

# Perturbateurs endocriniens:

## Changement de paradigme dans la Biodiversité ?

Andre Cicolella

Réseau Environnement Santé

Conseil Scientifique WWF



TEDX  
The Endocrine Disruption Exchange

P.O. Box 1407, Poudre, CO 81428    tedx@teda.net    970-527-4082    www.endocrinedisruption.org

---

April 25, 2011

Mr. ~~André Cicolella~~  
~~Recherche Environnement Sante~~  
148 Rue du Faubourg Saint-Denis  
75010 France

Dear Mr. ~~Cicolella~~,

Twenty years ago an eclectic group of highly respected international scientists from 15 disciplines released what has become known as the Wingspread Consensus Statement in which they wrote "We are certain that a large number of man-made chemicals that have been released into the environment, as well as few natural ones, have the potential to disrupt the endocrine system of all animals, including humans". And they called these chemicals, "endocrine disruptors". They went on to say they were confident that "Unless the environmental load of synthetic hormone disruptors is abated and controlled, large scale dysfunction at the population level is possible". It took a great deal of courage for the scientists who stepped outside their disciplines to produce that Statement. And unfortunately, their prescience has been proven true.

The odds are overwhelmingly high that a child born today will have already been programmed for one and perhaps several disorders of the endocrine system while populations of wildlife on the land and in the oceans continue to decline and disappear.

I accept the Medal from the French Museum of Natural History with deep humility and admiration for its courage to hold this very important Colloquium on the 20<sup>th</sup> Anniversary of the Wingspread work session to arouse the conscience of the world about what we are doing to ourselves and the animals.

I will be thinking of you from across the ocean as your meeting progresses.

Sincerely,

Theo ~~Colborn~~, President



Il y a 20 ans, un groupe éclectique de scientifiques de réputation internationale représentant 15 disciplines rédigeaient la Déclaration de Wingspread : « Nous sommes certains qu'un grand nombre de substances produites par l'homme émises dans l'environnement, ainsi que quelques substances naturelles, ont le potentiel de perturber le système endocrinien de tous les animaux, y compris celui de l'homme ».



Ils ont appelé ces substances chimiques « Perturbateurs endocriniens » et ont continué en disant qu'ils étaient conscients que « à moins que la charge environnementale de ces perturbateurs hormonaux synthétiques ne soit diminuée et contrôlée, un dysfonctionnement à une large échelle était possible ». Il fallait une bonne dose de courage à ces scientifiques pour sortir de leur discipline et produire cette déclaration. Malheureusement, cette préscience s'est avérée vraie. La probabilité est extraordinairement élevée qu'un enfant né aujourd'hui ait déjà été programmé pour un ou plusieurs troubles du système endocrinien pendant que, dans le même temps, la faune sauvage, sur terre et sur mer, continue de décliner et de disparaître.

J'accepte la médaille du Muséum National d'Histoire Naturelle avec une profonde humilité et une admiration pour le courage de tenir ce très important colloque à l'occasion du 20<sup>ème</sup> anniversaire de Wingspread afin de faire progresser la conscience dans le monde sur ce que nous sommes en train de faire à nous-mêmes et aux animaux.

Séparée de vous par l'océan, je serai avec vous par la pensée durant votre meeting.

Sincèrement.

Theo Colborn

# LA DECLARATION DE WINGSPREAD 26-28 Juillet 1991

*Consensus Statement* 1

## STATEMENT FROM THE WORK SESSION ON CHEMICALLY-INDUCED ALTERATIONS IN SEXUAL DEVELOPMENT: THE WILDLIFE/HUMAN CONNECTION

### THE PROBLEM

Many compounds introduced into the environment by human activity are capable of disrupting the endocrine system of animals, including fish, wildlife, and humans. The consequences of such disruption can be profound because of the crucial role hormones play in controlling development. Because of the increasing and pervasive contamination of the environment by compounds capable of such activity, a multidisciplinary group of experts gathered in retreat at Wingspread, Racine, Wisconsin, 26-28 July 1991 to assess what is known about the issue. Participants included experts in the fields of anthropology, ecology, comparative endocrinology, histopathology, immunology, mammalogy, medicine, law, psychiatry, psychoneuroendocrinology, reproductive physiology, toxicology, wildlife management, tumor biology, and zoology.

