'autres produits céréaliers noircis par l'application de températures élevées		x			
	Éviter les viandes transformées, en particulier par addition de nitrites		x			
	<i>Concernant les autres facteurs de risque :</i>					
	Privilégier les aliments et les boissons présentés dans des récipients en verre	x			Bonde et al., 2016 ; Philips et al., 2017 ;	

	plutôt que dans des bouteilles en plastique ou des canettes en métal				Philippat et al., 2017 ; Vernet et al., 2017
	Ne pas cuire au micro-ondes des aliments contenus dans un récipient en plastique	x			
	Éviter les poêles à revêtement antiadhésif ; la fonte et la céramique sont probablement préférables	x			Kontou et al., 2013 ; Schlummer et al., 2015
	Limiter à une fois par semaine la consommation de poissons prédateurs (comme le thon, l'espadon)	x		x	Mergler et al., 2007
	Consommer de l'eau de qualité contrôlée, présentée dans des bouteilles en verre	x		x	Brender et Weyer, 2016 ; Komulainen, 2004 ; Wigle, 1998
	Privilégier autant que possible les aliments issus de la culture bio	x	x		Kyriklaki et al., 2016 ; Brantsæter et al., 2016 ; Simões-Wüst et al., 2017 ; Baudry et al., 2018
Entretien de la maison	<i>Concernant les facteurs de risque importants et bien établis :</i>				
	Éviter ou limiter l'exposition aux solvants organiques		x		Lynge et al., 1997 ; McKinney et al., 2008 ; Le Cornet et al., 2017 ; Rodgers et al., 2017
	<i>Concernant les autres facteurs de risque :</i>				
	Éviter ou limiter l'utilisation d'insecticides	x			Llop et al., 2013 ;
	Éviter les produits d'entretien parfumés, les désodorisants et les parfums d'intérieur	x	x	x	Kim et al., 2015 ; Trantallidi et al., 2015
	En cours de grossesse, éviter autant que possible l'application de peintures ou de revêtements (murs, portes, sols, etc.)	x	x		Franck et al., 2014
	Laver les vêtements neufs avant de les porter	x	x	x	Avagyan et al., 2015 ; Limpiteeprakan et al., 2016
	Faire le ménage au moyen de chiffons humides et réduire la poussière	x			Roberts et al., 2009 ; Mitro et al., 2016
	Ventiler les chambres et les pièces de vie pendant 10 min, 1 à 2 fois par jour	x		x	Larsson et al., 2009 ; Liu et al., 2015
	<i>Concernant les facteurs de risque importants et bien établis :</i>				
Extérieur	Fermer les vitres de la voiture et recycler l'air lorsque vous circulez sur une autoroute, dans un tunnel et dans les embouteillages		x	x	Zhu et al., 2002 ; Zhu et al., 2006 ; Bos et al., 2012 ; Yin et al., 2017
	Privilégier les espaces verts et éviter les zones où l'air est fortement pollué, p. ex. dans un rayon de 200 mètres d'une circulation dense, pour la pratique d'une activité physique		x	x	Giles & Koehle, 2014 ; Yin et al., 2017 ; Zhu et al., 2002
	<i>Concernant les autres facteurs de risque :</i>				
	Éviter ou limiter l'utilisation d'herbicides ou de pesticides	x	x		CIRC, 2015 ; Myers et al., 2016 ; CIRC, 2017 ; Alavanja & Bonner, 2012
Médical	Éviter l'exposition aux rayons X à moins que cela ne soit vraiment nécessaire		x	x	Doll & Wakeford, 1997 ; Wakeford & Little, 2003 ; Wakeford, 2008 ; Mulvihill et al., 2017 ; Bhatti et al., 2010

^a À titre indicatif, une liste non exhaustive de références est incluse pour chaque point.

2. Hygiène de l'environnement physico-chimique pour une protection globale contre les facteurs liés au mode de vie négatifs de la préconception à la petite enfance, en passant par la phase embryonnaire

Compte tenu de l'importance cruciale des expositions précoces au niveau du développement et de la bonne santé à un stade ultérieur de la vie, la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique revêt une importance particulière dans le cas des jeunes femmes et des femmes enceintes. Les expositions en vie réelle, y compris celles qui se produisent tôt dans la vie, ne concernent pas des agents individuels mais impliquent plutôt des mélanges complexes de nombreux produits chimiques et d'autres dangers, avec de possibles interactions expliquant les effets indésirables. Par conséquent, une approche plus holistique impliquant l'évitement ou la réduction de l'exposition à de nombreux agents différents est souhaitable dans le cadre du principe de précaution. Les études publiées sur les effets de produits chimiques individuels justifient l'hygiène de l'environnement physico-chimique, et les interactions délétères entre les agents dangereux accroissent probablement sa pertinence et ses avantages en tant que stratégie globale. Dans ces études, « l'hygiène de l'environnement physico-chimique » serait mise en œuvre au niveau de l'individu, impliquant en priorité les jeunes femmes envisageant une grossesse et les femmes enceintes. Une liste de recommandations applicables devrait être approuvée par un panel international d'experts et être appliquée dans son ensemble par les participants à l'étude pendant la grossesse et l'allaitement. Des études de surveillance biologique incluant des femmes et des enfants, et des études de suivi des résultats sur la santé et le développement chez les enfants permettraient ensuite d'évaluer, à différentes échéances, si l'ensemble holistique de mesures préventives a effectivement produit des effets positifs.

Cette stratégie est expliquée et justifiée plus en détail dans l'article « *Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors* », une publication scientifique écrite dans le cadre de cet avis, parue dans la revue *Environmental Health* (Bourguignon et al., 2018), et présentée à l'annexe 4.

3. La science et la technologie peuvent contribuer à l'hygiène de l'environnement physico-chimique

Bien que, comme décrit ci-dessus, l'incidence et/ou la prévalence des pathologies de civilisation aient augmenté au cours des cent dernières années, les évolutions récentes et les possibilités offertes par la science et la technologie ne doivent pas être condamnées. Les réglementations récentes concernant les émissions dans l'environnement ont permis d'améliorer la qualité de l'air atmosphérique et des eaux de surface. Selon la VMM (*Vlaamse Milieumaatschappij*, agence flamande pour l'environnement), la qualité de l'air en Flandre s'est nettement améliorée entre 2004 et 2015 (<https://www.milieurapport.be/milieuthemas/luchtkwaliteit/fijn-stof/jaargemiddelde-pm2-5-concentratie/jaargemiddelde-pm2-5-concentratie-per-typegebied>) et la qualité des eaux de surface, évaluée en termes de poissons, s'est légèrement améliorée (<https://www.milieurapport.be/milieuthemas/waterkwaliteit/ecologisch-toestand/vissen>). Autre fait notable, probablement en rapport avec l'évolution de l'utilisation des pesticides, le nombre d'oiseaux de proie a considérablement augmenté dans nos régions. Ainsi, d'après la plate-forme « *waarnemingen.be* », le nombre de buse observées aux Pays-Bas est passé de 2000 à 10 000 couples au cours des 25 dernières années (<https://waarnemingen.be/soort/info/82>). Le programme flamand de biosurveillance a montré que les concentrations de produits chimiques bien réglementés, en particulier les POP traditionnels tels que les polychlorobiphényles (PCB), le dichlorodiphényldichloroéthylène (p,p'-DDE), le principal métabolite du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), l'hexachlorobenzène (HCB) et le cadmium et le plomb, diminuent dans la population flamande. La réponse aux mesures réglementaires semble être rapide, puisque les concentrations chez l'homme de composés perfluorés réglementés et de phtalates spécifiques ont connu une baisse significative en cinq ans à peine (Schoeters et al., 2017). En termes d'augmentation du risque de maladie, l'augmentation du risque de cancer a

cessé aux États-Unis il y a environ 20 ans et, en Flandre, le risque de cancer n'augmente plus, pour les hommes, depuis quelques années.

De nouvelles évolutions technologiques, comme la généralisation de la technologie de l'hydrogène, peuvent contribuer dans une large mesure à résoudre le problème de la pollution atmosphérique. Il faut noter que la Belgique accueille, sur le plan tant industriel que scientifique, des leaders mondiaux de la technologie de l'hydrogène.

La poursuite du développement des technologies omiques (génomique, épigénomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, glycomique, lipidomique, microbiomique, exposomique) associée à des améliorations rapides de la bioinformatique et de la gestion des données à l'aide de superordinateurs et au déploiement systématique de ces technologies dans une chimie et une médecine durables peut conduire à de grands progrès. L'écochimie pourrait conduire à la production de substances chimiques plus sûres, évitant, grâce aux technologies omiques, l'introduction sur le marché de substances aux propriétés toxiques cachées. L'utilisation des technologies omiques en médecine pourrait conduire à un traitement personnalisé adapté à chaque patient, voire à un traitement efficace pour la plupart des cas de cancer.

4. Hygiène de l'environnement physico-chimique et mesures proposées pour limiter l'impact des expositions en début de vie face aux considérations formulées dans le document « *Voorzorg met Rede* » publié par le Conseil néerlandais de la santé (Gezondheidsraad, 2008)

L'hygiène de l'environnement physico-chimique est similaire à l'hygiène antimicrobienne classique dans la mesure où ces deux concepts visent à protéger les humains contre l'exposition à une classe d'agents parmi lesquels bon nombre ont des propriétés dangereuses qui ne sont toutefois pas nécessairement bien caractérisées. L'hygiène de l'environnement physico-chimique est également importante en termes de technologies et de développements technologiques. L'hygiène de l'environnement physico-chimique est un concept lié - mais clairement différent - au concept ALARA, au principe de précaution et au concept de prévention. Le concept ALARA est pertinent pour les questions où une interdiction pure et simple n'est pas souhaitable compte tenu des bénéfices existants. La prévention s'applique aux questions pour lesquelles les dangers (pour l'homme, pour l'environnement, pour la société) sont considérés comme prouvés et non seulement supposés exister sur la base de données expérimentales et mécanistes. Le principe de précaution est un concept très large qui peut être appliqué à des menaces graves et plausibles, lorsqu'il existe une incertitude quant à la nature, l'étendue et la probabilité des dommages. L'Agence européenne pour l'environnement décrit le principe de précaution comme suit : « Le principe de précaution justifie les actions de politique publique dans les situations de complexité, d'incertitude et d'ignorance scientifiques, où il peut être nécessaire d'agir pour éviter, ou réduire, des menaces potentiellement graves ou irréversibles pour la santé ou l'environnement, en utilisant un niveau approprié de preuves scientifiques et en tenant compte des avantages et inconvénients probables de l'action et de l'inaction » (Gee, 2008). Cependant, il n'y a pas de frontières nettes délimitant ces concepts ; il s'agit en réalité d'un continuum. Ainsi, l'hygiène de l'environnement physico-chimique conduira probablement souvent à l'application d'une version modifiée de l'approche ALARA et à la mise en œuvre du principe de précaution en guise de stratégie afin de faire face à l'incertitude de manière alerte, prudente, raisonnable et transparente, en tenant compte de la situation spécifique, comme le propose « *Voorzorg met Rede* » (GR, 2008).

Les détracteurs soulèvent que le principe de précaution est vague et non scientifique, qu'il favorise les décisions arbitraires et qu'il entrave le développement et le progrès technologiques. Le Conseil néerlandais de la santé estime que si le principe de précaution est appliqué en guise de stratégie selon les modalités décrites dans « *Voorzorg met Rede* » (GR, 2008), les critiques qui lui ont été adressées n'ont plus lieu d'être.

L'hygiène de l'environnement physico-chimique est un concept plus limité et plus précis que le principe de précaution. L'hygiène de l'environnement physico-chimique est un concept qui repose sur une base scientifique claire, largement mécaniste, disposant de preuves écrasantes et ne s'appliquant qu'à certains types d'agents. Il n'est pas question de plausibilité en matière d'hygiène de l'environnement physico-chimique et le concept est plutôt inconciliable avec la prise de décision arbitraire. Il est important de noter que la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique devrait stimuler l'innovation, en particulier dans le domaine de la « chimie durable », comme d'autres politiques réglementaires restrictives en matière de changement climatique ont déjà stimulé l'innovation (Rubin, 2011). Dans une déclaration de politique publique pour 2009 – 2012 (<https://www.acs.org/content/dam/acsorg/policy/publicpolicies/sustainability/endocrinedisruptors/endocrine-disruption.pdf>), l'*American Chemical Association* s'est dite favorable au développement de la « chimie durable ».

En Belgique, la mise en œuvre du principe de précaution a été introduite pour la première fois dans la législation par un décret flamand, promulgué le 5 avril 1995 et stipulant que : « La politique de l'environnement vise un niveau élevé de protection ... Elle repose notamment sur : - le principe de la prévoyance » (De Sadeleer, 2000). En outre, les décisions étayées par une position prudente ne sont pas exceptionnelles dans le cadre de litiges. En vertu du droit belge, l'utilisation du principe de précaution est ainsi implicite dans deux arrêts de la Cour d'arbitrage (aujourd'hui rebaptisée Cour constitutionnelle de Belgique) (De Sadeleer, 2000). Par ailleurs, certaines décisions rendues par le Conseil d'État belge s'inspirent également du principe de précaution. Par exemple, le Conseil d'État a décidé qu'une industrie polluante pouvait être fermée même s'il n'avait pas été prouvé qu'elle mettait en danger l'environnement, la simple existence du risque constituant une base d'action suffisante (De Sadeleer, 2000).

La mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique doit ou peut conduire à l'interdiction d'un produit ou d'une technologie dans les cas où le produit ou la technologie en question n'apporte aucun bénéfice significatif ou lorsqu'il existe des alternatives moins dangereuses. Dans d'autres situations, la mise en œuvre de l'hygiène de l'environnement physico-chimique pourrait conduire à imposer une version modifiée de l'approche ALARA. Si le produit ou la technologie en question est important ou comporte des avantages substantiels, l'hygiène de l'environnement physico-chimique peut être considérée comme la première étape, l'étape de « spécification », d'une stratégie globale (comme proposé par le Conseil néerlandais de la santé dans le document « *Voorzorg met Rede* » (GR, 2008)) pour la mise en œuvre du principe de précaution. Cette stratégie conduit ensuite, au travers d'une approche dite de gestion des risques, à une politique bien définie, transparente, dans laquelle les risques et les bénéfices sont équilibrés, qui tient compte du fait que les bénéfices susdits visant à éviter un risque particulier peuvent eux-mêmes introduire d'autres risques (migration des risques) et qui permet de suivre les effets des mesures, leur réévaluation et leur ajustement. Il est essentiel, comme proposé par Passchier (2013), que l'élaboration des politiques implique d'écouter les citoyens concernés, les experts de terrain, les parties prenantes, les organisations de la société civile, mais en sachant que certains aspects du problème échappent peut-être à chacun d'entre eux.

Les mesures, ci-dénommées « mesures d'hygiène de l'environnement physico-chimique », proposées pour limiter l'impact des expositions en début de vie doivent avant tout être considérées comme une réponse à l'énorme complexité et aux incertitudes entourant l'impact des expositions en début de vie. Cette complexité et ces incertitudes résultent de l'exposition à de très nombreux agents aux interactions inconnues. L'approche proposée prend particulièrement en considération le fait que des preuves écrasantes indiquent que l'impact des expositions en début de vie est très important et qu'il y a beaucoup plus à gagner qu'à perdre de mesures protégeant les jeunes enfants en début de vie. En effet, « l'hygiène de l'environnement » est liée à l'application du principe de précaution à une situation où les risques potentiels l'emportent largement sur les bénéfices associés à l'absence de mesures restrictives. En outre, l'« hygiène de l'environnement » peut être considérée comme liée à une situation caractérisée par une grande incertitude, dans laquelle il

convient d'accorder plus d'importance aux potentielles conséquences négatives du comportement humain qu'à ses potentielles conséquences positives (ou perçues comme telles).

