



## **Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad Nr. 8915**

### **Hormoonontregelaars: lage-dosis effecten, niet-monotone dosis-respons curves en kritische perioden van verhoogde gevoeligheid**

In this scientific policy advisory report the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on endocrine disrupting chemicals, more specifically concerning the recognition of low dose effects and non-monotonic dose responses and concerning the existence of critical windows of sensitivity.

The Superior Health Council recognizes the existence of low dose effects, concludes that the non-monotonic dose response relation deserves further consideration, and recognizes the sensitivity during critical stages of development of humans.

**3 juli 2013**

## **1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

Op 13 februari 2013 heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een adviesaanvraag ontvangen over de problematiek van de hormoonontregelaars naar aanleiding van de lopende besprekingen op Europees niveau om deze stoffen te reguleren in verschillende wettelijke kaders zoals de REACH-, biociden- en cosmeticaverordeningen en de speelgoedrichtlijn.

Het eerste deel van de aanvraag betrof het standpunt van de HGR i.v.m. de definitie van de WHO voor hormoonontregelaars, alsook het gebruik of niet-gebruik van de criteria "schadelijke effecten" (adversity), "werkingswijze" (mode of action), "relevantie" (relevance), "potentie" (potency), "primaire toxiciteit" (lead toxicity), "ernst van de effecten" (severity), "specificiteit" (specificity) en "onomkeerbaarheid" (irreversibility) voor de identificatie of karakterisering van het gevaar. De Raad heeft op 8 mei (HGR, 2013) hierop een antwoord gegeven en het toegezonden aan de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid. Dat antwoord bevindt zich tevens in de bijlage bij dit advies.

De tweede vraag is of er volgens de HGR voldoende wetenschappelijke elementen zijn om voor hormoonontregelaars lage-dosis effecten en niet-monotone dosis responsrelaties te erkennen, en wat volgens de HGR de kritische perioden van verhoogde gevoeligheid zijn. Het antwoord op deze vragen werd verwacht voor de maand juni. Dit advies heeft betrekking op de schadelijke gezondheidseffecten van hormoonontregelaars. Het bespreekt fundamentele en methodologische aspecten van de discussie over hormoonontregelende chemische stoffen (HCS). Het moet worden gelezen in combinatie met het recente advies nr. 8732 over "Bisfenol A - blootstellingswegen langs voeding en niet-voeding" waarin specifieke voorbeelden worden gegeven voor de concepten die in dit advies worden besproken (HGR, 2012).

Om deze vraag te beantwoorden werd een ad hoc werkgroep opgericht bestaande uit deskundigen in de endocrinologie, toxicologie en milieu en gezondheid.

## 2. CONCLUSIE

De HGR erkent het bestaan van lage-dosis effecten: hoewel de beschikbare gegevens (epidemiologische, *in vivo* en *in vitro* studies) niet altijd allemaal volledig met elkaar overeenstemmen, bestaat er geen wetenschappelijke twijfel over dat sommige vervuilende stoffen, die het endocriene stelsel ontregelen, bij lage blootstellingsdosissen effecten veroorzaken.

De HGR komt tot het besluit dat de niet-monotone dosis-responsrelatie nadere overweging verdient, zowel m.b.t. het onderzoek als vanuit een regelgevend perspectief. Dit advies bespreekt aspecten waaruit blijkt dat sommige hormoonontregelaars effecten hebben die niet in het klassieke patroon van de dosis-responsrelatie uit de toxicologie passen. Hoewel er (nog) geen wetenschappelijke consensus is i.v.m. deze problematiek, is er voldoende bewijsmateriaal waaruit blijkt dat de bevindingen een impact hebben op de beoordeling en het beheer van de HCS'en. Als gevolg daarvan is de strategie die erin bestaat "veilige dosissen" en "drempeldosissen" te definiëren, niet langer van toepassing op alle HCS'en.

Rekening houdend met de wetenschappelijke onzekerheid die over bepaalde (bv. experimentele) aspecten heerst, komt de HGR tot het besluit dat er voldoende bewijzen zijn voor de zeer hoge gevoeligheid van het zich ontwikkelende organisme tegenover blootstelling aan chemische stoffen die de normale hormonale werking tijdens kritische perioden van de ontwikkeling kunnen ontregelen. Deze perioden omvatten de zwangerschap (embryonale en foetale levensfasen), borstvoeding en de adolescentie, maar ook senescentie.

Gezien deze wetenschappelijke basis, pleit de Raad voor het invoeren van een beleid waarin alle chemische stoffen waarvoor er aanwijzingen bestaan dat deze een hormoonontregelende werking hebben, worden getest, alsook voor strategieën en testen die de bevindingen uit de endocrinologie in rekening brengen, zelfs als deze niet in de klassieke paradigma's uit de toxicologie passen.

### Sleutelwoorden

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichwörter
Endocrine disruptors	"Endocrine disruptors"	Hormoonverstoorders	Perturbateurs endocriniens	Endokriner Disruptor
Low dose effects	Low "dose response relationship, drug"	Lage dosis effecten	Effets des faibles doses	Low-Dose-Effekte
Non-monotonic dose responses	Non-monotonic "dose response relationship"	Niet-lineaire dosis-respons relaties	Relations dose-effet non-linéaires	Nicht lineare Dosis – Wirkungsbeziehungen
Windows of sensitivity	None	Perioden van verhoogde gevoeligheid	Fenêtres de susceptibilité	Sensitive Zeitfenster
Public health	"Public health"	Volksgezondheid	Santé publique	Volksgesundheit
European legislation	European "legislation"	Europese regelgeving	Législation européenne	Europäische Gesetzgebung

\* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

### 3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### Lijst met afkortingen

DDT	Dichloordifenyiltrichloorethaan
DES	Diethylstilbestrol
EC	Europese Commissie
HCS'en	Hormoonontregelende Chemische Stoffen
EFSA	European Food Safety Authority
IQ	Intelligentiequotiënt
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (laagste dosis of concentratie waarbij een schadelijk effect werd vastgesteld)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (dosis of concentratie waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld )
NOEL	No Observed Effect Level (dosis zonder waargenomen effect)
HGR	Hoge Gezondheidsraad
TCDD	2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine
WHO/IPCS	Wereldgezondheidsorganisatie/ International Programme on Chemical Safety

#### 3.1 Methodologie

Dit advies berust op het raadplegen van de bestaande wetenschappelijke literatuur, de grijze literatuur en op de deskundigheid van specialisten in de endocrinologie, toxicologie en milieu en gezondheid.

#### 3.2 Details

##### Lage-dosis effecten

De lage-dosis effecten van HCS'en worden gedefinieerd als alle biologische veranderingen die optreden bij dosissen lager dan die in de klassieke testprotocollen voor toxicologische beoordeling of die zich voordoen bij dosissen in de grootteorde van die waaraan de algemene menselijke bevolking is blootgesteld. Voor sommige chemische stoffen kunnen lage dosissen (bv. voor dioxineachtige verbindingen) binnen een nanogram per kilogram bereik liggen of zouden ze dat eventueel kunnen. Voor veel chemische stoffen kunnen echter dosissen binnen het micro- tot milligram per kilogram bereik worden beschouwd als lage dosissen, omdat in de meeste traditionele toxicologische proeven hoeveelheden onder het milligram per kilogram bereik niet werden onderzocht.

