

# **Perturbateurs Endocriniens: Contribution de l'épidémiologie et causalité**

**Luc MULTIGNER**

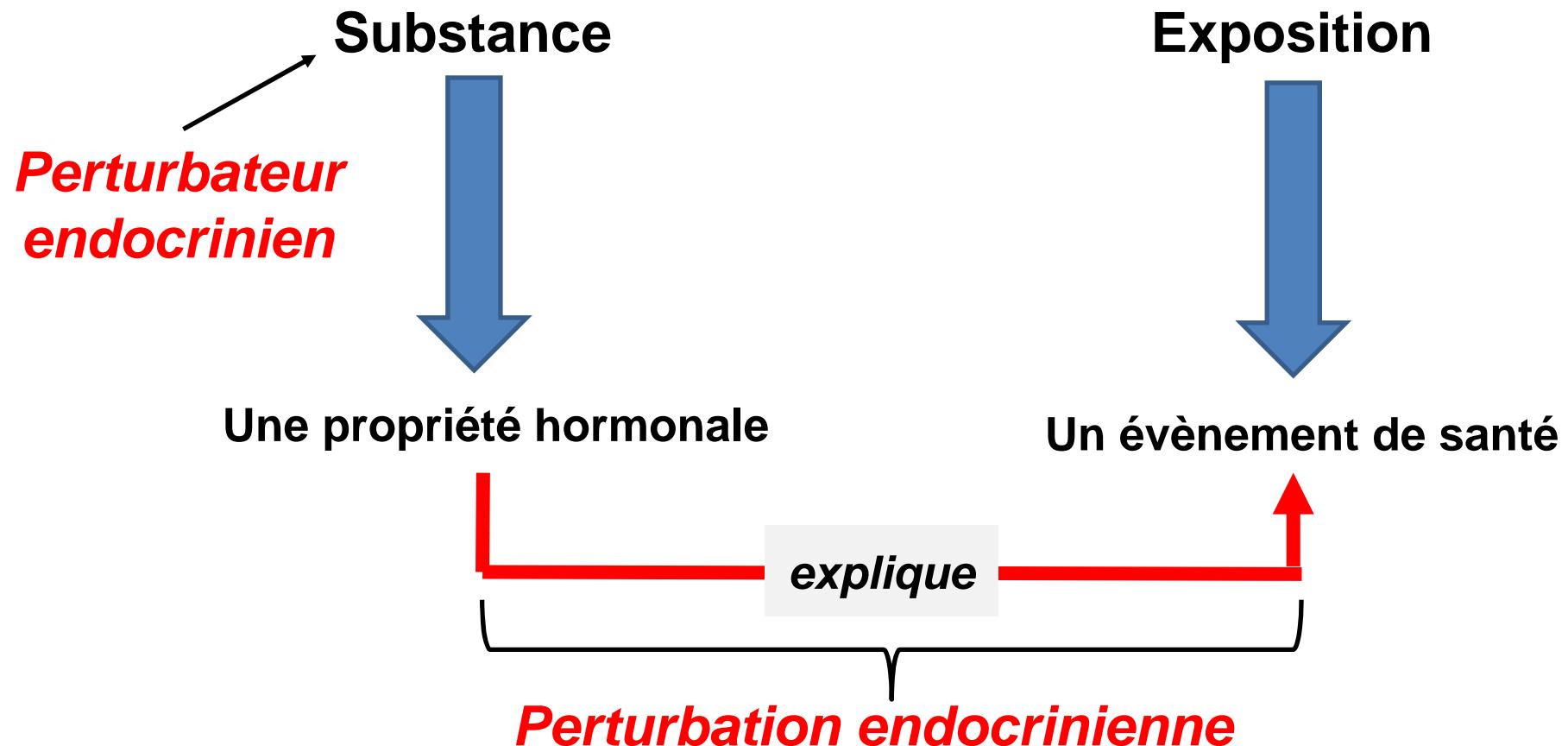
**Inserm U1085-IRSET**

**La Problématique des Perturbateurs Endocriniens : Quelles  
Solutions ?  
Maison de la Chimie  
Paris, 25 Avril 2017**



# Qu'est ce qu'est un perturbateur endocrinien ?

Substance dont l'exposition entraîne la survenue d'un évènement de santé du fait de ses propriétés biologiques (ou modes) d'actions hormonales.