The purposes of the meeting were:

1. to integrate and evaluate findings from the diverse research disciplines concerning the magnitude of the problem of endocrine disruptors in the environment;
2. to identify the conclusions that can be drawn with confidence from existing data; and
3. to establish a research agenda that would clarify uncertainties remaining in the field.

### CONSENSUS STATEMENT

21 participants de 15 disciplines :  
anthropologie, écologie,  
endocrinologie comparée,  
histopathologie, immunologie,  
mammalogie, médecine,  
psychiatrie,  
psychoneuroendocrinologie,  
physiologie de la reproduction,  
toxicologie, gestion de la faune,  
biologie des tumeurs, zoologie et  
droit.

# LA DECLARATION DE WINGSPREAD 26-28 Juillet 1991

## Effets sur la faune

“

- mauvais fonctionnement de la thyroïde chez les oiseaux et les poissons ;
- baisse de fertilité chez les oiseaux, les poissons, les coquillages et les mammifères ;
- diminution des éclosions chez les oiseaux, les poissons et les tortues ;
- graves malformations à la naissance chez les oiseaux, les poissons et les tortues ;
- anomalies du métabolisme chez les oiseaux, les poissons et les mammifères;
- féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux et les mammifères ;
- anomalies de comportement chez les oiseaux;
- masculinisation des femelles chez les poissons et les oiseaux ;
- déficits immunitaires chez les oiseaux et les mammifères”.

# LA DECLARATION DE WINGSPREAD 26-28 Juillet 1991

## Le changement de paradigme

« Les effets varient selon les espèces et les composés. Toutefois, on peut faire quatre remarques :

a. les composés concernés peuvent avoir des effets très différents sur l'embryon et sur l'adulte;

b. les effets se manifestent surtout sur la génération suivante, et non chez les parents exposés ;

c. la période d'exposition au cours du développement de l'organisme est cruciale, déterminant l'ampleur et la nature des effets ;

d. la période d'exposition la plus critique correspond à la vie embryonnaire, mais les effets peuvent ne pas se manifester avant l'âge adulte ».

## LA DECLARATION DE WINGSPREAD 26-28 Juillet 1991

### Effets sur l'homme

“Les humains sont également affectés par ces composés. Le distilbène, un médicament de synthèse, et beaucoup de composés cités en note ont des effets oestrogéniques.

Les femmes dont les mères ont ingéré du distilbène sont particulièrement touchées par le cancer du vagin, par diverses malformations de l'appareil reproducteur, par des grossesses anormales et des modifications de la réponse immunitaire.

Les hommes et les femmes exposés pendant leur vie prénatale présentent des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur et une baisse de fertilité.

Les effets observés chez les victimes du distilbène sont semblables à ce que l'on observe chez les animaux contaminés, dans la nature et en laboratoire. Cela suggère que les humains partagent les mêmes risques”.

## Montpellier L'étude qui accuse le Distilbène



DR

Taux d'hypospadias  
(malformation génitale masculine) :

- Population générale : 0,2 %
- Enfant DES 1<sup>ère</sup> gén : 3,5 % ; 2<sup>ème</sup> gén : 8,2 %

Les petits enfants de femmes traitées par l'hormone ont un risque accru de malformation génitale, révèle une équipe du CHU.

*Kalfa N., Paris F., Soyer-Gobillard MO., Daurès JP., Sultan Ch. : Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy : a multigenerational national cohort study. **Fertil Steril**, 2011, in press*

## ENDOCRINE DISRUPTION IN SEXUAL DIFFERENTIATION AND PUBERTY: What Do Pseudohermaphroditic Polar Bears Have To Do with the Practice of Pediatrics?