Op het vlak van de endocrinologie zijn lage dosissen dosissen die actief zijn onder fysiologische omstandigheden omdat ze met receptoren reageren. Ze worden meestal gedefinieerd aan de hand van concentraties in biologische vloeistoffen. Deze vertonen een grote mate van variatie: van het picomolair -  $10^{-12}$ M- tot het nanomolair -  $10^{-9}$ M bereik. Effecten treden wel op bij zulke lage concentraties als gevolg van hormoon-receptor interactie, waaronder niet-lineaire of niet-monotone dosis-respons curves die de lage-dosis effecten bevorderen. Sommige verbindingen werken ofwel als een agonist of als een antagonist, afhankelijk van de dosis. Bovendien werken endogene factoren als co-regulators en beïnvloeden deze de respons op hormonen of HCS'en *in vivo*. De terugkoppelingsmechanismen, waaronder de hypothalamus-hypofyse-systemen,

bieden voorbeelden van dergelijke regelingen. Tenslotte kunnen voor dezelfde receptoren (bv. oestrogeenreceptoren) grote verschillen optreden in de bindingsaffiniteit tussen de HCS en de nucleaire receptor of een andere membraanreceptor. Om al deze redenen kunnen kleine schommelingen in de hormoonconcentraties grote verschillen in de daardoor veroorzaakte effecten teweegbrengen. (Vandenberg et al., 2012)

De hormonen worden ofwel in de bloedbaan ofwel lokaal in de weefsels door de endocriene klieren of cellen afgescheiden. Ze hebben dan een werking op cellen of organen die zich zowel ver als in de nabijheid van hun syntheseplaats bevinden. De aanwezigheid van hormonen over het hele lichaam betekent niet automatisch dat deze ook in werking zullen treden: dat hangt immers af van hun binding aan specifieke receptoren met hoge affiniteit. Hierin verschillen ze van de HCS'en, die op een minder specifieke manier binden dan het geval is voor de hormoonreceptor interactie. Hormoonontregelaars kunnen echter bij zeer lage concentraties in werking treden, omdat ze met membraanreceptoren, geactiveerde nucleaire receptoren, bindingseiwitten en stofwisselingsenzymen reageren.

Lage concentraties aan HCS'en kunnen elk aspect van het endocriene stelsel ontregelen. Ze kunnen directe gevolgen hebben door zich aan hormoonreceptoren te binden of indirecte gevolgen door de synthese, de afscheiding, het metabolisme, het transport en de heropname van de natuurlijke hormonen af te remmen. M.b.t. de directe effecten, indien de HCS'en en hormonen een synergetische werking op dezelfde cellulaire receptor hebben, kan een significant eindeffect worden bereikt, zelfs al is er een lage bindingsaffiniteit van de HCS'en aan de hormoonreceptoren. Dit wordt verklaard door de vorm van de dosis-respons curve, maar ook door het feit dat de HCS'en het aandeel van de vrije fractie van de natuurlijke hormonen in het serum kunnen beïnvloeden. Bijvoorbeeld: 17 $\beta$ -estradiol, het belangrijkste menselijk oestrogeen, bindt zich voornamelijk aan serumeiwitten. De vrije fractie is honderd keer lager dan de gebonden fractie. Alleen de vrije fractie kan met receptoren reageren en aldus een effect hebben (zoals het reguleren van de oestrogeencyclus). Indien exogene chemische stoffen voldoende affiniteit voor de bindingsplaats op de transporteiwitten in het serum vertonen, kunnen zelfs lage HCS-concentraties inwerken op de gebonden fractie van 17 $\beta$ -estradiol en de vrije (actieve) fractie verhogen. (Vandenberg et al., 2012)

Lage-dosis effecten kunnen optreden bij gehalten lager dan die, welke in klassieke toxicologische studies worden getest. In deze experimenten wordt de toxicologische risicobeoordeling uitgevoerd bij hoge gehalten om eindpunten te schatten zoals overlijden, gewichtsverlies, veranderingen in de orgaangewichten en beperkte histopathologische analyses. Er wordt een "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) berekend, dwz. de hoogste concentratie of hoeveelheid van een stof, gevonden door experiment of observatie, waarbij onder welbepaalde blootstellingsomstandigheden geen waarneembare negatieve verandering van de morfologie, functionele capaciteit, groei, ontwikkeling of levensduur van het doelorganisme veroorzaakt wordt ("No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) - *the greatest concentration or amount of a substance, found by experiment or observation, which causes no detectable adverse alteration of morphology, functional capacity, growth, development, or life span of the target organism under defined conditions of exposure*) (Nordberg et al., 2004). De eindpunten van deze aanpak laten echter niet toe om subtiele moleculaire en structurele lage-dosis effecten te identificeren, zelfs als sommige *in vitro* celmodellen informatie met betrekking tot mogelijke niet-monotone dosis-respons curves kunnen geven. Bovendien is de testperiode van fundamenteel belang. Het endocriene stelsel speelt een cruciale rol bij het induceren/ de timing van de fysiologische aanpassing aan de omgevingsomstandigheden tijdens de foetale levensfase. Daarom is de foetus bijzonder kwetsbaar. HCS'en kunnen doorheen de placenta gaan en vanuit de bloedsomloop van de moeder die van de foetus bereiken. Dit aspect is zelfs nog problematischer omdat de nadelige gevolgen voor de gezondheid van blootstelling aan HCS'en van de foetus (optreden van epigenetische effecten bij het zich ontwikkelende organisme) en de pasgeborene

pas tijdens de adolescentie en op volwassen leeftijd kunnen optreden en deze generatie-overschrijdend kunnen zijn. (Vandenberg et al., 2013)

Lage-dosis effecten kunnen voorkomen bij gehalten die overeenstemmen met die waarmee de algemene bevolking thans in aanraking komt. Epidemiologische studies wijzen op een verband tussen hormoongerelateerde ziekten (kanker, diabetes) en blootstelling aan dosissen onder de NOAEL. Dat zaait twijfel over de NOAEL- en NOEL- (No Observed Effect Level) concepten. Ofwel zijn ze niet van toepassing op een aantal hormoonontregelaars, ofwel zijn ze moeilijk vast te stellen. Hoe dan ook pleiten deze bevindingen voor maatregelen om deze onzekerheid aan te pakken en voor het toepassen van het voorzorgsbeginsel. Voorts is de menselijke bevolking tegelijkertijd aan mengsels van honderden chemische stoffen blootgesteld, met mogelijke additieve effecten. In een toenemend aantal experimentele *in vitro* studies wordt aangenomen dat een mengsel van agonisten op dezelfde receptor, elk aan een concentratie onder de NOAEL, een reactie zal veroorzaken (Kortenkamp, 2008 ). Lage-dosis effecten zijn voor veel HCS'en aangetoond *in vitro*, *in vivo* maar ook in epidemiologische studies, waaronder bisfenol A, atrazine, chloordaan, chloorthalonil, chloorpyrifos, dichloordifenyiltrichloorethaan (DDT), heptachloor, hexachloorbenzeen, maneb, parathion, tributyltinoxide, vinclozolin, dioxine, methylparabeen, nonylfenol, octylfenol, polychloorbifenyyl, polybroomdifenylethers, perchloraat, 4-methylbenzylideen, enz. (Vandenberg et al., 2012; vom Saal en Hughes, 2005; Palanza et al., 1999; Eustache et al., 2009 ).

