

I Puberté

Précocité pubertaire et perturbateurs endocriniens

RÉSUMÉ: Des pubertés précoces sont observées de plus en plus fréquemment et, dans un grand nombre de cas, aucune cause organique n'est identifiée. L'influence de facteurs environnementaux sur l'avancée des signes pubertaires est fortement suspectée. Les effets possibles des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sur la santé sont multiples et constituent un sujet de préoccupation nationale avec la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens reconduite en 2019 (SNPE2). Cependant, leurs mécanismes d'action sont particulièrement complexes à étudier et encore très incertains.

Grossesse, enfance et puberté sont des périodes de vulnérabilité à l'exposition aux PEE et devraient faire l'objet d'une attention particulière de la part des professionnels de santé.

La précocité pubertaire est aussi un signe d'appel clinique qui nous informe plus largement de la sensibilité de l'appareil génital féminin aux perturbateurs endocriniens environnementaux.



P. BARTAIRE
Pédiatre-endocrinologue, LAMBERSART.

Modifications à travers le temps de l'âge de la puberté

Pendant plusieurs siècles, une avance de l'âge de la ménarche a été observée dans les pays industrialisés (en Europe et aux États-Unis) et attribuée à l'amélioration des conditions de vie, de l'état de santé et du statut nutritionnel. Passant de 17 ans au début du XIX^e siècle à 13 ans au milieu du XX^e siècle, l'âge de la ménarche semble s'être stabilisé par la suite. Depuis les années 1990, on observe une avance continue de l'âge de démarrage pubertaire avec une relative stabilité de l'âge de la ménarche.

L'incidence des pubertés précoces et des pubertés avancées augmente tout particulièrement chez les filles depuis une vingtaine d'années. L'amélioration des conditions socio-économiques durant cette période ne peut pas l'expliquer à elle seule et l'implication de facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens de l'environnement (PEE) est démontrée même si les mécanismes restent très complexes à étudier [1].

Puberté normale et puberté pathologique

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs qui caractérisent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte.

Le démarrage de la puberté est dû à une réactivation de l'axe gonadotrope après une longue phase de quiescence et se traduit par la mise en place d'une activité pulsatile des neurones à GnRH au sein de l'hypothalamus et l'élévation progressive des gonadotrophines. Cette activation entraîne le développement des caractères sexuels secondaires: développement de la pilosité pubienne dans les 2 sexes, augmentation du volume testiculaire et de la taille de la verge chez le garçon, apparition du bourgeon mammaire et des menstruations 2 ans après en moyenne chez la fille.

Le démarrage pubertaire se traduit par l'apparition des seins chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. **Lorsque ces signes (pous-**

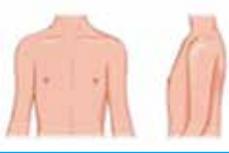
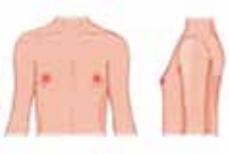
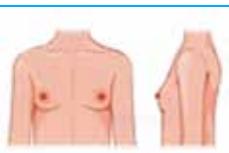
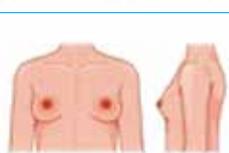
Caractères sexuels secondaires (garçons)			Caractères sexuels secondaires (filles)		
Stade 1		Pas de pilosité Volume testiculaire (VT) < 4 mL (20 x 10 mm)	Stade 1		Stade infantile  Pas de pilosité
Stade 2		Quelques poils droits à la racine du pénis VT entre 4 et 6-8 mL (30 x 15 mm)	Stade 2		Bourgeon mammaire, soulèvement et augmentation du diamètre de l'aréole  Quelques poils droits au niveau des grandes lèvres
Stade 3		Poils plus denses, épais et bouclés VT entre 8 et 12 mL (35 x 20 mm)	Stade 3		Augmentation de la saillie du sein et de l'aréole, pigmentation de l'aréole  Poils plus denses, épais et bouclés
Stade 4		Pilosité triangulaire fournie VT entre 12 et 16 mL (40 x 25 mm)	Stade 4		Saillie de l'aréole et du mamelon en avant  Pilosité triangulaire fournie
Stade 5		Extension à la ligne ombilico-pubienne et à la racine des cuisses VT > 20 mL	Stade 5		Saillie du mamelon en avant, de l'aréole et du sein  Extension à la partie interne des cuisses

Tableau I : Classification de Tanner des stades pubertaires chez les garçons et les filles.

sée mammaire ou augmentation du volume testiculaire ± pilosité pubienne) apparaissent avant 8 ans chez la fille ou 9 ans et demi chez le garçon, il faut évoquer une puberté précoce.

