

Perturbateurs endocriniens et autisme, le cas du bisphénol A



Claire Philippat, Chercheur, Inserm U1209, Grenoble

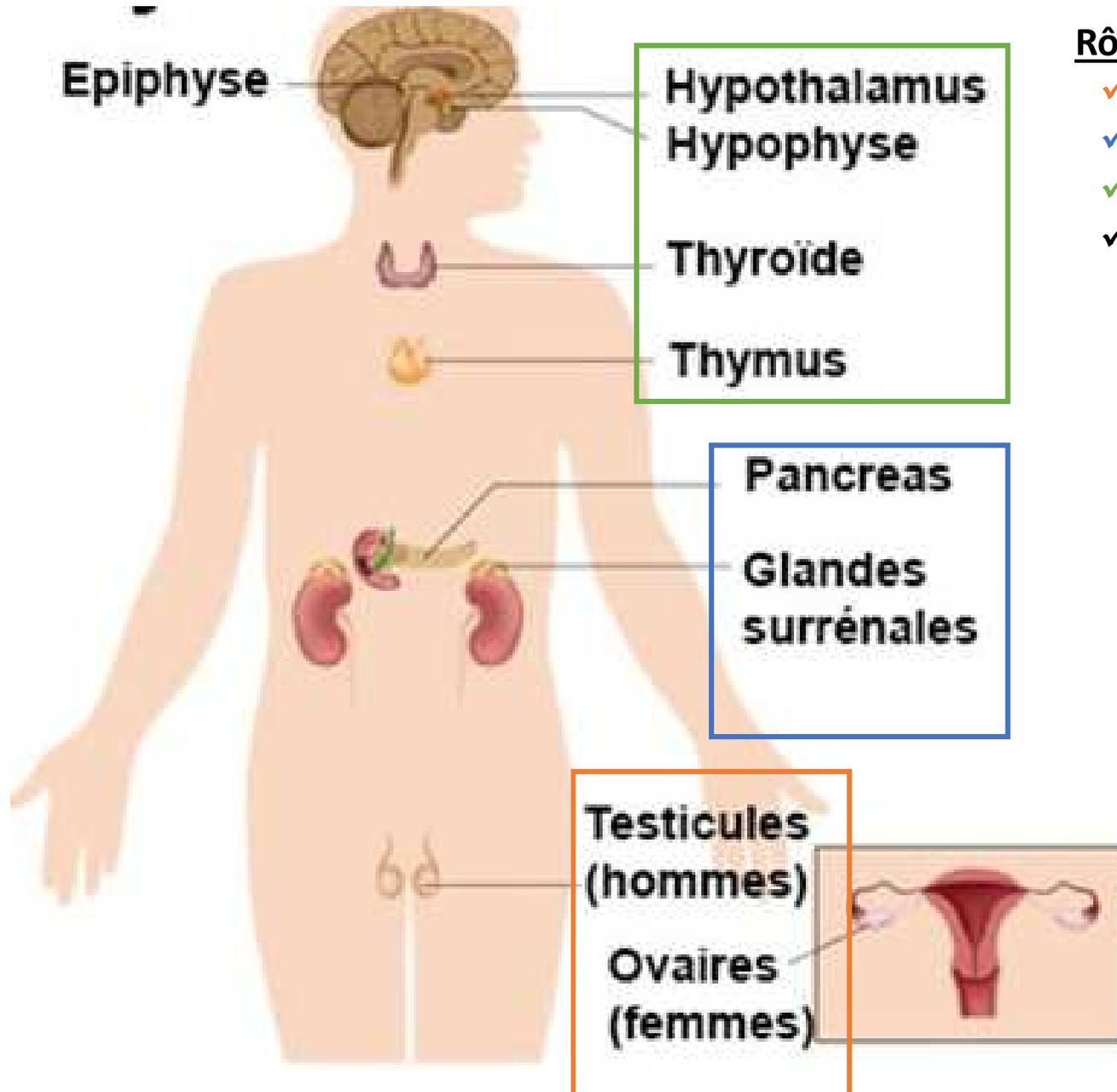
Epidémiologie Environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire

claire.philippat@inserm.fr

PERTURBATEURS ENDOCRIENS

Substance chimique (ou mélange de substances) qui altère le fonctionnement du **système endocrinien** et induit des effets nocifs dans un organisme intact, sa descendance ou sur des populations (World Health Organisation)

Systeme endocrinien



Rôle:

- ✓ Reproduction
- ✓ Croissance / métabolisme
- ✓ Neuro développement
- ✓ Interaction avec le système immunitaire

PERTURBATEURS ENDOCRIENS

Plus de 500 substances omniprésentes (eau, air, alimentation)

Composés naturels : phyto-œstrogène (soja)
mycotoxines (céréales)

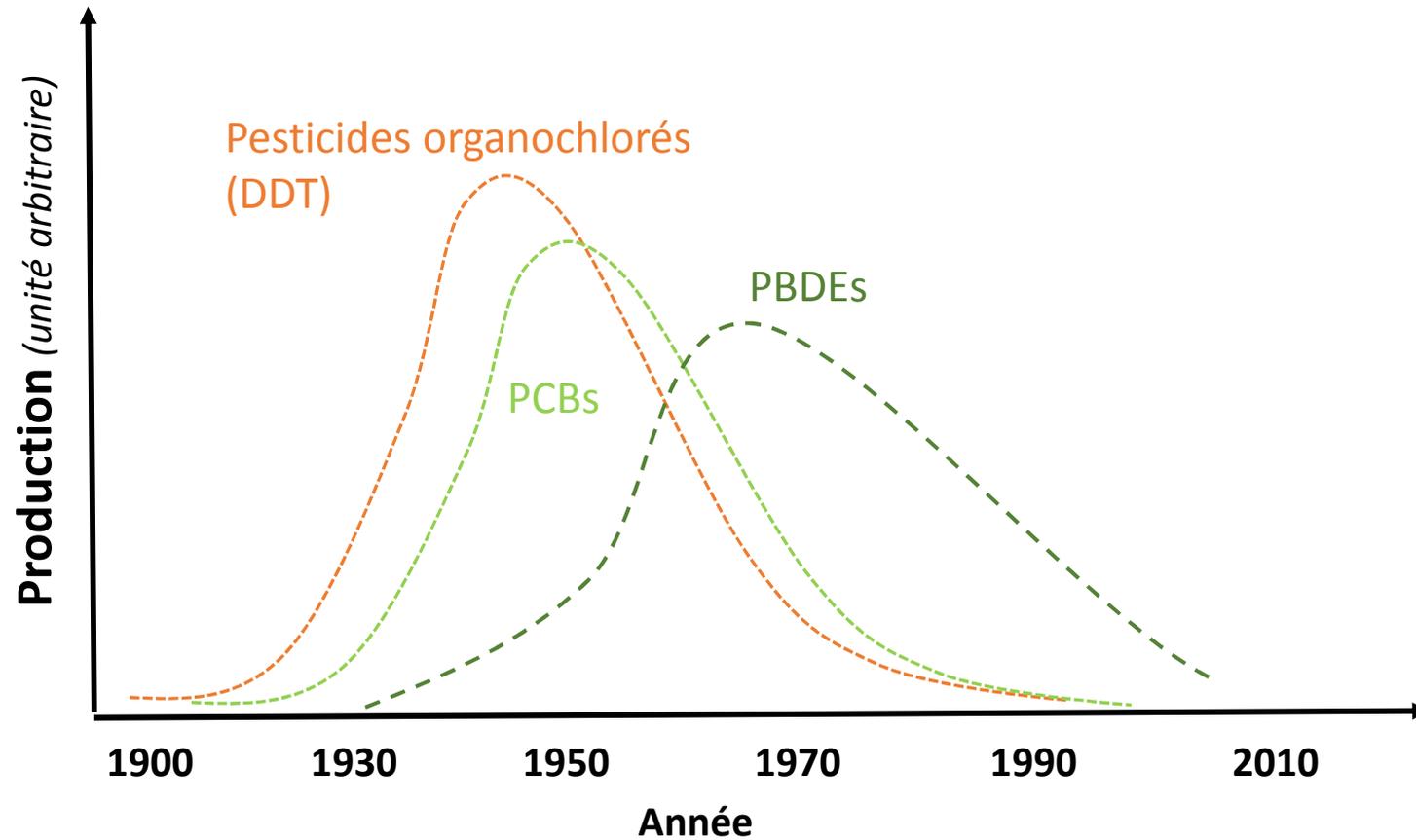
Composés synthétiques :

- produits à usage industriel (conservateurs, plastifiants...)

- produits pharmaceutiques

- produits phytosanitaire : insecticides, herbicides

Composés *anciens* versus composés *émergents* non persistants

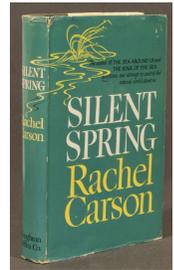


DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane)



1948: utilisation contre arthropodes
(Prix Nobel de physiologie)

DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane)



1948: utilisation contre arthropodes
(Prix Nobel de physiologie)

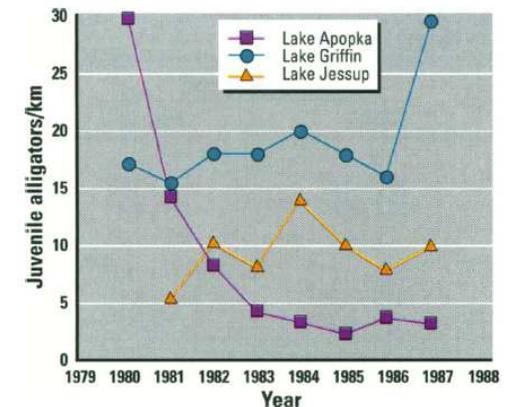


Troubles de la reproduction
Fragilisation des coquilles d'œufs
Déclin de la population



Apopka lake
↑ micro-pénis
↑ anomalie testiculaire
Déclin de la population d'alligators

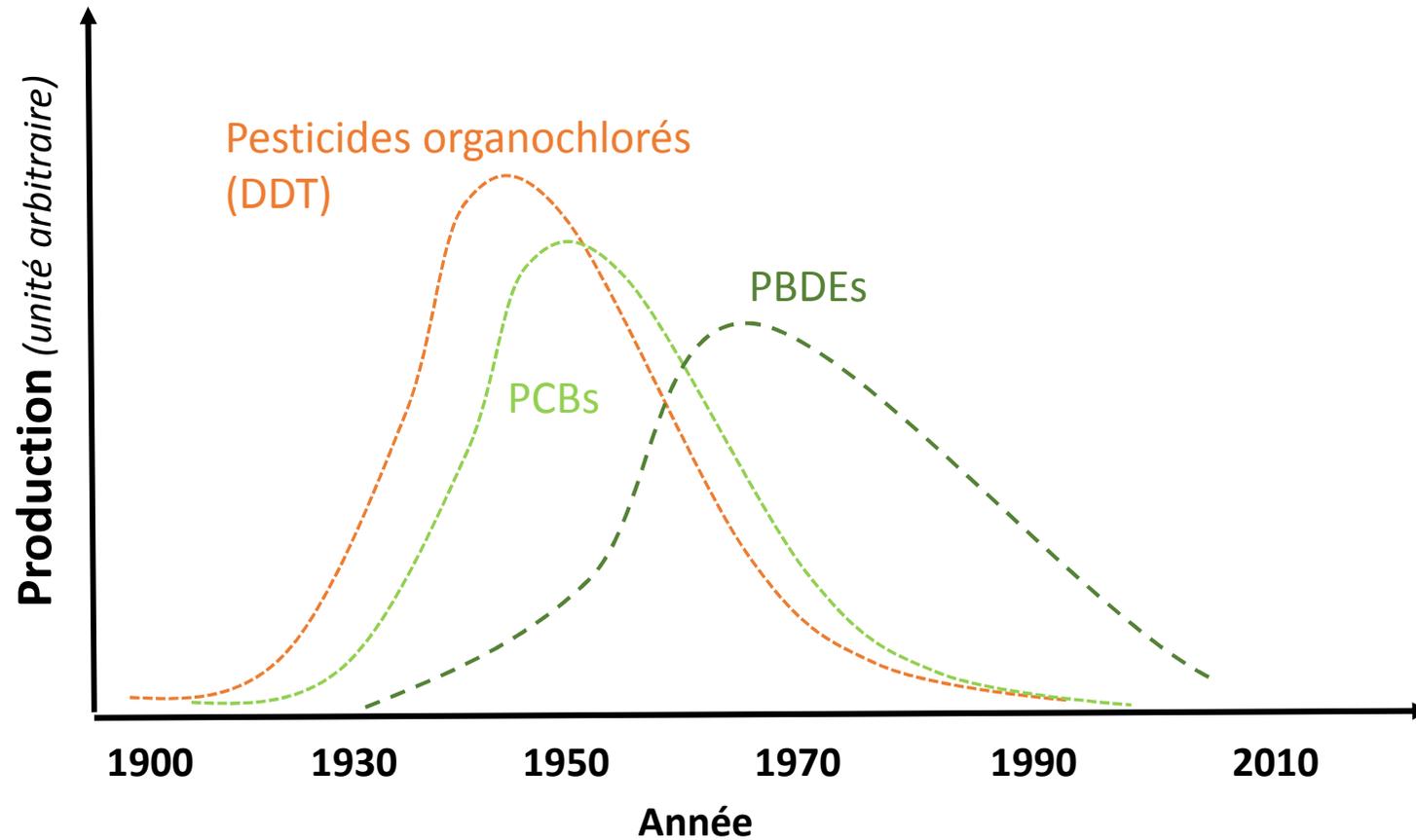
Figure 1. Estimated numbers of juvenile (30–122 cm) alligators per kilometer of shore line on Lakes Apopka, Griffin, and Jessup, Florida, during 1980–1987. Estimates were derived from log-transformed night-light counts, adjusted for water level, and presented on an untransformed scale. Redrawn from Woodward et al. (10).



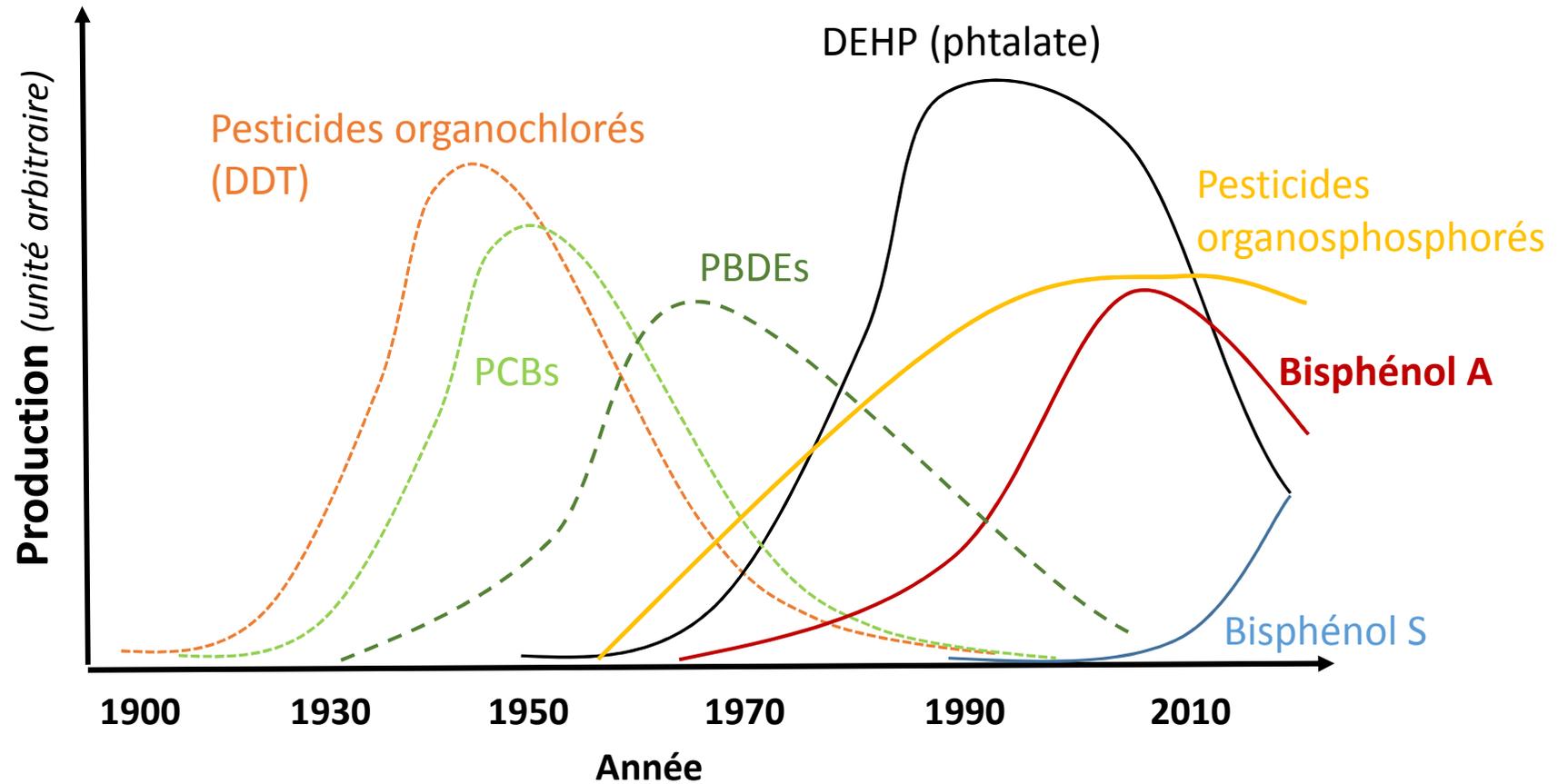
Guillette, EHP, 1994

Interdiction du DDT dans les années 70 dans la majorité des pays

Composés *anciens* versus composés *émergents* non persistants



Composés *anciens* versus composés *émergents* non persistants



Bisphénol A



Réglementation

2010 : Interdiction du bisphénol A dans les biberons

2015 : interdiction du bisphénol A dans tous les contenants alimentaires

Exposition courante en population générale

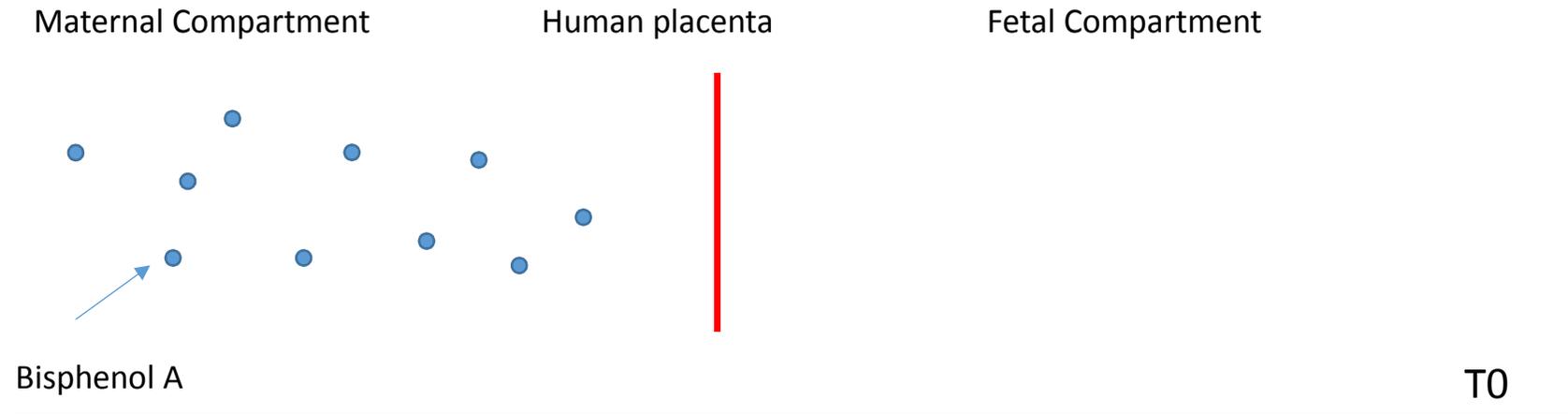
	Fréquence de détection dans les urines pendant la grossesse
EDEN, 520 femmes enceintes de Nancy et Poitiers (2003-2006)	99%
SEPAGES, 484 femmes enceintes, Grenoble (2014-2017)	100%

Exposition fœtale?

Hypothèse DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases)

Fetal exposure– In vitro study

Bisphenol A concentration in maternal and fetal compartment during 3 hours of perfusion in an ex-vivo human placental perfusion system

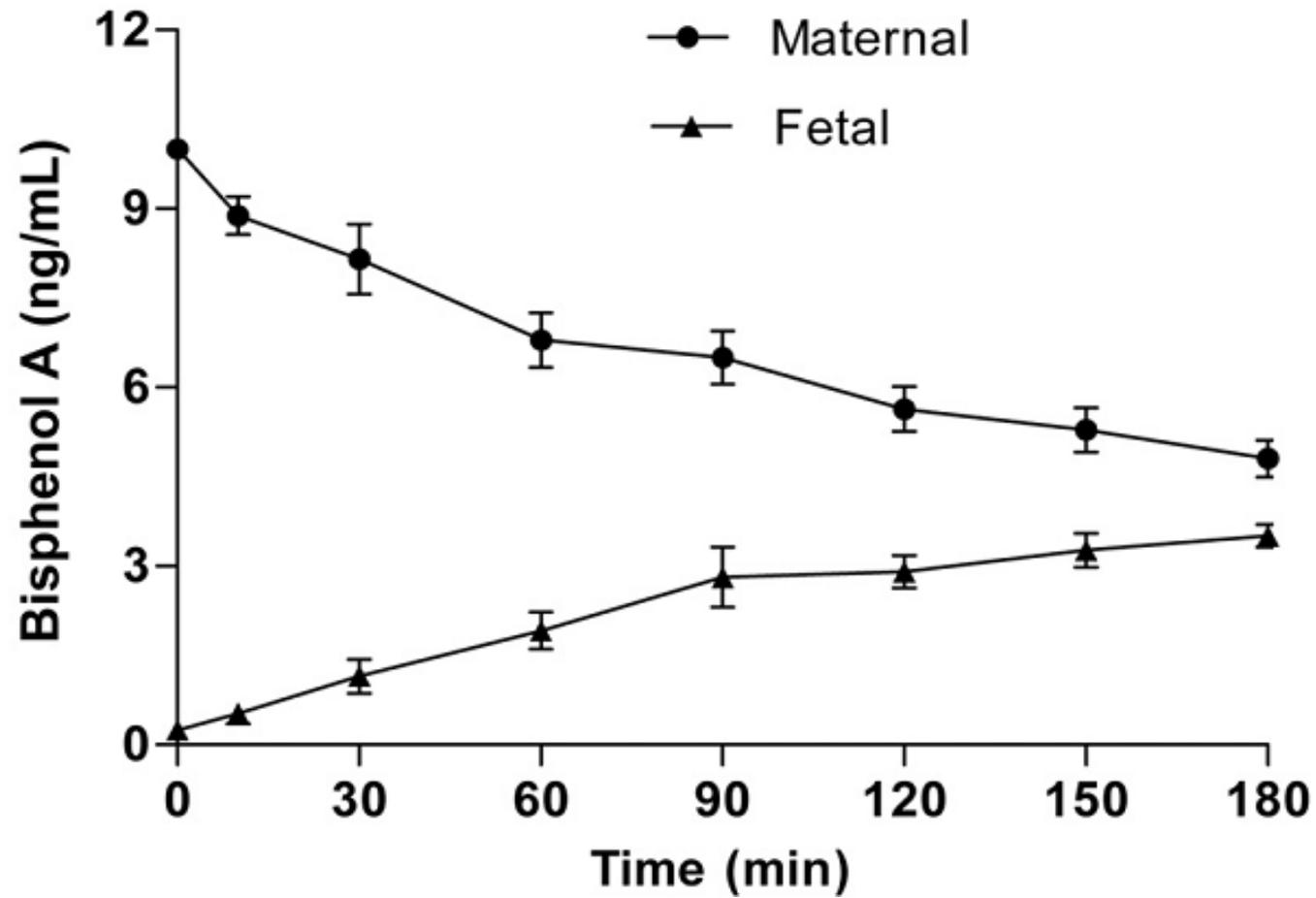


Fetal exposure – In vitro study

Bisphenol A concentration in maternal and fetal compartment during 3 hours of perfusion in an ex-vivo human placental perfusion system



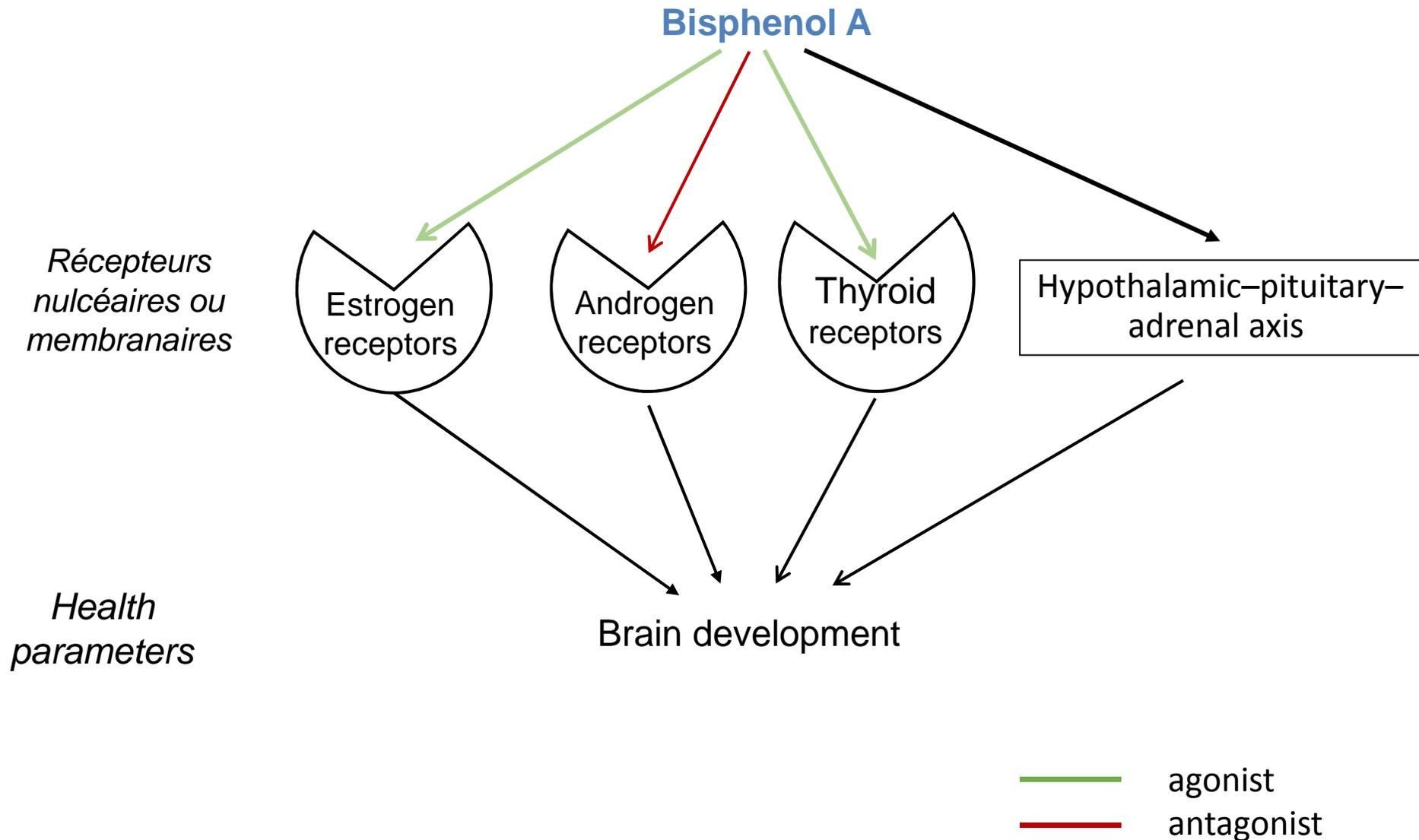
Figure 1: Bisphenol A concentration in maternal and fetal compartment during 3 hours of perfusion in an ex-vivo human placental perfusion system



Bisphénol A et comportement

1) Mécanismes d'action potentiels

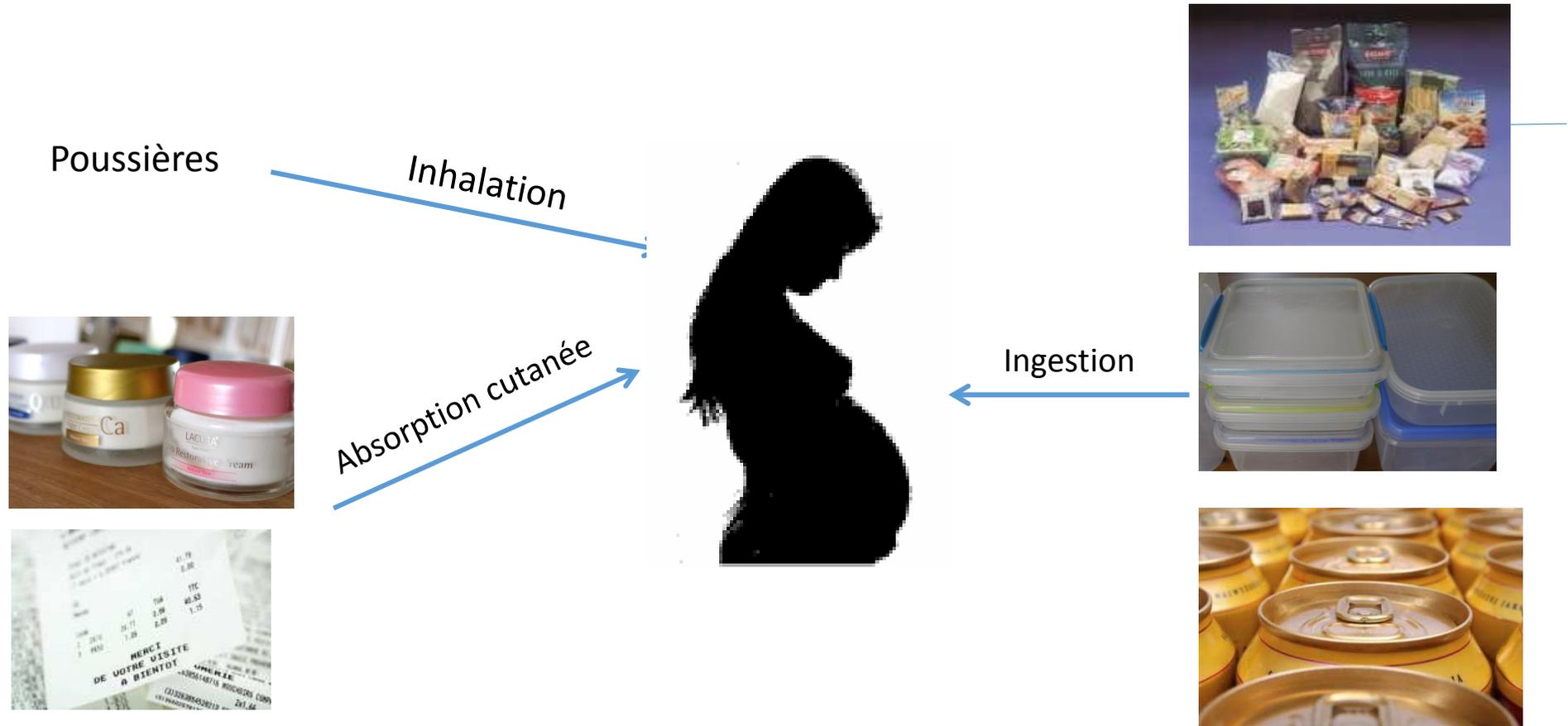
Bisphénol A et comportement, études in vitro, identification de mécanismes d'action



Bisphénol A et autisme

- 1) Mécanismes d'action potentiels (étude in vitro)
- 2) Enjeux des études épidémiologiques

Estimations des expositions: sources multiples



Outils pour estimer les expositions en épidémiologie

1) Mesures environnementales



Outils pour estimer les expositions en épidémiologie

1) Mesures environnementales

2) Questionnaires



D. Poisson : au cours des 3 derniers mois DE VOTRE GROSSESSE,
avec quelle fréquence avez-vous consommé...?

1	2	3	4	5
Jamais	Moins d'une fois par mois	Entre 1 et 3 fois par mois	Une fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine
1. du poisson (cabillaud, lieu, merlan, sole, truite, ...) frais ou congelé (sauf poisson pané)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Outils pour estimer les expositions en épidémiologie

1) Mesures environnementales

2) Questionnaires



D. Poisson : au cours des 3 derniers mois DE VOTRE GROSSESSE,
avec quelle fréquence avez-vous consommé...?

1	2	3	4	5
Jamais	Moins d'une fois par mois	Entre 1 et 3 fois par mois	Une fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine
1. du poisson (cabillaud, lieu, merlan, sole, truite, ...) frais ou congelé (sauf poisson pané)				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) Biomarqueurs

Substance chimique ou les produits qui en découlent (métabolites) présents dans le corps humain



Bisphénol A et autisme: exemple d'études transversales

Bisphénol A et autisme: exemple d'études transversales

Bisphenol A Exposure in Children with Autism Spectrum

Disorders *Autism Res.* 2015 June ; 8(3): 272–283. doi:10.1002/aur.1444.

T. Peter Stein

Design

N : 46 enfants TSA et 52 témoins non-TSA (appariement sur l'âge)

Diagnostics de TSA confirmés (ADI-R et l'ADOS)

Exposition

Dosage du bisphénol A dans un échantillon d'urine recueilli à 10 ans

Etudes transversales

Bisphenol A Exposure in Children with Autism Spectrum

Disorders *Autism Res.* 2015 June ; 8(3): 272–283. doi:10.1002/aur.1444.

T. Peter Stein

Design

N : 46 enfants TSA et 52 témoins non-TSA (appariement sur l'âge)

Diagnostics de TSA confirmés (ADI-R et l'ADOS)

Exposition

Dosage du bisphénol A dans un échantillon d'urine recueilli à 10 ans

Résultats principaux

Adjusted Means of the Bisphenol A Metabolites by type of sample after controlling for sex, age, BMI and Creatinine

Metabolite	ASD			CONTROL		
	N	M _{adj}	SD	N	M _{adj}	SD
Total BPA	46	36.28	48.23	52	11.72	48.09

Etudes transversales

Points forts

Diagnostiques d'autisme confirmés par des outils de référence

Points faibles

Taille de la population : 46 TSA / 52 témoins

Pas d'information sur les expositions précoces (DOHaD)

Mesure du BPA après le diagnostic (causalité inverse)



Etudes longitudinales

Endocrine Disruptors and Childhood Social Impairment

Neurotoxicology. 2011 March ; 32(2): 261–267. Amir Miodovnik^a,

N = 404 couples mère-enfants (New York, USA)

Recrutement : 1998 - 2002



Recrutement



Birth

Age 7 to 9

28^{ème} semaine d aménorrhée:

1 échantillon d'urine

Dosage du bisphenol A

Social Responsiveness scales évalue) :

Conscience sociale (Social Awareness)

Cognition (Social Cognition)

Communication (Social Communication)

Motivation sociale (Social Motivation)

Maniérismes Autistiques (Autistic Mannerisms)

« *A quantitative scale for measuring the severity of social impairment related to Autistic Spectrum Disorders (ASD) in the general population* »

Endocrine Disruptors and Childhood Social Impairment

Neurotoxicology. 2011 March ; 32(2): 261–267. Amir Miodovnik^a,

SRS T-Scores	BPA (N = 134)
Total Score	1.18 (-0.75, 3.11)
Subscale Scores	
Cognition	0.82 (-1.16, 2.81)
Communication	1.00 (-1.09, 3.09)
Mannerisms	1.17 (-0.88, 3.22)
Motivation	0.82 (-0.93, 2.57)
Awareness	1.35 (-0.41, 3.10)

Adjusted for child race, sex, caretaker marital status and urinary creatinine.

^d Outlier excluded

Augmentation des scores = + de problèmes

Endocrine Disruptors and Childhood Social Impairment

Neurotoxicology. 2011 March ; 32(2): 261–267. Amir Miodovnik^a,

SRS T-Scores	BPA (N = 134)	BPA (N = 128)^d
Total Score	1.18 (-0.75, 3.11)	1.73 (0.02, 3.45)*
Subscale Scores		
Cognition	0.82 (-1.16, 2.81)	1.50 (-0.22, 3.22)
Communication	1.00 (-1.09, 3.09)	1.77 (-0.01, 3.56)
Mannerisms	1.17 (-0.88, 3.22)	1.39 (-0.52, 3.30)
Motivation	0.82 (-0.93, 2.57)	0.95 (-0.79, 2.68)
Awareness	1.35 (-0.41, 3.10)	1.62 (-0.17, 3.40)

Adjusted for child race, sex, caretaker marital status and urinary creatinine.

^d Outlier excluded

Augmentation des scores = + de problèmes

Etudes longitudinales

Points forts

Expositions pendant une période critique pour le développement des TSA

Taille de la population

Etudes longitudinales

Points forts

Expositions pendant une période critique pour le développement des TSA

Taille de la population

Points faibles

Pas de diagnostic clinique de l'autisme

Lisez chaque phrase ou énoncé et indiquez la réponse qui décrit le comportement qui s'applique le mieux à votre enfant durant les **6 derniers mois**.

	1 : pas vrai	2 : parfois vrai	3 : souvent vrai	4 : presque toujours vrai
1. Il semble bien plus agité ou nerveux en situation sociale que quand il est seul.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Les expressions de son visage ne correspondent pas à ce qu'il dit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Il semble confiant dans ses interactions avec les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Quand il est stressé, il semble se mettre sur « pilote automatique » (exemple : il a des modes de comportement rigides ou inflexibles qui paraissent étranges).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Quand d'autres essaient de profiter de lui, il ne s'en rend pas compte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Etudes longitudinales

Points forts

Expositions pendant une période critique pour le développement des TSA

Taille de la population

Points faibles

Pas de diagnostic clinique de l'autisme

Lisez chaque phrase ou énoncé et indiquez la réponse qui décrit le comportement qui s'applique le mieux à votre enfant durant les **6 derniers mois**.

	1 : pas vrai	2 : parfois vrai	3 : souvent vrai	4 : presque toujours vrai
1. Il semble bien plus agité ou nerveux en situation sociale que quand il est seul.	1	2	3	4
2. Les expressions de son visage ne correspondent pas à ce qu'il dit.	1	2	3	4
3. Il semble confiant dans ses interactions avec les autres.	1	2	3	4
4. Quand il est stressé, il semble se mettre sur « pilote automatique » (exemple : il a des modes de comportement rigides ou inflexibles qui paraissent étranges).	1	2	3	4
5. Quand d'autres essaient de profiter de lui, il ne s'en rend pas compte.	1	2	3	4

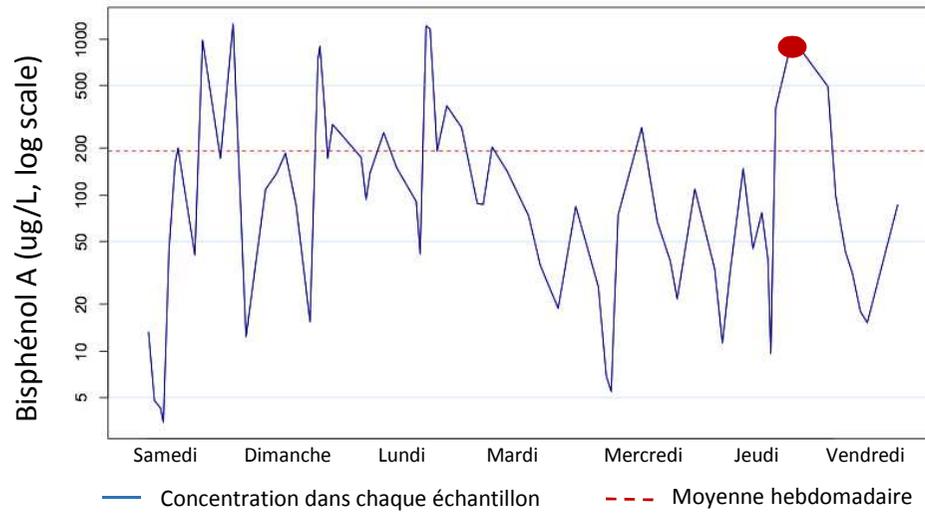
Estimation des expositions

- Expositions postnatales précoces?
- 1 prélèvement urinaire pendant la grossesse

1. Estimation des expositions



X 1

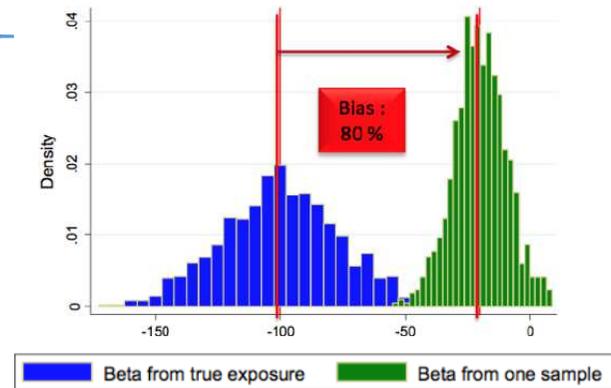


Philippat et al, EHP 2013
Vernet, Philippat et al. EHP, soumis

Biais dans les relations doses-réponses

Perrier,..., Philippat, Epidemiology 2016

Chemical B, ICC of 0.2



Bisphénol A et autisme

- 1) Mécanismes d'action potentiels (étude in vitro)
- 2) Enjeux des études épidémiologiques
- 3) Le besoin de nouvelles études : le cas de la cohorte
MARBLES



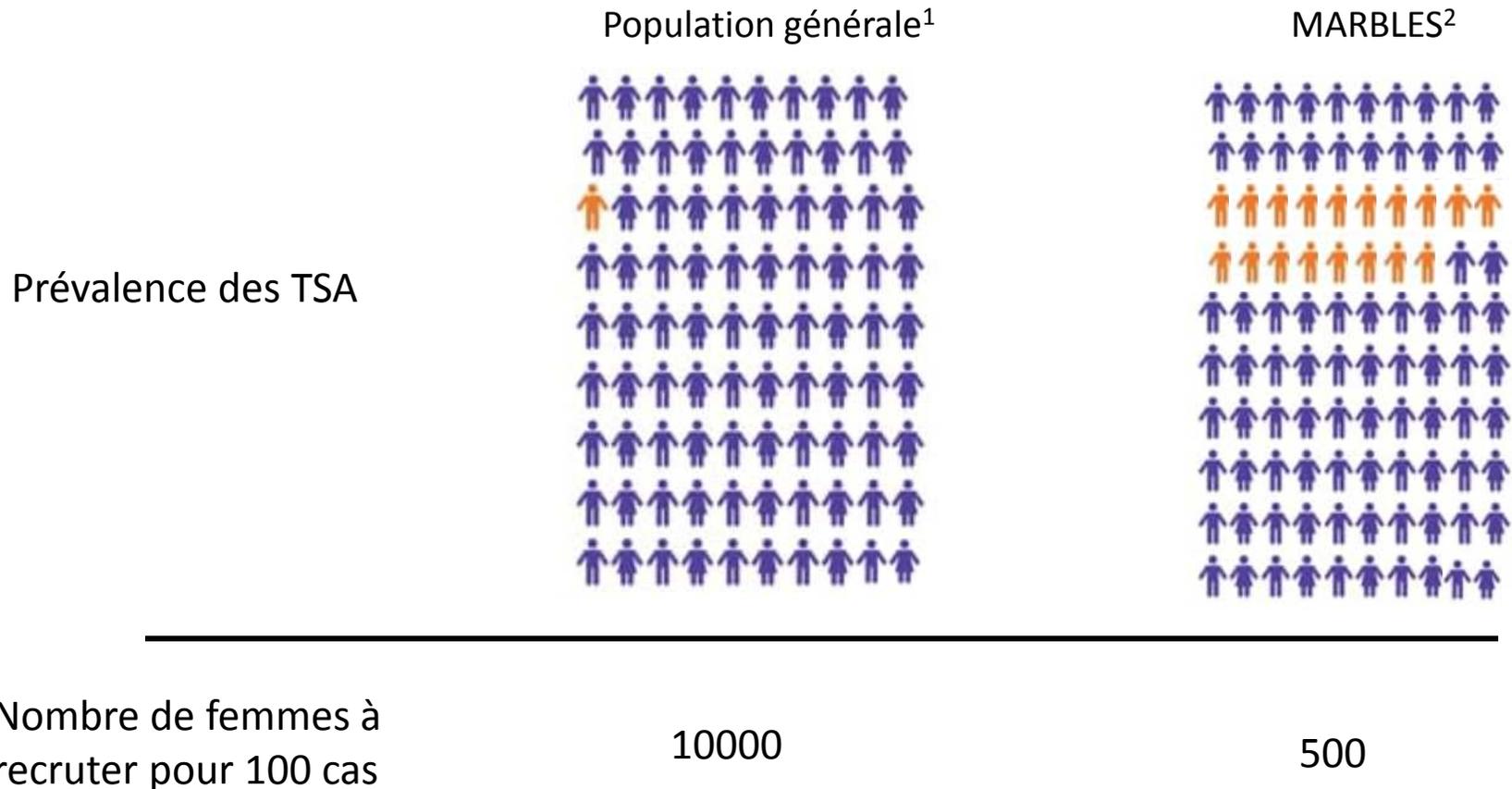
PI: Irva Hertz Picciotto,
UC Davis

Cohorte prospective en population à risque

Recrutement de femmes enceintes ayant déjà un enfant avec un trouble du spectre autistique

Zone de recrutement: Sacramento (USA) +/- 2 heures

Cohorte prospective en population à risque (2006-)
 Recrutement de femmes enceintes ayant déjà un enfant avec un trouble du spectre autistique
 Zone de recrutement: Sacramento (USA) +/- 2 heures

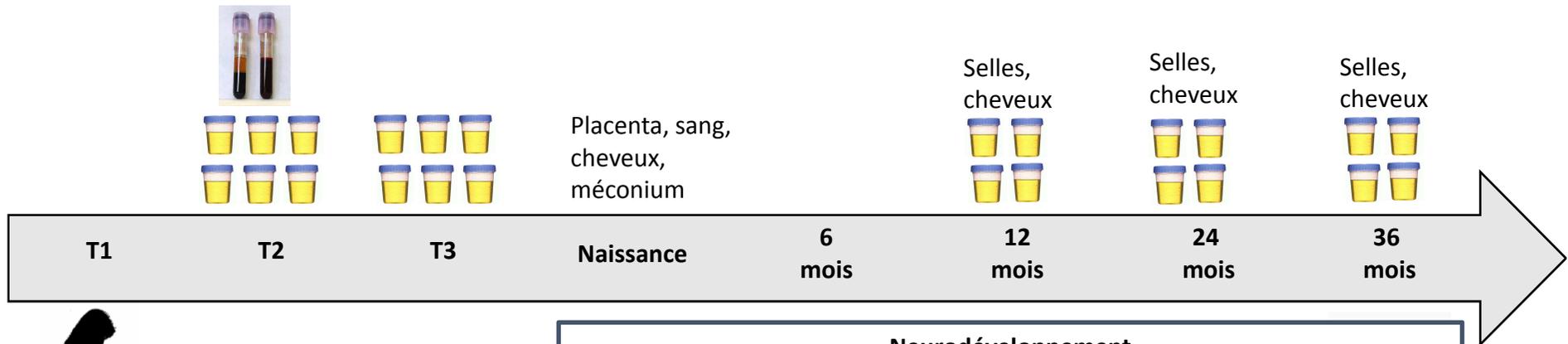
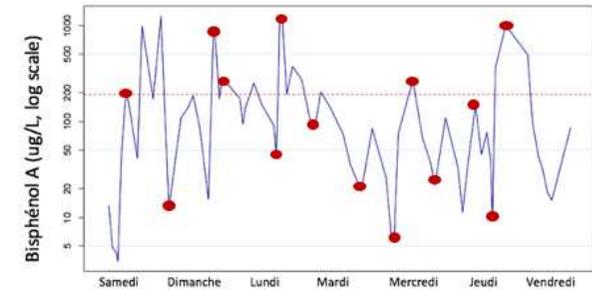


¹ Van Bakel, J Autism Dev Disord, 2015; ² Ozonoff S. Pediatrics, 2011

Etude longitudinale, recrutement précoce
Prélèvements biologiques répétés

- * Exposition aux perturbateurs endocriniens à courte ½ vie
- * Mécanismes d'action potentiels

Examens cliniques répétés : identification de marqueurs précoces ?



Recrutement

Neurodéveloppement
Examens cliniques (ADOS, ADI-R, Mullen Scale of early Learning)
Questionnaires (M-CHAT, SRS, CBCL)
Mesures oculométriques





Investissement

- * \$\$\$
- * personnel terrain (examens cliniques réppétés, prélèvements biologiques)
- * participants

Bisphénol A et autisme

- 1) Mécanismes d'action potentiels (étude in vitro)
- 2) Enjeux des études épidémiologiques
- 3) Le besoin de nouvelles études : le cas de la cohorte
MARBLES
- 4) Quid des autres troubles du neurodéveloppement?

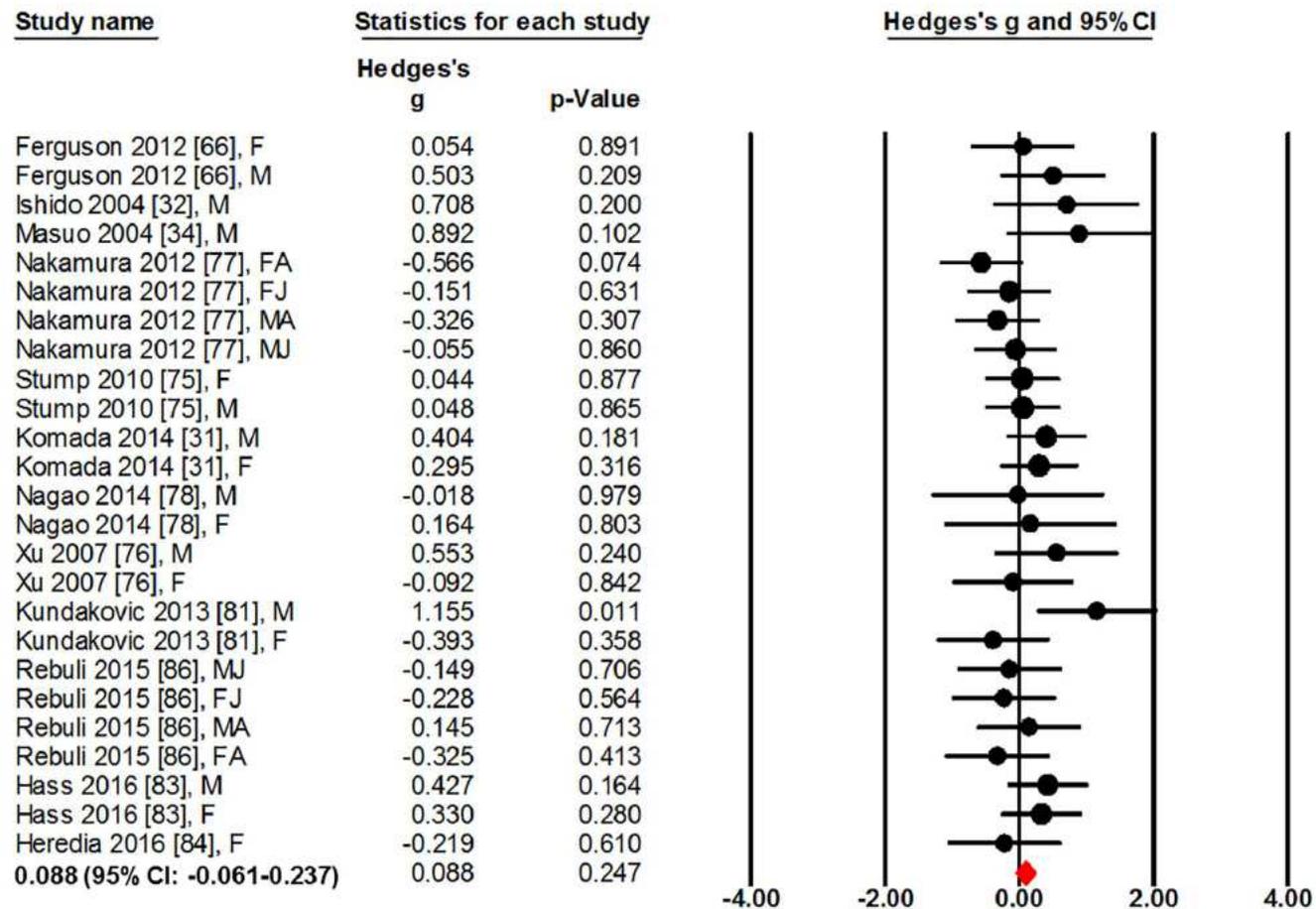
Bisphénol A, hyperactivité : études animales

Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: a systematic review and meta-analysis [Environment International 114 \(2018\) 343–356](#) Johanna R. Rochester

Bisphénol A, Hyperactivité : études animales

Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: a systematic review and meta-analysis [Environment International 114 \(2018\) 343–356](#) Johanna R. Rochester

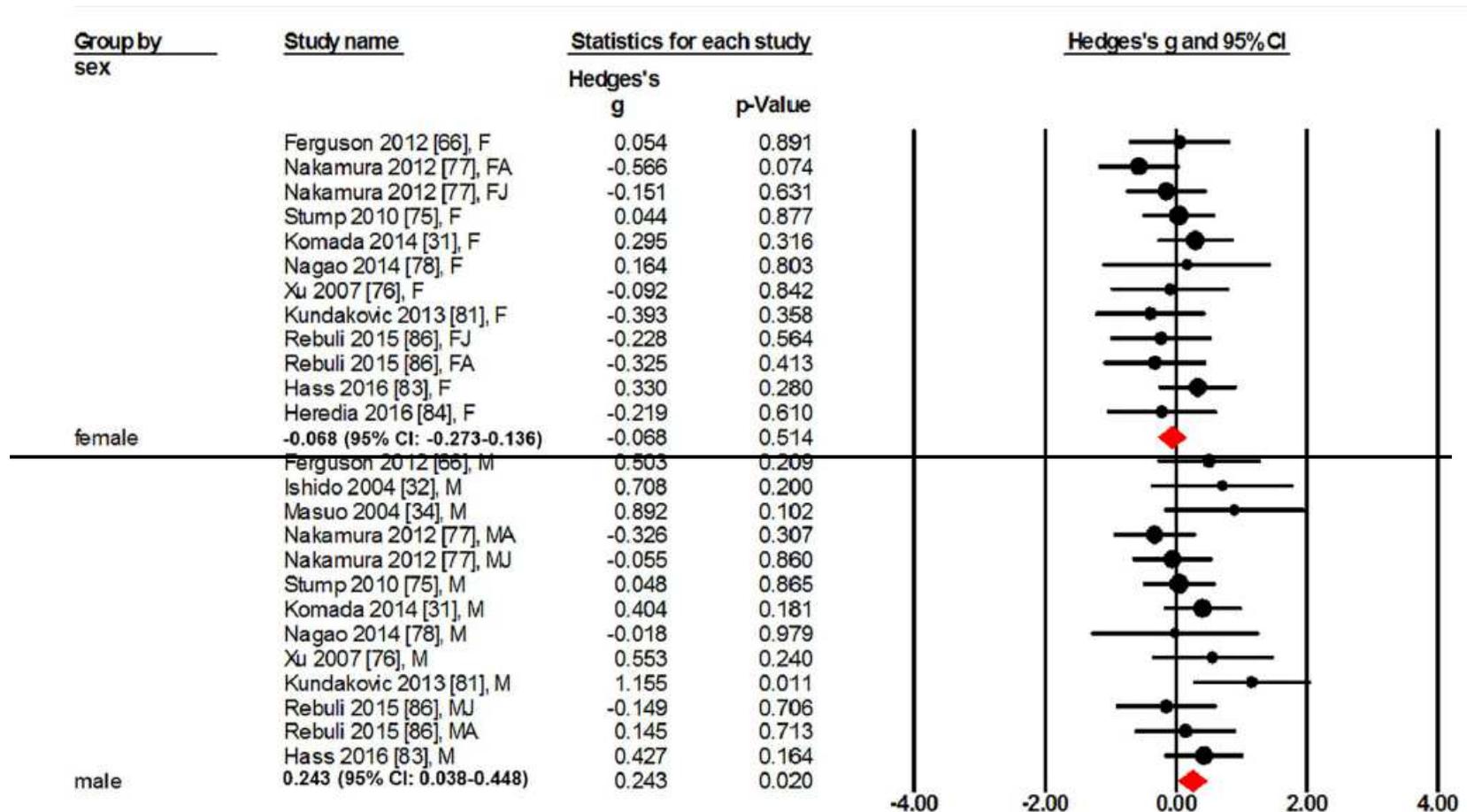
Summary of the studies results measuring hyperactivity in animals in association with gestational exposure to bisphenol A dosed at 20 µg/kg BW. Both sexes studied together



Bisphénol A, Hyperactivité : études animales

Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: a systematic review and meta-analysis [Environment International 114 \(2018\) 343–356](#) Johanna R. Rochester

Summary of the studies results measuring hyperactivity in animals in association with gestational exposure to bisphenol A dosed at 20 µg/kg BW. Results presented by sex



Bisphénol A, Comportement et hyperactivité : études épidémiologiques, résultats chez les garçons

Study	Age	N	Trends observed
Philippat et al 2017	3 and 5	529 boys	In boys: ↑ hyperactivity-inattention and externalizing behavior scores (5 y) ↑ relationship problems and internalizing behavior scores (3 y)
Casas 2015	4 and 7	438 boys and girls	In boys: ↑ hyperactivity and inattention scores (4 y) In girls: ↓ inattention scores (4 y)
Harley 2013	7 to 9	292 boys and girls	In boys: ↑ internalizing, aggressive, depression, anxiety scores. In girls: No clear association
Evans 2014	6 to 10	153 boys and girls	In boys: ↑ internalizing, externalizing, somatic, oppositional/defiant problems In girls: No clear association
Perera 2012	3 to 5	198 boys and girls	In boys: ↑ internalizing, externalizing, emotionally reactive, aggressive behavior scores In girls: ↓ anxious-depressed, aggressive behavior scores
Roen 2015	7 to 9	250 boys and girls	In boys: ↑ internalizing, externalizing, anxious/depressed, withdrawn / depressed, somatic complaints, rule-breaking and aggressive behavior scores. In girls: ↓ internalizing problems.
Perera 2016	10 to 12	241 boys and girls	In boys: ↑ depression and anxiety scores In girls: No clear association
Braun 2011	2	244 boys and girls	In boys: no clear association In girls: ↑ externalizing behavior

Résumé: Bisphénol A et neurodéveloppement

- Plausibilité biologique
- Manque d'étude de qualité pour étudier le lien avec l'autisme
- Signaux forts pour d'autres troubles du comportement

Comment limiter nos expositions au bisphénol A?

Réglementation

Modification des comportements

Réglementation Française et Européenne

Bisphénol A

2010: Interdiction du bisphénol A dans les biberons

2015: interdiction du bisphénol A et de certains phtalates dans tout les contenants alimentaires

Interdiction du bisphénol A dans les biberons

Relargage de bisphenol A vers le contenu suite au chauffage (*Maragou et al, 2008; Brede et al, 2003; Ehlert, 2008*)

Sensibilité particulière pendant la période pré-natale

Interdiction du bisphéno A dans les biberons

Relargage de bisphéno A vers le contenu suite au chauffage (*Maragou et al, 2008; Brede et al, 2003; Ehlert, 2008*)

Sensibilité particulière pendant la période pré-natale

Mais aucun article visant les femmes enceintes ou allaitantes

ni les préparations lactées

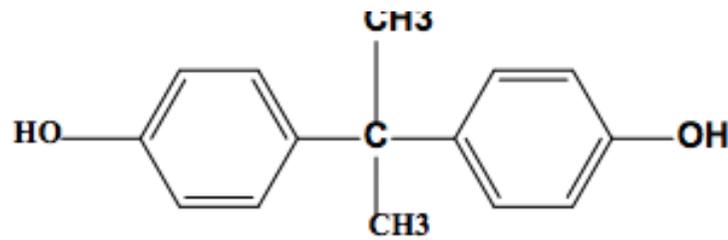
Table 4

Frequency of detection, mean and median concentrations of free, and total (free plus conjugated) species, and range of concentrations in breast milk of selected environmental phenols

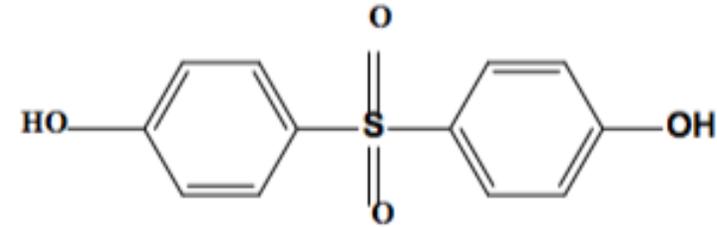
Compound	Frequency of detection (%)	Mean (ng/mL)	Median (ng/mL)	Range (ng/mL)
BPA free	60	1.3	0.4	<LOD–6.3
BPA total	90	1.9	1.1	<LOD–7.3



Substitution

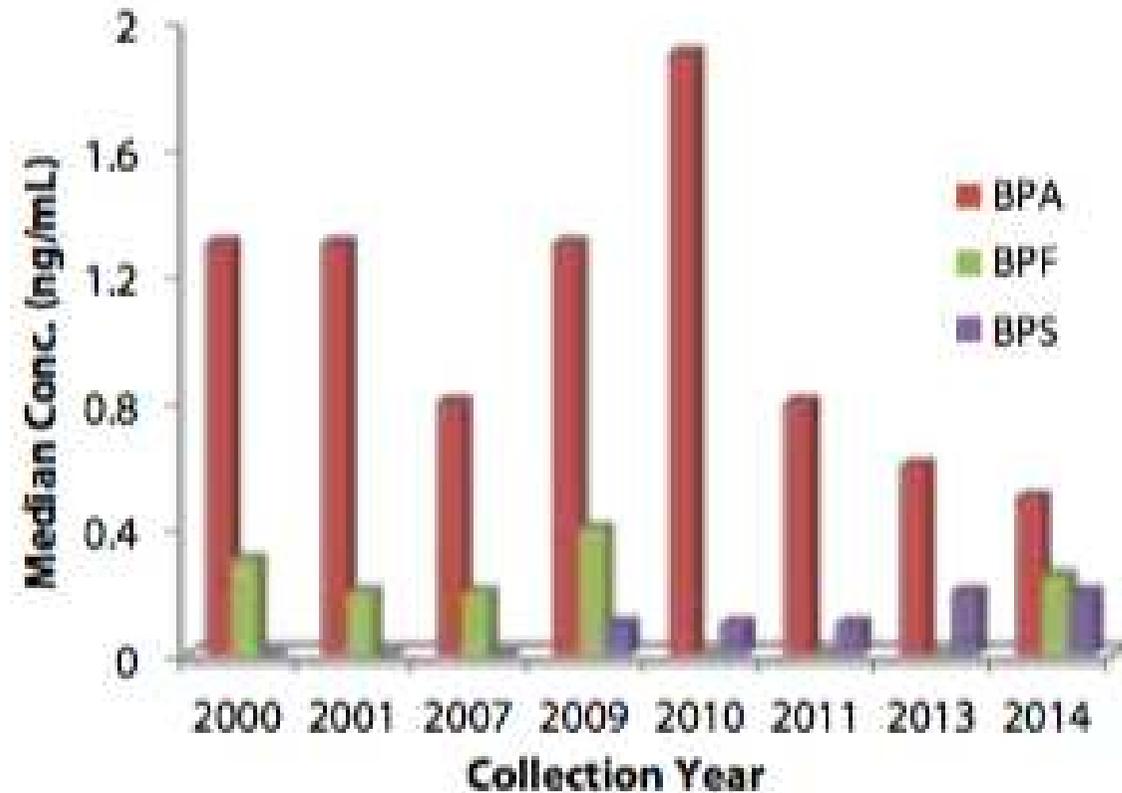


Bisphenol A



Bisphenol S

Concentrations médianes de bisphénol A, F et S dans la cohorte américaine de la cohorte NHANES



Limiter les expositions

Changements des comportements

Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention

Rudel et al, EHP 2011

N = 20 personnes de 5 familles différentes

Critères d'inclusion:

- 1) utilisation de bouteilles en polycarbonate
- 2) manger à l'extérieur de la maison
- 3) manger des plats chauffés au micro-onde dans des contenants en plastique

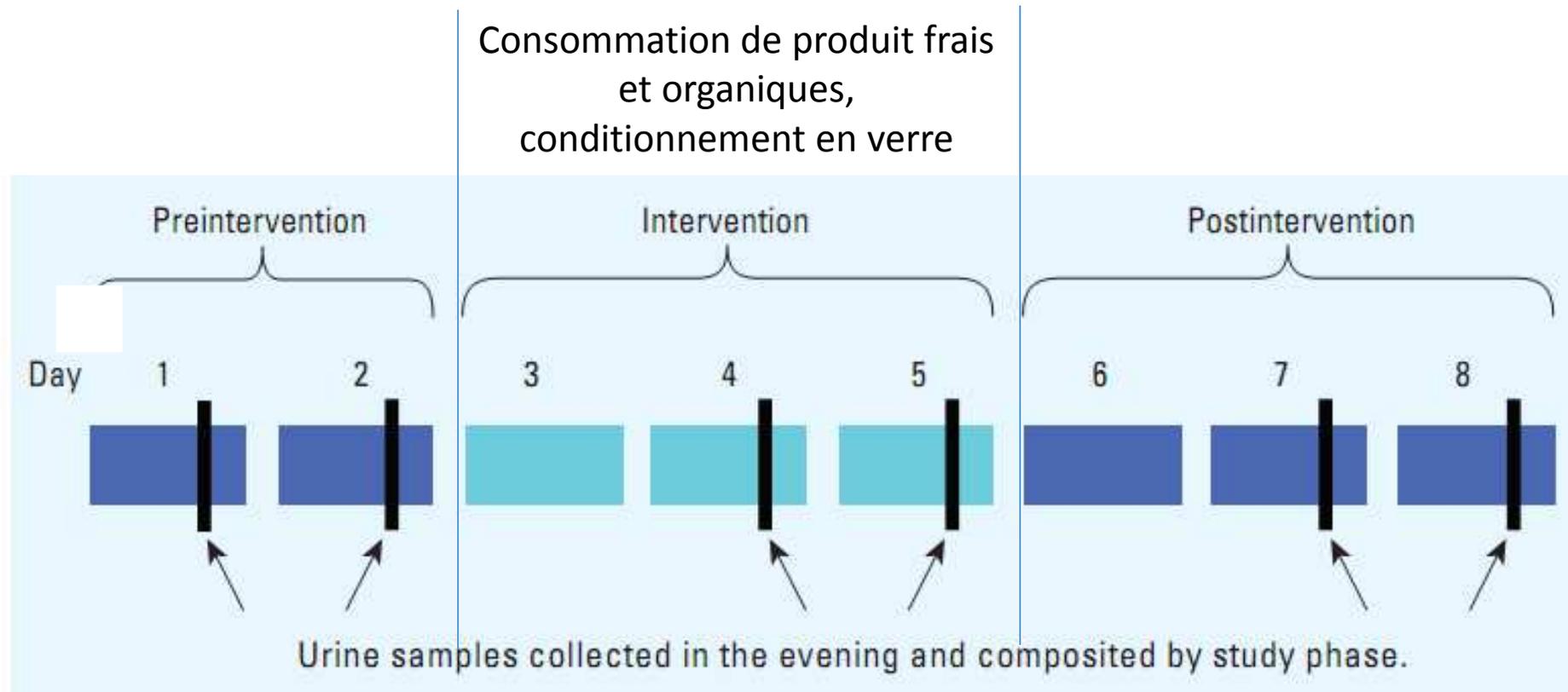
Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention

Rudel et al, EHP 2011

N = 20 personnes de 5 familles différentes

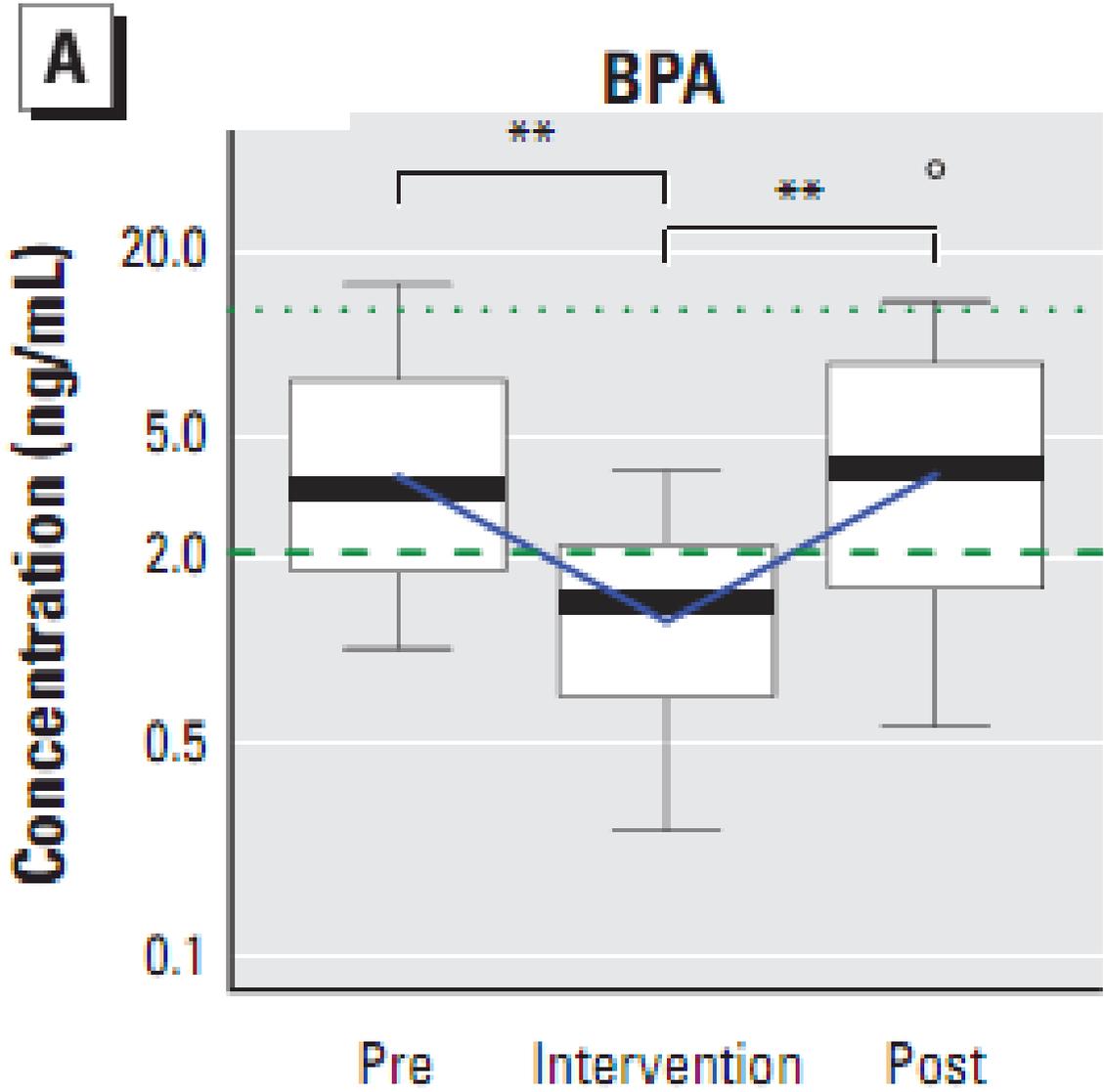
Critères d'inclusion:

- 1) utilisation de bouteilles en polycarbonate
- 2) manger à l'extérieur de la maison
- 3) manger des plats chauffés au micro-onde dans des contenants en plastique



Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention

Rudel et al, EHP 2011



n=20 (5 families)

Collaborateurs et financeurs



Team of Environmental Epidemiology, Inserm
CNRS and Univ. Grenoble Alpes, Grenoble

National Institute of Public Health, Oslo,
Norvège: C. Thomsen, A. Sakhi

UC Davis, MIND Institute, Sacramento, USA:
Irva Hertz-Picciotto, R Schmidt

IS Global (CREAL), Barcelona: M. Vrijheid, J.
Julvez

Funding:



European Research Council
Established by the European Commission