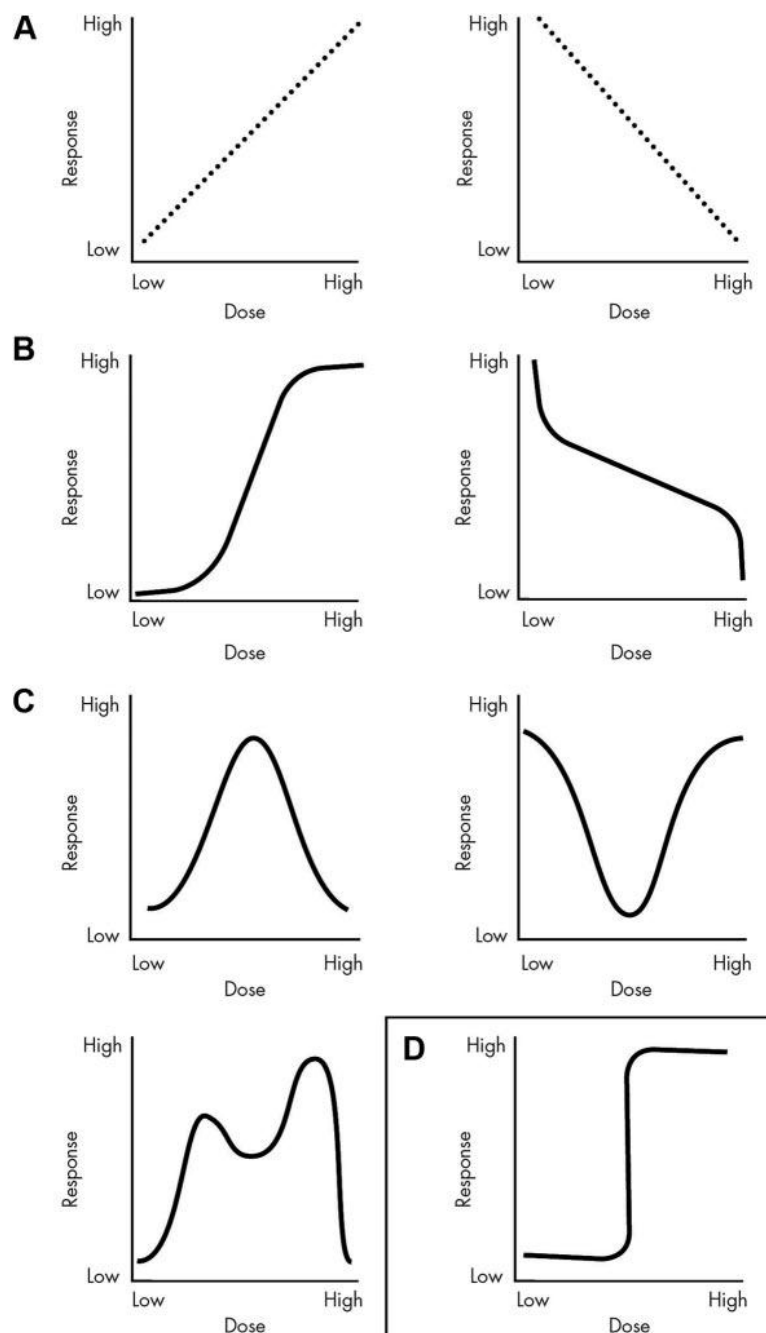
Uit deze samenvatting blijkt dat bij het aanpakken van HCS-effecten rekening moet worden gehouden met verschillende, met elkaar verbonden problematieken. Lage-dosis effecten hangen samen met aspecten zoals perioden van verhoogde kwetsbaarheid (waarvan de foetale levensfase de periode is waar deze gevoeligheid het hoogst is) en mengsels van stoffen. De discussie is zelfs nog complexer omdat ze ook verband houdt met de beoordeling van de mate waarin de effecten schadelijk zijn. Deze problematiek werd besproken in een eerder advies (HGR, 2013) en komt daarom in dit document niet opnieuw aan bod. Lage-dosis effecten zijn een extra dimensie in de toxicologie afkomstig uit de endocrinologie. Een gevolg hiervan is dat een toenemend aantal onderzoekers erop wijzen hoe moeilijk het is om een veilig niveau van blootstelling voor deze stoffen te bepalen. Op het gebied van de hormoonontregeling is het zeker nodig om het klassieke toxicologische beginsel "de dosis maakt het vergif" te herzien. Anderen beweren dat de bestaande testprocedures en methoden kunnen worden uitgebreid om de schadelijk effecten van HCS'en op te sporen.

### 3.2.2 Niet-monotone dosis-responsrelaties

In dit gedeelte van het advies worden de volgende vragen aangekaart:

- Zijn er voldoende wetenschappelijke bewijzen om niet-monotone dosis-responsrelaties voor hormoonontregelaars te erkennen?
- Zijn de relevante hypothesen uitbreidbaar tot alle hormoonontregelaars?
- Zijn de in de literatuur gerapporteerde effecten schadelijke effecten?
- Wat is het gevolg voor het bepalen van de drempelwaarden?

Vandenberg et al. (2012) definiëren niet-monotone dosis-respons curves als volgt: een niet-lineaire relatie tussen dosis en effect waarin de helling van de curve ergens in het bereik van de onderzochte dosissen van teken verandert" (*a nonlinear relationship between dose and effect where the slope of the curve changes sign somewhere within the range of doses examined*), waardoor U-vormige, klokvormige of nog complexere multifasische curves ontstaan (figuur 1C).

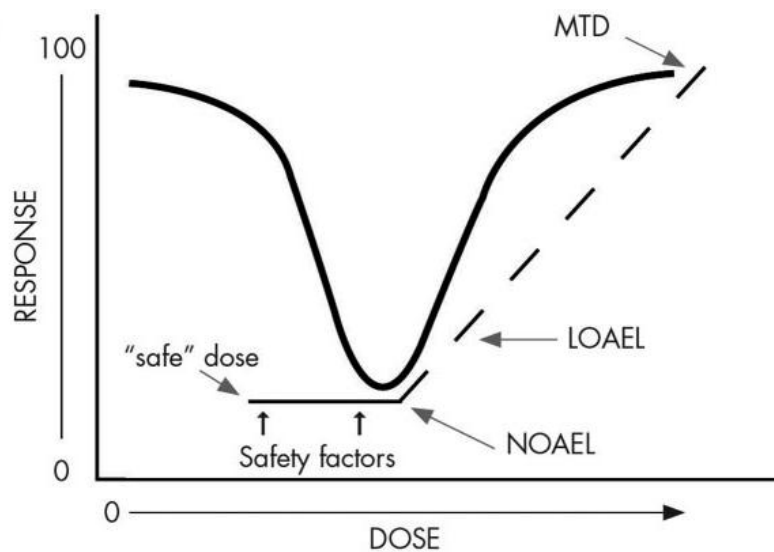


Figuur 1: Voorbeelden voor dosis-respons curves. A. Lineaire reacties B. Voorbeelden voor monotone, niet-lineaire reacties C. Voorbeelden voor niet-monotone dosis-respons curves (omgekeerde klokvormige curve, U-vormige curve, multifasische curve). D. Binaire reactie (Vandenberg et al., 2012).

