

SURVEILLANCE INTÉGRÉE DES PATHOLOGIES EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : PREMIERS RÉSULTATS DE LA PRIORISATION DES EFFETS SANITAIRES

Direction Santé Environnement Travail

J. CAUDEVILLE, A. PEYRONNET, P. MOREL, C. MÉNARD, J. NAUD, M. LE BARBIER

PAS DE CONFLIT D'INTERET

Définition Perturbateurs Endocriniens (PE) : « une substance, ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations » (OMS 2012)

Missions de Santé publique France dans le cadre des Stratégies Nationales Perturbateurs Endocriniens (SNPE) et des Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE) → démarche de surveillance et analyse de :

- 1- L'imprégnation de la population française à différents PE (Programme National de Biosurveillance)
- 2- D'indicateurs de santé en lien supposé ou avéré avec les PE

❑ Objectifs de la surveillance :

- Acquisition de données objectives (surveillance spatio-temporelle à une échelle suffisamment vaste).
- Contribuer à orienter l'action publique
- Contribuer à l'élaboration de stratégies d'actions en matière de prévention des populations

❑ Premier travail effectué sur les indicateurs de la santé reproductive

Travaux réalisés en 2015 à l'aide d'un groupe d'experts internationaux piloté par Santé publique France (*réseau HURGENT*) : **priorisation des indicateurs de santé reproductive sur la base du poids des preuves**

❑ Indicateurs clés identifiés en 2015 :

- Cancer sein et prostate
- Sex ratio à la naissance
- Endométriose et fibromes utérins
- Indicateurs TDS (Testicular Dysgenesis Syndrom) : qualité sperme, cancer testicule, cryptorchidies, hypospadias, distance anogénitale
- Puberté précoce

- ❑ **Mais beaucoup d'autres effets sur la santé** (troubles du neurodéveloppement, du système immunitaire, cancers hormono-dépendants...) + **fort contexte de préoccupation sociétale**
- Questionnement sur la nécessité ou non d'élargir le programme de surveillance de l'agence et si oui sur quels indicateurs ?

- ❑ **OBJECTIF PEPS'PE** : prioriser les effets sanitaires à surveiller dans le contexte d'une exposition aux PE pour cadrer le programme de surveillance de Santé publique France

- ➔ Choix d'une méthode combinant à la fois les données de la littérature disponibles ainsi que l'avis d'experts et des parties prenantes de la thématique via la méthode de consensus DELPHI.

**Altération de
la santé
reproductive
chez la femme**

**Altération de la
santé
reproductive
chez l'homme**

**Altération de la
santé
reproductive
sans distinction
de sexe**

**Troubles
thyroïdiens**

**Troubles
surrénaux**

**59 EFFETS SANITAIRES A PRIORISER,
REPARTIS EN 11 CATEGORIES**

**Troubles cutanés
et oculaires**

**Troubles du
neuro-
développement**

**Troubles
métaboliques**

**Troubles des
fonctions
immunitaires**

Troubles osseux

**Cancers
hormono-
dépendants**

Altération de la santé reproductive chez la femme

Endométriose
Fibromes utérins
Syndrome des ovaires polykystiques
Diabète gestationnel
Insuffisance ovarienne prématurée
Cycles menstruels irréguliers
Age avancé de la ménopause

Altération de la santé reproductive chez l'homme

Cryptorchidies
Hypospadias
Dysfonction érectile
Altération de la qualité du sperme
Cancer du testicule (non hormono-dépendant)
Hyperplasie prostatique bénigne

Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe

Altération du sexe ratio à la naissance
Issues défavorables de grossesse
Infertilité
Puberté précoce
Diminution de la fécondité/sous fertilité
Variation intersexe

Troubles thyroïdiens

Hyperthyroïdie
Hypothyroïdie congénitale
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie subclinique

Troubles surrénaliens

Maladie de Cushing
Maladie d'Addison

Troubles cutanés et oculaires

Chloracné
Troubles de la pigmentation de la peau
Dermatite atopique
Cancer de la peau
Vieillesse accéléré de la peau
Altération de la surface oculaire : sécheresse oculaire :
Altération de la rétine : déficiences visuelles et rétinopathie