[Cynthia C. Gulledge](#), PhD<sup>ab</sup>, [Matthew E. Burow](#), PhD<sup>ac</sup>, [John A. McLachlan](#), PhD<sup>ac</sup>

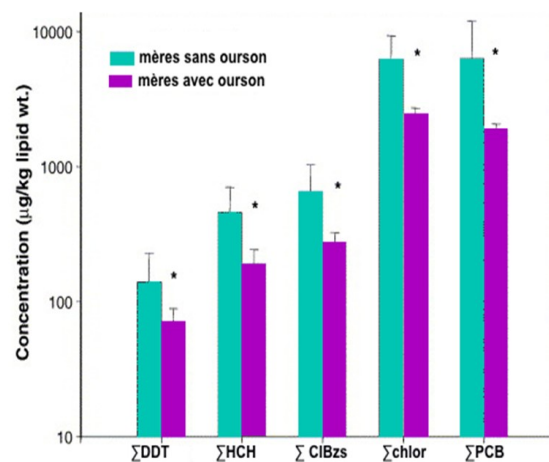


What do pseudohermaphroditic polar bears and girls with premature breast development have in common? Hormones. Sexual differentiation and the initiation of secondary sexual characteristics, such as breast growth, are under the control of sex hormones, estrogen and androgen. Abnormal differentiation of the internal or external genitalia in bears and early onset of breast development in girls also may have a common element—exposure to environmental hormones. It has been shown that many common pesticides and environmental contaminants can act as estrogens or antiandrogens. Although there may be many factors contributing to sex-reversed animals or early pubescent girls, environmental hormone exposure is certainly one of the possible contributors.

Four years ago, Herman-Giddens et al<sup>53</sup> published a provocative article in which they reassessed onset of puberty in US girls and found that thelarche (Tanner stage 2B) occurs much earlier than the previously established norms and that menarche also occurs somewhat earlier, although the difference is not as drastic for this measure. Moreover, the percentage of girls less than 8 years of age with one or more secondary sexual characteristics (27.2% of black girls and 6.7% of white girls) is much higher than previously reported. This information is being viewed by some as a redefinition of normal, but others are calling it *precocious puberty* and sounding alarms about possible unnatural causes.

This study has caused a great deal of debate and led to a joint statement issued by the Endocrine Society and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society in March 2001 calling for further research to define precocious puberty ([www.endo-society.org/pubrelations/pressReleases/puberty.cfm](http://www.endo-society.org/pubrelations/pressReleases/puberty.cfm)) to determine whether girls really are reaching puberty earlier and, if so, to determine the cause. This reassessment in what is considered normal for hormonally associated physiologic change has many pediatricians searching for an answer: is it real? Some think that it is related to obesity, whereas others believe that a genetic component is primarily responsible. A recent preliminary report<sup>57</sup> on puberty and genes demonstrates a possible link. Within the context of an individual's genetic predisposition in conjunction with factors such as diet and obesity, what role does exposure to endocrine disrupting chemicals have on the normal physiologic process during puberty and reproductive development?