En France, l'incidence des pubertés précoces est de 2,68/10 000 filles et 0,24/10 000 garçons d'après une étude de Santé publique France réalisée en 2017 (incidence des seuls cas traités par analogue de la LH-RH).

L'évaluation clinique précise du stade pubertaire selon Tanner (**tableau I**), de la vitesse de croissance staturale et de la rapidité d'évolution des symptômes est nécessaire pour confirmer qu'il s'agit bien d'un démarrage pubertaire. L'âge osseux et l'échographie pelvienne sont deux outils qui peuvent aider à préciser ces données.

Lorsqu'une précocité pubertaire est suspectée, des examens complémentaires en biologie et imagerie sont nécessaires afin de confirmer le diagnostic, d'en préciser l'origine et de rechercher une cause organique. La puberté précoce peut être centrale (hypothalamo-hypophysaire)

comme résumé dans le **tableau II** ou périphérique (gonadique), plus rare comme résumé dans le **tableau III**. En cas de puberté précoce centrale, aucune cause n'est retrouvée chez environ 90 % des filles et 60 % des garçons. On parle alors de puberté précoce centrale idiopathique.

IRM cérébrale pathologique	IRM cérébrale normale
Tumeurs (hamartome, gliome, épendymome, astrocytome, craniopharyngiome, pinéalomme, granulomatosse, tumeur germinale)	Exposition précoce à des stéroïdes : – endogènes (gonadiques ou surrénaliennes) – exogènes (PEE)
Malformations du système nerveux central impliquant l'hypothalamus (hydrocéphalie, neurofibromatose, dysplasie septo-optique)	Génétique (MKRN3)
Lésion intracrânienne : chirurgie, irradiation, trauma, méningite, encéphalite, anoxie (SFA)	Adoption internationale (risque multiplié par 10 à 20)
	Idiopathique (rôle des PEE ?): – 60 % des garçons – 90 à 95 % des filles

Tableau II : Principales étiologies des pubertés précoces centrales (PPC).

I Puberté

Causes surrénaliennes	Causes testiculaires	Causes ovariennes
Hyperplasie des surrénales, forme tardive dite non classique	Syndrome de Mac Cune Albright (taches café au lait, dysplasie fibreuse)	Syndrome de Mac Cune Albright (taches café au lait, dysplasie fibreuse)
Déficit en 21-hydroxylase forme classique	Tumeurs testiculaires (leydigome)	Kystes ovariens
	Testotoxicose (familiale)	Tumeurs ovariennes estrogéno-sécrétantes
Tumeurs surrénaliennes (cortico-surrénales)	Tumeurs sécrétantes à HCG (système nerveux central, thorax, abdomen)	
Effets surrénaliens des PEE ?	Effets testiculaires des PEE ? (plutôt retard pubertaire)	Effets ovariens des PEE ?

Tableau III : Principales étiologies des pubertés précoces périphériques.

Une consultation spécialisée auprès d'un médecin formé à la prise en charge des avances pubertaires s'impose. En fonction de l'évolutivité clinique, de l'impact statural (pouvant aller jusqu'à une perte de 15 cm chez les filles et 20 cm chez les garçons) et de l'éventuel retentissement psychologique, l'indication d'un traitement freinateur par agoniste de la LH-RH sera discutée.

Poussées mammaires isolées transitoires : un continuum clinique avec les pubertés précoces vraies, des causes communes ?

Des poussées mammaires chez la fille avant l'âge de 8 ans sont constatées de plus en plus fréquemment. Lorsque la poussée mammaire est isolée, on parle de **prématurité thélarche**. Elles peuvent soit régresser spontanément, soit au contraire évoluer vers une puberté précoce vraie (la poussée mammaire se poursuit, associée à une accélération staturale et à une maturation des organes génitaux internes en échographie pelvienne).