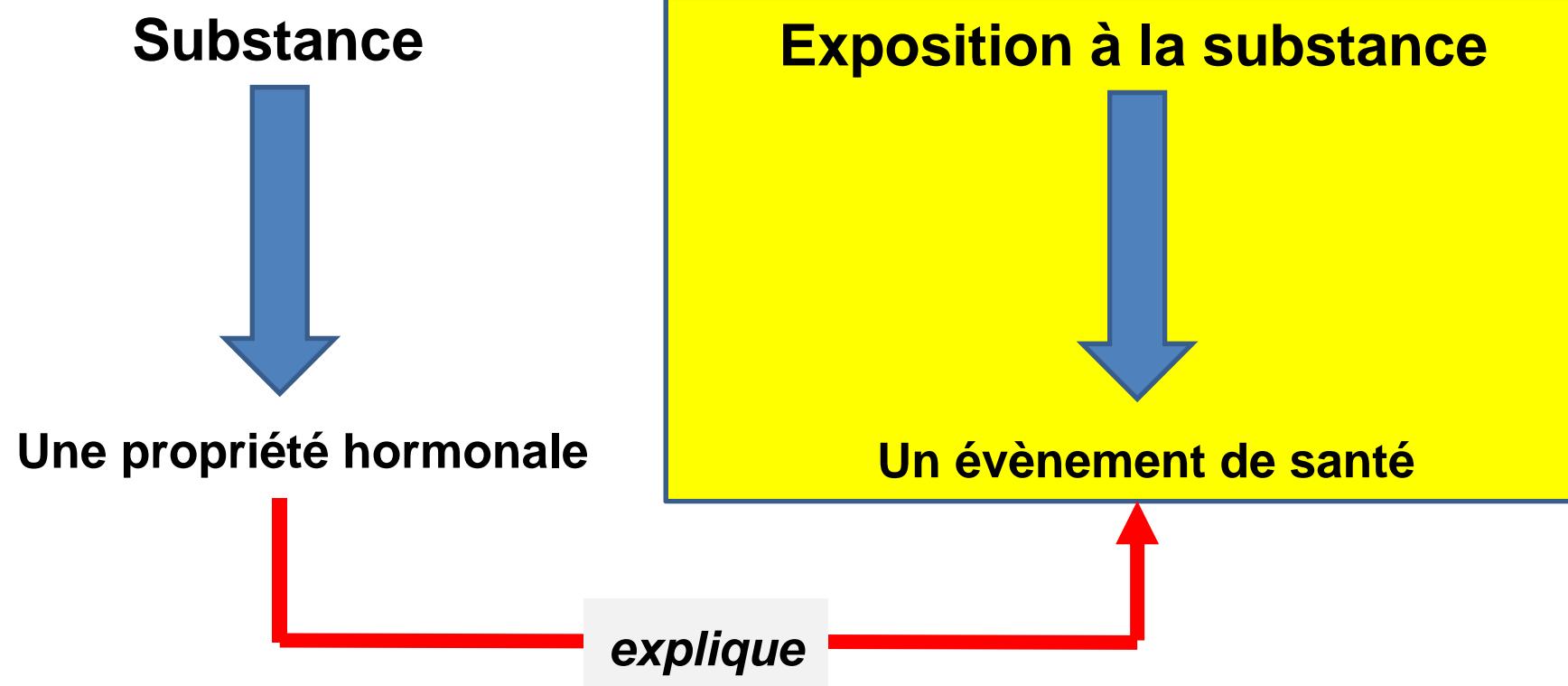


## **Qu'est ce qu'est l'épidémiologie?**

Une science observationnelle qui a comme objet de **décrire la fréquence, dans le temps et l'espace, des évènements de santé et d'identifier les déterminants** associés à ces mêmes évènements au sein d'une **population.**

Autrement dit, l'épidémiologie **ne peut ni décrire ni mettre en évidence un quelconque mode ou mécanisme d'action biologique expliquant la fréquence où les déterminants d'un évènement de santé.**