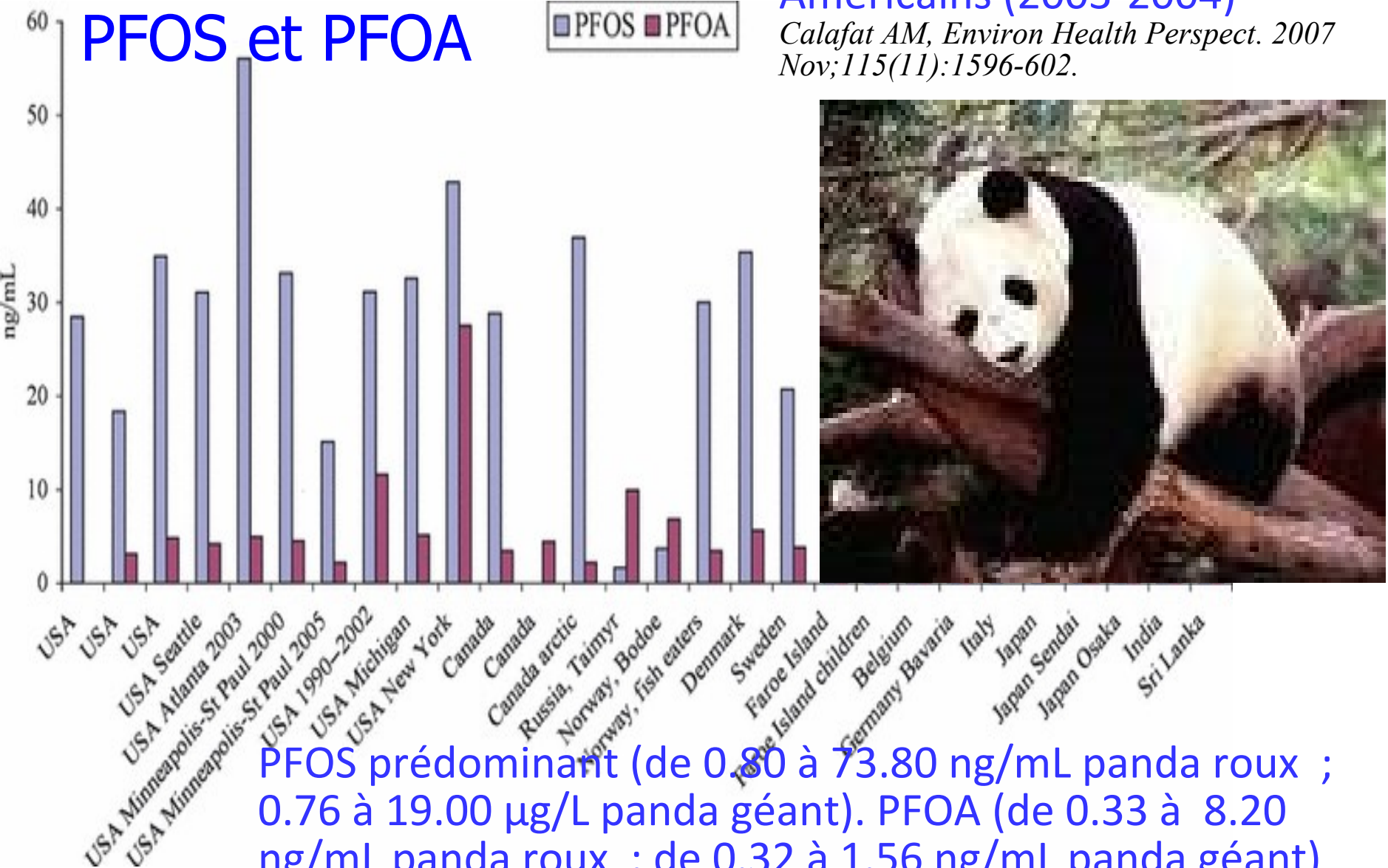
In addition to reports of possible increases in precocious puberty, other epidemiologic studies have described early isolated thelarche, globally decreasing sperm counts, and increased rates of congenital malformations of the male reproductive system (reviewed by Safe et al<sup>58</sup>). Information from studies on wildlife and in the laboratory is sufficient to associate endocrine disruption with the epidemiologic trends described in further detail later, but attributing causation remains difficult.