59 EFFETS SANITAIRES A PRIORISER, REPARTIS EN 11 CATEGORIES

Troubles métaboliques

Surpoids et obésité
Diabète de type 2
Maladies cardiovasculaires
Diabète de type 1
Stéatose hépatique non alcoolique*
Syndrome métabolique

Troubles du neuro-développement

Troubles du comportement
Maladies neuro-dégénératives chez l'adulte
Déficit intellectuel-Diminution du QI
Troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité
Paralysie cérébrale
Trouble du spectre de l'autisme

Troubles des fonctions immunitaires

Allergies
Maladie thyroïdienne auto-immune
Asthme
Lymphomes et leucémies chez l'enfant
Troubles hématopoïétiques et malignités

Troubles osseux

Fractures osseuses
Ostéoporose
Troubles de développement de l'émail, hypominéralisation, fluorose dentaire, hyperdontie, hypodontie
Calcification irrégulière du crâne
Altération du développement du squelette

Cancers hormono-dépendants

Cancer du sein
Cancer de la prostate
Cancer de l'endomètre
Cancer des ovaires
Cancer de la thyroïde
Cancer du côlon (non hormono-dépendant) *
Cancer du poumon (non hormono-dépendant) *

Altération de la santé reproductive chez l'homme

Cryptorchidies
Hypospadias
Dysfonction érectile
Altération de la
qualité du sperme
Cancer du testicule
Hyperplasie
prostatique bénigne

Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe

Altération du sexe ratio à la
naissance
Issues défavorables de grossesse
Infertilité
Puberté précoce
Diminution de la fécondité/sous
fertilité
Variation intersexe

Troubles thyroïdiens

Hyperthyroïdie
Hypothyroïdie
congénitale
Hypothyroïdie ou
hyperthyroïdie
subclinique

Troubles endocriniens

Diabète
ushing
Addison

LES PRIORITÉS A PRIORISER, EN 5 CATEGORIES

Troubles métaboliques

Diabète de type 2
et obésité
Maladies cardiovasculaires
de type 1
Hépatite non
alcoolique*
Syndrome métabolique

Troubles osseux

Fractures osseuses
Ostéoporose
Troubles de développement de
dents, hypominéralisation, fluorose
dentaire, hyperdontie, hypodontie
Calcification irrégulière du crâne
Altération du développement du
squelette

Troubles du neuro- développement

Troubles du comportement
Maladies neuro-dégénératives
chez l'adulte
Déficit intellectuel-Diminution
du QI
Troubles du déficit de
l'attention avec hyperactivité
Paralysie cérébrale
Trouble du spectre de l'autisme

Cancers hormono- dépendants

Cancer du sein
Cancer de la prostate
Cancer de l'endomètre
Cancer des ovaires
Cancer de la thyroïde
Cancer du côlon (non
hormono-dépendant) *
Cancer du poumon (non
hormono-dépendant)

ORGANISATION DE LA CONSULTATION AUX PARTIES PRENANTES

1) INTÉGRATION DES PARTIES PRENANTES DE LA THÉMATIQUE VIA LA MÉTHODE DE CONSENSUS DELPHI

→ Consultation des **experts du domaine scientifique internationaux** (toxicologues, épidémiologistes...)

→ + de 350 experts français et internationaux invités



91 inscriptions

→ Consultation des **parties prenantes du champs**

→ 50 parties prenantes françaises invitées + invitations transmises par la DGS au GSE



35 inscriptions

2) CONSULTATION DES PARTIES PRENANTES N'AYANT PAS PARTICIPÉES À L'ÉTUDE

3) RESTITUTION AU COMITÉ DE SUIVI DE LA STRATÉGIE NATIONALES SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (SNPE 2)

2 critères de priorisation :

- (1) le **poids des preuves (PP)**
- (2) **l'intérêt épidémiologique et sociétal** de mise en place d'une surveillance
(critère composite : *gravité, incidence et préoccupation sociétale*)