Door deze niet-monotone effecten is het niet mogelijk om het klassieke toxicologische paradigma te gebruiken, aangezien dit veronderstelt dat de dosis-responsrelatie monotoon is (lineair (figuur 1A) of niet-lineair (figuur 1B)), maar geen verandering in het teken van de helling optreedt.

Nog altijd volgens Vandenberg et al. (2012): niet-monotone dosis-respons curves betekenen voor toxiciteitsproeven dat zelfs al kan worden bepaald dat hoge dosissen veilig zijn, dit niet garandeert dat ook lagere, niet-geteste dosissen die dichterbij huidige menselijke blootstelling liggen, ook veilig zijn (figuur 2). "*the consequence of non-monotonic dose-response curve for*

toxicity testing is that a safe dose determined from high doses does not guarantee safety at lower, untested doses that may be closer to current human exposures".



Figuur 2: Illustratie van het feit dat traditionele toxicologische proeven (NOAEL, LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level, dwz. laagste dosis of concentratie waarbij een schadelijk effect werd vastgesteld) hier niet deugen, en berekening van een veilige referentiedosis) wanneer toegepast op een stof met een U-vormige dosis-respons curve (Vandenberg et al., 2012).

De auteurs (Vandenberg et al., 2012) wijzen op mogelijke mechanismen die niet-monotone reacties in cellen, weefsels en dieren veroorzaken. Het gaat onder meer om: cytotoxiciteit, cel- en weefsel-specifieke receptoren en cofactoren, receptorselectiviteit, receptor downregulatie en desensitisatie, receptor competitie, en endocriene negatieve terugkoppelingslusen.

Het artikel van Vandenberg et al. (2012) verwijst naar een massa wetenschappelijke referenties die niet-monotone dosis-respons curves aantonen die voornamelijk *in vitro* (in celkweek experimenten), maar ook *in vivo* werden waargenomen, tijdens dierproeven in het laboratorium en bij de mens (aan de hand van epidemiologische studies). Een groot aantal verbindingen lijkt dergelijke effecten te kunnen produceren. Onder deze chemische stoffen bevinden zich natuurlijke hormonen, medicamenten, milieuvervuilende stoffen, plastic-bestanddelen, fyto-oestrogenen en pesticiden.

Andere auteurs (bv. Rhomberg en Goodman (2012), maar ook anderen die worden vermeld door de Europese autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA, 2013)), zijn echter niet overtuigd van het belang van niet-monotone dosis-respons curves. Zij stellen dat de experimentele gegevens vanuit een wetenschappelijk oogpunt onvoldoende sterk zijn (bv. het feit dat een beoordeling van de reproduceerbaarheid ontbreekt). In dezelfde lijn vestigde de EFSA (2013) de aandacht op "het gebrek aan consensus in de wetenschappelijke gemeenschap over het bestaan en/of de toepasbaarheid van lage-dosis effecten en niet-monotone dosis-respons curves in de (eco)toxicologie i.v.m. hormoonontregeling, of andere eindpunten/wijzen van optreden", ("*the lack of consensus in the scientific community as to the existence and/or relevance of low-dose effects and non-monotonic dose-response curves in (eco)toxicology in relation to endocrine disruption, or other endpoints/modes of actions*") en gaf de raad om "niet-monotone dosis-respons curves ... te verduidelijken" ("*to clarify... non-monotonic dose response curves*").

Een recent artikel (Vandenberg et al., 2013) gaf een goed gedocumenteerde reactie op de kritiek van Rhomberg en Goodman (2012). De auteurs antwoordden aan de hand van de weight-of-evidence benadering op de volgende vragen: Waarom moet het onderzoek naar HCS'en op endocriene principes berusten? Is er een consensus over de vraag of "lage-dosis effecten" bestaan? Zijn niet-monotone dosis-respons curves reproduceerbaar? Hoe frequent zijn niet-monotone dosis-respons curves?

De definitie van het begrip "schadelijk effect" is nog steeds omstreven. Dit werd reeds besproken in de recente brief van de HGR aan de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, waarin hij reageerde op een dringende adviesaanvraag i.v.m. hormoonontregelaars (HGR, 2013). De door de Wereldgezondheidsorganisatie/International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS, 2009) voorgestelde definitie lijkt unaniem te worden aanvaard: "Een verandering in de morfologie, fysiologie, groei, voortplanting, ontwikkeling of levensduur van een organisme, systeem of (deel)populatie die uitmondt op verminderde functionele capaciteit of capaciteit om te compenseren voor bijkomende stress, of in een toegenomen gevoeligheid voor andere invloeden". (*A change in the morphology, physiology, growth, reproduction, development or lifespan of an organism, system or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of capacity to compensate for additional stress or an increase in susceptibility to other influences*.) De EFSA (2013) merkt op "dat in overeenstemming met de beschermingsdoelstellingen die zijn verankerd in de EU-wetgeving, schadelijke effecten worden aangepakt op het niveau van het individu voor de menselijke gezondheid en op het niveau van de (deel)populatie voor dieren in het wild (*in line with protection goals embedded in EU legislation, adverse effects are addressed at the level of the individual(s) for human health and at the level of the (sub)population for wildlife*)".

Hormoonontregelende chemische stoffen kunnen biochemische en moleculaire effecten in het organisme veroorzaken, die niet automatisch/noodzakelijk schadelijk zijn. De moeilijkheid bestaat erin om een drempelwaarde te bepalen waarbij de endocriene modulatie een schadelijk effect wordt.

In zijn recente advies geeft de EFSA (2013) de raad om gebruik te maken van "het oordeel van deskundigen om per geval na te gaan of dergelijke veranderingen op (eco)toxicologisch vlak relevant zijn en wanneer de biologische drempel tussen endocriene modulatie en schadelijk effect is overschreden. (*expert judgment to assess on a case-by-case basis the (eco)toxicological relevance of such changes and when the biological threshold between endocrine modulation and adverse effect has been crossed*). Er moet worden benadrukt dat de betekenis van "schadelijke effecten" op het niveau van het individu verschillend kan zijn dan die op het niveau van de bevolking. Bijvoorbeeld: een daling van 5 IQ (Intelligentiequotiënt)-punten op bevolkingsniveau heeft een betekenis die niet vergelijkbaar is met de gevolgen voor één enkel individu.