# Perfluorés PFOS et PFOA

Présents dans le sang de 98%  
d'un échantillon de 2094  
Américains (2003-2004)

*Calafat AM, Environ Health Perspect. 2007  
Nov;115(11):1596-602.*

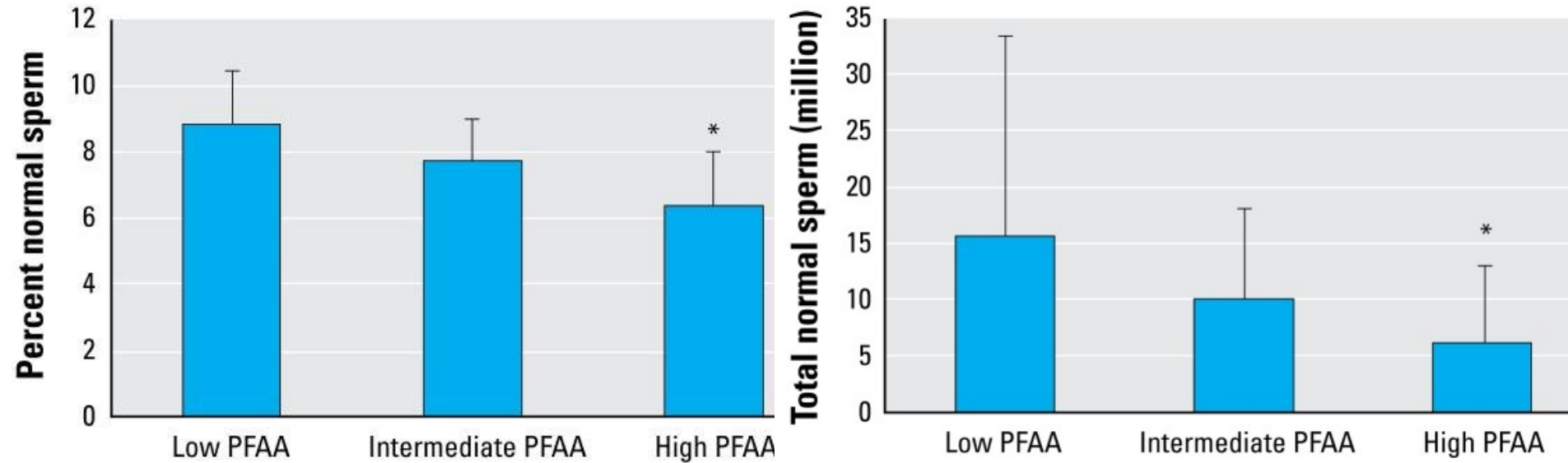


PFOS prédominant (de 0.80 à 73.80 ng/mL panda roux ;  
0.76 à 19.00 µg/L panda géant). PFOA (de 0.33 à 8.20  
ng/mL panda roux ; de 0.32 à 1.56 ng/mL panda géant)

*Dai et al Environ Sci Technol. 2006 Sep 15;40(18):5647-52.*

# Do Perfluoroalkyl Compounds Impair Human Semen Quality?

Joensen UN, *Environ Health Perspect.* 2009 Jun;117(6):923-7.



- 105 Hommes danois âge moyen 19 ans
- Hommes avec niveaux élevés PFOS et PFOA moyenne de 6.2 million spermatozoïdes / Hommes avec niveaux les plus bas PFOS/PFOA Moyenne 5.5 million ( $p = 0.030$ )

Fig. 3. LC-MS-MS chromatogram of a river water extract, positive mode.