Les cas de prématurité thélarche ne sont actuellement pas recensés. Il n'existe pas non plus d'explications précises sur les mécanismes qui peuvent conduire à une poussée mammaire transitoire isolée : activation transitoire de l'axe

hypophysaire ou de l'ovaire ? Action périphérique d'estrogènes exogènes directement sur la glande mammaire ? Y a-t-il un lien physiopathologique avec les pubertés précoces centrales idiopathiques ?

Plusieurs études retrouvent un taux plus élevé de certains PEE chez des enfants qui présentent des prématurités thélarches et/ou des pubertés précoces centrales. Bisphénol A, phtalates ou certains pesticides sont retrouvés dans le sang, les urines ou les cheveux en quantités plus élevées chez des enfants avec démarrage pubertaire précoce dans différents pays [2-6]. Cependant les mécanismes d'action restent difficiles à appréhender :

- au niveau périphérique, de nombreux PEE ont une action de type estrogénique connue et peuvent interagir directement avec la glande mammaire ou l'ovaire et en modifier le cours normal de maturation. Cependant, l'étude des mécanismes précis est très complexe [7] ;

- au niveau central, les PEE pourraient agir dans le cerveau en stimulant les neurones hypothalamiques, libérant ainsi la kisspeptine, et en favorisant la maturation de l'hypothalamus, provoquant le début de la puberté [8].

L'exposition pendant la période prénatale à des PEE tels que le diéthylstilbestrol (DES), les bisphénols, les composés polybromés, le dichlorodiphényltrichlo-

roéthane (DDT), le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et les phtalates semble pouvoir modifier la programmation du *timing* de la puberté sans nécessiter une seconde exposition [9].

À partir de ces analyses datant déjà de plus de 20 ans pour certaines, des études de biomonitoring humain (HBM) ont été mises en place au niveau français (projet Elfe), en Italie (*the LIFE PERSUADED Approach*) ou au niveau européen (*DEMOCOPHES project* ou HBM4EU) afin d'harmoniser les données recueillies au sujet de l'imprégnation en perturbateurs endocriniens (substance chimique et ses différents métabolites) chez des couples mère-bébé suivis sur plusieurs années. Les résultats préliminaires de ces études sont concordants : ils montrent un lien entre l'imprégnation en PEE et la présence d'anomalies du déroulement pubertaire [10].

PEE : petite histoire d'une grande révolution scientifique

La conférence de Wingspread a réuni en 1991 plusieurs chercheurs préoccupés par l'état écologique des grands lacs américains : mauvais fonctionnement de la thyroïde, baisse de fertilité, malformations à la naissance, anomalies du métabolisme ou encore féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux et les mammifères sont observés. Ces anomalies sont attribuées à l'effet de nombreux produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, et capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'homme. Les chercheurs définissent ensemble la notion de perturbateurs endocriniens de l'environnement de même que les différentes implications de cette découverte pour la recherche et la santé humaine. Parmi eux, Ana Soto, professeur de biologie cellulaire à la Faculté de médecine de la Tufts University à Boston, alerte sur la dangerosité du bisphénol A (BPA). En effet, elle observe dans son laboratoire

un développement aberrant de certaines cellules de cancer du sein lorsqu'elles sont en contact avec un contenant imprégné de bisphénol A [11].

Le bisphénol A avait été identifié au milieu des années 1930 par Edward Charles Dodds, chercheur britannique en médecine à l'Université de Londres, comme substance estrogénique au même titre que le diéthylstilbestrol. Le distilbène (DES), utilisé comme traitement des avortements spontanés, est à l'origine d'anomalies génitales et de stérilité chez les enfants exposés *in utero* ainsi que chez ceux de la génération suivante [12]. Le BPA, quant à lui, a été exploité dans la plasturgie pour ses propriétés de résistance et de transparence dans différents matériaux comme les polycarbonates et les résines époxy sans prendre en compte son puissant effet estrogénique. Il est interdit dans les biberons depuis 2011, et dans les contenants alimentaires et les tickets de caisse depuis 2015 en Europe, **mais sa production mondiale reste actuellement de plusieurs millions de tonnes par an.**

Des milliers d'autres perturbateurs endocriniens environnementaux ont été depuis identifiés ou suspectés. Leurs conséquences connues sont multiples : malformations génitales du garçon, cancers du sein et du testicule, infertilité masculine et féminine, atteintes de la fonction intestinale, puberté précoce, obésité, atteinte thyroïdienne et neuro-développementale [13-15].