- Pas de méthodologie universelle d'évaluation du PP adaptée aux PE,
- Données scientifiques lacunaires/contradictoires/faible niveau de preuves,
- Volonté d'intégrer des critères de priorisation scientifiques et sociétaux

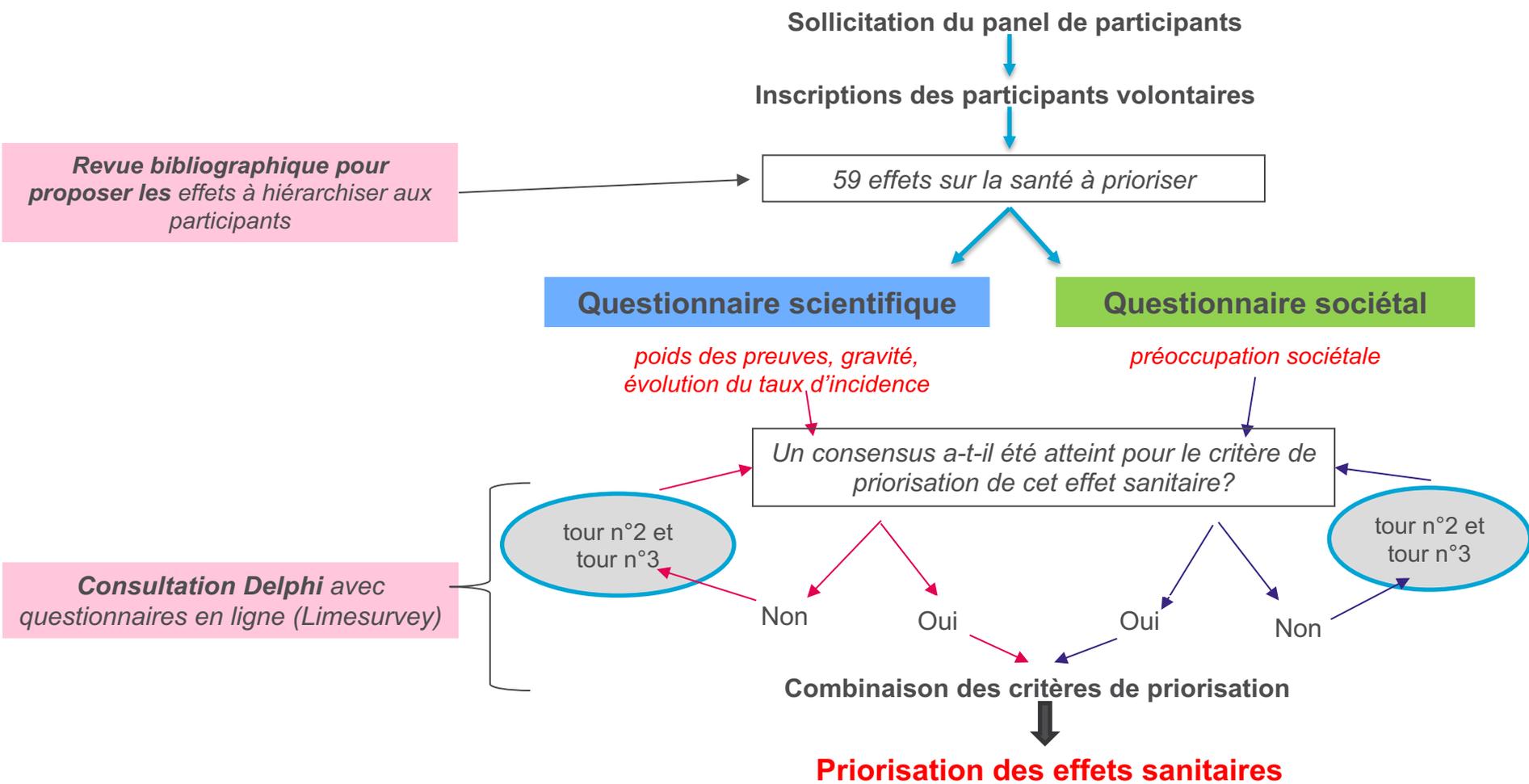
Choix de s'appuyer sur une méthode de consensus

- **MÉTHODE DELPHI = vise à organiser la consultation d'un groupe de participants afin de mettre en évidence une convergence d'opinion par le biais de plusieurs itérations de questionnaires**



→ Consultation des **experts du domaine scientifique internationaux** (toxicologues, épidémiologistes...)

