Quels sont les effets des PE chez l'Homme ?

Le d'un épidémiologiste

Luc MULTIGNER

Inserm U1085-IRSET

Rennes & Pointe-à-Pitre

Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie

Evaluation du Risque des Perturbateurs Endocriniens

Paris, 26 novembre 2015

Instituts thématiques Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

irset
Institut de recherche sur la santé l'environnement et le travail

Le très grand nombre de substances, fort diverses par ailleurs, qui reçoivent le qualificatif de PE et la très grande diversité d'évènements de santé qui leurs sont attribués, rendent toute synthèse globale, illusoire et rébarbative.

Je vais donc me limiter à **aspect**

L'épidémiologie est une discipline scientifique basée sur l'observation et la mesure de données observables et non pas sur l'expérimentation.

Son unité d'étude est la <u>population</u>

Son objet d'étude est celui de la <u>distribution</u> des problèmes de santé et de ses <u>déterminants</u>.

L'épidémiologie s'articule sur deux « mamelles », qu'elle observe et qu'elle mesure:

- **les déterminants de santé ou exposition.**
- **les évènements de santé ou maladie.**

L'épidémiologie:

- **décrit les expositions et les évènements de santé.**
- **associe les expositions aux maladies.**

Association n'est pas causalité, même si sous certaines conditions la causalité peut être explorée.

Les débuts des PE (1991)

L'expression « perturbateur endocrinien » trouve ses origines aux USA en 1991 lors d'une réunion sponsorisée par la *W. Alton Jones Foundation,* sous la forme d'une déclaration *.

> ***« Un grand nombre de substances chimiques produites par l'homme, certaines naturelles, et disséminées dans l'environnement, possèdent la capacité de perturber les système endocrinien des mammifères y compris l'espèce humaine ».***

** Wingspread Conference Center, Racine, Wisconsin, Juillet 1991*

Cette expression apparait formellement et pour la première fois publiée en 1993 * et les auteurs

- **conceptualisent de nombreux travaux antérieurs.**
- **soulèvent la question de la prise en compte du concept qu'ils élaborent dans l'évaluation des risques.**

** Colborn et al. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993 Oct;101(5):378-84*

Double écho (1992-1996)

Parmi la communauté scientifique:

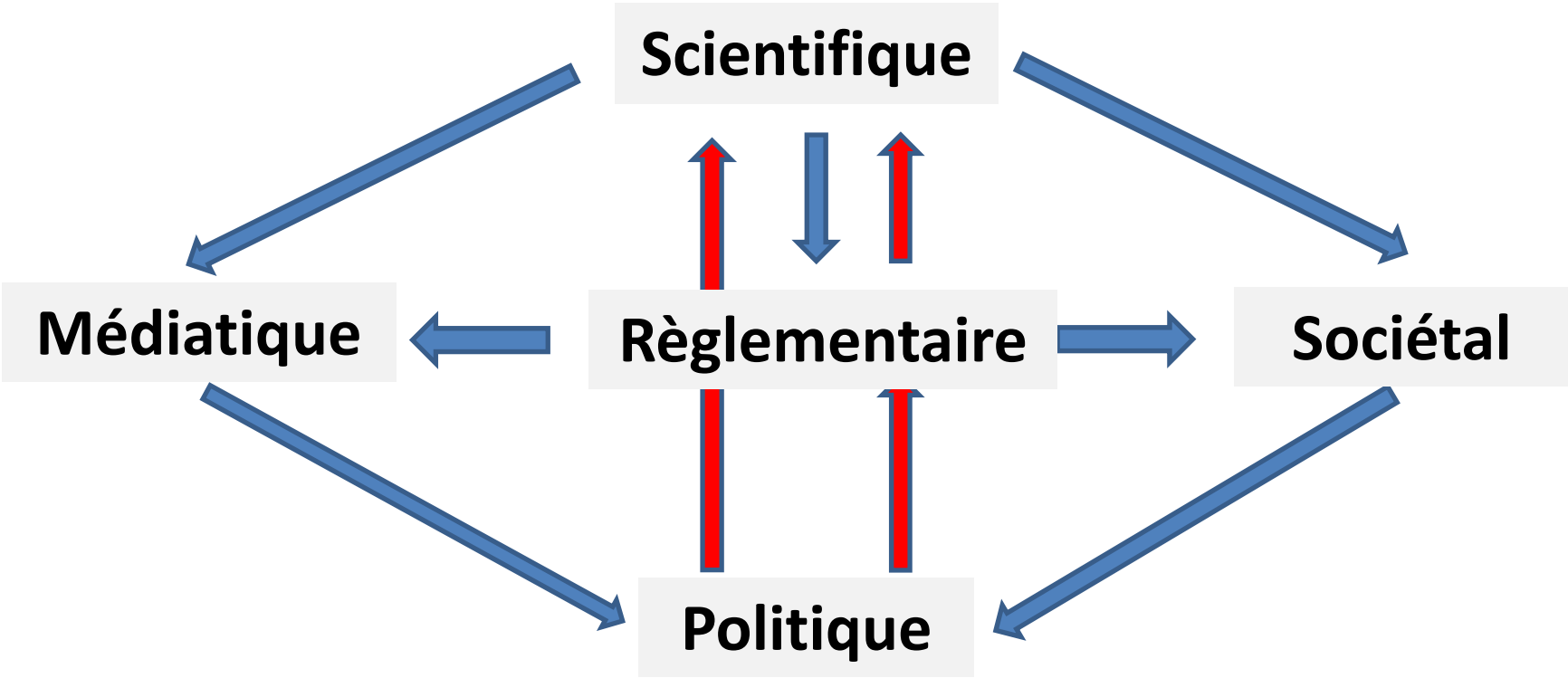
Elle soulève simultanément des interrogations, en particulier sur la détérioration de la qualité du sperme, sur l'augmentation de certaines pathologies des organes en charge de la reproduction, sur la construction du syndrome de dysgénésie testiculaire et leurs relations avec les PE