Samengevat zijn de bewijzen dat sommige hormoonontregelaars effecten hebben die niet in overeenstemming zijn met het klassieke patroon van de dosis-responsrelatie uit de toxicologie niet algemeen aanvaard door de wetenschappelijke gemeenschap. Wel zijn ze voldoende onderbouwd om een invloed te hebben op de beoordeling en het beheer van de HCS'en. Als gevolg daarvan is de strategie die erin bestaat "veilige dosissen" en "drempeldosissen" te bepalen, niet langer van toepassing op alle HCS'en. De niet-monotone dosis-responsrelatie verdient nadere aandacht zowel in het onderzoek als in de regelgeving.

### 3.2.3 Kritische perioden van verhoogde gevoeligheid

De endocriene stelsels van het lichaam zijn van fundamenteel belang voor zowel de korte- als lange-termijn regulatie van de stofwisselingsprocessen. Voedings-, gedrags- en



voortplantingsprocessen worden nauw gereguleerd door endocriene stelsels, met inbegrip van de groei (inclusief botgroei/-remodellering), darmfunctie, hart-vaatfunctie, nierfunctie en reacties op stress. Aandoeningen van elk van de endocriene stelsels, zowel in geval van overactieve als van onderactieve hormoonafscheiding, leiden onvermijdelijk tot ziekte, waarvan de effecten zich kunnen uitstrekken tot vele verschillende organen en functies en vaak uitputtend of levensbedreigend zijn. In het licht van dit algemeen perspectief vormen de in de omgeving aanwezige chemische stoffen met een endocriene werking (ofwel agonistisch of antagonistisch) een potentieel ernstig gevaar.

Hormonen zijn sleutelfactoren voor de goede ontwikkeling en het correct functioneren van een groot aantal orgaansystemen en weefsels, waarvan die van het voortplantingssysteem, de hersenen en het neuro-endocrien systeem de belangrijkste zijn. Bijgevolg zijn er voldoende bewijzen zijn voor de zeer hoge gevoeligheid van het zich ontwikkelende organisme tegenover blootstelling aan chemische stoffen die de normale hormonale werking tijdens kritische perioden van de ontwikkeling kunnen ontregelen (WHO, [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/index.html)).

Deze perioden omvatten de zwangerschap (embryonale en foetale levensfasen), borstvoeding en de adolescentie, maar ook senescentie. Het endocriene stelsel controleert door middel van een ontwikkelingsgereguleerd geheel van functies (waaronder het aanmaken, het transport, het metabolisme en de receptor expressie van hormonen) de paden die essentieel zijn voor de celproliferatie, -differentiatie en orgaanontwikkeling. Het is daarom niet verwonderlijk dat verstoringen van het endocriene stelsel tijdens kritische perioden van verhoogde gevoeligheid worden verbonden met het hoogste risico op schadelijke effecten voor de gezondheid. In veel gevallen zijn de gevolgen van de ontregelende chemische stoffen onomkeerbaar en blijven deze tijdens het hele leven van het getroffen organisme vrijwel stabiel. Blootstelling aan HCS'en tijdens de periode waarin het endocriene stelsel wordt "geprogrammeerd" kan leiden tot een blijvende verandering van functie of gevoeligheid voor stimulerende/remmende signalen. Vaak bestaat er een aanzienlijke latentie tussen de blootstelling en het moment waarop de effecten (klinisch) zichtbaar worden. Het tijdstip van blootstelling is doorslaggevend op het vlak van menselijke ziekte omdat er kritische periodes tijdens de ontwikkeling zijn waarin er een verhoogde gevoeligheid is voor hormoonontregelaars uit de omgeving. In die gevallen waarin het programmeren van een functie wordt verstoord of gewijzigd, bv. de reproductieve gezondheid, kan dit de organisatie in de vroege levensfasen hinderen. Daarna komt een latentieperiode, alvorens de functie wordt geactiveerd en de stoornis duidelijk wordt. Blootstelling aan een endocrien signaal van hetzelfde niveau tijdens verschillende levensfasen kunnen verschillende effecten produceren.

Enkele opvallende voorbeelden zijn (Kortenkamp et al. , 2012):

- 1) De invloed van chemische stoffen die de androgene werking tijdens de zog. "*male programming window*" in de foetale levensfase kunnen hinderen. Dit omvat androgene receptorantagonisten zoals bepaalde dicarboximiden, imidazolen en azolen bevattende pesticiden en bepaalde ftalaten. Een aantal effecten van verminderde androgeenwerking bij proefdieren worden pas op volwassen leeftijd zichtbaar. Daarbij gaat het om bv. vruchtbaarheidsstoornissen en neoplasma. De effecten zijn grotendeels onomkeerbaar.
- 2) Epidemiologische studies tonen aan dat blootstelling aan dioxine ( TCDD (2,3,7,8 - tetrachloordibenzo - p - p - *dioxine*)) tijdens de perinatale levensfase een negatieve invloed heeft op de spermakwaliteit, terwijl blootstelling op volwassen leeftijd dat niet heeft. Voor de reproductieve functie bij zowel mensen als dieren is de foetale levensfase de meest kwetsbare omdat dan snelle structurele en functionele gebeurtenissen plaatsvinden.

- 3) Estradiol en oestrogenachtige chemische stoffen kunnen het KiSSpeptide systeem bij knaagdieren in de neonatale levensfase ontregelen, wat een invloed geeft op de leeftijd waarop de puberteit intreedt.
- 4) De ontwikkeling van de vrouwelijke reproductieve capaciteit (ovulatie) is *in utero* geprogrammeerd en kan op dit stadium worden verstoord door verkeerde signalering door chemische stoffen zoals DES (diethylstilbestrol), met veelvuldige en onomkeerbare gevolgen. De vroege postnatale levensfase is ook een tijd waarop de maturatie nog altijd snel verloopt (bv. het centrale zenuwstelsel ontwikkelt zich snel tijdens deze periode. Dat geldt ook voor de hypothalamus, die de voortplanting regelt). De organisatie van de neuro-endocriene regulatie van de voortplanting is bij de geboorte niet voltooid en blijft gevoelig voor de interactie van HCS'en tijdens de neonatale levensfase. Dat werd aangetoond voor de ovulatieregulatie bij knaagdieren. Moedermelk of kunstmatige zuigelingenvoeding kunnen van bijzonder belang zijn als gevolg van het vermogen van menselijke melk om HCS'en op te stapelen en van de potentieel hoge concentraties aan fyto-oestrogenen in sojamelk en/of weekmakers in blikken met kunstmatige zuigelingenvoeding. Van veel hormoongerelateerde kankers, waaronder borst-, prostaat-, teelbal-, eierstok- en baarmoederslijmvlieskanker, wordt gedacht dat deze deels tijdens de foetale en puberale levensfasen worden veroorzaakt. Er zijn berichten over een verhoogde gevoeligheid voor bij deze vormen van kanker betrokken chemische stoffen tijdens deze levensfasen.
- 5) De werking van schildklierhormonen tijdens de ontwikkeling in de baarmoeder is essentieel voor veel ontwikkelingsmijlpalen, waaronder de ontwikkeling van de hersenen en het neuro-endocrien systeem. Op dit stadium van de ontwikkeling kan een verstoorde werking van de schildklieren door blootstelling aan chemische stoffen nadelige en onomkeerbare gevolgen hebben op de cognitieve capaciteiten.