V. REFERENCES

- Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama* 2015;313:1973-4.
- Akushevich I, Yashkin AP, Kravchenko J, Fang F, Arbeev K, Sloan F et al. Identifying the causes of the changes in the prevalence patterns of diabetes in older U.S. adults: A new trend partitioning approach. *J Diabetes Complications* 2018;32:362-7.
- Alavanja MC, Bonner R. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J.Toxicol.Environ.Health B Crit Rev* 2012;15:238-63.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. Garland Publ 1994.
- Allen RW, Gombojav E, Barkhasragchaa B, Byambaa T, Lkhasuren O, Amram O et al. An assessment of air pollution and its attributable mortality in Ulaanbaatar, Mongolia. *Air Qual.Atmos.Health* 2013;6:137-50.
- Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJK. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *PLoS One* 2014;9.
- Ames BN, Shigenaga MK, Gold LS. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three key factors in mutagenesis and carcinogenesis. *Environ.Health Perspect* 1993;101:35-44.
- Anghileri LJ, Mayayo E, Domingo JL, Thouvenot P. Evaluation of health risks caused by radio frequency accelerated carcinogenesis: the importance of processes driven by the calcium ion signal. *Eur.J.Cancer Prev* 2006;15:191-5.
- Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2001;17:982-94.
- Aoki Y, Brody DJ, Flegal KM, Fakhouri THI, Axelrad DA, Parker JD. Blood lead and other metal biomarkers as risk factors for cardiovascular disease mortality. *Medicine Baltimore* 2016;95.
- Attina TM, Hauser R, Sathyannarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:996–1003.
- Avagyan R, Luongo G, Thorsén G, Östman C. Benzothiazole, benzotriazole, and their derivates in clothing textiles—a potential source of environmental pollutants and human exposure. *Environ Sci Pollut Res* 2015;22:5842–9.
- Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:243-51.
- Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, Tarantini L, Litonjua AA, Suh HH et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:572-8.
- Backhaus T, Brooks BW, Kapustka L. Chemical risk assessment: pressures, perceptions and expectations. *Integr Environ Assess Manag* 2010;6:323-4.

Balaguer, P, Delfosse V, Grimaldi M, Bourquet W. Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses. CR Biol 2017;340:414-20.

Balakumar, P, Maung UK, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. Pharmacol.Res 2016;113:600-9.

Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938–41.

Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986;1:1077–81.

Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, Hernandez-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res 2015;46:328-38.

Basagana X, Esnaola M, Rivas I, Amato F, Alvarez-Pedrerol M, Forns J et al. Neurodevelopmental Deceleration by Urban Fine Particles from Different Emission Sources: A Longitudinal Observational Study. Environ Health Perspect 2016;124:1630-6.

Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Allès B, Seconde L, Latino-Martel P et al. Association of frequency of organic food consumption with cancer risk. Findings from the NutriNet-Santé prospective cohort study. JAMA Intern Med 2018;178:1597-606.

Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Xun WW, Katsouvanni K et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. Epidemiology 2014;25:368–78.

Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting Chemicals in the European Union J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1256–66.

Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R et al. The growing incidence of cancer: Role of lifestyle and screening detection (Review). Int J Oncol 2007;30:1037-49.

Benditt EP. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. Beitr.Pathol 1976;158:405-16.

Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the preventable burden of NCD. Glob Heart 2016;11:393–7.

Bergman A, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. Environ Health Perspect 2013;121: 104–6.

Bhatti P, Yong LC, Doody MM, Preston DL, Kampa DM, Ramsey MJ et al. Diagnostic X-ray examinations and increased chromosome translocations: evidence from three studies. Radiat Environ Biophys 2010;49:685-92.

Binkova B, Strejc P, Boubelik O, Stavkova Z, Chvatalova I, Sram RJ. DNA adducts and human atherosclerotic lesions. Int J Hyg Environ.Health 2001;204:49-54.

Birks L, Guxens M, Papadopoulou E, Alexander J, Ballester F, Estarlich M, et al. Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts. *Environ Int* 2017;104:122-31.

Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012;33:972-84.

Bollati, V, Baccarelli A, Hou L, Bonzini M, Fustinoni S, Cavallo D et al. A. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *Cancer Res* 2007; 67:876-80.

Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat Res* 2003; 543:251-72.

Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, Glazer CH, Giwercman A, Ramlau-Hansen CH et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;23:104-25.

Bor W, Dean AJ, Najman J, Hayatbakhsh R. Are child and adolescent mental health problems increasing in the 21st century? A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2014;48.

Bortkiewicz, A., Gadzicka E, Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors - A meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health* 2017;30:27-43.

Bos I, De Boever P, Emmerechts J, Buekers J, Vanoirbeek J, Meeusen R, et al. Changed gene expression in brains of mice exposed to traffic in a highway tunnel. *Inhal Toxicol* 2012;24:676-86. Botto N, Rizza A, Colombo MG, Mazzone AM, Manfredi S, Masetti S et al. Evidence for DNA damage in patients with coronary artery disease. *Mutat Res* 2001;493:23-30. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect* 2011;119: 1189-95.

Bourguignon JP, Parent AS, Kleinjans JCS, Nawrot TS, Schoeters G, Van Larebeke N. Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors. *Environ Health* 2018;17:42.

Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015;16:1599-600.

Brantsæter AL, Torjusen H, Meltzer HM, Papadopoulou E, Hoppin JA, Alexander J et al. Organic Food Consumption during Pregnancy and Hypospadias and Cryptorchidism at Birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Health Perspect* 2016;124:357-64.

Brender JD, Weyer PJ. Agricultural Compounds in Water and Birth Defects. *Curr Environ Health Rep* 2016;3:144-52.

Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109: 2655-71.

Burnett RT, Pope CA, Ezzati M, Olives C, Lim SS, Mehta S et al. An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. *Environ Health Perspect* 2014;122:397–403.

Burns F, Albert R, Altshuler B, Morris E. Approach to risk assessment for genotoxic carcinogens based on data from the mouse skin initiation-promotion model. *Environ Health Perspect* 1983;50:309-20.

Burtt JJ, Thompson PA, Lafrenie RM. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review. *J Radiol.Prot* 2016; 36:23-35.

Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry* 2017;7:1022.

Calderon-Gierszal EL, Prins GS. Directed differentiation of human embryonic stem cells into prostate organoids in vitro and its perturbation by low-dose bisphenol A exposure. *PLoS One* 2015;10:0133238.

Cappelletti V, Saturno G, Miodini P, Korner W, Daidone G. Selective modulation of ER-beta by estradiol and xenoestrogens in human breast cancer cell lines. *Cell Mol.Life Sci* 2003;60:567-76.

Carlberg M, Hardell L. Evaluation of Mobile Phone and Cordless Phone Use and Glioma Risk Using the Bradford Hill Viewpoints from 1965 on Association or Causation. *Biomed.Res.Int* 2017;9218486.

Casanova R, Wang X, Reyes J, Akita Y, Serre ML, Vizuete W et al. A voxel-based morphometry study reveals local brain structural alterations associated with ambient fine particles in older women. *Front Hum Neurosci* 2016;10:495.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999;48:621-9.

Cerna M, Maly M, Rudnai P, Kozepesy S, Naray M, Halzlova K et al. Case study: Possible differences in phthalates exposure among the Czech, Hungarian, and Slovak populations identified based on the DEMOCOPHES pilot study results. *Environ Res* 2015;141:118-24.

Chadwick KH, Leenhouts HP, Brugmans J. A contribution to the linear no-threshold discussion. *J Radiol Prot* 2003;23:53-77.

Chan SH, Van Hee VC, Bergen S, Szpiro AA, DeRoo LA, London SJ et al. Long-term air pollution exposure and blood pressure in the sister study. *Environ Health Perspect* 2015;123:951–8.

Chen M, Hemmerich P, Mikecz A. Platinum-induced autoantibodies target nucleoplasmic antigens related to active transcription. *Immunobiology* 2002;206:474-83.

Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, Van Donkelaar A et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet* 2017;389:718–26.

Chow ET, Mahalingaiah S. Cosmetics use and age at menopause: is there a connection? *Fertil Steril* 2016;106:978-90.

Christiansen S, Kortenkamp A, Axelstad M, Boberg J, Scholze M, Jacobsen PR et al. Mixtures of endocrine disrupting contaminants modelled on human high end exposures: an exploratory study in rats. *Int J Androl* 2012;35:303-16.

Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A et al. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environ Health Perspect* 2009;117:1839-46.

Christmann M, Kaina B. Transcriptional regulation of human DNA repair genes following genotoxic stress: trigger mechanisms, inducible responses and genotoxic adaptation. *Nucleic Acids Res* 2013;41:8403-20.

Chung KT. Azo dyes and human health: A review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2016;34:233-61.

Cislaghi C, Nimis PL. Lichens, air pollution and lung cancer. *Nature* 1997;387:463-4.

Claeys MJ, Rajagopalan S, Nawrot TS, Brook RD. Climate and environmental triggers of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38:955-60.

Clapp RW, Howe GK, Jacobs M. Environmental and occupational causes of cancer re-visited. *J Public Health Policy* 2006;27:61-76.

Clapp RW, Howe GK, Jacobs M. Environmental and occupational causes of cancer. A review of recent Scientific Literature. Lowell Center for Sustainable Production, University of Massachusetts, Lowell 2005.

Clapp RW, Howe GK, Jacobs M. Environmental and occupational causes of cancer re-visited. *J Public Health Policy* 2006;27:61-76.

Clapp RW, Jacobs MM, Loeffler EL. Environmental and occupational causes of cancer. New evidence, 2005-2007. *Rev Environ Health* 2008;23:1-37.

Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Ross Anderson H, Frostad J, Estep K et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017;389:1907-18.

Colnot T, Dekant W. Approaches for grouping of pesticides into cumulative assessment groups for risk assessment of pesticide residues in food. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;83:89-99.

Comhaire FH, Mahmoud A, Schoonjans F. Sperm quality, birth rates and the environment in Flanders. *Reprod Toxicol* 2007;23:133-7.

Cooper GS, Makris SL, Nietert PJ, Jinot J. Evidence of autoimmune-related effects of trichloroethylene exposure from studies in mice and humans. *Environ Health Perspect* 2009;117:696-702.

Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:627-42.

Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003;62:3-12.

Croes K, De Coster S, De Galan S, Morrens B, Loots I, Van de Mieroop E et al. Health effects in the Flemish population in relation to low levels of mercury exposure: from organ to transcriptome level. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:239-47.

Crouse DL, Goldberg MS, Ross NA, Chen H, Labreche F. Postmenopausal breast cancer is associated with exposure to traffic-related air pollution in Montreal, Canada: a case-control study. Environ Health Perspect 2010;118:1578-83.

Dubre PD. Aluminium and the human breast. Morphologie 2016;100:65-74.

Dasgupta S, Lonard DM, O'Malley BW. Receptor Coactivators: Master Regulators of Human Health and Disease. Annu Rev Med 2014;65:279-92.

De Bont R, Van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. Mutagenesis 2004;19:169-85.

De Coster S, Van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. J Environ Public Health 2012;7:13696.

De Coster S, Koppen G, Bracke M, Schroijen C, Den Hond E, Nelen V et al. Pollutant effects on genotoxic parameters and tumor-associated protein levels in adults: a cross sectional study. Environ Health 2008;7:26.

De Coster S, van Leeuwen D, Jennen D, Koppen G, Den Hond E, Nelen V et al. Gender-specific transcriptomic response to environmental exposure in Flemish adults. Environ Mol Mutagen 2013;54:574-88.

De Craemer S, Croes K, Van Larebeke N, Sioen I, Schoeters G, Loots I et al. Investigating unmetabolized polycyclic aromatic hydrocarbons in adolescents' urine as biomarkers of environmental exposure. Chemosphere 2016;155:48-56.

Delfosse, V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds, Nat Commun 2015;6:8089.

DeMarini DM. Influence of DNA repair on mutation spectra in *Salmonella*. Mutat Res 2000;450:5-17.

DeMarini DM. Genotoxicity biomarkers associated with exposure to traffic and near-road atmospheres: a review. Mutagenesis 2013;28:485-505.

Den Hond E, Paulussen M, Geens T, Bruckers L, Baeyens W, David F et al. Biomarkers of human exposure to personal care products: Results from the Flemish Environment and Health Study (FLEHS 2007–2011). Sci Total Environ 2013;463-4.

de Prado Bert P, Mercader EMH, Pujol J, Sunyer J, Mortamais M. The Effects of Air Pollution on the Brain: a Review of Studies Interfacing Environmental Epidemiology and Neuroimaging. Curr Environ Health Rep 2018;5:351-64.

De Sadeleer N. The Enforcement of the Precautionary Principle by German, French and Belgian Courts. Reciel 2000;9:144-51.

Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF Jr .Recent cancer trends in the United States. J Natl Cancer Inst 1995;87:175-82.

Dhiman VK, Bolt MJ, White KP. Nuclear receptors in cancer - uncovering new and evolving roles through genomic analysis. Nat Rev Genet 2018;19:160-74.

Dhooge W, Comhaire F, Van Larebeke N. Opname en effecten van hormoonontregelende stoffen bij de mens. Rapport aan het Belgische Federale Ministerie van Volksgezondheid, 1998.

Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in chest medicine* 2014;35:7-16.

Dik, S, Scheepers PT, Godderis L. Effects of environmental stressors on histone modifications and their relevance to carcinogenesis: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:491-500.

Diamanti-Kandarakis E, Sykiotis GP, Papavassiliou AG. Selective modulation of postmenopausal women: cutting the Gordian knot of hormone replacement therapy with breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:12-20.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009;30:293–342.

Dimakakou E, Johnston HJ, Streftaris G, Cherrie JW. Exposure to Environmental and Occupational Particulate Air Pollution as a Potential Contributor to Neurodegeneration and Diabetes: A Systematic Review of Epidemiological Research. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15.

Doan TB, Graham JD, Clarke CL. Emerging functional roles of nuclear receptors in breast cancer. *J Mol Endocrinol* 2017;58:169-90.

Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-9.

Dreifaldt AC, Carlberg M, Hardell L. Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960-1998. *Eur J Cancer* 2004;40:1351-60.

Dubrova YE. Radiation-induced transgenerational instability. *Oncogene* 2003;22:7087–93.

Duffy M, O'Donovan N, McDermott E, Crown J. Validated biomarkers: The key to precision treatment in patients with breast cancer. *Breast* 2016;29:192-201.

Duncan D. The Chemicals within US. *National Geographic* 2006;116-43.

Dutton E, Lynn R. A negative Flynn effect in Finland, 1997-2009. *Intelligence* 2013;41:817–20.

EC - European Commission. Emerging issues with regard to organ doses. Cognitive and cerebrovascular effects induced by low dose ionizing radiation: EC, 2018.

Ehrenberg L, Moustacchi E, Osterman-Golkar S. Dosimetry of genotoxic agents and dose-response relationship of their effects. *Mutation Res* 1983;123:121-82.

Ehrenberg L, Granath F, Törnqvist, M. Macromolecule adducts as biomarkers of exposure to environmental mutagens in human populations. *Environ Health Perspect* 1996;104:423-8.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.

Ember I, Gyongyi Z, Kiss I, Ghodratollah N, Arany I. The possible relationship between onco/suppressor gene expression and carcinogen exposure in vivo: evaluation of a potential biomarker in preventive and predictive medicine. *Anticancer Res* 2002;22:2109-16.

Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect* 2010;118:565-71.

Engel E, Santarelli F, Vasold R, Maisch T, Ulrich H, Prantl L et al. Modern tattoos cause high concentrations of hazardous pigments in skin. *Contact Dermatitis* 2008;58:228-33.

Eriksson P, Fischer C, Stenerlow B, Fredriksson A, Sundell-Bergman S. Interaction of gamma-radiation and methyl mercury during a critical phase of neonatal brain development in mice exacerbates developmental neurobehavioural effects. *Neurotoxicology* 2010;31:223-9.

Espin-Perez A, de Kok TM, Jennen DG, Hendrickx DM, De Coster S, Schoeters G et al. Distinct genotype-dependent differences in transcriptome responses in humans exposed to environmental carcinogens. *Carcinogenesis* 2015;36:1154-61.

Evlampidou I, Bagkeris M, Vardavas C, Koutra K, Patelarou E, Koutis A. et al. Prenatal Second-Hand Smoke Exposure Measured with Urine Cotinine May Reduce Gross Motor Development at 18 Months of Age. *J Pediatr* 2015;167:246-52.