→ Consultation des **parties prenantes du champs**



Analyse critique des résultats :

- estimation d'un niveau de confiance
- comparaison avec la littérature
- prise en compte des opinions divergentes

Classification de l'effet sanitaire par catégorie de priorité		Critère de priorisation n°1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n°2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance épidémiologique et sociétal <i>(gravité, évolution d'incidence, préoccupation sociétale)</i>	Fort	Priorité forte	Priorité forte	Priorité faible	Non prioritaire
	Modéré	Priorité forte	Priorité modérée	Non prioritaire	Non prioritaire
	Faible	Priorité modérée	Priorité faible	Non prioritaire	Non prioritaire

RESULTATS

PARTICIPATION

- **Durée de la consultation** : novembre 2021 jusqu'en juin 2022
- **Durée de chaque tour** : 5 semaines
- **Espacement entre les tours**: 1 mois et demi / 2 mois
- **Nombre de relances** : 1 lors de l'invitation à l'inscription + 3 relances par tour par participant au maximum

	Nombre d'inscrits	Nb de répondants du TOUR 1 (Novembre 2021)	Nb de répondants du TOUR 2 (Février 2022)	Nb de répondants du TOUR 3 (Mai 2022)
volet scientifique	91	52	39	34
volet sociétal	35	18	12	9

→ **Nb de participants un peu faible pour le volet sociétal** (min. 12 recommandés dans la litt.)

CHOIX DES CATÉGORIES PAR LES PARTICIPANTS

	Groupe scientifique		Groupe sociétal	
Altération de la santé reproductive chez la femme (Cat1)	18	35%	10	56%
Altération de la santé reproductive chez l'homme (Cat2)	21	40%	7	39%
Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe (Cat3)	18	35%	11	61%
Troubles thyroïdiens (Cat4)	10	19%	12	67%
Troubles du neuro-développement de l'enfant (Cat5)	15	29%	12	67%
Cancers hormono-dépendants (Cat6)	13	25%	9	50%
Troubles surrénaliens (Cat7)	1	2%	4	22%
Troubles osseux (Cat8)	1	2%	4	22%
Troubles métaboliques (Cat9)	24	46%	12	67%
Troubles des fonctions immunitaires (Cat10)	4	8%	7	39%
Troubles cutanés et oculaires (Cat11)	1	2%	3	17%

RESULTATS

TAUX DE CONSENSUS

- Taux de consensus à l'issue de la consultation :

	Consensus fort <i>≥80% de réponses identiques</i>	Consensus modéré <i>Entre 71% et 80% de réponses identiques</i>	Consensus faible <i>Entre 50% et 70% de réponses identiques</i>	Pas de consensus <i><50% de réponses identiques</i>
Questionnaire scientifique	101 réponses (73%)	22 réponses (16%)	13 réponses (9%)	2 réponses (1,4%)
Questionnaire sociétal	187 réponses (63%)	15 réponses (5%)	92 réponses (31%)	1 réponse (0,3%)

→ Pour la majorité des catégories, la méthode Delphi a été efficace dans son objectif d'identifier des consensus sur des questions complexes

RESULTATS

PRIORISATION DE 43 EFFETS SANITAIRES EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS À L'ISSUE DE LA CONSULTATION