Les mécanismes d'action des PEE sont multiples et complexes, ils obéissent à

Effet ligand (PEE) + récepteur (R)

- Dépend de l'affinité du ligand
- Notion de compétitivité entre ligands (ligand naturel et cocktails de PEE)
- Dépend de la dose mais effets non linéaires (dose faible activatrice, dose forte inhibitrice par exemple)
- Activité ligand + R évolue avec les phases du développement, de la production du R et son activité

Fig. 1 : Principes fondamentaux des PEE d'après Zoeller *et al.* Endocrine Principles Applied to EDC Research. Recommendations for the future. *Endocrinology*, 2012.

des principes fondamentaux très différents des toxiques classiques, comme le résume la **figure 1** [16]. En effet, les PEE sont des ligands imparfaits et leurs effets/fixations sur les récepteurs (R) ne sont pas exactement ceux des hormones naturelles. Leurs actions peuvent varier selon les tissus. En recherche, on dose habituellement les toxiques, les métabolites ou les hormones naturelles mais pas la bio-activité récepteur + ligand, ce qui limite la compréhension des effets des PEE sur la santé. La notion de seuil de toxicité n'est pas utilisable pour les PEE.

Le bisphénol A, perturbateur endocrinien "intrinsèque", constitue un modèle d'étude "facile d'accès et ubiquitaire" des effets des PEE qui permet ensuite d'extrapoler les nouvelles connaissances à d'autres PEE moins faciles à étudier [17].

L'exposition aux PEE a lieu tout au long de la vie sous forme de "cocktail de PEE" avec des effets cumulatifs ou potentialisateurs et des périodes de vulnérabilité comme la grossesse, l'enfance, la puberté (**tableau IV**). Toute perturbation du

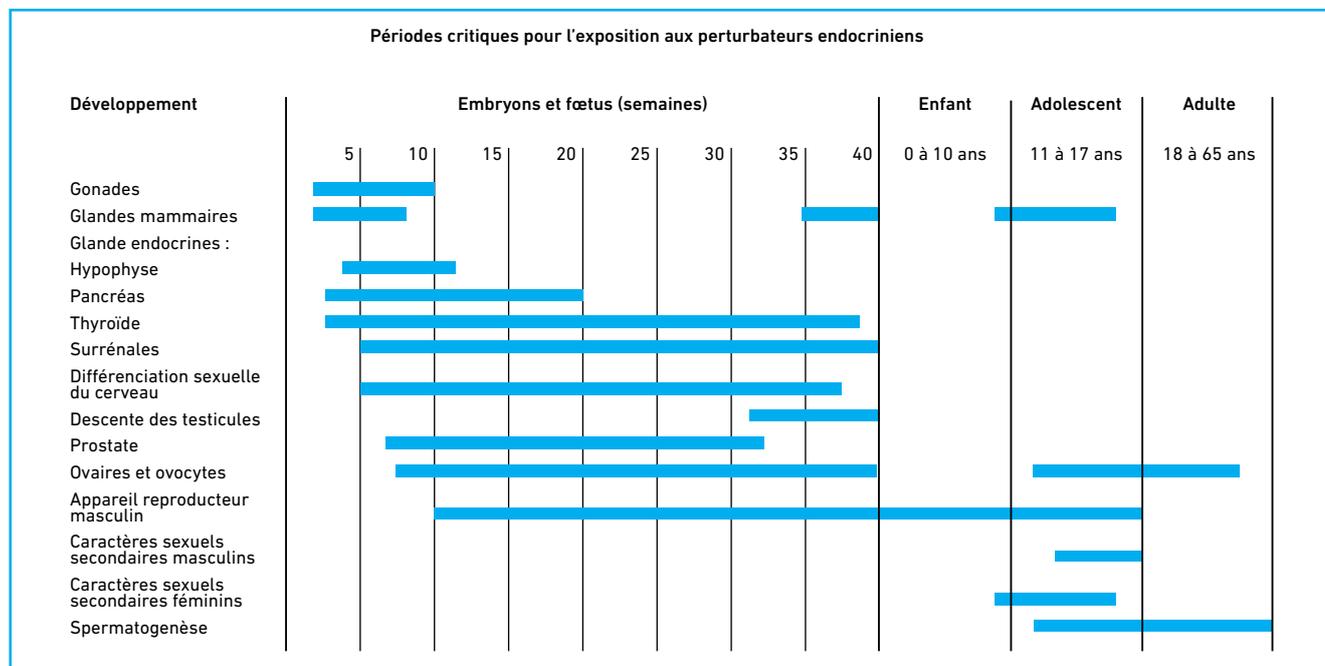


Tableau IV : Périodes de vulnérabilité pour l'exposition aux PEE.