# Pollution eaux de surface en Europe

*Loos R Environ Pollut. 2009 Feb;157(2):561-8.*

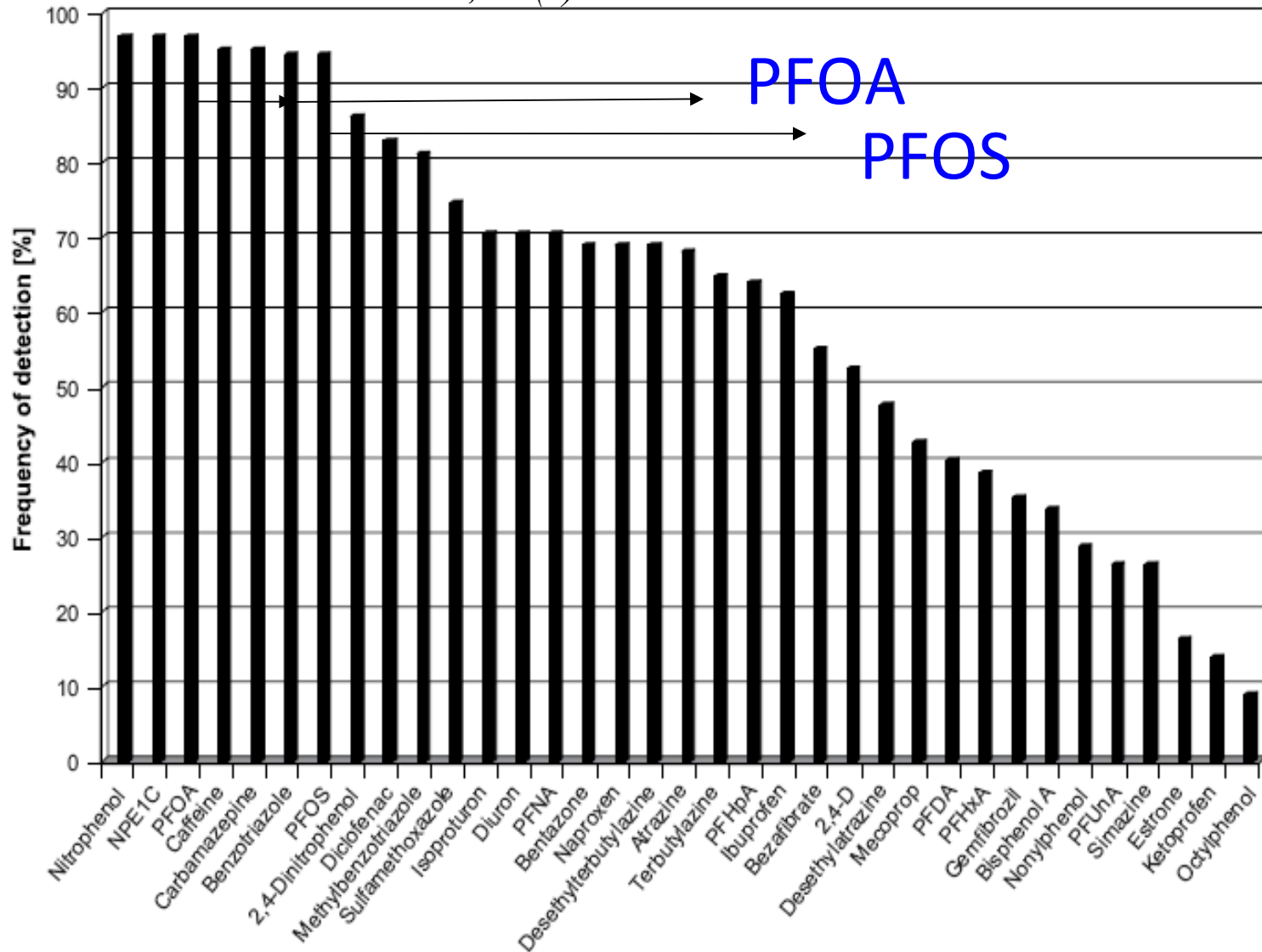


Fig. 4. Frequency of detection of the target compounds.

A l'invitation des députés M. Gérard Bapt et Mme Bérengère Poletti, et avec le soutien du programme REPERE du Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de la Mer, avec le Réseau Environnement Santé

## COLLOQUE

Mardi 14 septembre 2010  
Immeuble Jacques Chaban-Delmas, Salle Victor Hugo  
101, rue de l'Université – Paris 7ème

# Les Perturbateurs Endocriniens

Changement de  
paradigme dans  
l'évaluation des  
risques sanitaires et  
environnementaux.

L'objectif est de montrer que les données épidémiologiques, cliniques, expérimentales et fondamentales acquises récemment sur les perturbateurs endocriniens conduisent à penser à une autre approche de l'évaluation et de la gestion du risque sanitaire et environnemental.