Het is belangrijk op te merken dat een aantal potentiële latente gevolgen die kunnen voortvloeien uit kortstondige blootstelling tijdens kritische perioden van de ontwikkeling zeer moeilijk te identificeren zijn. Sommige gevolgen van HCS'en zijn immers generatie-overschrijdend.

Indien een volwassene wordt blootgesteld aan een HCS kunnen de gevolgen daarvan verschillen van die in geval van blootstelling van een zich ontwikkelende foetus of zuigeling. Blootstelling op volwassen leeftijd kan worden gecompenseerd door de normale homeostatische mechanismen en leidt daarom niet noodzakelijk tot significante of waarneembare effecten. Toch werd bij ouderen blootstelling aan polychloorbifenylen geïdentificeerd als een risicofactor voor de ontwikkeling van type 2 diabetes. (Lee et al., 2011). Op het gebied van de hormoonontregeling wordt zelfs vaak de terminologie "de foetale oorsprong van volwassenenziekten" gebruikt om de vaststelling te beschrijven dat de omgeving van een zich ontwikkelend organisme (waartoe ook de maternale omgeving (bij placentale zoogdieren), het ei (andere gewervelde dieren) en de externe omgeving behoren) inwerkt op de genen en het epigenoom, wat dan weer de neiging van dat individu bepaalt om op latere leeftijd een ziekte of stoornis te ontwikkelen. Dit concept kan worden uitgebreid van de foetale levensfase tot de vroege postnatale ontwikkelingsperiode, wanneer de organen nog altijd een aanzienlijke ontwikkeling ondergaan. Dat wordt aangeduid als de "developmental basis of adult disease" (dwz. de ontwikkelingsgerelateerde basis van volwassenenziekten).

Samengevat komt de HGR tot het besluit dat er, rekening houdend met de wetenschappelijke onzekerheid die over bepaalde (bv. experimentele) aspecten heerst, voldoende bewijzen zijn voor de zeer hoge gevoeligheid van het zich ontwikkelende organisme tegenover blootstelling aan chemische stoffen die de normale hormonale werking tijdens kritische perioden van de ontwikkeling kunnen ontregelen. Deze perioden omvatten de zwangerschap (embryonale en foetale levensfasen), borstvoeding en de adolescentie, maar ook senescentie.

#### **4. VERDER ONDERZOEK EN BELEID (Nicolopoulou-Stamati et al., 2001)**

**4.1** Dit advies van de HGR dient samen met het vorige advies over dit onderwerp te worden gelezen (HGR, 2013 ). Beide adviezen wijzen op de biologische complexiteit van HSC'en wat betreft hun aard en de mechanismen waardoor zij effecten veroorzaken. Dientengevolge vergt een gezondheidsbeleid i.v.m. deze stoffen dat er rekening wordt gehouden met deze brede waaier van aspecten. Daarom is het noodzakelijk dat het beleid de mogelijkheid geeft om onderzoek te doen naar en een beoordeling te maken van de hormoonontregelende effecten van een hele reeks chemische stoffen waarvoor er aanwijzingen bestaan dat ze één of meerdere van de besproken eigenschappen vertonen.

**4.2** Hormoonontregelende chemische stoffen werpen een vragend licht over de algemeen aanvaarde paradigma's van het klassieke toxicologische onderzoek. Het probleem is niet dat deze bestaande methoden moeten worden afgeschaft (dankzij de klassieke toxicologie kon immers een aantal HCS'en worden geïdentificeerd, waarvan sommige van de EU-markt werden teruggetrokken, maar veel van deze stoffen zijn nog steeds aanwezig in de omgeving, waardoor er dus nog steeds sprake is van blootstelling). Veeleer moeten ze worden aangevuld met een reeks van methoden om de problematieken van de niet-monotone dosis-responsrelaties en kritische blootstellingsvensters aan te pakken. Ook de gevolgen voor de risicobeoordeling van chemische stoffen moeten aan de orde worden gesteld. Voor sommige HCS'en moeten de concepten van de NOEL, NOAEL en gerelateerde waarden worden herzien in het kader van de gegevens over de hormoonontregeling. Bepaalde aspecten van deze meer uitgebreide beoordelingen (bv. de dosis-responsrelaties) kunnen op korte termijn worden aangepakt. Andere aspecten (bv. generatie-overschrijdende effecten, de effecten van "cocktail "-blootstelling) zullen meer onderzoek vergen over langere periodes. In dergelijke gevallen van onzekerheid moet dan ook een op het voorzorgsbeginsel gebaseerde houding, gericht op het beperken van de blootstelling van de bevolking, worden aangenomen.

**4.3** De Raad deelt de mening dat er thans voldoende wetenschappelijke bewijzen zijn om strengere maatregelen te implementeren om de blootstelling van de bevolking aan HCS'en te verminderen. De huidige Europese wetgeving, zoals de REACH-verordening (EC/1907/2006), de biocidenverordening (EU/528/2012), de verordening betreffende cosmetische producten (EC/1223/2009) en de richtlijn betreffende de veiligheid van speelgoed (2009/ 48 /EG), is hiervoor nuttig. Dat geldt vooral voor de REACH-verordening: deze houdt immers rekening met complexiteit, onzekerheid en het voorzorgsbeginsel. In een context van alomtegenwoordigheid van HCS'en in de omgeving bestrijken deze initiatieven echter slechts fragmenten van het probleem. Een meer omvattend beleid dat het probleem in zijn geheel, met al zijn nieuwe aspecten, beslaat, is onontbeerlijk.

## 5. REFERENTIES

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. The EFSA Journal 2013;11:3132-54.

Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R et al. Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. Environ Health Perspect 2009;117:1272-79.

Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology. International Journal of Andrology 2008;31:233-40.

Kortenkamp A, Olwenn M, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F et al. State of The Art Assessment of Endocrine Disrupters. Annex I Summary of the State of Science. Brussels: European Commission; Final Report, Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3; 2012.

Internet:[http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4\\_Annex%20I%20Summary%20of%20Science%20ED%20V6.pdf](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_Annex%20I%20Summary%20of%20Science%20ED%20V6.pdf)

Lee DH, Lind PM, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. Diabetes Care 2011;34(8):1778-84.

Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV. Endocrine disrupters. Environmental health and policies. Environmental Science and Technology Library. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands; 2001.

Nordberg M, Duffus JH, Templeton DM. IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry. Chemistry and Human Health division. Glossary of terms used in toxicokinetics (IUPAC Recommendations 2003). Pure Appl. Chem 2004;76(5):1033-82. Internet: <http://www.iupac.org/publications/pac/2004/pdf/7605x1033.pdf>

Palanza P, Parmigiani S, Liu H, vom Saal FS. Prenatal exposure to low doses of the estrogenic chemicals diethylstilbestrol and o,p'-DDT alters aggressive behavior of male and female house mice. Pharmacol Biochem Behav 1999;64:665-72.