# Quelle étape est concernée par l'épidémiologie ?



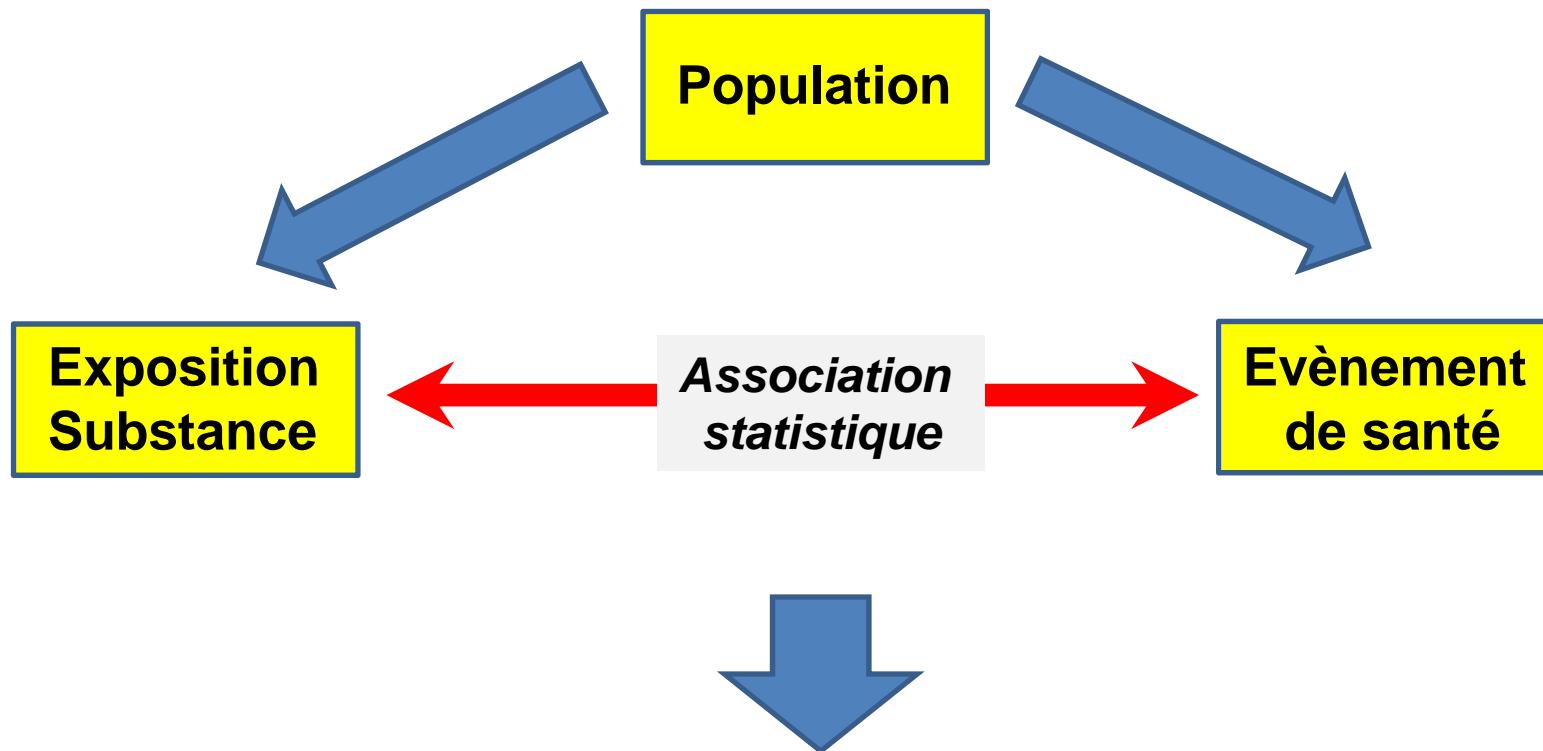
# Etudes Epidémiologiques

	<b>Causalité</b>
Descriptives	-
Ecologiques ( <i>données agrégées</i> )	+
Analytiques ( <i>données individuelles</i> )	++
Interventionnelles	+++

	<b>Causalité</b>
Transversales	+
Cas – Témoins	++
Cohortes Rétrospectives/Prospectives	+++