I Puberté

POINTS FORTS

- La puberté précoce se définit par une poussée mammaire avant 8 ans chez la fille ou par une augmentation du volume testiculaire (\pm pilosité pubienne) avant 9 ans et demi chez le garçon.
- La prise en charge des pubertés précoces doit être spécialisée et permettre d'éliminer rapidement une cause organique.
- En cas de puberté précoce centrale idiopathique, la responsabilité possible de perturbateurs endocriniens de l'environnement (PEE) est maintenant largement démontrée mais les mécanismes restent très complexes à étudier.
- L'exposition aux PEE a lieu tout au long de la vie sous forme de "cocktail de PEE" avec des effets cumulatifs ou potentialisateurs et des périodes de vulnérabilité particulières comme la grossesse, l'enfance et la puberté.
- L'appareil génital féminin et la glande mammaire sont des tissus cibles des PEE, dont les effets peuvent potentiellement se manifester par des poussées mammaires isolées, des pubertés précoces, des syndromes des ovaires polykystiques (SOPK), des altérations de la folliculogénèse et des cancers du sein.

processus de développement et de maturation du système endocrinien pourra avoir des conséquences importantes à plus ou moins long terme, avec parfois une transmission transgénérationnelle des anomalies [12].

Tissu adipeux : complice et victime de l'action des PEE ?

Le tissu adipeux est, entre autres, une zone de régulation de l'activité de l'insuline et de sécrétion des estrogènes endogènes. C'est aussi un lieu de stockage des PEE qui sont en général des molécules lipophiles : le tissu adipeux relaie ces PEE tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus. Les PEE ont également une action locale directement sur la cellule adipeuse qui pourrait favoriser obésité et maladies métaboliques [18, 19]. L'exposition au BPA est associée à une augmentation du z-score de l'IMC chez les filles n'ayant pas encore atteint la puberté [20]. Par ailleurs, il existerait un

lien direct entre l'épaisseur de la graisse viscérale mesurée en échographie et l'âge d'apparition de la thélarche chez 72 filles de moins de 8 ans en Corée ($p = 0,009$) [21]. De même, en pratique, on constate régulièrement en consultation une élévation de l'IMC dans les années qui précèdent la précocité pubertaire.

Dans ce contexte, la surcharge pondérale et la consommation excessive de sucre (extrait de cannes ou betteraves sucrières cultivées avec l'utilisation de très nombreux traitements chimiques PEE) sont des éléments à prendre en compte dans la stratégie de limitation des effets des PEE.

L'appareil génital féminin : cible d'action des PEE

Comme nous l'avons vu chez l'enfant, poussées de thélarches, pubertés avancées et pubertés précoces peuvent être un signe de la sensibilité de l'axe gonadotrope, de l'appareil génital et

de la glande mammaire aux PEE. Chez l'adulte, caractériser les effets des expositions aux PEE sur l'ovaire ou le sein reste un important défi pour la recherche.

En 2008, dans une revue de l'impact des PEE en gynécologie, Caserta insiste sur le fait qu'une grande attention avait été portée sur les modifications des paramètres de la reproduction masculine en relation avec l'exposition aux PEE mais que les études sur le système de reproduction féminin étaient moins complètes. Il existait cependant des arguments pour relier les effets de certains PEE avec des perturbations de la fertilité féminine, des cas d'endométriase, de puberté précoce, de cancer du sein et de l'endomètre [22].

L'équipe du CHU de Toulouse passe au crible 97 publications sur l'altération de la folliculogénèse (défaut de maturation, de réserve ou atrophie précoce des follicules) sous l'effet des PEE tels que le phtalate et ses dérivés, le BPA, le tabac, les hydrocarbures aromatiques et les pesticides. Ces effets ont été observés lorsque l'exposition a eu lieu à différents moments de la vie, de la période prénatale à la période adulte [23]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré des taux de polychlorobiphényles (PCB), d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et d'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) [24] ou de BPA [25] plus élevés dans le sang des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) que dans celui des patientes sans SOPK.