« nous baignons dans une mer d'œstrogènes »

Parmi les organismes en charge des évaluations des risques:

En 1995, l'EPA s'interroge si les PE peuvent être « solubles » dans les procédures d'évaluation des risques.

L'emballement (2000 à nos jours)



Le paysage 24 ans après

- **Un emballement qui ne diminue pas.**

- **Une controverse qui ne s'arrête pas et qui n'est pas restreinte à la simple controverse scientifique.**

- **Une difficulté à définir ce qu'est un PE**

  Distinction entre concept et définition:

  Concept: représentation générale et abstraite d'une réalité

  Définition: énonciation des attributs qui distinguent une chose, impliquant des choix et des limites, à visée opérationnelle

  Distinction entre mode d'action et mécanisme d'action

  Distinction entre effet biologique et effet toxicologique

  Distinction entre « effet » et « association »

Quels besoins pour chacun d'entre nous ?

- **Pour le biologiste, le concept suffit**

- **Pour l'évaluateur du danger et du risque, la définition est indispensable**

- **Pour l'épidémiologiste,**

  Il n'a besoin ni du concept ni de la définition car il n'étudie ni le mode d'action ni procède à une évaluation du risque.

  Il a besoin de la caractérisation chimique, toxico-cinétique et toxico-dynamique nécessaire à la mesure judicieuse de l'EXPOSITION et d'une définition sémiologique précise de la MALADIE.

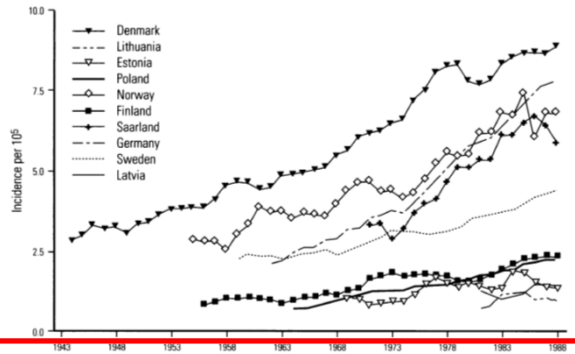
Où en sommes-nous sur les interrogations sanitaires posées entre 1992 et 1996 ?