# Epidémiologie analytique



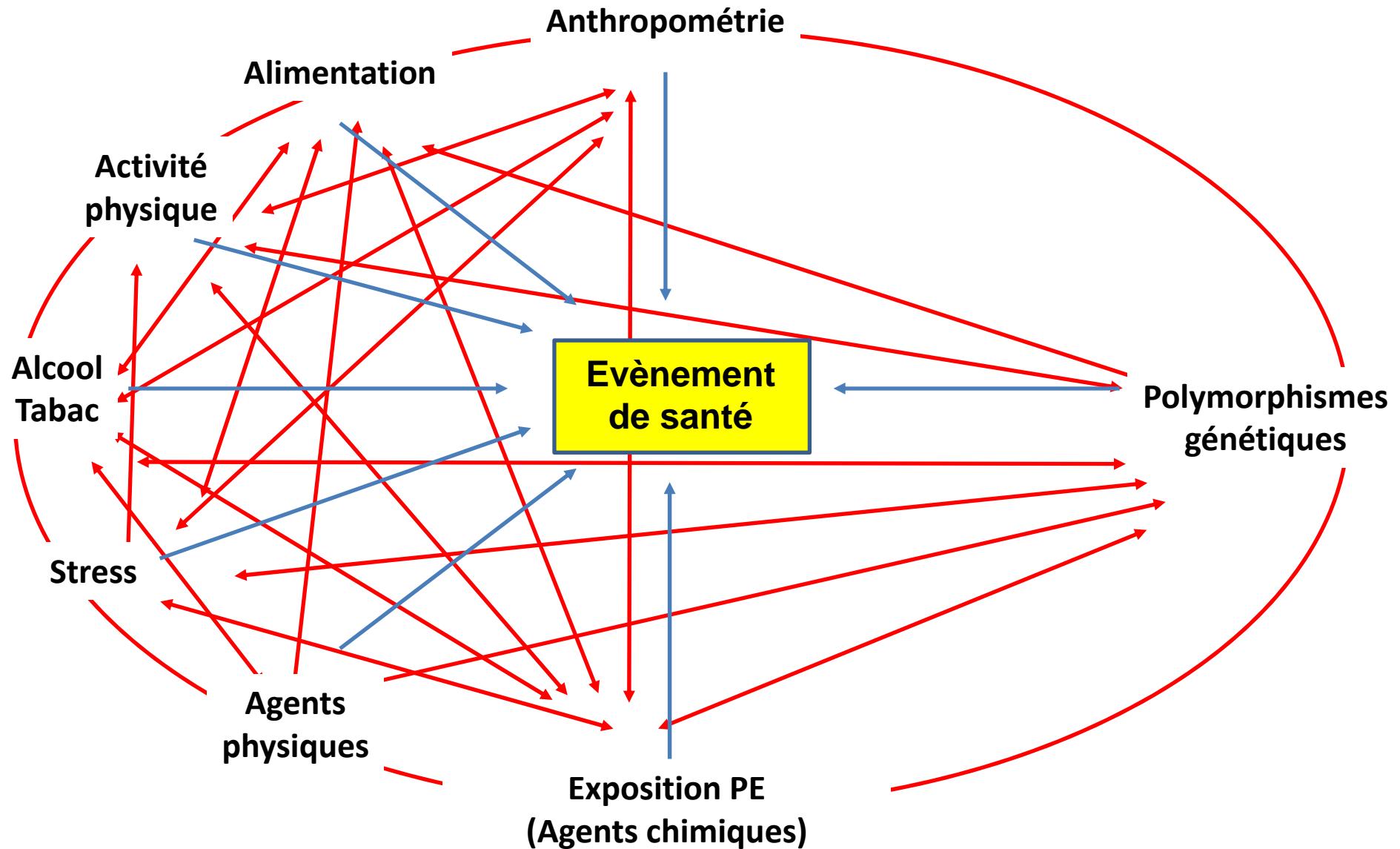
Est-ce que cette association est causale?

# Epidémiologie analytique et causalité

En épidémiologie, la cause est de nature probabiliste:  
**une modification de la fréquence d'un facteur exposant entraîne une modification de la fréquence l'évènement de santé.**

La causalité en épidémiologie dépend des **caractéristiques internes** à l'étude dans un premier temps mais doit être confronté à des **caractéristiques externes** dans un deuxième temps.