L'exposition fœtale à des estrogènes exogènes a été associée à un risque accru de cancer du sein [26]. Cependant, les voies par lesquelles les estrogènes modifient le développement de la glande mammaire restent à élucider.

Conclusion

Les perturbateurs endocriniens environnementaux sont suspectés d'être responsables de nombreuses patholo-

gies visibles dès la période néonatale et auxquelles les pédiatres et chirurgiens pédiatres sont de plus en plus confrontés dans leurs consultations: anomalies génitales des petits garçons, poussées mammaires isolées, pubertés avancées et pubertés précoces, dysthyroïdies, obésité, diabète ou troubles du neuro-développement.

Des signes de précocité pubertaire doivent conduire rapidement à une consultation spécialisée afin d'éliminer une cause organique et d'adapter la prise en charge médicale. Dans les situations telles que la puberté précoce centrale idiopathique ou les poussées de thélarche isolée, la prise en compte des facteurs de l'environnement comme cause possible est indispensable au regard des nouvelles connaissances scientifiques. Ces symptômes sont autant de signaux des effets des PEE sur l'appareil génital féminin qui peuvent amener à proposer aux familles une stratégie de prévention de limitation d'exposition aux PEE.

BIBLIOGRAPHIE

- BUTTKE DE, SIRCAR K, MARTIN C *et al.* Exposures to endocrine disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environ Health Perspect*, 2012;120:1613-1618.
- COLÓN I, CARO D, BOURDONNY CJ *et al.* Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 2000;108:895-900.
- VASILIU O. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod*, 2004;19:1506-1512.
- KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 2001;16:1020-1026.
- DURMAZ E. Urinary Bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014;6:16-21.
- PARIS F, GASPARI L, SERVANT N *et al.* Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol*, 2013;29:788-792.
- AKSGLAEDE L, JUUL A, LEFFERS H *et al.* The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*, 2006;12:341-349.
- PATISAUL HB. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol*, 2013;784:455-479.
- MOURITSEN A, AKSGLAEDE L, SØRENSEN K *et al.* Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl*, 2010;33:346-359.
- DEREUMEAUX C, FILLOL C, CHARLES MA *et al.* The French human biomonitoring program: First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health*, 2017;220 (2 Pt A):64-70.
- MARKEY CM, RUBIN BS, SOTO AM *et al.* Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002;83:235-244.
- KALFA N. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*, 2011;95:2574-2577.
- MUGHAL BB, FINI JB, DEMENEIX BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr Connect*, 2018;7:R160-R186.
- SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
- ZOELLER RT, BROWN TR, DOAN LL *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012;153:4097-4110.
- SLAMA R, BOURGUIGNON JP, DEMENEIX B *et al.* Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect*, 2016;124:1497-1503.
- BEAUSOLEIL C, EMOND C, CRAVEDI JP *et al.* Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;475:4-9.
- HOWELL G 3RD, MANGUM L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In Vitro*, 2011;25:394-402.
- ALONSO-MAGDALENA P, MORIMOTO S, RIPOLL C *et al.* The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*, 2006;114:106-112.
- YANG TC, PETERSON KE, MEEKER JD *et al.* Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood: association with child BMI z-score and adiposity. *Environ Res*, 2017;156:326-333.
- KIM DW, SUH J, KWON AR *et al.* Visceral fat thickness and its associations with pubertal and metabolic parameters among girls with precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018;23:81-87.
- CASERTA D, MARANGHI L, MANTOVANI A *et al.* Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*, 2008;14:59-72.
- VABRE P, GATIMEL N, MOREAU J *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*, 2017;16:37.
- COSTA EM, SPRITZER PM, HOHL A *et al.* Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive system. *Arq Arm Endocrinol Metabol*, 2014;58:153-161.
- FERNÁNDEZ M, BOURGUIGNON N, LUX-LANTOS V *et al.* Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*, 2010;118:1217-1222.
- SPERONI L, VOUTILAINEN M, MIKKOLA ML *et al.* New insights into fetal mammary gland morphogenesis: differential effects of natural and environmental estrogens. *Sci Rep*, 2017;7:40806.

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