Ezendam, J., I. Vissers, R. Bleumink, J. G. Vos, and R. Pieters. Immunomodulatory effects of tetrachlorobenzoquinone, a reactive metabolite of hexachlorobenzene. *Chem Res Toxicol* 2003; 16:688-94.

Farmer PB, Singh R, Kaur B, Sram RJ, Binkova B, Kalina I et al. Molecular epidemiology studies of carcinogenic environmental pollutants. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in environmental pollution on exogenous and oxidative DNA damage. *Mutat Res* 2003;544:397-402.

Fewtrell LJ, Pruss-Ustun A, Landrigan P, Ayuso-Mateos JL. Estimating the global burden of disease of mild mental retardation and cardiovascular diseases from environmental lead exposure. *Environ Res* 2004;94:120–33.

Figg WD. How do you want your steak prepared? The impact of meat consumption and preparation on prostate cancer. *Cancer Biol Ther* 2012;13:1141-2.

Filippini G, Farinotti M, Ferrarini M. Active and passive smoking during pregnancy and risk of central nervous system tumours in children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:78-84.

Finkel, AM. Toward less misleading comparisons of uncertain risks: the example of aflatoxin and alar. *Environ Health Perspect* 1995;103:376-85.

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. *Hum Reprod* 2003;18:1383–94.

Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung Cancer Mortality in Relation to Age, Duration of Smoking, and Daily Cigarette Consumption. *Cancer Research* 2003;63:6556-62.

Flynn JR. Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. *Psychological Bulletin* 1987;101:171–91.

Franck U, Weller A, Röder SW, Herberth G, Junge KM, Kohajda T et al. Prenatal VOC exposure and redecoration are related to wheezing in early infancy. *Environ Int* 2014;73:393–401.

Franken C, Koppen G, Lambrechts N, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E et al. Environmental exposure to human carcinogens in teenagers and the association with DNA damage. *Environ Res* 2017;152:165-74.

Franklin BA, Brook R, Arden Pope C. Air pollution and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2015;40:207–38.

Frederiksen H, Nielsen JK, Mørck TA, Hansen PW, Jensen JF, Nielsen O et al. Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:772–83.

Fu Z, Deming SL, Fair AM, Shrubsole MJ, Wujcik DM, Shu XO et al. Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study. *Breast Cancer Res.Treat* 2011;129:919–28.

Galenkamp H, Braam AW, Huisman M, Deeg DJ. Seventeen-year time trend in poor self-rated health in older adults: changing contributions of chronic diseases and disability. *Eur J Public Health* 2013;23:511-17.

Gao Y, Zhang Y, Kamijima M, Sakai K, Khalequzzaman MD, Nakajima T et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and the risk of childhood acute leukemia in Shanghai. *Environ Pollut* 2014;187:81–9.

Gardner B, Ling F, Hopke PK, Frampton MW, Utell MJ, Zareba W et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study. Part Fibre Toxicol 2014;11:1.

Gee D. Establishing evidence for early action: the prevention of reproductive and developmental harm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:257-66.

Germain P, Iyer J, Zechel C, Gronemeyer H. Co-regulator recruitment and the mechanism of retinoic acid receptor synergy. *Nature* 2002;415:187-192.

Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. *Sports Med* 2014;44:223-49.

Ginter E, Simko V. Diabetes type 2 pandemic in 21st century. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:134-7.

Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health. *Epidemiology* 2004;15:36-45.

Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007;19:1-19.

Godderis L, Thomas R, Hubbard AE, Tabish AM, Hoet P, Zhang L et al. Effect of chemical mutagens and carcinogens on gene expression profiles in human TK6 cells. *PLoS One* 2012;7:39205.

Gold DR, Samet JM. Air pollution, climate, and heart disease. *Circulation* 2013;128:411-4.

Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2008;29:358-74.

Gore,AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:1-150.

Gorus, F, Weets I, Couck P, Pipeleers DG. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes. The added value of diabetes registries for conducting clinical studies: the Belgian paradigm. *Acta Clin Belg* 2004;59:1-13.

GR – Gezondheidsraad. Voorzorg met rede. 2008.

Grande F, Tucci P. Titanium Dioxide Nanoparticles: a Risk for Human Health? *Mini Rev Med Chem* 2016;16:762-9.

Grandjean P, Barouki R, Bellinger DC, Casteleyn L, Chadwick LH, Cordier S, et al. Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology* 2016;11:10-6.

Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS One* 2015;10:0116057.

Gupta, R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91-6.

Guyot E, Chevallier A, Barouki R, Coumoul X. The AhR twist: ligand-dependent AhR signaling and pharmaco-toxicological implications. *Drug Discov Today* 2013;18:479-86.

Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ Res* 2014;134:198-204.

Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Lagiou P, Ekbom A et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2004;328:19.

Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2014;122:906-11.

Hanawalt PC. Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation. *Oncogene* 2002;21:8949-56.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phone and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology* 2013;20:85-110.

Hashemipour M, Kelishadi R, Amin MM, Ebrahim K. Is there any association between phthalate exposure and precocious puberty in girls? *Environ Sci Pollut Res Int* 2018;25:13589-96.

Hattori K, Nakadate K, Morii A, Noguchi T, Ogasawara Y, Ishii K. Exposure to nano-size titanium dioxide causes oxidative damages in human mesothelial cells: The crystal form rather than size of particle contributes to cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;492:218-23.

Heinrich J, Thiering E, Rzehak P, Kramer U, Hochadel M, Rauchfuss KM et al. Long-term exposure to NO₂ and PM10 and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women. *Occup Environ Med* 2013;70:179-86.

Hemminki K, Vaittinen P. Familial cancer in Sweden. *Int J Oncol* 1997;11:273-80.

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-81.

Herbstman JB, Sjodin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V et al. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2010;118:712-9.

Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, Westerink RHS, Tran L, Johnston H et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* 2016;56:94-106.

Higginson J, Muir CS. Determination of the importance of environmental factors in human cancer: the role of epidemiology. *Bull Cancer* 1977;64:365-84.

Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NNC et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol* 2017;68:85-104.

Ho SM, Cheong A, Lam HM, Hu WY, Shi GB, Zhu X et al. Exposure of human prostatespheres to bisphenol A epigenetically regulates SNORD family non-coding RNAs via histone modification. *Endocrinology* 2015;156:3984-95.

Hochstenbach K, van Leeuwen DM, Gmuender H, Gottschalk RW, Lovik M, Granum B et al. Global gene expression analysis in cord blood reveals gender-specific differences in response to carcinogenic exposure in utero. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1756-67.

Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365:1304-14.

Huff J. Issues and controversies surrounding qualitative strategies for identifying and forecasting cancer causing agents in the human environment. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:12-27.

Huff J, Hoel D. Perspective and overview of the concepts and value of hazard identification as the initial phase of risk assessment for cancer and human health. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:83-9.

Humblet O, Birnbaum L, Rimm E, Mittleman MA, Hauser R. Dioxins and cardiovascular disease mortality. *Environ Health Perspect* 2008;116:1443-8.

IARC – International agency for research on cancer. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. IARC, 2015.

IARC - International agency for research on cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides: diazinon, glyphosate, malathion, parathion, and tetrachlorvinphos. IARC 2015;112:1-92.

Irigaray P, Ogier V, Jacquet S, Notet V, Sibille P, Mejean L et al. Benzo[a]pyrene impairs beta-adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice. A novel molecular mechanism of toxicity for a common food pollutant. *FEBS J* 2006;273:1362-72.

Irner TB. Substance exposure in utero and developmental consequences in adolescence: a systematic review. *Child Neuropsychol* 2012;18:521-49.

Jedrychowski WA, Perera FP, Camann D, Spengler J, Butscher M, Mroz E et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognitive dysfunction in children. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:3631-9.

Jones MR, Tellez-Plaza M, Navas-Acien A. Smoking, menthol cigarettes and all-cause, cancer and cardiovascular mortality: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:77941.

Julvez J, Ribas-Fito N, Torrent M, Forns M, Garcia-Estebe R, Sunyer J. Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *Int J Epidemiol* 2007;36:825-32.

Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:1961-71.

Kadhim M, Salomaa S, Wright E, Hildebrandt G, Belyakov OV, Prise KM et al. Non-targeted effects of ionising radiation--implications for low dose risk. *Mutat Res* 2013;752:84-98.

Kamel HFM, Al-Amadi HSAB. Exploitation of Gene Expression and Cancer Biomarkers in Paving the Path to Era of Personalized Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017;15:220-35.

Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H et al. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *J Epidemiol* 2011;21:132-43.

Kaufman JD, Adar SD, Allen RW, Barr RG, Budoff MJ, Burke GL et al. Prospective study of particulate air pollution exposures, subclinical atherosclerosis, and clinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Am J Epidemiol* 2012;176:825-37.

Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2016;388:696-704.

Ketelslegers HB, Godschalk RW, Gottschalk RW, Knaapen AM, Koppen G, Schoeters G et al. Prevalence of at-risk genotypes for genotoxic effects decreases with age in a randomly selected population in Flanders: a cross sectional study. *Environ Health* 2011;10:85.

Kim S, Hong SH, Bong CK, Cho MH. 2015. Characterization of air freshener emission: the potential health effects. *J Toxicol Sci* 2015;40:535-50.

Kim KI, Chung HK, Park JH, Lee YJ, Kang JH. Alpha-fetoprotein-targeted reporter gene expression imaging in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016;22:6127-34.

King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643-6.

Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F et al. Long-term PM2.5 exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2016;124:23-9.

Kleinjans, J, Botsivali M, Kogevinas M, Merlo DF. Fetal exposure to dietary carcinogens and risk of childhood cancer: what the NewGeneris project tells us. *BMJ* 2015;351:4501.

Komulainen H. Experimental cancer studies of chlorinated by-products. *Toxicology* 2004;198:239-48.

Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Xinopoulos D et al. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2013;16:928-35.

Koppen G, Verheyen G, Maes A, Van Gorp U, Schoeters G, Hond ED et al. A battery of DNA effect biomarkers to evaluate environmental exposure of Flemish adolescents. *J Appl Toxicol* 2007;27: 238-46.

Koppen G, Lefebre F, Colles A, Van de Vel K, Vliegen J, Regniers L et al. Afstemmen van milieumeetnetten –meetstrategieën op het biomonitoringsprogramma. Departement Leefmilieu Natuur & Energie, dienst Milieu & Gezondheid 2007.

Koppen G, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Bruckers L, Bilau M et al. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int* 2009;35:1015-22.

Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst* 2009;140:5–114.

Kushi Lawrence H, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention. *CA Cancer J Clin* 2012;62:30–67.

Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kampouri M, Koutra K, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4years of age: The Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ Int* 2016;97:204-11.

La Merrill M, Cirillo PM, Terry MB, Krigbaum NY, Flom JD, Chon BA. Prenatal exposure to the pesticide DDT and hypertension diagnosed in women before age 50: a longitudinal birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2013;121:594–9.

Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N et al. The Lancet Commission on pollution and health 2017;391:10119.

Laronda MM, Unno K, Ishi K, Serna VA, Butler LM, Mills AA et al. Diethylstilbestrol induces vaginal adenosis by disrupting SMAD/RUNX1- mediated cell fate decision in the Müllerian duct epithelium. *Dev Biol* 2013;381:5–16.

Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6–8 years of age. *Neurotoxicology* 2009;30:822-31.

Le Cornet C, Fervers B, Pukkala E, Tynes T, Feychtig M, Hansen J et al. Parental Occupational Exposure to Organic Solvents and testicular Germ Cell Tumors in their Offspring: NORD-TEST Study. *Environ Health Perspect* 2017;125:067023.

Lee JS, Kim KI, Baek SH. Nuclear receptors and coregulators in inflammation and cancer. *Cancer Lett* 2008;267:189-96.

Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2014;35:557–601.

Levis AG, Minicuci N, Ricci P, Gennaro V, Garbisa S. Mobile phones and head tumours. The discrepancies in cause-effect relationships in the epidemiological studies - how do they arise? *Environ Health* 2011;10:59.

Lewtas J. Complex mixtures of air pollutants: characterizing the cancer risk of polycyclic organic matter. *Environ Health Perspect* 1993;100:211-8.

Li Y, Perera L, Coons LA, Burns KA, TylerRamsey J, Pelch KE et al. (2018). Differential in Vitro Biological Action, Coregulator Interactions, and Molecular Dynamic Analysis of BisphenolA (BPA), BPAF, and BPS Ligand-ER_A Complexes. *Environmental Health Perspectives* 2018;126:017012.

Liao C, Liu W, Zhang J, Shi W, Wang X, Cai J et al. Associations of urinary phthalate metabolites with residential characteristics, lifestyles, and dietary habits among young children in Shanghai, China. *Sci Total Environ* 2018; 616-617:1288-97.

Limpiteeprakan P, Babel S, Lohwacharin J, Takizawa S. Release of silver nanoparticles from fabrics during the course of sequential washing. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:22810-8.

Link MS, Dockery DW. Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:16-22.

Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S et al. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. *Environ Health Perspect* 2012;120:1503-11.

Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res* 2013;753:50-67.

Liu CC, Tsai SS, Chiu HF, Wu TN, Chen CC, Yang CY. Ambient exposure to criteria air pollutants and risk of death from bladder cancer in Taiwan. *Inhal Toxicol* 2009;21:48-54.

Liu C, Zhang Y, Benning JL, Little JC. The effect of ventilation on indoor exposure to semivolatile organic compounds. *Indoor Air* 2015;25:285-96.

Llop S, Julvez J, Fernandez-Somoano A, Santa Marina L, Vizcaino E, Iñiguez C et al. Prenatal and postnatal insecticide use and infant neuropsychological development in a multicenter birth cohort study. *Environ Int* 2013;59:175-82.

Lodge CJ, Braback L, Lowe AJ, Dharmage SC, Olsson D, Forsberg B. Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: A nationwide Swedish cohort. *Clin Exp Allergy* 2018;48:167-74.

Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14:1262-3.

Lutz WK. Dose-response relationship and low dose extrapolation in chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1990;11:1243-7.

Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:406-19.

Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154:213-24.

Malley CS, Kyulenstierna JCI, Vallack HW, Henze DK, Blencowe H, Ashmore MR. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a global, regional and national assessment. *Environ Int* 2017;101:173-82.

Mancebo SE, Wang SQ. Skin cancer: role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Rev Environ Health* 2014;29:265-73.

Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Pesticide and insect repellent mixture (permethrin and DEET) induces epigenetic transgenerational inheritance of disease and sperm epimutations. *Reprod Toxicol* 2012;34:708-19.

Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2012;7:46249.

Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauvant-Rochat MP. Perception of Environmental Risks and Health Promotion Attitudes of French Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:383-98.

Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1310-8.

Martens DS, Cox B, Janssen BG, Clemente DBP, Gasparini A, Vanpoucke C et al. Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging. *JAMA Pediatr* 2017;171:1160-7.

Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep* 2016;3:258-69.

Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001;2:129-32.

Masaoka H, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Nakayama T et al. Cigarette smoking and bladder cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:273-83.

Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER, 3rd, Hurov KE, Luo J et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science* 2007;316:1160-6.

McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenz-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1998;106:755-60.

McKinney PA, Raji OY, van Tongeren M, Feltbower RG. The UK Childhood Cancer Study: maternal occupational exposures and childhood leukaemia and lymphoma. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:232-40.

Melikian AA, Sun P, Prokopczyk B, El-Bayoumy K, Hoffmann D, Wang X et al. Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry. *Cancer Lett* 1999;146:127-34.

Meo SA, Memon AN, Sheikh SA, Rouq FA, Usmani AM, Hassan A et al. Effect of environmental air pollution on type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:123-8.

Mergler D, Anderson HA, Chan LH, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M et al. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio* 2007;36:3-11.

Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. Heart 2014;100:1093–98.

Min JY, Cho JS, Lee KJ, Park JB, Park SG, Kim JY et al. Potential role for organochlorine pesticides in the prevalence of peripheral arterial diseases in obese persons: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. Atherosclerosis 2011;218:200-6.

Mitro SD, Dodson RE, Singla V, Adamkiewicz G, Elmi AF, Tilly MK et al. Consumer Product Chemicals in Indoor Dust: A Quantitative Meta-analysis of U.S. Studies. Environ Sci Technol 2016;50:10661-72.

Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. Radiat Res 2003;159:567–80.

Mulvihill DJ, Jhawar S, Kostis JB, Goyal S. Diagnostic Medical Imaging in Pediatric Patients and Subsequent Cancer Risk. Acad Radiol 2017;24:1456-62.

Murray IA, Morales JL, Flavenvy CA, Dinatale BC, Chiaro C, Gowdahalli K et al. Evidence for ligand-mediated selective modulation of aryl hydrocarbon receptor activity. Mol Pharmacol 2010;77:247-54.

Mustafa A, Holladay S, Witonsky S, Zimmerman K, Manari A, Countermarsh S et al. Prenatal TCDD causes persistent modulation of the postnatal immune response, and exacerbates inflammatory disease, in 36-week-old lupus-like autoimmune SNF1 mice. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2011;92:82-94.

Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;307:713-21.

Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. Environ Health 2016;15:1944.

Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer Res 1992;52:6394-6.

Narayanan GA, Murray IA, Krishnegowda G, Amin S, Perdew GH. Selective aryl hydrocarbon receptor modulator-mediated repression of CD55 expression induced by cytokine exposure. J Pharmacol Exp Ther 2012;342:345-55.

Neven KY, Saenen ND, Tarantini L, Janssen BG, Lefebvre W, Vanpoucke C et al. Bollati Valentina, Nawrot Tim S. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study. Lancet planet health 2018;2:e174-83.

Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J 2015;36:83-93b.

Ngoan le T, Thu NT, Lua NT, Hang LT, Bich NN, Hieu NV et al. Cooking temperature, heat-generated carcinogens, and the risk of stomach and colorectal cancers. Asian Pac J Cancer Prev 2009;10:83-6.

Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco J. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? Rev Endocr Metab Disord 2015; 16:373-83.

Nielsen H, Nielsen M, Skakkebæk NE. The fine structure of a possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men. APMIS 1974;82:235–48.

Nwokoro C, Ewin C, Harrison C, Ibrahim M, Dundas I, Dickson I et al. Cycling to work in London and inhaled dose of black carbon. Eur Respir J 2012;40:1091-7.

Olsen JH, Boice JD, Jr., Seersholt N, Bautz A, Fraumeni JF Jr. Cancer in the parents of children with cancer. N Engl J Med 1995;333:1594-9.

Onor IO, Stirling DL, Williams SR, Bediako D, Borghol A, Harris MB et al. Clinical Effects of Cigarette Smoking: Epidemiologic Impact and Review of Pharmacotherapy Options. Int J Environ Res Public Health 2017;14.

Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. Int J Radiat Biol 1998;74:159-71.

Pall ML. Scientific evidence contradicts findings and assumptions of Canadian Safety Panel 6: microwaves act through voltage-gated calcium channel activation to induce biological impacts at non-thermal levels, supporting a paradigm shift for microwave/lower frequency electromagnetic field action. Rev Environ Health 2015;30:99-116.

Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon JP. Current Changes in Pubertal Timing: Revised Vision in Relation with Environmental Factors Including Endocrine Disruptors. Endocr Dev 2016;29:174-84.

Parfett CL, Desaulniers D. A Tox21 Approach to Altered Epigenetic Landscapes: Assessing Epigenetic Toxicity Pathways Leading to Altered Gene Expression and Oncogenic Transformation In Vitro. Int J Mol Sci 2017;18.

Parker-Lalomio M, McCann K, Piorkowski J, Freels S, Persky VW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and asthma, eczema/hay fever, and frequent ear infections. J Asthma 2017;1-11.

Passchier WF. Signalering op de horizon. In: Brenninkmeijer AFM, de Graaf B, Roeser S, Passchier WF, editors. Omgaan met omgevingsrisico's en onzekerheden Hoe doen we dat samen? Den Haag: Bureau KLB; 2013. p. 65-85. Available from: URL<<http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2012/11/28/omgaan-met-omgevingsrisico-s-en-onzekerheden>>.

Patel S. Fragrance compounds: The wolves in sheep's clothings. Med Hypotheses 2017;102:106–11.

Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Walter Canonica G, Cruz AA, Kaliner MA et al. State of world allergy report 2008 allergy and chronic respiratory diseases. World Allergy Organ J 2008;1:130.

Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Epidemiology 2018;29:41-9.

Perera FP, Chang HW, Tang D, Roen EL, Herbstman J, Margolis A et al. Early-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and ADHD behavior problems. PLoS One 2014;9:e111670.

Perera FP, Vineis P. Cancer. IARC Sci Publ 2001;337-62.

Perera FP, Wang S, Vishnevetsky J, Zhang B, Cole KJ, Tang D et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons-aromatic DNA adducts in cord blood and behavior scores in New York city children. Environ Health Perspect 2011;119:1176–81.

Peto R. IARC Scientific Publications 1986;23-33.

Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. Cancer Res 1991;51:6415-51.

Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. Cancer Res 1991;51:6452-69.

Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De Agostini M, Heude B et al. EDEN Mother–Child Study Group. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. Environ Health Perspect 2017;125:097014.

Phillips DH, Hewer A, Martin CN, Garner RC, King MM. Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking. Nature 1988;336:790-2.

Philips EM, Jaddoe VW, Trasande L. Effects of early exposure to phthalates and bisphenols on cardiometabolic outcomes in pregnancy and childhood. Reprod Toxicol 2017;68:105-18.

Pieters R. The popliteal lymph node assay in predictive testing for autoimmunity. Toxicol Lett 2000;112:453-9.

Pieters R. The popliteal lymph node assay: a tool for predicting drug allergies. Toxicology 2001;158:65-9.

Pieters R, Ezendam J, Nierkens S. Chemical-specific properties co-determine the type of adverse immune response. Autoimmun Rev 2003;2:25-9.

Pietschnig J, Voracek M. One century of global IQ gains: A formal Meta-analysis of the Flynn effect (1909-2013). Perspect Psychol Sci 2015;10:282-306.

Polanska K, Jurewicz J, Hanke W. Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment - A review of epidemiological studies. Int J Occup Med Environ Health 2015;28:419-43.

Preston RJ. Epigenetic processes and cancer risk assessment. Mutat Res 2007;616:7-10.

Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sorensen M, Jensen SS, Ketzel M, Hvidberg M et al. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1284-91.

Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:7871-6.

Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. Mol Carcinog 1993;7:139-46.

Risk Factors Collaborators 2015 GBD. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease. Lancet 2016;388:1659–724.

Roberts JW, Wallace LA, Camann DE, Dickey P, Gilbert SG, Lewis RG et al. Monitoring and reducing exposure of infants to pollutants in house dust. Rev Environ Contam Toxicol 2009;201:1-39.

Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ Res 2018;160:152-82.

Rodriguez-Calvo R, Tajes M, Vazquez-Carrera M. The NR4A subfamily of nuclear receptors: potential new therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases. Expert Opin Ther Targets 2017;21:291-304.

Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J et al. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7-9 years of age. Environ Res 2015;142:739-45.

Rohrmann S, Linseisen J. Processed meat: the real villain? Proc Nutr Soc 2016;75:233-41.

Rooney AA, Yang Y, Makris SL. Recent progress and diverse effects in developmental immunotoxicology: overview of a symposium at the 46th Annual SOT Meeting, Charlotte, NC. J.Immunotoxicol 2008;5:395-400.

Rosofsky A, Janulewicz P, Thayer KA, McClean M, Wise LA, Calafat AM et al. Exposure to multiple chemicals in a cohort of reproductive-aged Danish women. Environ Res 2017;154:73-85.

Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:5057-62.

Rounds DE, Booher J, Guerrero RR. Consideration of atherosclerotic plaques as benign neoplasms. Atherosclerosis 1976;25:183-9.

Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta. J Biol Chem 2000;275:35986-93.

Rubin, Edward S. Innovation and Climate Change. In: Innovation. Perspectives for the 21st Century. Madrid: BBVA, 2011.

Safe S. Carbidopa: a selective Ah receptor modulator (SAhRM). Biochem J 2017;474:3763-5.

Safe S, McDougal A. Mechanism of action and development of selective aryl hydrocarbon receptor modulators for treatment of hormone-dependent cancers. Int J Oncol 2002;20:1123–8.

Sala S, Ampe C. An emerging link between LIM domain proteins and nuclear receptors. Cell Mol Life Sci 2018;75:1959-71.

Sasaki MS, Ejima Y, Tachibana A, Yamada T, Ishizaki K, Shimizu T et al. DNA damage response pathway in radioadaptive response. Mutat Res 2002;504:101-18.

Sasco AJ. Cancer and globalization. Biomed Pharmacother 2008;62:110-21.

Schlummer M, Solch C, Meisel T, Still M, Gruber L, Wolz G. Emission of perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCA) from heated surfaces made of polytetrafluoroethylene (PTFE) applied in food contact materials and consumer products. *Chemosphere* 2015;129:46-53.

Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect* 2006;114:1538-41.

Schull WJ, Otake M. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59:222-6.

Schulman IG. Nuclear receptors as drug targets for metabolic disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:1307-15.

Schuz J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107:339-42.

Schwarz M, Appel KE. Carcinogenic risks of dioxin: mechanistic considerations. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;43:19-34.

Seelen M, Toro Campos RA, Veldink JH, Visser AE, Hoek G, Brunekreef B et al. Long-Term Air Pollution Exposure and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Netherlands: A Population-based Case-control Study. *Environ Health Perspect* 2017;125:097023.

Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E. The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. *Am J Mens Health* 2017;11:1279-1304.

Shah PS, Balkhair T. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int* 2011;37:498-516.

Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 2011;24 :6-19.

Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Pipe and cigar smoking and major cardiovascular events, cancer incidence and all-cause mortality in middle-aged British men. *Int J Epidemiol* 2003;32:802-8.

SHC – Superior Health Council. Childhood leukaemia and environmental factors. Brussels: SHC;2012. Advice Nr. 8548.

Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environ Health Perspect* 1999;107:155-9.

Simões-Wüst AP, Moltó-Puigmartí C, Jansen EH, van Dongen MC, Dagnelie PC, Thijs C. Organic food consumption during pregnancy and its association with health-related characteristics: the KOALA Birth Cohort Study. *Public Health Nutr* 2017;20:2145-56.

Simonsson M, Qvarnstrom F, Nyman J, Johansson KA, Garmo H, Turesson I. Low-dose hypersensitive gammaH2AX response and infrequent apoptosis in epidermis from radiotherapy patients. *Radiother Oncol* 2008;88:388-97.

Sinis CI, Hatzoglou C, Gourgoulianis KI, Zarogiannis SG. Carbon Nanotubes and Other Engineered Nanoparticles Induced Pathophysiology on Mesothelial Cells and Mesothelial Membranes. *Front Physiol* 2018;9:295.

Skakkebæk NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Muller J. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987;10:19-28.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-78.

Skerrett R, Malm T, Landreth G. Nuclear receptors in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 2014;72:104-116.

Slaga TJ. Overview of tumor promotion in animals. *Environ Health Perspect* 1983;50:3-14.

Smith KR, Bruce N, Balakrishnan K, Adair-Rohani H, Balmes J, Chafe Z et al. Millions dead: how do we know and what does it mean? Methods used in the comparative risk assessment of household air pollution. *Annu Rev Public Health* 2014;35:185-206.

Smith KW, Souter I, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect* 2013;121:1299-305.

Smith EK, White MC, Weir HK, Peipins LA, Thompson TD. Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. *Cancer Causes Control* 2012;23:207-11.

Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer* 2016;115:1147-55.

Sokolov M, Neumann R. Global Gene Expression Alterations as a Crucial Constituent of Human Cell Response to Low Doses of Ionizing Radiation Exposure. *Int J Mol Sci* 2015;17.

Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tuchsen F. Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med* 1998;55:594-8.

Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol* 2013;42:224-31.

Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2014;122:919-25.

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097-105.

Stiel L, Adkins-Jackson PB, Clark P, Mitchell E, Montgomery S. A review of hair product use on breast cancer risk in African American women. *Cancer Med* 2016;5:597-604.

Stiensma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:3.

Su C, Breitner S, Schneider A, Liu L, Franck U, Peters A et al. Short-term effects of fine particulate air pollution on cardiovascular hospital emergency room visits: a time-series study in Beijing, China. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89:641-57.

Sullivan A, Hunt E, MacSharry J, Murphy DM. 'The Microbiome and the Pathophysiology of Asthma'. *Respir Res* 2016;17:163.

Sutton P, Woodruff TJ, Perron J, Stotland N, Conry JA, Miller MD et al. Toxic environmental chemicals: the role of reproductive health professionals in preventing harmful exposures. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:164-73.

Suzuki M, Minami A, Nakanishi A, Kobayashi K, Matsuda S, Ogura Y, et al. Atherosclerosis and tumor suppressor molecules (review). *Int J Mol Med* 2014;34:934-40.

Swedish Chemicals Agency. Hazardous chemical substances in textiles – proposals for risk management measures. 2016.

Szczepanska N, Namiesnik J, Kudlak B. Assessment of toxic and endocrine potential of substances migrating from selected toys and baby products. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:24890-900.

Tabrizi MM, Bidgoli SA. Increased risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) by prenatal and postnatal exposure to high voltage power lines: a case control study in Isfahan, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:2347-50.

Taylor KW, Troester MA, Herring AH, Engel LS, Nichols HB, Sandler DP et al. Associations between Personal Care Product Use Patterns and Breast Cancer Risk among White and Black Women in the Sister Study. *Environ Health Perspect* 2018;126:027011.

Teasdale TW, Owen DR. A long-term rise and recent decline in intelligence test performance: The Flynn effect in reverse. *Personality and Individual Differences* 2005;39:837–43.

The Endocrine Disruption Exchange (TEDX). 2017.

The Lancet Editorial. Type 2 diabetes: the urgent need to protect young people. *The Lancet* 2018;392:2325.

Thomas DB, Karagas MR. Cancer in first and second generation Americans. *Cancer Res* 1987;47:5771-6.

Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78–81.

Tominaga S. Recent trends in cancer in Japan and the world. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22:1-8.

Topinka J, Sevastyanova O, Binkova B, Chvatalova I, Milcova A, Lnenickova Z et al. Biomarkers of air pollution exposure--a study of policemen in Prague. *Mutat Res* 2007;624:9-17.

Towle KM, Grespin ME, Monnot AD. Personal use of hair dyes and risk of leukemia: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Med* 2017;6:2471-86.

Trantallidi M, Dimitroulopoulou C, Wolkoff P, Kephalaopoulos S, Carrer P. EPHECT III: Health risk assessment of exposure to household consumer products. *Sci Total Environ* 2015;536:903–13.

Trasande L, Vandenberg LN, Bourguignon JP, Myers JP, Slama R, Vom Saal F et al. Peer-reviewed and unbiased research, rather than 'sound science', should be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:1051-6.

Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1245-55.

Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir GH, Jonasson JG, Jonsson T, Tulinius H et al. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:116-22.

Unscear - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. Unscear Report Vol II;2000.

Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim* 2012;47:338-47.

Van Delft JH, Baan RA, Roza L. Biological effect markers for exposure to carcinogenic compound and their relevance for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1998;28:477-510.

Van Delft JH, Van Agen E, Van Breda SG, Herwijnen MH, Staal YC, Kleinjans JC. Discrimination of genotoxic from non-genotoxic carcinogens by gene expression profiling. *Carcinogenesis* 2004;25:1265-76.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr., Lee DH et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33:378-455.

Vandenberg LN. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose Response* 2014;12:259-76.

Vandenberg LN, Agerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman A, Bero LA et al. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health* 2016;15:74.

Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS et al. Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reprod Toxicol* 2008;26:210-9.

van den Kommer TN, Deeg DJH, van der Flier WM, Comijs HC. Time Trend in Persistent Cognitive Decline: Results From the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2018;73:S57-S64.

Vandevoorde C, Franck C, Bacher K, Breysem L, Smet MH, Ernst C et al. gamma-H2AX foci as in vivo effect biomarker in children emphasize the importance to minimize x-ray doses in paediatric CT imaging. *Eur Radiol* 2015;25:800-11.