André Cicoella, Président du Réseau Environnement Santé, vous remercie de votre présence.



28 Avril 2011

Museum national d'Histoire naturelle  
Grand Amphithéâtre du Muséum  
57, rue Cuvier  
75005 Paris

## COLLOQUE

# Perturbateurs Endocriniens et Biodiversité

Perturbateurs  
Endocriniens :  
changement de  
paradigme dans la  
Biodiversité ?



« Un grand nombre de substances créées par l'homme, émises dans l'environnement ainsi que quelques substances naturelles, ont le potentiel de perturber le système endocrinien des animaux y compris celui de l'espèce humaine ». Il y a 20 ans, 21 scientifiques réunis à l'initiative de Theo Colborn responsable scientifique du WWF faisait ce constat, lors de l'Appel de Wingspread. C'est à cette occasion que l'expression « Perturbateurs Endocriniens » a été créée. Ce qui n'était à l'époque qu'une hypothèse, a généré par la suite des milliers d'articles scientifiques qui démontrent que ces Perturbateurs Endocriniens impactent aussi bien la santé de l'homme que la santé des écosystèmes.

A la suite du 1er colloque « Perturbateurs Endocriniens et Santé de l'Homme » tenu le 14 septembre dernier, le WWF et le RES organisent le présent colloque « Perturbateurs Endocriniens et Biodiversité ». En ce début de décennie de la biodiversité (2011-2020), la Stratégie Nationale de la Biodiversité doit prendre en considération l'état des connaissances sur ce risque commun à l'homme et à l'écosystème.

Ce colloque est destiné aux scientifiques, aux politiques ainsi qu'aux acteurs institutionnels et de la société civile.

avec le parrainage  
du

organisé par



Ministère  
de l'Ecologie,  
du Développement  
durable,  
des Transports  
et du Logement

# Déclaration de L'Endocrine Society (USA) Juin 2009

« Les enjeux clés pour comprendre les mécanismes d'actions et de conséquences de l'exposition à des perturbateurs endocriniens incluent **l'âge d'exposition, le temps écoulé entre l'exposition et ses effets, les interactions entre les substances chimiques, la dynamique de réponse à la dose et les effets latents à long terme.**

En raison des propriétés partagées des substances chimiques et des similarités des récepteurs et des enzymes impliqués dans le processus de synthèse, de libération puis de dégradation des hormones, **aucun système endocrinien ne peut être protégé de l'action des perturbateurs endocriniens.**

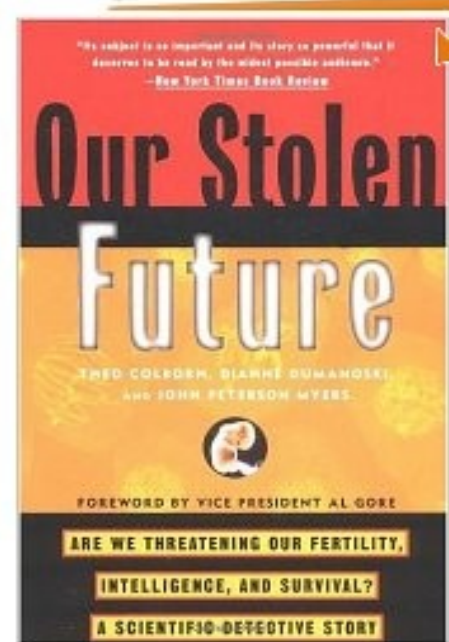
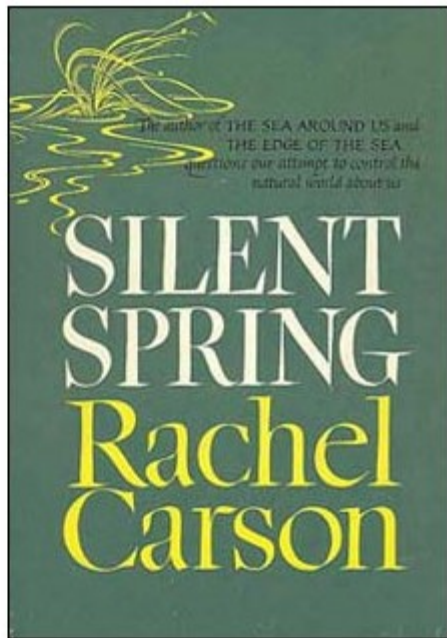
Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être **transmis a posteriori aux futures générations à travers les modifications épigénétiques** sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance .

Les preuves de résultats préoccupants en matière de **reproduction (infertilité, cancer, malformations)** venant de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont fortes, auxquelles il faut ajouter un nombre croissant d'effets sur les autres systèmes endocriniens, comme **des effets thyroïdiens, neuroendocriniens, sur l'obésité et le métabolisme, sur l'insuline et l'homéostasie du glucose.**

Le principe de précaution est un principe clé pour améliorer la santé du système endocrinien et reproductif et devrait être utilisé pour **décider des seuils d'exposition** et informer le public des risques potentiels des perturbateurs endocriniens.

# Recommandations du Comité de suivi du Plan National Santé Environnement (Décembre 2010)

- poursuivre la participation française aux groupes de travail internationaux sur le sujet, notamment à l'OCDE, notamment pour définir une liste de substances prioritaires, afin de concentrer les efforts sur les substances les plus préoccupantes ;
- renforcer la recherche de pathologies associées ;
- poursuivre les efforts engagés afin d'obtenir une meilleure connaissance des effets des perturbateurs endocriniens par le biais de développement de méthodes d'essai, permettant de définir le caractère "perturbateur endocrinien" d'une substance ;
- poursuivre les efforts d'information des parties prenantes afin de faire savoir que les effets des perturbateurs endocriniens ne se limitent pas à la reproduction ;
- développer la toxicologie prédictive et les nouveaux outils dérivés de la recherche en biologie moléculaire afin de mieux définir les effets ;
- développer des indicateurs globaux "d'effet cocktail", afin de caractériser l'effet des mélanges de substances ;
- développer des biomarqueurs d'effet spécifiques des perturbateurs endocriniens ;
- développer la biosurveillance humaine, qui permet d'introduire un indicateur d'exposition global aux perturbateurs endocriniens ;
- **développer la surveillance environnementale, afin de détecter les perturbations chez certaines espèces dites "sentinelles", qui auraient pu être exposées à des substances ;**
- **proposer la création au niveau européen d'une catégorie spécifique aux perturbateurs endocriniens qui compléterait les catégories Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques.**



De Rachel Carson «**Le Printemps silencieux**» (**Silent Spring , 1964**) à Theo Colborn «**l'Homme en voie de disparition**» (**Our stolen future, 1996**)

**Polluants Organiques Persistants → Perturbateurs endocriniens**

- PONP : Polluants Organiques Non Persistants : Bisphénol A, Phtalates...
- PNOP : Polluants Non Organiques Persistants : Cadmium, Mercure, Plomb , Arsenic...
- Hormones naturelles, Phytohormones

# Le changement de paradigme des Perturbateurs Endocriniens



Copyright © The Endocrine Society. All rights reserved. Print ISSN: 0021-972X. Online

## ENDOCRINE REVIEWS

Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement

Evanthia Diamanti-Kandarakis, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hansen, Gail S. Prius, Ana M. Soto, R. Thomas Zoeller and Andrea C. Gore

Endocr. Rev. 2009 30: 293-342, doi: 10.1210/er.2009-0002

1. **Age** : Ce n'est plus seulement la dose qui fait le poison, mais aussi la période ( gestation)
2. **Délai de latence** entre exposition et apparition des effets
3. **Relation dose-effet** : Effet des faibles doses > effet des fortes doses)
4. **Effet cocktail**
5. **Effets transgénérationnels**

**Conséquence pour la biodiversité ?**