Catégorie de priorité (et niveau de confiance associé)		Critère de priorisation n°1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n°2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance (Gravité, taux d'incidence et préoccupation sociétale)	Fort	Priorité forte - Cancer du sein (<i>élevé</i>) - Cancer de la prostate (<i>élevé</i>)	Priorité forte - Endométriose (<i>élevé</i>) - Maladies cardiovasculaires (<i>élevé</i>) - Cancer de l'endomètre (<i>modéré</i>) - Cancer des ovaires (<i>modéré</i>) - Lymphomes et leucémies chez l'enfant (<i>modéré</i>)	Priorité faible - Trouble du spectre de l'autisme (TSA) (<i>élevé</i>) - Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson (<i>modéré</i>) - Cancer de la thyroïde (<i>modéré</i>)★	Non prioritaires - Cancer du côlon (<i>élevé</i>) - Cancer du poumon (<i>élevé</i>) - Troubles hématopoïétiques et malignités (<i>faible</i>)
	Modéré	Priorité forte - Altération de la qualité du sperme (<i>élevé</i>) - Puberté précoce (<i>élevé</i>) - Infertilité (<i>élevé</i>) - Surpoids et obésité (<i>élevé</i>) - Cryptorchidies (<i>modéré</i>) - Diminution de la fécondité (<i>modéré</i>)	Priorité modérée - Cancer du testicule (<i>élevé</i>) - Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA) (<i>élevé</i>) - Diabète de type 2 (<i>élevé</i>) - Syndrome métabolique (<i>élevé</i>) - Troubles du comportement (<i>modéré</i>) - Asthme (<i>modéré</i>) - Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI) (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Diabète de type 1 (<i>élevé</i>) - Hyperthyroïdie (<i>modéré</i>)	Non prioritaires - Paralysie cérébrale (<i>modéré</i>)
	Faible	Priorité modérée - Hypospadias (<i>modéré</i>)	Priorité faible - Issues défavorables de grossesse (<i>élevé</i>) - Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (<i>modéré</i>) - Cycle menstruel irrégulier (<i>modéré</i>) - Altération du sexe ratio à la naissance (<i>modéré</i>) - Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique (<i>modéré</i>) - Stéatose hépatique non alcoolique (<i>modéré</i>) - Insuffisance ovarienne précoce (IOP) (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Diabète gestationnel (<i>modéré</i>) - Age avancé de la ménopause (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Hypothyroïdie (<i>élevé</i>) - Variation intersexe (<i>élevé</i>) - Fibrome utérin (<i>modéré</i>) - Maladie thyroïdienne auto-immune (<i>faible</i>)

RESULTATS

PRIORISATION DE 43 EFFETS SANITAIRES EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS À L'ISSUE DE LA CONSULTATION



16 effets n'ont pas pu être priorités par manque de participants (volet scientifique) ou par absence de consensus :

Troubles surrenaliens	Troubles osseux	Troubles cutanés et oculaires	Altération de la santé reproductive chez l'homme	Troubles du système immunitaire
<ul style="list-style-type: none">• Maladie de Cushing• Maladie d'Addison	<ul style="list-style-type: none">• Fractures osseuses• Ostéoporose• Altération du développement du squelette• Troubles dentaires	<ul style="list-style-type: none">• Chloracné• Troubles de la pigmentation de la peau• Dermatite atopique• Cancer de la peau• Vieillessement accéléré de la peau• Altération de la surface oculaire• Altération de la rétine	<ul style="list-style-type: none">• Dysfonction érectile• Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	<ul style="list-style-type: none">• Allergies

ATOUTS ET LIMITES DE LA MÉTHODE UTILISÉE

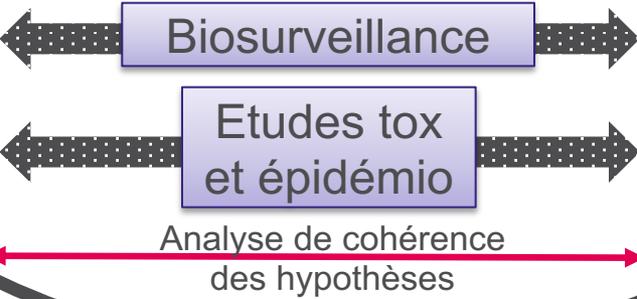
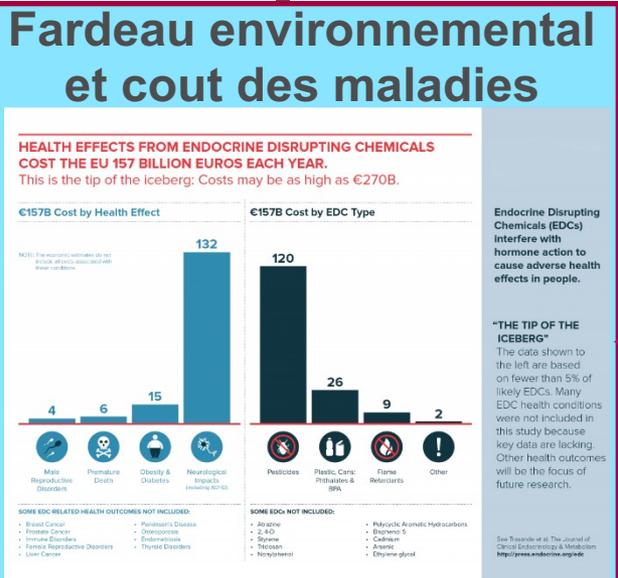
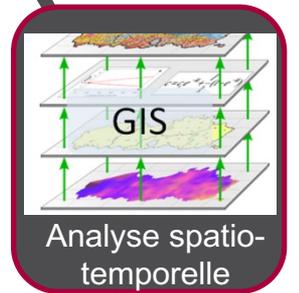
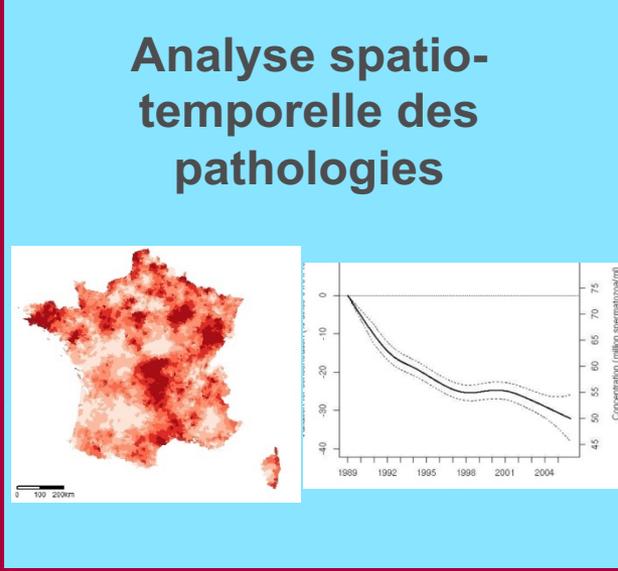
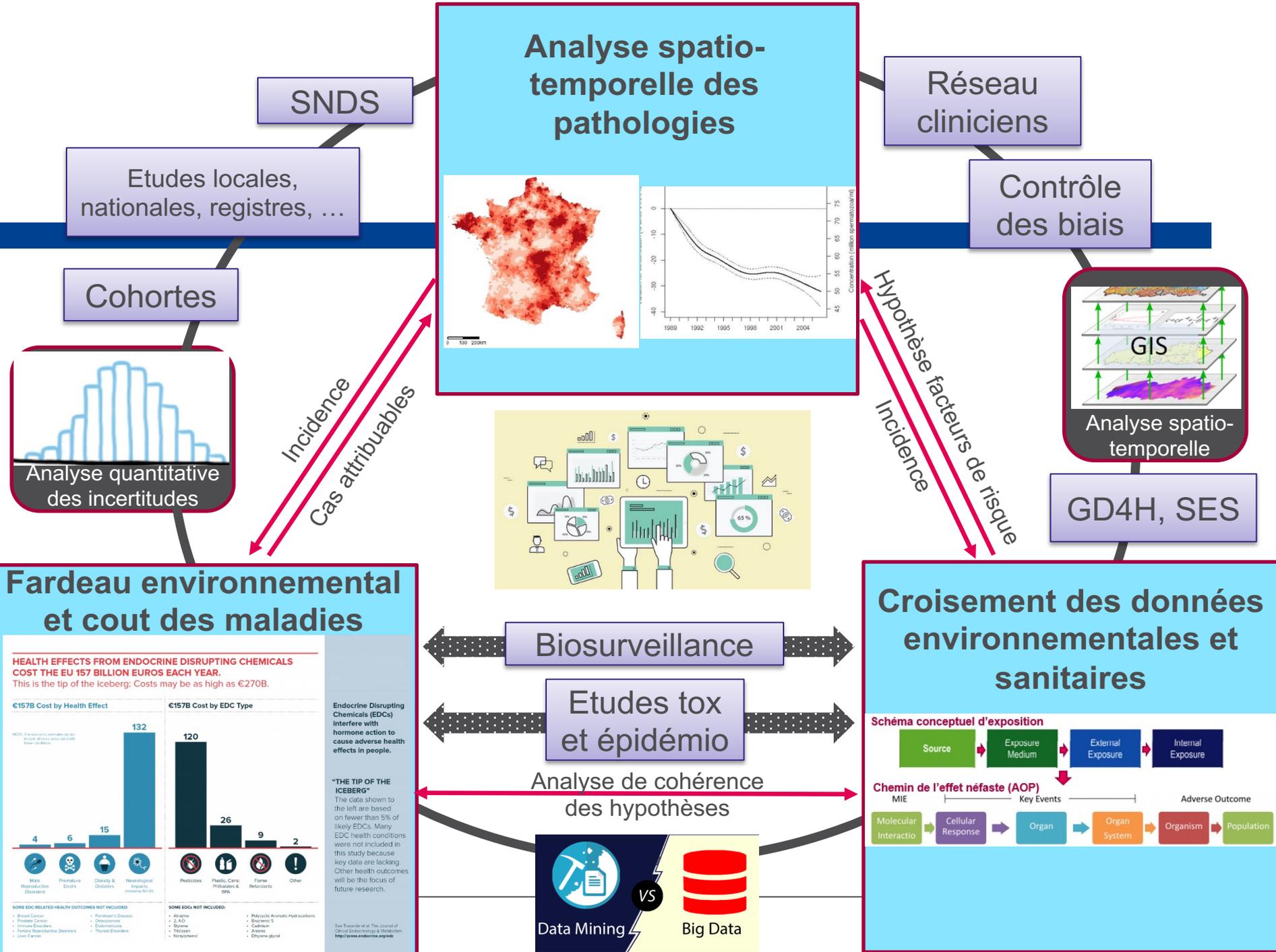
ATOUTS :

- **Peu coûteuse et rapide à initier**
- Consultation à distance d'un **grand nombre de participants**
- Méthode qui ne permet pas uniquement la participation d'experts mais également de parties prenantes concernées
- **Anonymat** des participants et chaque expert contribue de manière égale à la consultation
- Prise en compte de l'expression de connaissances difficilement accessibles,
- Analyse du niveau de confiance qui nous conforte dans les pathologies prioritaires identifiées
- Collecte d'informations complémentaires via des **questions ouvertes** concernant les biomarqueurs d'effets et les besoins des systèmes de surveillance

LIMITES :

- **Perte de participation** : période consultation longue
- Evaluation de la préoccupation sociétale : pas de **nuances dans les réponses**
- Certains effets classés en non prioritaires à l'issue de la consultation ont obtenu un faible niveau de confiance
→ *Pour ces effets sanitaires il est difficile de dire s'ils sont effectivement non prioritaires, ou si la consultation n'a pas permis de les catégoriser à ce jour.*
→ *Une mise à jour de la priorisation est nécessaire d'ici quelques années*

- La méthode Delphi a permis dans ce projet **de structurer l'information via l'expertise** et **de prendre en compte la préoccupation sociétale** pour apporter **des 1ers éléments de décision à l'agence afin d'identifier les effets sanitaires à surveiller pour leur lien avec les PE**
- **Etape suivante = évaluation de la faisabilité**
 - Déterminer si un indicateur de surveillance fiable existe déjà ou peut être obtenu et suivi dans le temps, et dans quelle mesure il est adapté à la démarche de surveillance intégrée en lien avec les PE
- Démarche **reproductible** qui permettra d'ajuster dans le temps la sélection d'indicateurs sanitaires étudiés à l'évolution des connaissances et aux données disponibles + aux évolutions sociétales
- Démarche qui s'inscrit dans la mise en place **d'une stratégie de surveillance intégrée** des effets en lien avec les PE



MERCI POUR VOTRE ATTENTION