Van Larebeke N. Data and considerations pointing to the importance of environmental factors in the development of human cancers. Report to the Flemish Environmental Protection Agency, 1997.

Van Larebeke N, Koppen G, Nelen V, Schoeters G, Loon H, Albering H et al. Differences in HPRT mutant frequency among middle-aged Flemish women in association with area of residence and blood lead levels. *Biomarkers* 2004;9:71-84.

Van Larebeke N, Sioen I, Hond ED, Nelen V, Van de Mieroop E, Nawrot T et al. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:232-45.

van Leeuwen DM, Gottschalk RW, Schoeters G, Van Larebeke N, Nelen V, Baeyens WF et al. Transcriptome Analysis in Peripheral Blood of Humans Exposed to Environmental Carcinogens; a Promising New Biomarker in Environmental Health Studies. *Environ Health Perspect* 2008;116:1519–25.

Van Vliet ED, Asante K, Jack DW, [Kinney PL](#), [Whyatt RM](#), [Chillrud SN](#) et al. Personal exposures to fine particulate matter and black carbon in households cooking with biomass fuels in rural Ghana. *Environ Res* 2013;127:40–8.

Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976–1995. *Int J Cancer* 1999;83:743–9.

Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L, Philippat C, Benmerad M, Quentin J et al. In Utero Exposure to Select Phenols and phthalates and Respiratory Health in Five-Year-Old Boys: A Prospective Study. *Environ Health Perspect*, 2017.

Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Pannier I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 2013;70:71–7.

vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 2007;24:131–8.

Vrijens K, Winckelmans E, Tsamou M, Baeyens W, De Boever P, Jennen TM et al. Sex-Specific Associations between Particulate Matter Exposure and Gene Expression in Independent Discovery and Validation Cohorts of Middle-Aged Men and Women. *Environ Health Perspect* 2017 ;125:660–9.

Wadia PR, Cabaton NJ, Borrero MD, Rubin BS, Sonnenschein C, Shioda T et al. Low-dose BPA exposure alters the mesenchymal and epithelial transcriptomes of the mouse fetal mammary gland. *PLoS One* 2013;8:e63902.

Wakeford R. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:166–74.

Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003;79:293–309.

Wang W, Hafner KS, Flaws JA. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;276:157–64.

Wang X, Kindzierski W, Kaul P. Air pollution and acute myocardial infarction hospital admission in Alberta, Canada: a three-step procedure case-crossover study. *PLoS One* 2015;10:e0132769.

Watanabe H, Suzuki A, Kobayashi M, Lubahn DB, Handa H, Iguchi T. Similarities and differences in uterine gene expression patterns caused by treatment with physiological and non-physiological estrogens. *J Mol Endocrinol* 2003;31:487–97.

Weichenthal S, Lavigne E, Evans G, Pollitt K, Burnett RT. Ambient PM_{2.5} and risk of emergency room visits for myocardial infarction: impact of regional PM_{2.5} oxidative potential: a case-crossover study. *Environ Health* 2016;15:46.

WHO – World Health Organization. Inheriting a sustainable world? Atlas on children's health and the environment. WHO; Geneva 2017.

WHO – World Health Organization. Increasing fruit and vegetable consumption to reduce the risk of noncommunicable diseases. WHO; Geneva 2014.

WHO – World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals. Geneva: WHO-UNEP Program, 2013.

Wigle DT. Safe drinking water: a public health challenge. *Chronic Dis Can* 1998;19:103-7.

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011;119:878-85.

Xue L, Yu D, Furusawa Y, Cao J, Okayasu R, Fan S. ATM-dependent hyper-radiosensitivity in mammalian cells irradiated by heavy ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:235-43.

Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH et al. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ Res* 2009;109:797-801.

Yang C, Wang X, Huang CH, Yuan WJ, Chen ZH. Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Asia Pac J Public Health* 2016;28:394-403.

Yang L, West CM. Hypoxia gene expression signatures as predictive biomarkers for personalising radiotherapy. *Br J Radiol* 2018;20180036.

Yin P, Brauer M, Cohen A, Burnett RT, Liu J, Liu Y et al. Long-term Fine Particulate Matter Exposure and Nonaccidental and Cause-specific Mortality in a Large National Cohort of Chinese Men. *Environ Health Perspect* 2017;125:117002.

Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology* 2009;150:4681–91.

Zarei S, Mortazavi SM, Mehdizadeh AR, Jalalipour M, Borzou S, Taeb S et al. A Challenging Issue in the Etiology of Speech Problems: The Effect of Maternal Exposure to Electromagnetic Fields on Speech Problems in the Offspring. *J Biomed Phys Eng* 2015;5:151-54.

Zhang Y, Yu C, Wang L. Temperature exposure during pregnancy and birth outcomes: An updated systematic review of epidemiological evidence. *Environ Pollut* 2017;225:700-12.

Zhou H, Randers-Pehrson G, Waldren CA, Vannais D, Hall EJ, Hei TK. Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2099-104.

Zhu YW, Hinds C, Kim S, Sioutas C. Concentration and size distribution of ultrafine particles near a major highway. *J Air Waste Manag Assoc* 2002;52:1032-42.

Zhu Y, Kuhn T, Mayo P, Hinds WC. Comparison of daytime and nighttime concentration profiles and size distributions of ultrafine particles near a major highway. *Environ Sci Technol* 2006;40:2531-6.

Ziv-Gal A, Wang W, Zhou C, Flaws JA. The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;284:354–62.

VI. ANNEXES

Annexe 1 - Additional data on the time-trends of diseases of civilization (Landrigan et al., 2017)

In Great Britain, all cancers combined incidence rates have increased overall in all broad age groups in males and females combined between 1993 and 2015. Incidence rates have increased more in young people than in older people: rates in 0-24s have increased by 24 %, in 25-49s by 20 %, in 50-59s by 13 %, in 60-69s by 15 %, in 70-79s by 11 %, and in 80+s by 9 % (https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age?_ga=2.262144332.1566422954.1536335611-508569465.1536335611#heading-Three, accessed 7/9/2018).

In the USA, cancer incidence has risen by 85.9 % (yearly increase 1.5 %) between 1950 and 2001. Life time risk of cancer in the USA is about 1/2 for men and 1/3 for women. Encouraging is that, in the USA, the incidence of cancer has decreased slightly after 1992 in men and has remained stable in women since 1998 (https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/results_merged/sect_02_all_sites.pdf accessed 14/01/2018). In the United Kingdom, total cancer incidence rates are projected to decrease by 0.03 % in males and increase by 0.11 % in females yearly between 2015 and 2035 (Smittenaar et al., 2016). Generally, however, a world-wide increase in the incidence of cancer has been observed in the recent past (Sasco, 2008). Under age 75 cancer (all cancers together) is the most frequent cause of mortality in the western world, before cardiovascular diseases (Belpomme et al., 2007; Clapp et al., 2006). This increase cannot be explained totally, nor by differences in effectiveness of correct diagnosis, nor by improvement of registration. It has to be emphasized that not all types of cancer increase in incidence. The incidence of some cancers such as stomach and cervix cancer decreases, while this of breast, prostate, testis, colon, lung, thyroid and brain cancer and also this of non-Hodgkin lymphoma increases, (Sasco, 2008). Importantly, the time trends in different countries can be quite different (see data from the International Association of Cancer Registers, http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/graph4_sel.aspx). In fact, the registered incidence of some rather difficult to diagnose cancers decreases in many places, where one would rather expect that they would increase due to improved diagnostic methods. Furthermore the incidence of cancer rises more steeply in young people than in older people (see above) and also the incidence of cancer in children has increased (Steliarova-Foucher et al., 2004; Kaatsch et al., 2006; Dreifaldt et al., 2004), whereas the diagnosis of cancer in children is less difficult than in older people. That the observed increase in the incidence of cancer is due to the finding, through early screening, of small tumors who would never have developed into invasive cancer, has been contradicted by the experience with prostate screening. Prostate cancers detected through screening showed the same Gleason scores as non-screened cases, indicating that screened and non-screened cases of prostate cancer probably have a similar histoprognosis (Crawford, 2003).

Annexe 2 - Data from the Global Burden of Disease study on the health impact of air pollution, lead, toxic occupational risk factors and endocrine disruptors and on pollution related diseases in children (according to Landrigan et al., 2017)

Specific causal associations have been established between PM2.5 pollution and myocardial infarction (Wang et al., 2015; Su et al., 2016; Weichenthal et al., 2016; Milojevic et al., 2014; Brook et al., 2004; Mustafic et al., 2012; Gardner et al., 2014), hypertension (Chan et al., 2015), congestive heart failure, arrhythmias (Link et al., 2010) and cardiovascular mortality (Krewski et al., 2009; Gold & Samet, 2013; Newby et al., 2015; Beelen et al., 2014; Kaufman et al., 2016). Causal associations have also been established between PM2.5 pollution and chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer (GBD, 2015). The International Agency for Research on Cancer has reported that airborne particulate matter and ambient air pollution are proven group 1 human carcinogens (Loomis et al., 2013; Burnett et al., 2014; Hamra et al., 2014). Fine particulate air pollution is associated with several risk factors or items related to cardiovascular disease, including: hypertension (Chan et al., 2015), increased serum lipid concentrations (Franklin et al., 2015), accelerated progression of atherosclerosis (Kaufman et al., 2012; Benziger et al., 2016; Claeys et al., 2017), increased prevalence of cardiac arrhythmias (Link et al., 2010), increased numbers of visits to emergency departments for cardiac conditions (Su et al., 2016; Weichenthal et al., 2016), increased risk of acute myocardial infarction (Wang et al., 2015), and increased mortality from cardiovascular disease (Beelen et al., 2014) and stroke (Stafoggia et al., 2014). Clinical and experimental studies suggest that fine airborne particles increase risk of cardiovascular disease by inducing atherosclerosis, increasing oxidative stress, increasing insulin resistance, promoting endothelial dysfunction, and enhancing propensity to coagulation.

Emerging evidence suggests that additional causal associations may exist between PM2.5 pollution and several highly prevalent non-communicable diseases. These include diabetes (Meo et al., 2015), decreased cognitive function, attention-deficit or hyperactivity disorder and autism in children (Heusinkveld et al., 2016; Casanova et al., 2016; Block et al., 2012; Volk et al., 2013) and neurodegenerative disease, including dementia, in adults (Chen et al., 2017; Cacciottolo et al., 2017; Kioumourtzoglou et al., 2016). PM2.5 pollution may also be linked to increased occurrence of premature birth and low birthweight (Malley et al., 2017; Amegah et al., 2014; Smith et al., 2014; Van Vliet et al., 2013; Gao et al., 2014; Ha et al., 2014; Shah et al., 2011; Glinianaia et al., 2004).

Cardiovascular diseases, including hypertension, coronary artery disease, stroke, cardiac arrhythmias, and peripheral arterial disease, account for the overwhelming majority of deaths attributable to lead in adults (Cosselman et al., 2015; Schober et al., 2006). These associations are evident at blood lead concentrations as low as 5 µg/dL (Schober et al., 2006; Aoki et al., 2016). The GBD study (GBD, 2015) estimates that lead exposure accounts for 2.5 % of the global burden of ischaemic heart disease. Lead is also estimated to account for 12.4 % of the global burden of idiopathic intellectual disability. The GBD analysis indicates that deaths in 2015 that were attributable to lead are as follows: cardiovascular disease (465,000 deaths), ischaemic heart disease (240,000), cerebrovascular disease (155,000), ischaemic stroke (68,000), haemorrhagic stroke (87,000), hypertensive heart disease (47,000), and chronic kidney disease (28,000). WHO estimates that, in 2012, lead was responsible for 13.9 million disability-adjusted life years (DALYs) and that childhood lead exposure is responsible for mild to moderate mental retardation of 0.6 million children annually (Fewtrell et al., 2004). Based on data from the Blacksmith Institute/Pure Earth Toxic Sites Identification programme, we estimate that about 61 million people in the 49 countries surveyed to date are exposed to heavy metals and toxic chemicals at contaminated sites (Landrigan et al., 2017).

The GBD study (GBD, 2015) estimates that, in 2015, toxic occupational risk factors (not including occupational injuries or ergonomic factors) were responsible for 0.88 million deaths globally and for 18.6 million DALYs. Carcinogens were responsible for 0.49 million (55 %) of the deaths from occupational exposures to toxicants and for 9.8 million DALYs. Asbestos was responsible for nearly 40 % (0.18 million) of all deaths caused by occupational carcinogens.

Examples of pollution related diseases in children that have been identified through prospective studies are: cognitive impairment, with decreased IQ in children exposed prenatally to PCBs (Jacobson & Jacobson, 1996); reduced IQ and shortening of attention span in children exposed prenatally to methyl mercury (Grandjean & Landrigan, 2014); microcephaly at birth, anatomical and functional delays in brain development, and autistic behaviours in children exposed prenatally to the organophosphate pesticide chlorpyrifos (Rauh et al., 2012; Bouchard et al., 2011), autistic behaviours in children exposed prenatally to phthalates (Engel et al., 2010); cognitive impairment, shortened attention span, and disruptive behaviour in children exposed prenatally to brominated flame retardants (Herbstman et al., 2010), and neurodevelopmental delays in children exposed prenatally to polycyclic aromatic hydrocarbons (Perera et al., 2014; Jedrychowski et al., 2015).

Endocrine disruptors are chemical pollutants that mimic, block, or alter the actions of normal hormones (WHO, 2017; Bergman et al., 2013; Roen et al., 2015; Gore et al., 2015). They include phthalates, bisphenol A, perchlorate, several pesticides, such as the orthophosphates, brominated flame retardants, and dioxins. Many endocrine disruptors are also developmental neurotoxicants. The organophosphate insecticides are a large and widely used class of pesticides. Members of this class of chemicals are powerful developmental neurotoxicants, and prenatal exposures are associated with persistent deleterious effects on children's cognitive and behavioural function and with long-term, potentially irreversible, changes to brain structure that are evident on magnetic resonance imaging (MRI) (Rauh et al., 2012).

Annexe 3 - Additional information on the biological basis of low dose effects of genotoxic agents

Repair of damage to DNA is of crucial importance to living organisms. More than 130 different DNA repair proteins have been identified (Christman & Kaina, 2013), and many of them are inducible (Ames et al., 1993). It is, in terms of competition and evolution, in the interest of living organisms to produce only proteins and enzymes which are useful in the given circumstances (Alberts et al., 1994). Moreover, DNA repair mechanisms comprise nucleases, which by themselves represent a danger to the genome. Therefore, DNA repair has to be tightly regulated in unexposed cells and, in case of genotoxic insults, has to be appropriately activated. The regulation of DNA repair is a very complex system and proteins are phosphorylated on more than 900 sites encompassing over 700 proteins in response to damage to DNA (Matsuoka et al., 2007).

Some forms of endogenous DNA damage are permanently present in large quantities in mammalian or human cells (up to dozens of adducts per million nucleotides) (De Bont & van Larebeke, 2004). In comparison, one Gy of low linear energy transfer (LET) ionising radiation produces less than 1 base damage per ten million nucleotides (UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, Volume II: Effects (UNSCEAR, 2000)) and smoking increases the amount of 3,5 benzo(a)pyrenediolepoxyde adducts in human cervical epithelial cells from 1.9 per 100 million cells to 3.5 per 100 million cells, which is then associated with an increase in the incidence of cervical cancer (Melikian et al., 1999). Probably the repair mechanisms relevant for endogenous DNA damage are permanently active. So for instance the repair of 7,8-dihydro-8-oxoguanine (8-oxoG), an endogenously highly prevalent DNA adduct, by the "Base Excision Repair" system cannot be induced by oxidative or alkylation damage (Bercht et al., 2007).

The repair of damage which occurs only rarely under physiological conditions, such as double strand DNA breaks (DSB) (of the order of 0.05 per cell in human fibroblasts *in vitro*), is however only effective after induction by exposure of sufficient intensity causing that type of damage (Rothkamm & Lobrich, 2003). The very low number of DSB induced by 1,2mGy of X-rays is barely repaired and no induction of repair activity can be detected after irradiation with 1,2mGy. X-rays induce between 35 and 29 DSB per cell, and Gamma-H2AX foci due to phosphorylated H2AX histones are already detectable after 3 minutes, and the repair is largely completed after 24 hours. Repair is however never 100 % complete, and even after 14 days almost 0.1 DSB per cell remain, corresponding to the amount of DSB induced by 1,2mGy. So it seems that more than 0.1 DSB per cell must be present to induce the relevant repair mechanism.