Rhomberg LR, Goodman JE. Low-dose effects and non-monotonic dose-responses of endocrine disrupting chemicals: has the case been made? Regulatory Toxicology and Pharmacology 2012;64:130-3.

SHC – Superior Health Council. Bisphenol A – dietary and non-dietary routes of exposure. Brussels: SHC 2012. Advisory report n° 8732.

SHC – Superior Health Council. Letter to the Minister of Social Affairs and Public Health. Answer to a request for an urgent advisory report on endocrine disrupters. Brussels: SHC 2013. Advisory report n° 8914.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and non-monotonic dose responses. Endocrine Reviews 2012;33:378-455.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH et al. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reproductive Toxicology*, 2013;38:1–15.

vom Saal FS, Hughes C. An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A: Shows the Need for a New Risk Assessment. *Environ Health Perspect* 2005;113:926–33.

WHO – World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. International programme on chemical safety (Chapter 1).

Available from:

URL:<[http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/index.html)>

## 6. BIJLAGEN



**Superior  
Health Council**

YOUR LETTER DATED: 12 February 2013  
YOUR REF.: NIRH/MIR/2013/01

OUR REF.: HGR 8814  
DATE: 3 May 2013

ENCLOSURE(S): -

CONTACT: Madeen Van den Brande  
PHONE: 02 525 09 44  
FAX:  
E-MAIL: [madeen.vandenbrande@gszondhsad.be](mailto:madeen.vandenbrande@gszondhsad.be)

Mx. Laurette Onkaloix  
Minister of Social Affairs and Public Health

Huttwegstraat 79-61

1000 Brussels

SUBJECT: Request for an urgent advisory report on endocrine disruptors.

Dear Minister,

On 13 February 2013 the Superior Health Council (SHC) received your request for an advisory report concerning the issue of endocrine disruptors in the light of the on-going discussions on the European level in order to regulate these substances in several legislative frameworks such as REACH, biocides, cosmetics and toys.

The first part of the request asks for the opinion of the SHC on the WHO definition of endocrine disruptors, and on the use or non-use of the criteria "adversity", "mode of action", "relevance", "potency", "lead toxicity", "severity", "specificity" and "irreversibility" for the identification or the characterisation of the danger. The answer is expected for April.

The second question asks whether according to the SHC the scientific elements are sufficient to recognise low dose effects and nonmonotonic dose responses of endocrine disruptors, and which are, following the SHC, the critical windows of sensitivity. The answer to these questions is requested for June.

The SHC wants to express its disappointment about the way in which its opinion is asked. Why was the SHC not consulted in an earlier phase of the process? Discussions on endocrine disruptors are going on already for 15 years or longer and the SHC is consulted only in the final phase of the process, an urgent advisory report being requested now. This is a global, very broad and sensitive issue on which a lot of research has been done and ample international literature exists. Therefore an advisory report of the SHC needs a careful and thorough analysis and consideration of the issue and an in depth examination and summary of the literature. The Council is most willing to contribute, within the bounds

**.be**

Superior Health Council  
rue de l'Autonomie 4 • 1070 Brussels • [www.health.fgov.be/CSS\\_HCR](http://www.health.fgov.be/CSS_HCR)



of its possibilities, to the Belgian activities in a constructive way, but in view of the very limited timing the only possibility is to formulate initial comments instead of a constructive and founded support to a Belgian position. So the SHC has the feeling being consulted only "pro forma" and insists to be involved in the future during an earlier phase of the process.

The first question was treated by experts in endocrinology and discussed in the permanent working group of the SHC on chemicals. This advisory report refers to the adverse health effects of endocrine disruptors.

In general the Council focuses on the limiting interpretation of the definition of "endocrine disruptors" as provided in the documents at stake. The Council understands that stakeholders as industry aim limiting tests at a level which is financially acceptable. On the other hand, from a scientific and a public health point of view, it is advisable widening the scope of endocrine disruptors to substances and mixtures for which scientifically sound laboratory evidence has been developed. The Council wants to avoid that a too limiting definition excludes in beforehand groups of products or pollutants which might offer a hazard to public health.

The present comments refer to a recent EU report (*extracts in italics*) on the protection of public health from endocrine disruptors (2012/2066(INI)) that was voted by the European Parliament on 13 March 2013.

*Definition from the WHO/IPCS (2002) report: "An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations." A potential endocrine disruptor is "an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations." (<http://www.who.int/ipcs/publications/enrich1.pdf>).*

(-)The **endocrine system** includes any cell in the body producing and releasing chemical mediators (the hormones) for action on other cells through specific receptors. Originally, the hormones were thought to be only produced by endocrine glands and to be released into the circulation to act away from their sites of origin. Now, it is recognized that hormone-producing cells are not only located in endocrine glands but also in other tissues (e.g. the stomach and the adipose tissue) and that their action can also take place in the vicinity of their site of origin. It is important that the endocrine system is viewed in such a broad sense in the perspective of endocrine disruption.

(-)The definition mentions not only individual substances but also **mixtures**. This is most relevant from an environmental point of view because, except accidental toxic spills exposing to high doses of a single chemical ("Seveso"), humans are most commonly exposed to low doses of several chemicals together. Different environmental media (e.g. sludge of different types) and mixtures of pollutants (e.g. pesticides) were shown having endocrine disrupting properties. The issue is rather complex since as experience from the past (e.g. on biocides or vegetation protection substances) showed, difficulties in developing strategies analyzing the hazards of these mixtures exist. More importantly, the approach for testing by industry and legislating by authorities has been so far oriented towards individual chemicals.

.be



(-)The definition equally refers to **intact organisms**. With regard to this approach the Council wants to stress that *in vitro* testing including the use of micro-organisms with reporter genes is useful but complementary to the *in vivo* approach. While evidence of effects *in vitro* is highly suggestive of endocrine disruption, absence of effects does not exclude endocrine disruption because several parameters such as critical windows of sensitivity and interaction with endogenous endocrine system are not included. Although it is recommended to limit animal testing, and in that case the advice of the ethical council dealing with animal maltreatment is most indicated, it can be inadequate to rely on only one approach.

*"6. Stresses that it is essential to base the criteria to determine endocrine disrupting properties on a comprehensive hazard assessment carried out on the basis of state of the art science, taking into account potential combination effects as well as long-term effects and effects during critical windows of development; the hazard assessment should then be utilized in the risk assessment and risk management procedures as prescribed in various relevant legislation;"*

Importantly, according to the above WHO definition, a **potential endocrine disruptor** is an exogenous chemical, or mixture of chemicals, that interferes with any aspect of hormone action. When such interference leads to hazard, the chemical becomes effectively an **endocrine disruptor** requiring risk assessment. Thus the conditions of screening for hazard identification are critical including the selected endpoints, the age window of exposure, the latency between exposure and effects, the frequency of exposure, the dose of chemicals and the possible mixture effects, among other parameters. Therefore the word **comprehensive** hazard assessment is crucial.