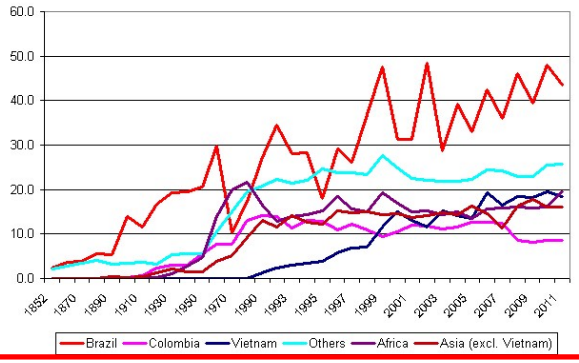
Diminution de la qualité du sperme ????

Syndrome de dysgénésie testiculaire ????

Augmentation de l'incidence de diverses pathologies:

- **Le constat est exact**
- **Besoin de prise en compte de l'accessibilité aux soins et moyens diagnostics tout comme des multiples hypothèses**
- **Corrélation n'est pas causalité!!**





Quels évènements de santé ont été évoqués en lien avec les PE ?

2007

Puberté précoce
Puberté retardé
Atteintes neuro-dévelop
Troubles immunitaires
Pathologies thyroïdiennes
Cancer testicule
Cancer prostate
Cancer sein
Obésité
Diabète Type II
Infertilité masculine
Infertilité féminine
Fausses couches
Prématurité

Prématurité
Anthropométrie à la naissance
Sex-ratio
Endométriose
Hypospades
Cryptorchidie
Pseudo-hermaphroditisme

Anorexie
Alzheimer
Parkinson
Pathologies osseuses
Pathologies respiratoires
Schizophrénie

2015

Cancer colorectal
Cancer du poumon
Cancer de l'ovaire
Lymphomes
Colite inflammatoire
Stéatose hépatique
Croissance post-natale
Autisme
Télarche
Hypertension
Pathologies gestationnelles
Pathologies cardiaques
Pathologies vasculaires

A quels évènements de santé le Bisphénol A à été associé (sans considération de la qualité des conclusions) ?

Puberté précoce
Puberté retardé
Atteintes neuro-dévelop
Troubles immunitaires
Pathologies thyroïdiennes
Cancer testicule
Cancer prostate
Cancer sein
Obésité
Diabète Type II
Infertilité masculine
Infertilité féminine
Fausses couches
Prématurité

Prématurité
Anthropométrie à la naissance
Sex-ratio
Endométriose
Hypospades
Cryptorchidie
Pseudo-hermaphroditisme

Anorexie
Alzheimer
Parkinson
Pathologies osseuses
Pathologies respiratoires
Schizophrénie

Cancer colorectal
Cancer du poumon
Cancer de l'ovaire
Lymphomes
Colite inflammatoire
Stéatose hépatique
Croissance post-natale
Autisme
Télarche
Hypertension
Pathologies gestationnelles
Pathologies cardiaques
Pathologies vasculaires

Comment sont abordés certains aspects liés à des caractéristiques attribuées (au moins partiellement) aux PE ?

Faible dose

La question ne se pose pas dans la mesure où dans le cas d'utilisation de marqueurs biologiques (internes) d'exposition, on a recours à des capacités analytiques performantes.

Effet « cocktail »