Xue et al. (2009) observed that for "high LET" ionising radiation HPRT mutations are more frequent per dose unit in the absence of activation of ATM, activation which leads to the formation of Gamma-H2AX foci starting the repair of DSB. Probably doses of the order of 200 mGy are necessary for activation of ATM (Marples & Collis, 2008).

DNA adducts from environmental carcinogens such as polycyclic aromatic hydrocarbons are also subject of inducible repair (Christman & Kaina, 2013). Induction, in human cells, of ddb2, xpc, xpf and xpg repair genes gives rise to an increase in Nucleotide Excision Repair (NER) activity and an adaptive response, that is a decrease in lethal and mutagenic effects. Transcriptional activation of the NER system is of high biological relevance, as most environmental and man-made carcinogens induce DNA damage that is repaired by NER (Christman & Kaina, 2013), so it seems likely that low dose hypersensitivity could also occur in relation to exposure to genotoxic chemicals. In human cells the "global genomic repair" system is induced after activation of the p53 tumor suppressor (Hanawalt, 2002), and activated p53 also decreases the relative importance of error prone "Non Homologous End Joining" repair (Sasaki et al., 2002). Activation of the p53 tumorsuppressor will however only occur after exposure to an exogenous agent at a certain intensity, and will not occur after exposure at very low intensity. How much benzo(a)pyrene- like adducts are needed for activation of p53 is not known with precision, estimates vary from 10 to 250 per 100 million

nucleotides, but these numbers are much higher than the number of adducts detected in lymphocytes of non-smoking policemen in the city of Prague (Topinka et al., 2007).

But also non-targeted effects, effects shown by cells who did not receive a direct hit, including bystander effects and induced genetic instability, could contribute to larger effects per unit of dose at very low doses (Kadhim et al., 2013).

Bystander effects on cells *in vitro* were demonstrated by Nagasawa en Little (1992) and are probably mediated through intercellular communication (Zhou et al., 2000). According to Vandevoorde et al. (2015) bystander effects could explain the low dose hypermutagenicity observed, in terms of γ -H2AX foci for pediatric patients exposed to diagnostic X-rays. (Vandevoorde et al., 2015). This relative increase in mutagenicity at very low doses is however not generally accepted as there are few studies, and a potential bias is explored in a recent publication (Harbron et al., 2017). However, the existence of a relative increase in mutagenicity at very low doses is consistent with the frequently observed linear relationship between induction of cancer and dose of ionizing radiation, as an exponential increase in induced cases of cancer is expected with rising mutation frequency due to the fact that generally several mutations are required in the same cell for induction of cancer (Alberts et al., 1994).

Some exposures can induce a state of genetical instability in which mutations occur with high frequency without any relation with the intensity of the exposure and continue to occur many cell divisions after the exposure has come to an end. Rather than through a genetic mutation, instability might arise through the activation of endogenic mutagenic mechanisms, through epigenetically induced expression of a mutator gene.

Epigenetic mechanisms might also explain the persistently elevated mutation rates in the non-exposed progeny of irradiated cells, reviewed by Morgan (2003) and the transgenerational genomic instability reviewed by Dubrova (2003).

Annexe 4 - Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors (Bourguignon et al., 2018)

Bourguignon et al. *Environmental Health* (2018) 17:42
<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0385-y>

Environmental Health

HYPOTHESIS

Open Access



Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors

Jean-Pierre Bourguignon^{1,2*}, Anne-Simone Parent^{1,2}, Jos C. S. Kleinjans³, Tim S. Nawrot^{4,5}, Greet Schoeters^{6,7,8} and Nicolas Van Larebeke^{9,10}

Abstract

Background: The regulatory management of chemicals and toxicants in the EU addresses hundreds of different chemicals and health hazards individually, one by one. An issue is that, so far, the possible interactions among chemicals or hazards are not considered as such. Another issue is the anticipated delay of several decades before effective protection of public health by regulatory decisions due to a time consuming process. Prenatal and early postnatal life is highly vulnerable to environmental health hazards with lifelong consequences, and a priority period for reduction of exposure. There are some initiatives regarding recommendations for pregnant women aiming at protection against one or another category of health hazard, however not validated by intervention studies.

Hypothesis: Here, we aim at strengthening the management of exposure to individual health hazards during pregnancy and lactation, with protective measures in a global strategy of Environmental Hygiene. We hypothesize that such a strategy could reduce both the individual effects of harmful agents in complex mixtures and the possible interactions among them. A panel of experts should develop and endorse implementable measures towards a protective behavior. Their application is meant to be preferably as a package of measures in order to maximize protection and minimize interactions in causing adverse effects. Testing our hypothesis requires biomonitoring studies and longitudinal evaluation of health endpoints in the offspring. Favorable effects would legitimate further action towards equal opportunity access to improved environmental health.

Conclusion: Environmental Hygiene is proposed as a global strategy aiming at effective protection of pregnant women, unborn children and infants against lifelong consequences of exposure to combinations of adverse lifestyle factors.

Keywords: Pregnancy, Mutagens, Endocrine disrupting chemicals, Carcinogens, Precautionary principle, Public health, Developmental origin of health and disease

Background

Prenatal/neonatal exposures and lifelong consequences

For about four decades, the human population has been exposed to an increasingly large array of synthetic chemicals. Only about 1% of those chemicals have been studied so far since scientific research is time-consuming and costly [1].

They include mutagens, Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs), carcinogens and teratogens that may cause lifelong harm depending on life period and level of exposure among other factors [2]. Past findings and derived concepts indicate that several adult diseases represent late onset consequences of early exposures [3–6]. A pioneering dramatic illustration was the occurrence of vaginal cancer and reproductive disorders in the offspring of mothers treated with diethylstilbestrol during pregnancy [3, 7]. Here, transgenerational and other studies point toward involvement of epigenetic mechanisms [8]. Another pioneering observation

* Correspondence: jpbourguignon@uliege.be

¹Pediatric Endocrinology, CHU Liège, 600, rue de Gaillardon, B-4032 Chênée, Belgium

²Neuroendocrinology Unit, GIGA Neurosciences, University of Liège, Quartier Hôpital, Tour 4 - 1er étage, 15 Avenue Hippocrate, B-4000 Liège, Belgium

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

was the possible fetal origin of testicular cancer [9, 10]. This provided the basis of the Testicular Dysgenesis Syndrome linking delay in differentiation of fetal testes with lifelong consequences including reduced sperm quality and testicular cancer [4]. Early exposures to EDCs can have huge impact on development and on the risk of diseases such as adult reproductive failure, cancer, obesity, diabetes and metabolic syndrome, and neurodevelopmental disorders among others [11]. Fetal exposure to dietary carcinogens seems to induce molecular events that indicate increased cancer risks together with other adverse health effects such as reduced birth weight and head circumference [5]. Childhood cancer, in particular leukemia among boys, can be causally related to the maternal dietary intake of carcinogenic substances during pregnancy [5]. Fetal exposure to mutagens such as polycyclic aromatic hydrocarbons also increases the risk of cancer and neurodevelopmental disorders [12]. Telomeres, markers of biological ageing are highly variable at birth and it has been identified recently that maternal exposures to air pollution is associated with telomere length of the next generation [13]. Taken together, those data demonstrate some causal mechanisms linking early life exposures and later health. Besides these examples of early disorganization of health for the rest of life, fetal life is also a critical period due to occurrence of unique processes such as brain development. As an example, disruption of thyroid hormone promotion of brain development during fetal and early postnatal life has detrimental consequences on lifelong intellectual abilities [14]. Overall, a robust set of data concurs to support prioritization of pregnancy and early postnatal life for a healthy environment [15, 16]. All those findings are consistent with the concept of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) [17]. This concept was promoted by the observation that impaired fetal growth, a reflection of intra-uterine exposure to adverse conditions in the maternal environment, can be predictive of adult metabolic malfunctioning [18, 19]. However, behind the different observations discussed here along the DOHaD concept, different mechanisms can possibly be involved and deserve studies in each specific condition.

Regulatory management of hazardous chemicals in the European Union

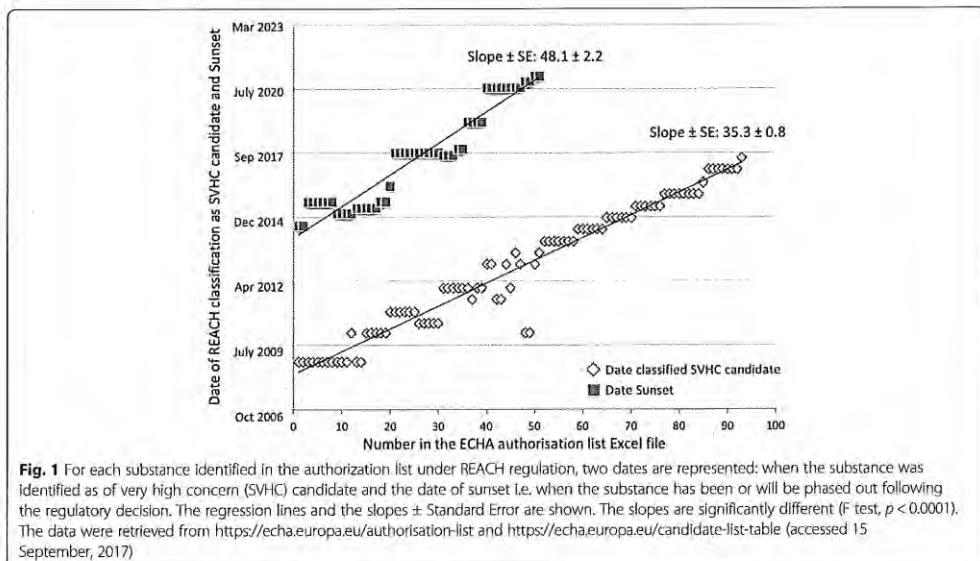
The development of a regulatory framework for the management of chemical substances in the European Union (EU) has been rightly viewed as a progress, hopefully contributing to reduced exposures including in early life. For example, REACH in 2006 [20] and the more recent regulations for plant protection products in 2009 [21] and biocidal products in 2012 [22] have provided the tools for chemical's risk management. While the health risk is a function of exposure, the first step in a strategy of limiting exposure is the identification of the hazard. The REACH regulation, which applies since 2008, allows action under its

authorization regime: a hazardous substance can be included in the candidate list, i.e. identified as of very high concern (SVHC) and subsequently included in the so-called "authorization" list, i.e. banned as of a sunset date [23]. The data on these two regulatory actions [24, 25] indicate that there is on average a 7-year time span between the moment a substance has been identified as a SVHC and the moment it is being phased out. This time span however appears to increase with time (Fig. 1) as indicated by the slopes of the regression lines which are significantly different (F test, $p < 0.0001$). The time span is longer (F test, $p < 0.001$) for substances identified as SVHCs in the period 2011–2013 (7.67 ± 1.41 yrs., mean \pm SD) than 2008–2010 (6.46 ± 0.69 yrs). Between October 2008 and June 2013, 52 substances have been regulated as SVHC accounting for 10 chemicals regulated each year. The regulatory decision about those 52 chemicals refers most frequently to carcinogenicity ($n = 28$) and toxicity for reproduction ($n = 14$), not excluding associated endocrine disrupting properties such as observed with phthalates [11]. Also shown in Fig. 1, there are 42 substances that have been identified as SVHCs between December 2013 and July 2017 [25] but no decision to phase them out has been taken so far [24]. Time since registration was not considered in this analysis since the date of registration was biased by differences in both the criteria for registration and time since marketing the substance.

The EU laws for identification and regulation of chemicals have set a new scene for long debates between stakeholders including industry, public authorities, non-governmental organizations (NGOs) and scientists, among others. A recent illustration is provided by the scientific criteria for identification of EDCs [26, 27]. While the current paradigm of management of individual hazardous factors is a requirement and must be pursued, it is a very slow process. So far, 1409 chemicals (last updated September 2017) have been listed as potential EDCs based on data published in the peer-reviewed literature [28]. Since this estimate does not include carcinogens and mutagens, we hypothesize a likely underestimated figure of 1–2% hazardous chemicals among the 145,297 chemicals listed by ECMA as pre-registered before 2008 (last updated 11 August 2017). Based on the observed regulation of 10 chemicals per year under REACH and assuming a similar figure for the chemicals not falling under REACH, several generations would likely be needed before the possible carcinogens, mutagens, repro-toxic and EDCs are effectively regulated.

Presentation of the hypothesis

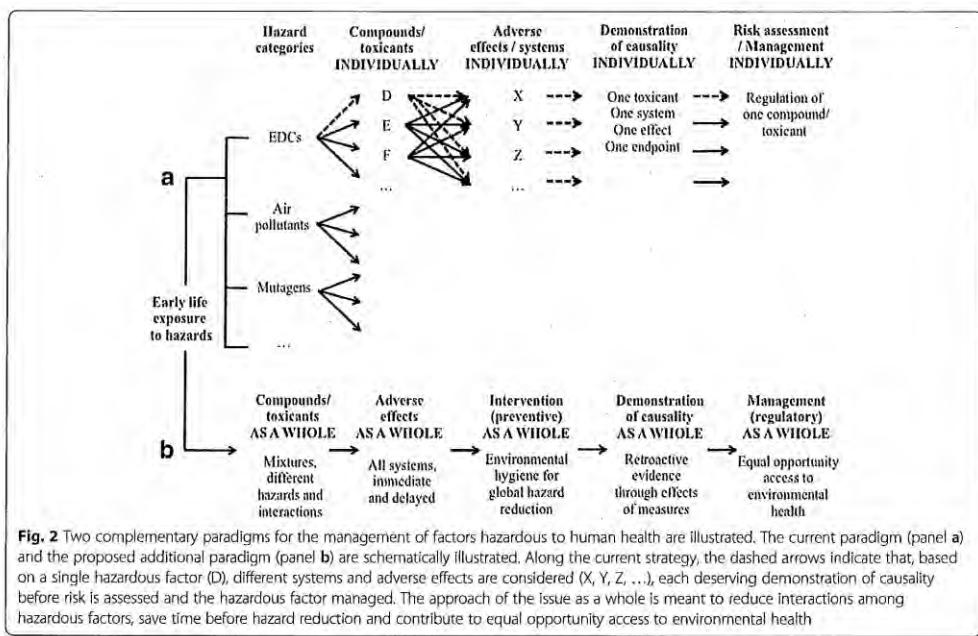
During the first half of the twentieth century, the implementation of a global anti-microbial hygiene led to an important decrease in the morbidity and mortality of infectious diseases, before the identification of most



pathogenic microbial agents and the advent of antibiotics [29]. An analogous strategy, Environmental Hygiene, a physical-chemical hygiene aiming at limitation of exposure to hazardous agents, in particular mutagenic agents and EDCs, is proposed here to reduce the burden of those factors present in environment. We hypothesize that, during prenatal and early postnatal life as a priority period for intervention, a global protective approach (Environmental Hygiene) could effectively reduce some complex exposures. Consequently, adverse health effects resulting from action of individual agents as well as interactions among them could also be reduced. It is hoped that such a global strategy will save time and protect health while awaiting that a healthy environment becomes a reality through the regulatory measures. The suggested approach is consistent with the precautionary principle and should involve regulatory authorities and industry in information of the public and the professionals towards equal opportunity access to improved environmental health.