*"8. Takes the view that the criteria for defining endocrine disruptors should be based on criteria for defining 'adverse effect' and 'endocrine mode of action'; the WHO/IPCS definition being the appropriate basis for that purpose; considers that both 'adverse effect' and 'endocrine mode of action' must be examined and weighed up in parallel in a comprehensive assessment; considers that observed effects should be assumed to be harmful if there is scientific data to indicate this; stresses that any possible combination effects such as mixtures or cocktail effects should be taken into consideration;"*

(-) **Adversity** is linked with harm caused by an endocrine disruptor as an outcome of interference with hormone action that is the **mode of action**. While adversity of effects is a component of the definition, the endocrine mode of action provides weight of evidence of endocrine disruption. **Adversity** is meant as any non-physiological observation i.e. that is beyond the "normal" variations within a population. Depending on the conditions (e.g. sample size, cross-sectional versus longitudinal studies) and the endpoint, the normal limits can be adjusted; e.g.: abnormal adiposity can be defined as a BMI > 90<sup>th</sup> centile (overweight) or > 97<sup>th</sup> centile (obesity). In an animal study, it will be defined as adiposity different from a control group. Adversity should not involve any reference to severity because an apparently benign effect occurring first in life can increase the likelihood of other more severe effects occurring subsequently; e.g.: a reduced ano-genital distance in males at birth is a non-severe adverse effect that can be associated with severe effects later in life such as reduced sperm count and testicular cancer.

In relation to endocrine disruptors specific attention should be given to intrauterine

be





exposure.

Moreover adversity in relation to health effects is value loaded. Over the past decades it proved hardly possible determining objective criteria which define "adverse" health characteristics. In relation to endocrine disruptors specific attention should be given to pre-symptomatic effects providing an indication for the likelihood of disease.

(-)On the basis of the present understanding and experimental evidence all chemicals that bind specifically to cell receptors could in some way contribute to endocrine disruption. This implies that data on *in vitro* binding to receptors followed by activation or blocking are certainly relevant. All chemicals binding to receptors at relevant concentrations should be considered potential endocrine disruptors. The **endocrine mode of action**, however, implies that endocrine disruption follows the *in vivo* principles taken from fundamental endocrinology with complex mosaic effects produced through simultaneous actions or a cascade of effects in different tissues with changing sensitivity throughout the life cycle. Moreover these complex events occur at very low concentrations (parts pro billion – ppb); often no threshold dose can be determined. It is very important that scientific studies on the modes of action of endocrine disruptors are pursued. However, while evidence on the endocrine mode of action adds to the demonstration that a chemical is an endocrine disruptor, it is not required according to the definition but useful for characterization. Furthermore, emphasis has been put in the past on sex steroids and thyroid hormones in characterizing the endocrine mode of action of endocrine disruptors. It is now recognized that other endocrine systems or mechanisms can be involved as well. Of major importance is that endocrine disruptors not only act through the classical nuclear receptors, but also through membrane-bound receptors, through estrogen-like receptors, through cytoplasmic interactions, through cross-talk between genomic and non-genomic pathways, and that effects of activation of receptors differ in function of the ligand.

*"25. Stresses that current science does not give sufficient ground for setting a limit value below which adverse effects do not occur and therefore endocrine disruptors should be regarded as 'non-threshold' substances, and that any exposure to such substances may entail a risk, unless the manufacturer can show scientific proof that a threshold can be identified, taking into account increased sensitivities during critical windows of development, and the effects of mixtures;"*

**Low-dose effects and non-monotonic dose responses** have been proven for some endocrine disruptors and should be considered as a possibility for any potential endocrine disruptor until evidence of no such effects is provided using low to very low doses (usually in the range of human exposure). This issue is challenging the classical concepts of toxicology based on thresholds below which exposure should not cause any adverse effect. This is also challenging the screening programs since they tend towards reduced number of tested doses in a single condition that could not be in the **window of highest sensitivity** for endocrine disruptors. Evidence is accumulating that prenatal and early postnatal periods are crucial for the fetus establishing regulation of essential body functions. This organizing phase will determine homeostasis of processes such as control of energy balance and reproduction for the entire life under the influence of physiological environmental factors including nutrition and stress as well as non-physiological factors such as endocrine disruptors. Women before and during

.be



**Superior  
Health Council**

pregnancy and young children are thus a priority concern. The issues of low dose effects and critical windows of sensitivity cannot be addressed separately since they are central in the demonstration that a chemical is or is not an endocrine disruptor.

Sincerely yours,

On behalf of the Superior Health Council,

André Pauwels,  
CSS Coordinator

***The following experts were involved in drawing up the advice:***

- Mr. ADANG Dirk (environmental health - UCL)
- Mr. BOURGUIGNON Jean-Pierre (pediatric endocrinology - ULg)
- Ms. CHARLIER Corinne (toxicology - ULg)
- Mr. DEMOULIN Vincent (ecotoxicology - ULg)
- Ms. DIRINCK Eveline (endocrinology - UZA)
- Mr. HENS Luc (human ecology - VITO)
- Mr. STEURBAUT Walter (human exposure - UGent)
- Mr. VAN GAAL Luc (endocrinology - UZA)
- Ms. VANHAECKE Tamara (toxicology - VUB)
- Mr. VAN LAREBEKE-ARSHODT Nicolas (toxicology, cancer - UGent)
- Mr. VERSTEGEN Geert (toxicology - Antigifcentrum)

**be**

**Superior Health Council**  
rue de l'Autonomie 4 • 1070 Brussels • [www.health.gov.be/CSS\\_HGR](http://www.health.gov.be/CSS_HGR)

## 7. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben *op persoonlijke titel aan de werkgroep deelgenomen*. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk \* aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BOURGUIGNON Jean-Pierre	pediatrische endocrinologie	ULg
CHARLIER Corinne	Toxicologie	ULg
DEWALQUE Lucas	Toxicologie	ULg
DIRINCK Eveline	Endocrinologie	UZA
HENS Luc*	menselijke ecologie	VITO
MAGHUIN-ROGISTER Guy*	Voedselanalyse	ULg
PUSSEMIER Luc*	Residuen en contaminanten, chemische risico's	CODA
SCIPPO Marie-Louise*	Voedselanalyse	ULg
VAN DEN BERG Martin	Toxicologie	Utrecht
VAN GAAL Luc*	Endocrinologie	UZA
VAN LAREBEKE-ARSHODT Nicolas*	Toxicologie, kanker	UGent

De volgende deskundigen werden gehoord:

DUVERGER VAN BOGAERT Martine*	Toxicologie	WIV
-------------------------------	-------------	-----

Het voorzitterschap werd verzekerd door Corinne CHARLIER, Eveline DIRINCK en Marie-Louise SCIPPO en het wetenschappelijk secretariaat door Marleen VAN DEN BRANDE.

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een referentiecómité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (European Science Advisory Network for Health), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een mailtje sturen naar [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be) .