Ajustement à d'autres expositions

Synergie additive, multiplicative

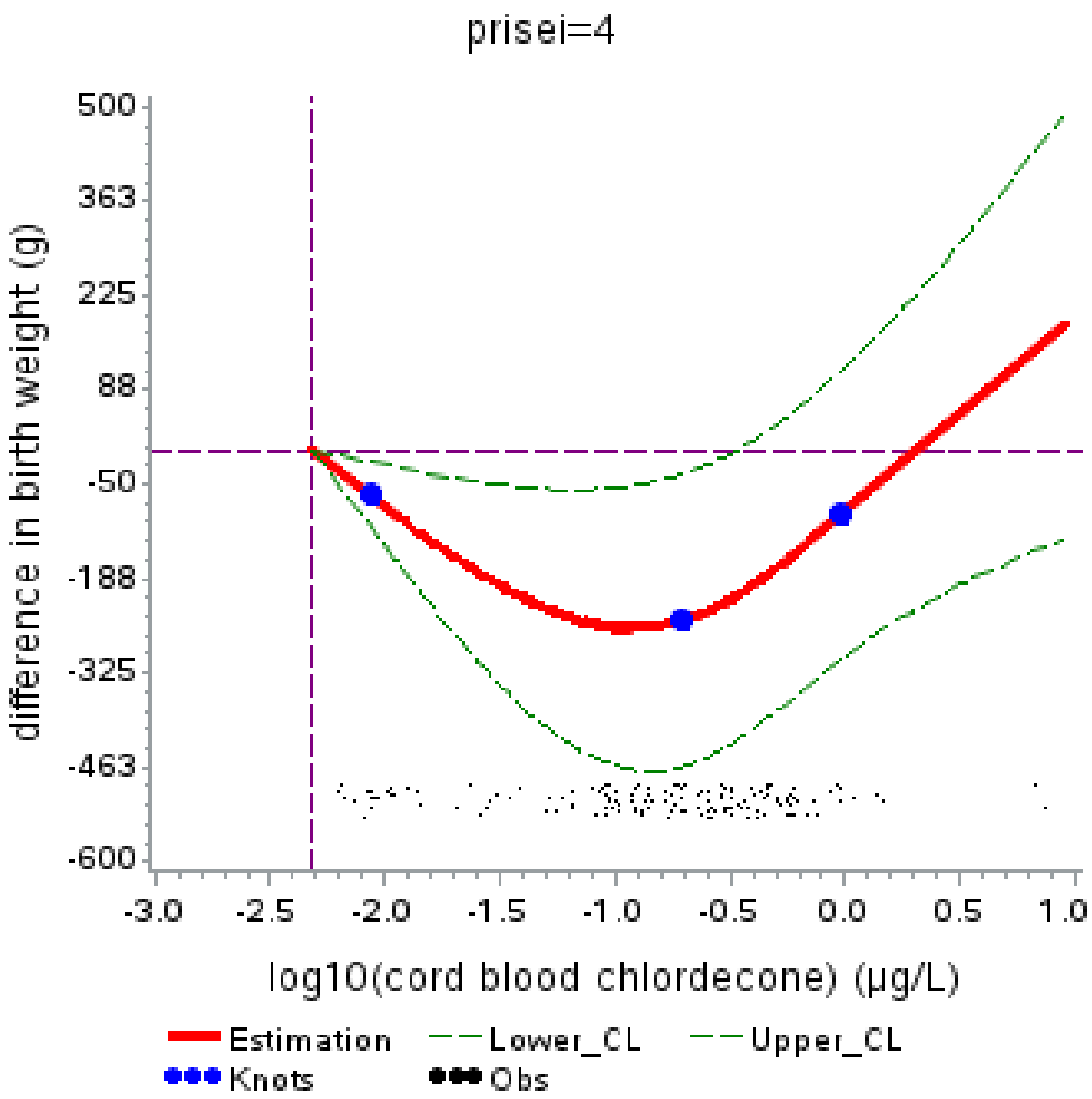
Fenêtres de sensibilité

L'épidémiologie sait s'adapter sans soucis

Relation dose-effet non monotone

Les relations non-monotones sont rarissimes.

A ne pas confondre avec celles qui peuvent résulter de faibles effectifs et donc des fluctuations d'échantillonnages


prisei=4
500
363
225
88
-50
-188
-325
-463
-600
difference in birth weight (g)
-3.0
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
log10(cord blood chlordecone) (µg/L)
Estimation
Lower_CL
Upper_CL
Knots
Obs

A quelles grandes conclusions peut-on aboutir en terme d'évènements de santé en lien avec les PE ?

Forte présomption d'un mode d'action hormonal lié à la survenue de la maladie

Quelques associations certaines

Le cas du DES (à dose pharmacologique)

Quelques associations hautement vraisemblables

PCBs et neuro-développement

De nombreuses associations qui varient du moyennement vraisemblable aux franchement douteuses

et attention aux déductions post-hoc…..

Quelles sont les grandes limites qui empêchent de conclure à des évènements de santé en lien avec les PE?