# Dans quel contexte de fond on se retrouve ?



## **CAUSALITE**

**Caractéristiques internes à l'étude**

## CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude

Population

Echantillon représentatif de la population à laquelle l'étude  
elle s'adresse : *Biais de sélection !!*

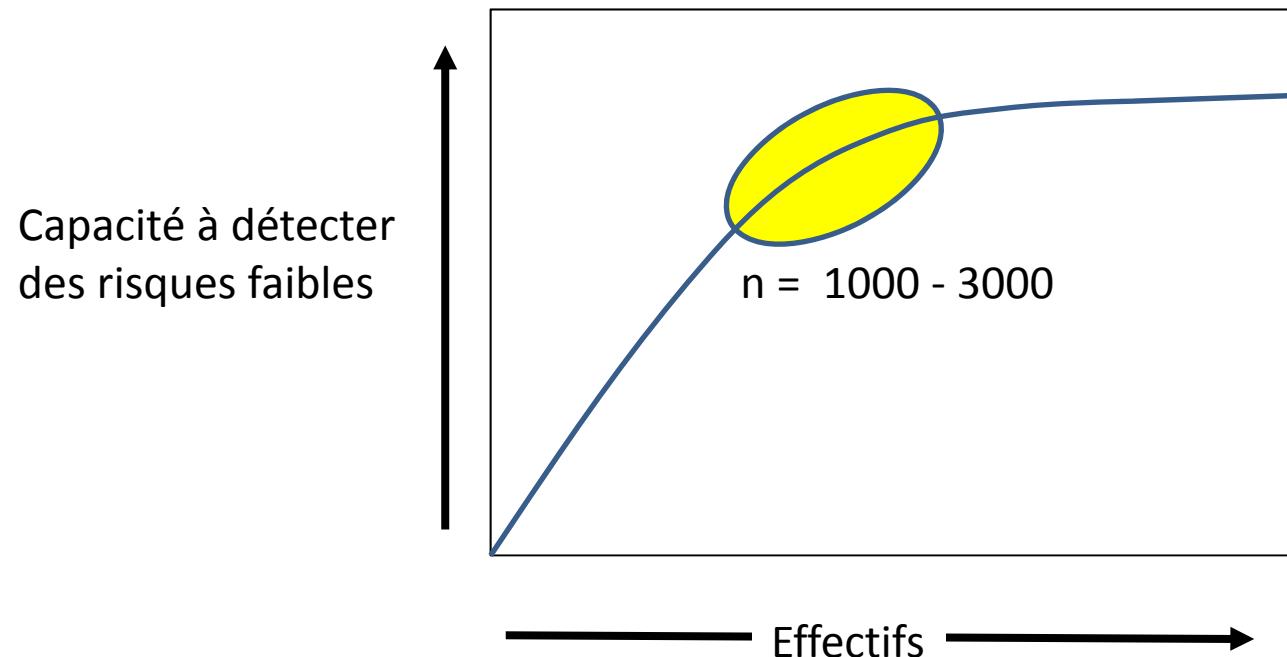
Effectifs adéquats pour une puissance suffisante et réduire  
les fluctuations d'échantillonnage.



# Quels effectifs en épidémiologie?

A risque ( $\alpha$  de 5 %) et puissance ( $(1-\beta)$  de 80 %) égale, cela va dépendre de la prévalence de l'exposition.

A titre indicatif:



## CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude

### Population

Echantillon représentatif de la population à laquelle l'étude elle s'adresse : *Biais de sélection !!*

Effectifs adéquats pour une puissance suffisante et réduire les fluctuations d'échantillonnage.

### Existe-t-il des spécificités concernant les PE ?

Aucune

Mais regard accru sur les périodes dites de sensibilité:

*pré-conceptionnelle, grossesse, enfance, puberté,  
période fertile, ménopause, andropause,.....*

## CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude

Evènement  
de santé

Définition objective de l'entité nosologique (signe clinique, symptôme, maladie, syndrome, variable physiologique,...)  
*Biais de classement !!*

### Existe-il des spécificités concernant les PE ?

Aucune.. Hélas

Historiquement: atteintes de la fonction de reproduction en lien avec des substances « œstrogéniques ».

Extension à d'autres hormones et systèmes de signalisation et à d'autres pathologies.