In Fig. 2, the sequence of events is schematically illustrated and compared in the current regulatory approach of individual health hazards (Fig. 2, panel a) and in the proposed strategy of Environmental Hygiene (Fig. 2, panel b). As shown in panel a (Fig. 2), regulation identifies different categories of health hazards e.g. mutagens, EDCs, carcinogens and teratogens. In each category, compounds or toxicants (D, E, F...) are considered individually through their effects on a given system (X, Y, Z,...) e.g. reproductive, thyroid/neurodevelopmental,

metabolic/obesogenic, as recommended by OECD [30]. A compound or toxicant can affect different systems through involvement of different endpoints in each system. The critical demonstration of causality is provided by the study of one effect caused by one toxicant on one endpoint in one system, individually. When sufficient evidence has accumulated, risk assessment and management of each particular compound or toxicant are performed. Along the strategy of Environmental Hygiene (Fig. 2, panel b), the hazardous factors, the adverse effects, the intervention and the causality are addressed globally. Considering exposure to health hazards as a global condition is consistent with the exposure to environmentally relevant mixture of chemicals and the resulting interaction between chemicals and categories of hazards e.g. chemicals and psychosocial stress. Evaluation of the adverse effects as a whole can integrate immediate and delayed effects in different systems together. Here, the demonstration of causality is not a prerequisite to a preventive intervention as a whole. The concept is development of Environmental Hygiene for global reduction of exposure to hazards. It is suggested that an international panel of experts should develop and endorse relevant and implementable protective measures. Their application is intended to be preferably as a package of measures in order to maximize protection from exposures and to minimize interactions among hazards in causing adverse effects. The demonstration of causality is meant to be a global and retroactive process. Intervention studies are warranted with biomonitoring



and longitudinal evaluation of health endpoints in the offspring. Based on the evidence obtained, the issue of equal opportunity access to improved environmental health will have to be addressed by authorities to make health protection available to all pregnant women and unborn children through action such as training of health professionals and consumer information.

Implications of the hypothesis

Number of hazardous compounds and factors

The raising number of compounds to be evaluated in each category of hazardous factors vastly out-pace scientific studies about those compounds [1]. Despite efforts towards development of high throughput tests for mutagenicity and interaction of individual chemicals with different endocrine axes (e.g., reproduction, thyroid, energy balance), data about many chemicals are completely missing. Also, an approach "chemical by chemical" is not consistent with the environmentally relevant exposure to low-dose mixtures that account for complex effects [31, 32]. Incorporation of those findings in the decision-making process is challenging since the management of chemicals is meant to be one by one. An emerging issue is also that different factors with different modes of action can synergize and interact in causing adverse effects [32]. An example is tumor promotion, abundantly studied through in vivo experiments [33]

and possibly responsible for the human cancer risk after multiple exposure involving dioxins and dioxin-like substances [34–36]. The concern of exposure to combination of chemicals raises several issues. At the very beginning of life, synthetic chemicals from different classes can be quantified already in cord blood and in samples from pregnant women or of reproductive age [37–39]. Overall, the fetus can be exposed to more than 300 chemicals. As analytical techniques improve, it is expected that many more environmental chemicals will be identified in human fluids and tissues. It is not known how these chemicals interact and at what exposure levels these combinations may pose health risks. Risk assessment of combined exposures is on the agenda of the European Commission who asked the European Food Safety Authority (EFSA) to develop a strategy for assessing health risks related to combined exposures [40]. One strategy is to group chemicals that belong to the same chemical class such as PCB congeners or dioxins. Chemicals can be grouped because they act on the same target and form a cumulative assessment group as proposed for pesticides by EFSA [41]. Alternatively exposures may be concurrent when chemicals are present in the same products. A more holistic approach is that specific lifestyle, behaviors and environmental settings may also lead to high exposures to a number of pollutants and high risks in vulnerable groups such as the

unborn, children or socio economic deprived subpopulations. Possible combinations of adverse lifestyle factors involve non-chemical hazards. For instance, exposure to a stressful event during pregnancy can have cumulative effects with chemicals [42, 43]. Thus, studies addressing each factor one by one will often underestimate both hazard and risk, signaling the requirement of more studies evaluating the effects of different factors together.

The proposed global strategy addresses *different compounds or factors as a whole*. This approach is likely to involve various hazardous chemicals or factors identified in the environment (air, drinking water) and in consumer products (e.g. food, drinks, home care and personal care). Work environment should also be taken into account. Identification of hazardous factors in relation with products and environmental conditions aims at building simple recommendations that probably reduce exposure. This approach will address the issue of low-dose mixtures and combination of different health hazards since application of several protective measures as a package will likely reduce the mechanistic interaction among the agents or hazards. Chemical hygiene may be efficient to reduce multiple exposures in vulnerable groups.

Evaluation of adverse effects

The classical *evaluation of adverse effects* (as recommended by OECD) considers the different systems separately i.e. male hormones (androgens), female hormone (estrogens), thyroid hormones, hormones controlling weight and glucose metabolism, etc. [30]. However, many hazardous chemicals lack specificity of interaction and can affect different parts of the endocrine system [11]. The neuroendocrine effects of Bisphenol A provide an illustration of the complexity and non-specificity of adverse effects [44]. Importantly, the action of a given hazardous factor on a given hormone *in vivo* results in reactive changes in the same hormonal system or axis (e.g. feedback mechanisms) and cross-talking between different axes, e.g. leptin and reproduction [45, 46]. Such mechanistic components can be missed when addressing adverse effects using components of the endocrine system one by one.

Along the proposed strategy, the *adverse effects will be addressed as a whole*. This kind of approach is including together different endpoints or outcomes that belong to different systems. This multisystem approach emancipates scientists and regulators from linking a single chemical exposure to a single adverse outcome, and is consistent with the reality of involvement of different systems in the *in vivo* conditions of exposure to mixtures of hazardous factors. This includes the interaction between hazardous factors in causing some effects as well as the interaction between systems in explaining an effect or a reaction to an effect.

Preventive intervention against hazardous factors

The central and original component in the proposed global approach is *preventive intervention against hazardous factors as a whole* that is not subordinate to thorough demonstration of causal involvement of each individual factor in adverse effects. Environmental Hygiene aims at global reduction of exposure to hazards, especially in pregnancy and early postnatal life. Implementation of Environmental Hygiene should start as early as possible in pregnancy. Starting before pregnancy would have been a preferable option because pre-pregnancy health weighs significantly on pregnancy outcomes and clearance of persisting pollutants. While such an extension is worth being implemented in the future, we have considered that the pregnant status is associated with increased likelihood of changing consumer behaviors in an initial phase and that focusing on pregnant women would improve feasibility. Recommendations aiming at pregnancy have been published by Governmental agencies e.g. the Danish Environment Protection Agency [47] or non-governmental organizations. We suggest that an international panel of experts should develop and endorse the protective measures. The panel should be multidisciplinary including gynecology, pediatrics, endocrinology, toxicology, public health and epidemiology among others. Environmental Hygiene is meant to provide guidelines validated by experts based on our current knowledge of effects of individual hazardous factors. Preliminary studies will have to show that they are implementable. Examples of such measures are provided in Table 1. Specific comments and references to each recommendation can be found in the Additional file 1.

Demonstration of causality

In the regulatory management of chemicals one by one, science is expected to provide the *demonstration of causal involvement* of a given chemical before any measure is considered. Carrying the burden of proof is challenging since most human health disorders that are possibly involving adverse effects of chemicals are multifactorial [11]. This, together with the exposure to chemicals as mixtures, explains why only a limited fraction of a given effect can be attributed to a given chemical. Attribution of a given effect to a mixture and elucidation of the respective contribution of agents in the mixture effect is even more challenging given the number of compounds and the variety of mechanisms. Moreover, for ubiquitous compounds, there is no unexposed population that can provide an estimate of the "baseline" prevalence of disease to which chemicals may contribute an additional burden. Human epidemiology plays a critical role but carries severe limitations due to exposure to mixtures, possibly long latency to effects, variability in unintended level of exposure and negative confounding

Table 1 Some recommendations aiming at reduced exposure to health hazards during pregnancy and early postnatal life

Recommendations	Targeted hazards		
	EDCs	Mutagens	Others
Everywhere	Stop smoking tobacco and drinking alcohol	x	x
	Limit as much as possible passive smoking	x	x
	Avoid frequent close presence to power lines; limit the use of cell phones or cordless mobile phones		x
	Limit the use of plastic or rubber toys and prefer products declared to be free of bisphenol A or phthalates	x	
	Stay in a cool place in case of heat > 30 °C		x
Personal care	Restrict the use of cosmetics and lotions as much as possible	x	
	Prioritize unscented products and stop using perfumes	x	
	Do not color your hair; do not polish your nails	x	
	Avoid tattoos		x
Food and drinks	Prioritize food and drinks from glass container instead of plastic bottles or metal cans	x	
	Do not microwave food in plastic recipients	x	
	Use quality-controlled water in glass bottles	x	x
	Prioritize organic food whenever possible	x	x
	Avoid processed, especially nitrite treated, meat	x	
	Avoid charred meat and consumption of bread or other cereal products that are darkened due to high temperature treatment	x	
Home care	Limit (once a week) consumption of predator fish (tuna, swordfish, ...)	x	x
	Wash new clothes before wearing them	x	x
	Avoid exposure to organic solvents		x
Outdoor	Avoid as much as possible painting or coating (walls, doors, floors, ...)	x	x
	Avoid scented cleaning products, air fresheners and fragrances	x	x
	Clean inside the house using damp clothes and reduce dust	x	
	Do not use insecticides	x	
	Ventilate the bedrooms and living rooms at home for 10 min, 1–2 times a day	x	x
Others	Avoid the use of herbicides or pesticides	x	x
	Close the car windows and recycle air while driving on highways, in tunnels and in heavy traffic	x	x
	Prefer exercising in green areas and avoid heavily polluted air such as within 200 m of heavy traffic	x	x
Others	Avoid exposure to medical x-rays unless really necessary	x	x

due to exposure of the control population to other factors having the same effects, among other reasons. While the generally agreed-upon WHO definition of EDC [2, 11] states that the adverse effect is a consequence of altered function of the endocrine system following exposure to the chemical (or mixture), the EU Commission has introduced in the scientific criteria a focus on the endocrine mode of action of which the adverse effect is a consequence [48]. These requirements undoubtedly will add to the delay in decision-making. Diethylstilbestrol and PCBs were banned several decades ago while our understanding of their mode of action was minimal as compared to nowadays.

Along our proposed strategy, the *demonstration of causality is meant to be a retroactive process*. Namely, the proof of the causal role of the hazardous factors is

not a prerequisite to the global reduction of exposure. Instead, demonstration of the favorable impact of the global protective measures on the level of mother and offspring exposure studied by biomonitoring together with the effects on a number of health indicators will provide evidence of global causality. An intervention is substantiated by the numerous studies on the causal link between a given factor and a given adverse effect. Intervention studies are rather scarce such as a recent study on the effect of dietary recommendations on exposure of pregnant women to methyl mercury in Denmark [49]. While available studies on causal involvement of individual hazardous chemicals legitimate the global approach, development of more intervention studies is desirable though limited by ethical reasons and other factors such as possible latency of decades between exposure and

effects. The mode of action does not appear to be a prerequisite in the global approach. Also, the intervention does not aim at a given product from a given company and intervention is not contingent upon demonstration of causal involvement of a given chemical. However, the possible demonstration of favorable effects on health outcomes after reduced exposure to some hazards through Environmental Hygiene will challenge industry to demonstrate that chemicals that they produce are not involved.

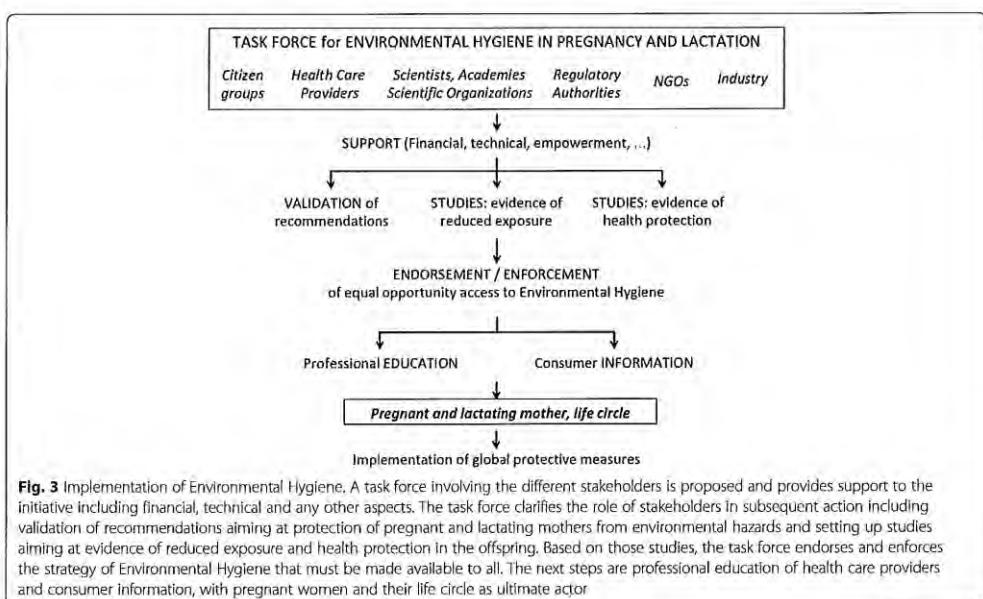
Risk assessment and management

A final step in the classical management of hazardous chemicals is *risk assessment*. Here, the dose is meant to be critical in an attempt to define a so-called safe dose. This approach is raising several issues including the possible gaps between *in vitro* models and *in vivo* conditions, variations in sensitivity to chemicals depending on endpoints and life periods as well as possible non-monotonic dose-response relationship [26, 50]. All those factors complicate the evaluation of risk and account for additional time needed before regulatory decision.

Involvement of stakeholders towards the pregnant woman as ultimate actor

The perspective and the implementation of Environmental Hygiene could unduly pressurize pregnant women. A mother should not blame herself for poor outcomes that

must be attributed to collective negligence of industry, policymakers and others. Conversely, safer outcomes should result from mobilization of many stakeholders providing support and action towards women in pregnancy as the ultimate actors. A strategy is proposed in Fig. 3. We suggest that a *task force* binds together the different stakeholders in developing support to the initiative. This includes financial and technical means as well as empowerment of the different stakeholders in the different actions required for implementation of Environmental Hygiene. The next step consists of testing the hypothesis through validation of the recommendations and studies aiming at evidence that Environmental Hygiene can reduce exposure and protect health. These issues are addressed in the next section. The proposed strategy will then lead to *action towards equal opportunity access to improved environmental health*. The article 2 of the Treaty on European Union [51] states « The Union is founded on the values of respect for human dignity, freedom, democracy, equality, the rule of law and respect for human rights, including the rights of persons belonging to minorities. These values are common to the Member States in a society in which pluralism, non-discrimination, tolerance, justice, solidarity and equality between women and men prevail ». This substantiates action towards equal opportunity access to improved environmental health. Provided that scientific studies validate the benefits of a global approach, policymakers will have to ensure that access to



Environmental Hygiene is not limited by educational, socio-economic or any other characteristic of subpopulations [52]. For instance, proper *information of consumers* about the composition of products will be critical. This is a regulatory issue implying that labeling is consistent with composition, readable and understandable. Moreover, *education of health care providers*, particularly those taking care of pregnant women and young children, should be developed in terms of both content and information tools [53]. The key of that management proposal is the individual citizen i.e. the individual pregnant woman and young parents who deliberately become players for the protection of their offspring and possibly next generations.

Environmental Hygiene will be conducted in conjunction with the current *management of individual hazardous chemicals* by regulatory authorities. This process aims at banning or restricting the use of a given chemical. The resulting benefits can take decades due to data gaps required to prove causation, time consuming experimental or epidemiological work, debates between stakeholders and persistence of some chemicals in the environment among other reasons. The regulatory evaluation of chemicals remains however a keystone in the management of hazards and risks threatening public health. It is therefore critical that policymakers take any suitable measures that can speed up the process of chemical safety assessment and management. The regulatory process is beyond the control of individual citizens and health care providers and may dismiss preventive management, a feeling reinforced by discordant information about the impact of chemicals on human health, and insufficient education. Industry also has a crucial role in the quality of raw materials used in the preparation of consumer products. This is essential for the presence or absence of hazardous chemicals [5]. This issue is beyond the awareness of consumers including pregnant women and advisers such as health care professionals. Awareness requires transparent and readable information about constituents in consumer products. Therefore, industry has a very important initial role that must be implemented and monitored by authorities.