Forte présomption d'un mode d'action hormonal lié à la survenue de la maladie

Mesure de l'exposition

Indirecte

Directe

Rarement sur le site d'impact biologique

Variabilité de l'exposition – substances non persistantes

le cas du BPA

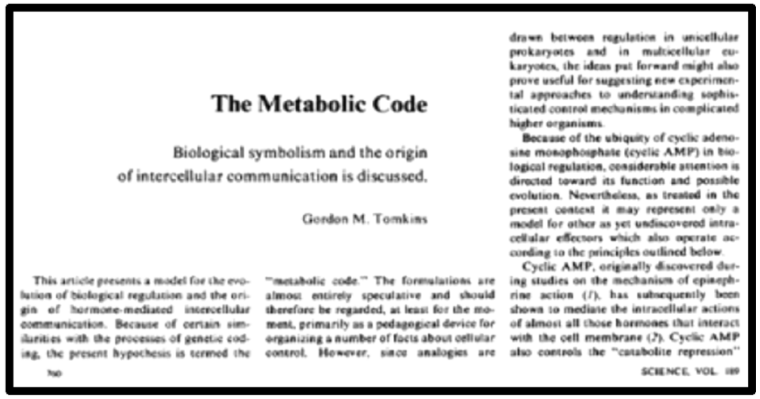
Considérants toxico-dynamiques

le cas des substance lipophiles

Quelques considérations sur les sciences de la Vie

Effets pléiotropiques des hormones, et en particulier des œstrogènes: fonctions et organes

Interrelation des systèmes de communication



The Metabolic Code

Biological symbolism and the origin of intercellular communication is discussed.

Gordon M. Tomkins

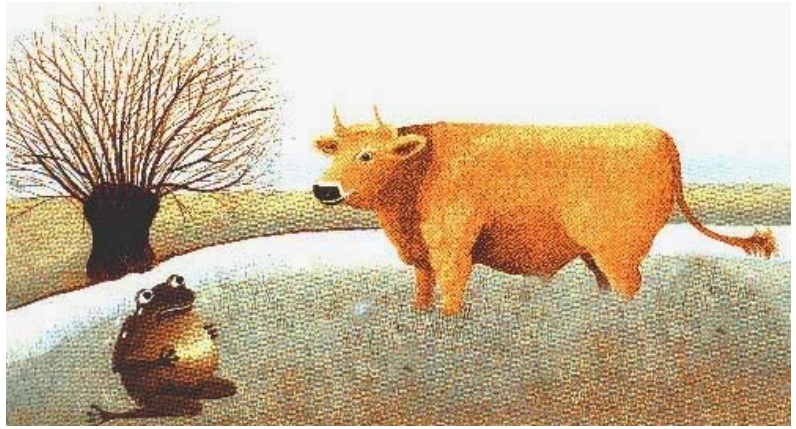
This article presents a model for the evolution of biological regulation and the origin of hormone-mediated intercellular communication. Because of certain similarities with the processes of genetic coding, the present hypothesis is termed the "metabolic code." The formulations are almost entirely speculative and should therefore be regarded, at least for the moment, primarily as a pedagogical device for organizing a number of facts about cellular control. However, since analogies are drawn between regulation in unicellular prokaryotes and in multicellular eukaryotes, the ideas put forward might also prove useful for suggesting new experimental approaches to understanding sophisticated control mechanisms in complicated higher organisms.

Because of the ubiquity of cyclic adenosine monophosphate (cyclic AMP) in biological regulation, considerable attention is directed toward its function and possible evolution. Nevertheless, as treated in the present context it may represent only a model for other as yet undiscovered intracellular effectors which also operate according to the principles outlined below.

Cyclic AMP, originally discovered during studies on the mechanism of epinephrine action (*1*), has subsequently been shown to mediate the intracellular actions of almost all those hormones that interact with the cell membrane (*2*). Cyclic AMP also controls the "catabolite repression"

760 SCIENCE, VOL. 189

Gordon Tomkins. Science, 189, 760-763, 1975



La Fontaine

"There is nothing worse than a sharp image of a fuzzy concept."

~ Ansel Adams

Merci pour votre attention