Tenant compte du caractère pléiotropique des hormones



## Evènement de santé et PE

Alzheimer  
Parkinson  
Schizophrénie  
Troubles neurocognitifs et moteurs  
Autisme

Anorexie  
Obésité  
Diabète Type II  
Hypertension  
Syndrome métabolique

Colite inflammatoire  
Stéatose hépatique

Infertilité masculine  
Infertilité féminine  
Endométriose  
Ovaires polyquistiques  
Fausses couches  
Hypertension gestationnelle  
Diabète gestationnelle  
Prééclampsie  
Croissance intra-utérine  
Sex-ratio  
Hypospades  
Cryptorchidie  
Pseudo-hermaphroditisme  
Prématurité  
Télarche  
Puberté précoce  
Puberté retardé  
Ménopauses

Cancer testicule  
Cancer prostate  
Cancer sein  
Cancer colorectal  
Cancer du poumon  
Cancer de l'ovaire  
Cancer de l'endomètre  
Léiomyome utérin  
Cancer thyroïde  
Lymphomes

Pathologies osseuses  
Pathologies respiratoires  
Pathologies cardiaques  
Pathologies vasculaires  
Troubles immunitaires  
Pathologies thyroïdiennes

Etc, etc, etc.....

## CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude

Exposition  
Substance

*Erreurs de mesure !!*

**Temporalité:** l'exposition doit précéder la survenue de l'évènement de santé

**Précision de la mesure et contrôle de la variabilité**

**Pertinence:** L'indicateur d'exposition idéal est celui qui s'adresse directement à la substance considérée et qui est mesurée sur le(s) site(s) biologique(s) d'impact.

- Mesures indirectes
- Mesures directes

Hors milieu biologique

Milieu biologique: *biomarqueurs d'exposition*



# **Biomarqueurs d'exposition**

## **Quelques considérants**

**Analytiques** : Sensibilité et Spécificité

**Pertinence** biologique vis-à-vis d'un mode d'action

**Toxico-dynamie et toxico-cinétique**

Type de matrice

Fraction active

Demi-vie

Transporteurs

## **CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude**

**Exposition  
Substance**

### **Existe-il des spécificités concernant les PE ?**

Eviter les données agrégées et mesures indirectes

Privilégier les mesures pondérales (quantitatives) et les mesures des activités xénohormonales.

« Faible dose »

## CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude

***Association  
statistique***

Procédures adéquates probabilistes : risques relatifs

Intensité et précision de l'association mesurée

Comparaison multiples

Gestion des données manquantes

Identification et gestion des facteurs confondants

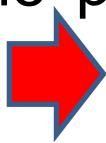
Direction et forme de l'association



Les associations non-monotones observées dans les études épidémiologiques sont très rares.

l'Anses<sup>(\*)</sup> a identifié dans la littérature deux études épidémiologiques rapportant de telles associations mais limitées en termes d'effectifs et d'estimation de la relation « dose-effet » sur la base d'un nombre réduits de groupes (quartiles ou septiles).

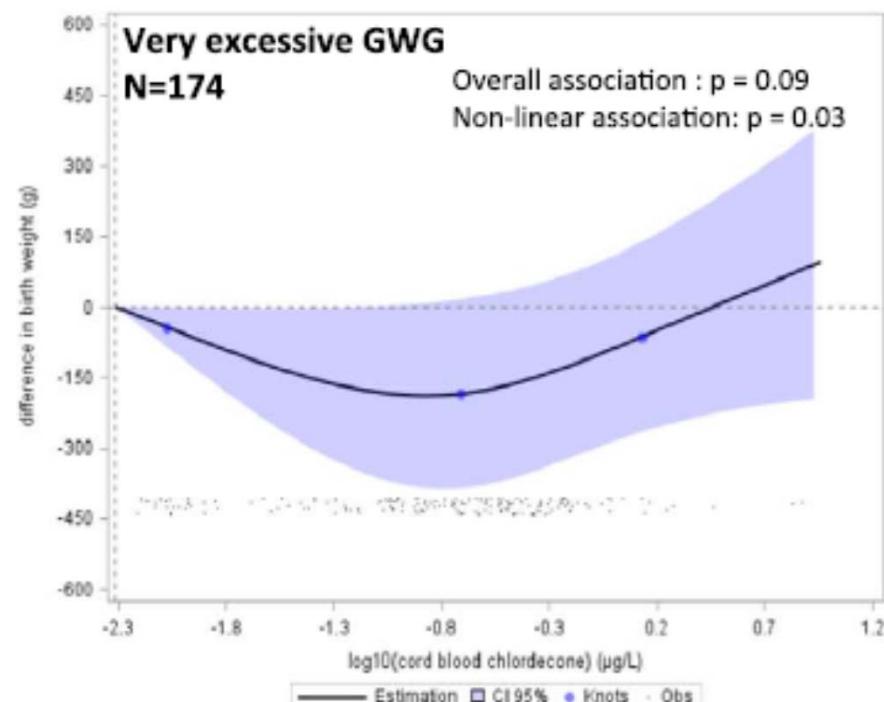
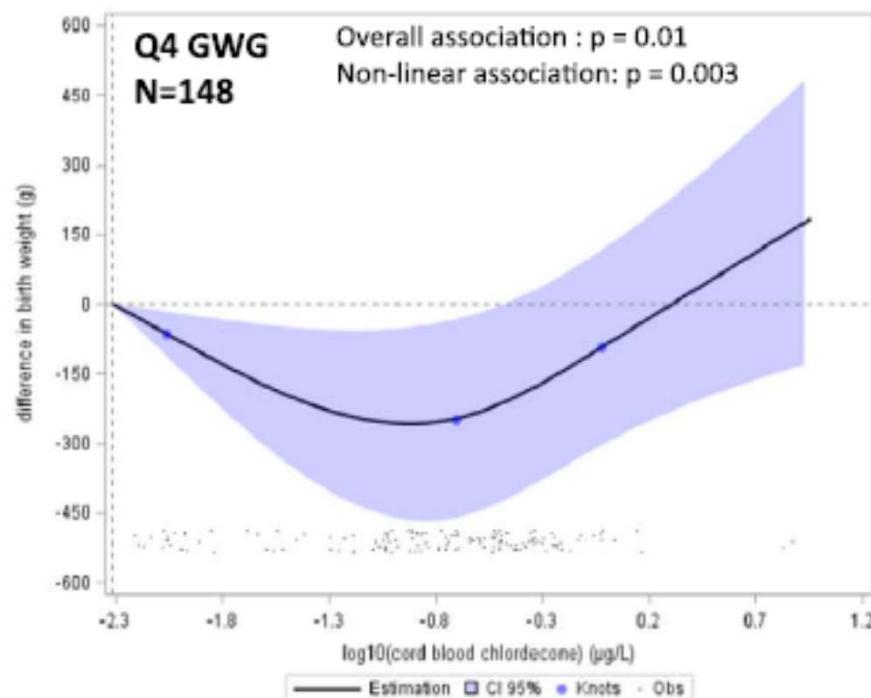
Cependant, on ne peut écarter l'existence d'une relation non-monotone



\* Lagarde F et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. Environ Health. 2015; 14: 13

# Exposition prénatale au chlordécone et poids de naissance. Interaction avec le gain de poids gestationnelle (\*)

593 nouveau-nés et analyse statistique par régression non-linéaire



## **CAUSALITE: Caractéristiques internes à l'étude**

***Association  
statistique***

Procédures adéquates probabilistes : risques relatifs

Intensité et précision de l'association mesurée

Comparaison multiples

Gestion des données manquantes

Identification et gestion des facteurs confondants

Direction de l'association

Sens de l'association: *causalité réverse*



Une étude très récente (Mars 2017)<sup>(\*)</sup> montre que les associations reliant l'exposition à l'acide perfluorooctanoïque à des atteintes de la fonction rénale et à la ménopause précoce sont expliquées par une causalité inverse.

Une attention particulière doit être portée s'agissant de substances qui ont une forte capacité d'accumulation dans des tissus adipeux et des évènements de santé telles que l'obésité.

\* Dhingra R et al. A Study of Reverse Causation: Examining the Associations of Perfluorooctanoic Acid Serum Levels with Two Outcomes. Environ Health Perspect. 2017 125:416-21

## **CAUSALITE**

**Caractéristiques externes à l'étude**

**CAUSALITE:** Caractéristiques externes à l'étude

## **Reproductibilité des observations**

dans l'espace

dans le temps

par des chercheurs indépendants les uns des autres

**Vraisemblance biologique tenant compte de l'état des connaissances**

**CAUSALITE**

**PE et Cancers**

**Etudes basées sur des  
biomarqueurs d'exposition**

## CAUSALITE: PE et cancers

Le cancer est une maladie qui se met en place à la suite d'un long délai d'exposition.

L'usage de biomarqueurs d'exposition pour des substances à courte demi-vie est généralement inopérante.

La plupart des études épidémiologiques valides ce sont adressées à des substances dites persistantes (organochlorés).

Concernant les PE, à ce jour la seule certitude est l'association de l'exposition prénatale au DES et la survenue d'adénocarcinome du vagin chez les filles.

A noter qu'il s'agissait d'une exposition à doses élevées d'une molécule pourvue d'une activité pro-oestrogénique importante.

## **Etudes portants sur des PE organochlorés**

Cancer sein

## CAUSALITE: PE et cancers

En 2001, 2002 et 2004 trois revues de la littérature (\*, \*\*, \*\*\*) concluent à l'absence de preuves suffisantes en faveur d'une association entre les niveaux de pesticides organochlorés (principalement DDE) mesurés dans le sang et les tissus adipeux à l'âge adulte et le risque de cancer du sein.

Les études plus récentes publiées depuis ces méta-analyses ont rapporté des résultats contradictoires.

Des interrogations ce sont portées sur la fenêtre d'exposition



\* Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 1:35-47

\*\* Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 : 301-309

\*\*\* Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Tobias A, Lopez-Carrillo L. Dichloro diphenyl dichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004; 112 : 207-214

## CAUSALITE: PE et cancers

En 2015, une étude (\*) a montré que l'exposition prénatale au DDT, mesurée dans le sang entre 1959 et 1967, est associée à une augmentation significative du risque de survenue d'un cancer chez les filles.

Cette étude, la seule à ce jour estimant l'exposition au cours de la grossesse, soutient l'hypothèse des expositions prénatales dans le développement des pathologies tumorales.

A noter qu'il s'agit d'expositions bien plus élevées que celles constatées de nos jours .

\* Cohn BA et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015 100:2865-72.

## **Etudes portants sur des PE organochlorés**

Cancer des testicules

## CAUSALITE: PE et cancers

Une étude (\*) comparant 754 cas de cancer du testicule et 928 témoins a montré que l'exposition au DDE, mesurée dans le sang à l'âge adulte, est associée à un risque augmenté de survenue du cancer du testicule, séminomes et non séminomes

A l'inverse, une autre étude (\*\*) comparant 736 cas de cancer du testicule et 913 témoins a montré que l'exposition aux *ndl*-PCBs, mesurées dans le sang à l'âge adulte, est associée à une diminution de risque survenue du cancer du testicule, séminomes et non séminomes

*Quid de l'exposition prénatale?*

\* McGlynn KA et al. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:663-71.

\*\* McGlynn KA et al. Polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors. Cancer Res. 2009; 69:1901-9.

## **Etudes portants sur des PE organochlorés**

Cancer de la prostate

## CAUSALITE: PE et cancers

L'étude portant sur les effectifs les plus importants (\*), comparant 567 cas à 655 témoins, montre une association entre l'exposition au DDE, mesurée dans le sang à l'âge adulte, et la survenue du cancer de la prostate.

*Quid de l'exposition prénatale?*

L'exposition au chlordécone a été également associée à un risque augmenté de cancer de la prostate dans une étude comparant 623 cas à 671 témoins (\*\*).

*Dans ce cas, on a la certitude d'une fenêtre d'exposition à l'âge adulte*

\* Emeville E Associations of Plasma Concentrations of Dichloro diphenyl dichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe (French West Indies) Environmental Health Perspectives, 2015 , 123, 317- 23

\*\* Multigner L. Chlорdecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol, 2010 28:3457–62

## CAUSALITE: PE et cancers

A l'inverse, plusieurs études (\*,\*\*\*) montrent une association inverse entre l'exposition aux *ndl*-PCBs, et le risque de survenue du cancer de la prostate.

Ces observations sont à rapprocher à celles faites sur le cancer du testicule.

\* Sawada N et al. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010;118:659–665;

\*\* Emeville E Associations of Plasma Concentrations of Dichloro diphenyl dichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe (French West Indies) *Environmental Health Perspectives*, 2015 , 123, 317- 23

## En guise de conclusion

Les directions divergentes des associations pourraient refléter la diversité des propriétés hormonales des substances

La causalité inverse devrait être systématiquement présente à l'esprit

D'un point de vue épidémiologique, les certitudes ou vraisemblances sont assez réduites

Faudrait faire évoluer la problématique des PE d'une science du possible à une science de l'évidence.

**Merci pour votre attention**