The issues of Environmental Hygiene far transcend Europe. They have been addressed globally by WHO in a recent publication [54]. WHO points to emerging environmental hazards including chemicals as a threat to children's health and proposes a precautionary approach to protecting children from the effects of chemicals. This important work is symbiotic with our hypothesis and legitimates extension of the efforts to a global scale.

Testing the hypothesis and concluding remarks

Environmental Hygiene is proposed as a global strategy aiming at protection of pregnant women, unborn children

and infants against hazardous factors as a whole. Three research questions can be identified about the proposed strategy and must be addressed by scientists with financial support from public authorities: 1. What could be consensual and implementable protective measures in pregnancy and lactation? 2. What is the evidence that those protective measures reduce exposure to hazardous chemicals? 3. What is the evidence that those protective measures improve health? Implementation of such studies will have to address several issues including selection of recommendations, monitoring of exposure to hazards and health outcomes. The panel of experts will have to identify the criteria used for selection of the relevant recommendations. These criteria should incorporate the likelihood of reduced exposure through the proposed measure as well as the applicability based on the psychosocial characteristics of the study population. Questionnaires and interviews will be crucial for assessment of consumer behaviours before and during the study. The parameters selected for biomonitoring of exposure before and during the study will depend on baseline consumer behaviours, access to biological material and reliability of measurements among other factors. Inevitably, the studied population will be heterogeneous as far as the baseline consumer behaviours and exposures. Information on the efficacy of individual protective measures can come out of well-designed observational studies in a population of pregnant women. They could be stratified for specific lifestyles that they plan before or in early pregnancy and that they effectively embrace during pregnancy. These data could be used for the purpose of comparison with an intervention study using Environmental Hygiene as a package of measures. Inclusion of a control group is likely not feasible because everyone is exposed to some hazards and for ethical reasons. Some questions arise from the likely differences in risk awareness and health impact among the consumer behaviors. For example, the very serious consequences of fetal exposure to mother smoking and drinking alcohol and the public awareness about those issues may justify that refraining from smoking and drinking alcohol is an inclusion criterion in all the study groups. The inclusion criteria should be selected to maximize the chance of demonstrating the effects on exposure and health outcomes. An example is a short term intervention study of exposure to BPA and phthalates where the selected subjects were those reporting the most frequent use of canned foods [55]. The recruitment of subjects is challenging as shown in a study on reduction of mercury exposure in pregnant women [56]. These authors were able to enrol 8% or 36% of the women contacted by mail or directly approached on the ward before a scan, respectively. The investigators will have to motivate the participants, for instance through the feedback on exposures before and after implementation of Environmental Hygiene. Over the past 10 years, birth cohorts embraced the wave of new omics technologies to

allow and understand the molecular pathways from exposure towards disease prevention. Environmental Hygiene in early life will benefit from omics as a tool to address causality along with the aforementioned classical concepts, even on the basis of observations. Based on the results of such studies, all stakeholders could endorse Environmental Hygiene and the strategy should become accessible to all. Such an objective will need joint action of academies, regulatory authorities and NGOs towards education of health care providers and consumer information.

The production of many environmental hazards arises out of economic activity, and the consequences of Environmental Hygiene cannot be ignored. While government inaction is often justified out of a concern that regulatory measures can stunt economic growth, the economic benefits are likely to be great, given the substantial disease burden that can be prevented by reducing exposure. Endocrine disruptor-related diseases are well known to contribute costs on the order of 1.2 and 2.3% of Gross Domestic Products in Europe and the US, respectively [57]. Among these costs, mixtures of EDCs were identified as contributors to disease-related costs, and a global approach is likely to maximize the economic impacts. Relevant exposures are also known to cluster by routes and categories of exposure (e.g., food packaging, pesticides), and a single contaminant approach is less likely to maximize effects on hormonal pathways (e.g., thyroid) that are particularly important.

Environmental Hygiene can by no means substitute for regulatory management restricting or banning chemical use. Such a regulatory approach is indispensable to protect public health in the long term and to reduce detrimental effects of chemicals on animal and plant biodiversity. However, Environmental Hygiene calls for additional involvement of regulatory authorities in information and education of consumers and professionals towards global protective behaviors and equal opportunity access to improved environmental health.

Additional file

Additional file 1: Comments and references to each of the recommendations aiming at reduced exposure to health hazards during pregnancy and early postnatal life. (DOCX 61 kb)

Abbreviations

CDC: Center for Disease Control and prevention; DOHaD: Developmental Origin of Health and Disease; ECHA: European Chemicals Agency; EDC: Endocrine Disrupting Chemical; EFSA: European Food Safety Authority; EU: European Union; NGO: Non Governmental Organization; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; SD: Standard Deviation; SVHC: Substance of Very High Concern; UNEP: United Nations Environment Program; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

The authors acknowledge the helpful suggestions made by NE Skakkebaek (Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark), L Trasande (New York University, New York, NY, USA) and RT Zoeller (University of Massachusetts, Amherst, MA, USA).

Funding

There is no specific grant support to be disclosed.

Availability of data and materials

Data sharing is not applicable to this article as no personal datasets were generated or analysed during the current study. For the ECHA data quoted in the manuscript, the web addresses wherefrom the data were retrieved are stated in the text (references) and the legend (Fig. 1).

Authors' contributions

JPB and NV developed together the concept of this manuscript. JPB wrote the first draft manuscript. ASP, JCSK, TSN and GS provided comments, amendments and additions to the draft manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Pediatric Endocrinology, CHU Liège, 600, rue de Gallarmont, B-4032 Chênée, Belgium. ²Neuroendocrinology Unit, GiGA Neurosciences, University of Liège, Quartier Hôpital, Tour 4 - 1^{er} étage, 15 Avenue Hippocrate, B-4000 Liège, Belgium. ³Department of Toxicogenomics, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands. ⁴Centre for Environmental Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium. ⁵Centre for Environment and Health, Leuven University, Leuven, Belgium. ⁶Flemish Institute for Technological Research (VITO), Mol, Belgium. ⁷Department of Biomedical Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium. ⁸Department of Environmental Medicine, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark. ⁹Department of Radiotherapy and Experimental Oncology, Ghent University, Ghent, Belgium. ¹⁰Department of Analytical, Environmental and Geo-Chemistry, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.

Received: 29 January 2018 Accepted: 10 April 2018

Published online: 23 April 2018

References

- Trasande L, Vandenberg LN, Bourguignon JP, Myers JP, Slama R, vom Saal F, et al. Peer-reviewed and unbiased research, rather than 'sound science', should be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70:1051–6.
- UNEP/WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals. Geneva: World Health Organization, United Nation Environmental Program; 2013, <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html> (accessed June 2 2016).
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbesterol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878–81.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16:972–8.
- Kleinjans J, Botsvalli M, Kogevinas M, Merlo DF. NewGeneris consortium: Fetal exposure to dietary carcinogens and risk of childhood cancer: what the NewGeneris project tells us. *BMJ*. 2015;351:h4501.
- Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep*. 2016;3:258–69.

7. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med.* 2011;365:1304–14.
8. Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NN, et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol.* 2017;68:85–104.
9. Nielsen H, Nielsen M, Skakkebaek NE. The fine structure of a possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men. *APMIS.* 1974;82:235–48.
10. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, et al. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl.* 1987;10:19–28.
11. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36:E1–E150.
12. Perera FP, Wang S, Vishnevetsky J, Zhang B, Cole KJ, Tang D, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons-aromatic DNA adducts in cord blood and behavior scores in New York city children. *Environ Health Perspect.* 2011;119:176–81.
13. Martens DS, Cox B, Janssen BG, Clemente DBP, Gasparini A, Vanpoucke C, Lefebvre W, Roels HA, Plusquin M, Nawrot TS. Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging. *JAMA Pediatr.* 2017;171:1160–7. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3024>.
14. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;160:1256–66.
15. Sutton P, Woodruff TJ, Perron J, Stotland N, Conry JA, Miller MD, et al. Toxic environmental chemicals: the role of reproductive health professionals in preventing harmful exposures. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:164–73.
16. Grandjean P, Barouki R, Bellanger DC, Castelain L, Chadwick LH, Cordier S, et al. Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology.* 2015;156:3408–15. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1350>. Epub 2015 Aug 4.
17. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007;20:527–33.
18. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1:1077–81.
19. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341:938–41.
20. European Parliament. 2006. Regulation (EC) no 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). Available: <https://echa.europa.eu/regulations/reach/legislation>. Accessed 23 Mar 2016.
21. European Parliament. 2009. Regulation (EC) No 1107/2009 of 21 October 2009 concerning the Placing of Plant Protection Products on the Market and Repealing Council Directives 79/177/EEC and 91/414/EEC. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32009R1107>. Accessed 13 Apr 2018.
22. European Parliament. 2012. Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:63A32012R0528>. Accessed 13 Apr 2018.
23. European Parliamentary Research Service. 2016. EU policy and legislation on chemicals. Overview, with a focus on REACH. Available: [http://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document.html?reference=EPRS_IDA\(2016\)595861](http://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document.html?reference=EPRS_IDA(2016)595861). Accessed 13 Apr 2018.
24. European Chemicals Agency. 2017. Authorisation list. Available: <https://echa.europa.eu/authorisation-list>. Accessed 13 Apr 2018.
25. European Chemicals Agency. 2017. Candidate List of substances of very high concern for Authorisation. Available: <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>. Accessed 15 Sept 2017.
26. Slama R, Bourguignon JP, Demeneix B, Ivell R, Panzica G, Kortenkamp A, et al. Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine-Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect.* 2016;124:1497–503.
27. Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, et al. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol.* 2017;91:1001–6.
28. The Endocrine Disruption Exchange (TEDX). 2017. <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health, 1900–1999: Control of Infectious Diseases. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:621–9. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>.
30. OECD. Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption. Paris: OECD Publishing; 2014. <https://doi.org/10.1787/9789264221413-en>.
31. Christensen S, Kortenkamp A, Axelstad M, Boberg J, Scholze M, Jacobsen PR, et al. Mixtures of endocrine disrupting contaminants modelled on human high end exposures: an exploratory study in rats. *Int J Androl.* 2012;35:303–16.
32. Goodson WH, Lowe III, Carpenter DO, Gilbertson M, Manaf Ali A, Salsamendi A, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis.* 2015;36(Suppl 1):S254–96.
33. Slaga TJ. Overview of tumor promotion in animals. *Environ Health Perspect.* 1983;53:14.
34. McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenz-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1998;106(Suppl 2):755–60.
35. Schwarz M, Appel KE. Carcinogenic risks of dioxin: mechanistic considerations. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005;43:19–34.
36. Van Larebeke N, Sloen I, Den Hond E, Nelen V, Van de Mieroop E, Nawrot T, et al. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218:232–45.
37. Koppen G, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Bruckers L, Bilau M, et al. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish environment and health survey (FLEHS 2002–2006). *Environ Int.* 2009;35:1015–22.
38. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ Health Perspect.* 2011;119:878–85.
39. Rosofsky A, Janulewicz P, Thayer KA, McClean M, Wise LA, Calafat AM, et al. Exposure to multiple chemicals in a cohort of reproductive-aged Danish women. *Environ Res.* 2017;154:73–85.
40. European Food Safety Authority. 2016. <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/161024a>.
41. Colnot T, Dekant W. Approaches for grouping of pesticides into cumulative assessment groups for risk assessment of pesticide residues in food. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;83:89–99.
42. Barrett ES, Parfitt LE, Sathyarayana S, Redmon JB, Nguyen RH, Swan SH. Prenatal stress as a modifier of associations between phthalate exposure and reproductive development: results from a multicentre pregnancy cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30:105–14.
43. Vesterinen HM, Morello-Frosch R, Sen S, Zeise L, Woodruff TJ. Cumulative effects of prenatal exposure to exogenous chemicals and psychosocial stress on fetal growth: systematic review of the human and animal evidence. *PLoS One.* 2017;12:e0176331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176331>.
44. Franssen D, Gérard A, Hennuy B, Donneau AF, Bourguignon JP, Parent AS. Delayed neuroendocrine sexual maturation in female rats after a very low dose of bisphenol a through altered GABAergic neurotransmission and opposing effects of a high dose. *Endocrinology.* 2016;157:1740–50.
45. Bourguignon JP, Räslé G, Lebrethon MC, Gérard A, Naveau E, Parent AS. Neuroendocrine disruption of pubertal timing and interactions between homeostasis of reproduction and energy balance. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324:110–20.
46. Pinson A, Franssen D, Gérard A, Parent AS, Bourguignon JP. Neuroendocrine disruption without direct endocrine mode of action: Polychlorobiphenyls (PCBs) and bisphenol A (BPA) as case studies. *C R Biol.* 2017;340:432–8.
47. Danish Environmental Protection Agency. <http://eng.mst.dk/chemicals/chemicals-in-products/consumers-consumer-products/information-campaigns/good-chemistry-to-pregnant-and-nursing-mothers/>. Accessed 13 Apr 2018.
48. European Commission. 2016. Amending Annex II to Regulation (EC) 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=pi_com%3ARes%282016%293071834. Accessed 13 Apr 2018.

49. Kirk LE, Jørgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public health benefits of hair-mercury analysis and dietary advice in lowering methylmercury exposure in pregnant women. *Scand J Public Health*. 2017;45:444–51.
50. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Regulatory decisions on endocrine-disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reprod Toxicol*. 2013;33:1–15.
51. European Union. Consolidated version of the treaty on European Union. Off J Eur Union. 2016;59:13–46.
52. Sutton PM, Glidice LC, Woodruff TJ. Moving from awareness to action on preventing patient exposure to toxic environmental chemicals. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:556–8.
53. Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J, Atchley DS, Conry J, Trasande L, et al. Counseling patients on preventing prenatal environmental exposures - a mixed-methods study of obstetricians. *PLoS One*. 2014;9:e98771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098771>.
54. World Health Organization. Inheriting a sustainable world? Atlas on children's health and the environment. WHO Geneva. 2017. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
55. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food packaging and bisphenol a and Bis(2-Ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*. 2011;119:914–20.
56. Kirk LE, Jørgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public health benefits of hair-mercury analysis and dietary advice in lowering methylmercury exposure in pregnant women. *Scand J Public Health*. 2017;45:444–51.
57. Attina TM, Hauser R, Sathyenarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP, et al. 2016. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:996–1003.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Pour la version en ligne, voir :

<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-018-0385-y>

VII. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé à *titre personnel* au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Jean-Pierre BOURGUIGNON** and **Nicolas VAN LAREBEKE** et le secrétariat scientifique a été assuré par Marleen VAN DEN BRANDE.

ADANG Dirk	Human ecology	Universiteit Hasselt
BOULAND Catherine	Environmental & occupational health	ULB
BOURGUIGNON Pierre	Pediatric endocrinology	ULiège
DEN HOND Elly	Environment and health	PIH Antwerpen
GODDERIS Lode	Occupational and environmental medecine	KULeuven
NAWROT Tim	Environment and health	Universiteit Hasselt
SCHOETERS Greet	Environmental toxicology	UA/VITO
SMEESTERS Patrick	Radiological protection & radiobiology	FANC/UCL
VAN LAREBEKE Nicolas	Toxicology	UGent/VUB

Le groupe de travail permanent en charge du domaine des Agents Chimiques a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Luc HENS** et le secrétariat scientifique a été assuré par Marleen VAN DEN BRANDE.

FRAEYMAN Norbert	Toxicology and environmental toxicology	UGent
HEILIER Jean-François	Toxicology	SPAQUE
HENS Luc	Human ecology	VITO
HOLSBEEK Ludo	Risk assessment, pesticides	LNE
STEURBAUT Walter	Human exposure	UGent

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

CASTELAIN Philippe	DGAPF – Pesticides and fertilizers	FPS Health, Food Chain Safety and Environment
DE BOOSERE Isabel	DVZ - Health and environment	FPS Health, Food Chain Safety and Environment
DUSSART Aurelie	DGEM – MRB - Chemicals	FPS Health, Food Chain Safety and Environment
ROHL Martine	DGEM – MRB - Chemicals	FPS Health, Food Chain Safety and Environment

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.

www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral

SANTE PUBLIQUE

**SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT**