

Environnement et maladies systémiques et auto-immunes

Thomas Hanslik

Service de médecine interne, Hôpital Ambroise Paré
UFR Médicale Paris Île-de-France Ouest
Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Réseau Sentinelles, Inserm UMR-S 1136

Conflits d'intérêt

- Aucun

Objectif

- Savoir mettre en évidence le rôle de l'environnement dans la physiopathologie des maladies systémiques et auto-immunes

Environnement ?

- Agents physiques
 - Radiations, champs magnétiques, ...
- Agents biologiques
 - Microbes, toxines, alimentation, ...
- Agents chimiques
 - Tabac, solvants, professionnel, ...

Quelle intérêt pour le malade ?

- Avant ou après le diagnostic ?
 - Avant (déclenchement...) : intéresse le chercheur
 - Après le diagnostic (poussée...) : intéresse le malade et le chercheur

Illustration :
Vascularites systémiques

La soupe de poireaux est-elle en cause dans la survenue d'une vascularite ?

Environnement...

A la recherche d'un facteur de risque

- Détection
 - Case reports
- Existence d'une association ?
 - Etudes épidémiologiques
- Evaluation de la causalité

Détection du risque : case reports

Case reports

- Déclaration passive
- Biais de publication
 - Probabilité de publier augmente si
 - Sévère
 - Spécifique
 - Chronologie rapprochée
 - Publicité

Chen R, Am J Public Health, 1996

Usual suspects (1)

■ Médicaments

- PTU, hydralazine, G/GM-CSF, allopurinol, ...
- Intervale : heures - années
- Rechallenge positif

■ Vaccinations

■ Asthme et allergies, Désensibilisations

- Biais d'information

Usual suspects (2)

- Exposition à la poussière « communautaire »
 - Kobe 1995 : more frequent MPO-ANCA angiitis ?
With higher rate of severe renal and pulmonary involvement ?
- Exposition à la poussière « professionnelle »
 - Charpentiers
 - Solvants
 - Soudure
 - Pesticides, fermes
 - Silice ("silica"), silicium ("silicon")
 - Surtout anti-MPO ?
 - Diverses néphropathies rapportées...

Usual suspects (3)

- Cancers

- Infections

 - HBV

 - Parvovirus B19, CMV, HIV, HCV, HTLV-1, VZV

 - Staphylococcus aureus, Streptococcus A ...

 - Saisonnalité : contradictions

- Autres maladies auto-immunes

 - LES

 - PR...

Imputation ???

- Difficultés liées aux caractéristiques des vascularites
 - Maladies rares *vs* expositions larges
 - Incidence mal estimée
 - observé / attendu ?
 - Etiologie : inconnue (pas de démarche d'élimination)
 - Maladie survenant aussi chez des sujets non exposés
 - Diagnostic, classification : controverses
 - Histoire naturelle : imprévisible, date de début ?
 - Plusieurs facteurs environnementaux pour un même malade
 - Plusieurs maladies pour un même facteur environnemental

Case reports : conclusion

- Critère chronologique uniquement (séquence)
- Utilité : « alerte »
- Ne peut distinguer :
 - Coïncidence
 - Vrai lien ?

**Existence d'une association:
Études épidémiologiques**

Études cas-témoins (1)

| Risk factor | Ref | N, disease | OR | 95%CI |
|-------------|-----------------|------------------------------------|---|---------|
| Silica | Gregorini, 1993 | 16 RPGN | 14 | 2 - 114 |
| | Nuyts, 1999 | 16 WG | 5 | 1 - 12 |
| | Hogan, 2001 | 65 PSV | 4 | 1 - 13 |
| | Stratta, 2001 | 31 PSV | 2 | 1 - 6 |
| | Lane, 2003 | 75 PSV | 3 | 1 - 8 |
| Farming | Lane et al | 75 PSV | 2 | 1 - 5 |
| | | | Livestock > crops Visiting, not living ... | |
| Solvents | Lane, 2003 | 75 PSV | 3 | 1 - 12 |
| | Pai, 1998 | 28 PSV, cases more heavily exposed | | |

Études cas-témoins (2)

| Risk factor | Ref | N, disease | OR | 95%CI |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-----|---------|
| Drug allergy | Lane, 2003 | 75 PSV | 4 | 2 - 7 |
| Atopy, Asthma | Cuadrado, 1994 | 60 PSV | ≈ 2 | |
| Malignancy | Tatsis, 1999 | 477 WG | | |
| | | Renal cell carcinoma | 9 | 1 - 74 |
| | | Simultaneous occurrence K | 18 | 2 - 140 |
| | | No PR3 in the malignant tissue sample | | |
| Nasal carriage of staph aureus | Stegeman, 1994 | 57 WG | 7 | 2 - 32 |
| Immunizations | Lane, 2003 | 75 PSV | 2 | NS |

Et encore...

- Beaudreuil S et al. *Kidney Int* 2005
 - ANCA + et exposition professionnelle (N=60)
 - Empoussièremment : OR = 2,6 (1,3 – 5,3)
 - Silice : OR = 3,4 (1,1 – 9,9) ; Effet-dose
- Bartunkova J et al. *Am J Ind Med* 2006
 - Hommes exposés à la silice et ANCA (N=86)
 - 17% ANCA+ vs 3,6%
- Hogan SL et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007
 - Silice et GNRP ANCA+ (N=129)
 - Low exposure : OR = 1.0
 - High exposure : OR = 1,9 (1,1 – 3,5)

Et encore plus...

- Mahr A et al. Thorax. 2008
 - ORs for CSS onset (3 month) (N=78)
 - 4.5 (95% CI 1.5 to 13.9) for montelukast
 - 3.0 (95% CI 0.8 to 10.5) for inhaled long-acting beta2 agonists
 - 1.7 (95% CI 0.5 to 5.4) for inhaled corticosteroids
 - 4.0 (95% CI 1.3 to 12.5) for oral corticosteroids.
- Knight A et al. Ann Rheum Dis 2010
 - Bases administratives suédoises
 - 2288 WG, 10 témoins par cas
 - Pas d'association avec la profession
- Latitude
 - Augmentation significative de l'incidence de WG : % par degré de latitude
 - Augmentation similaire, non significative pour CSS
 - RAS pour MPA

Limites des études épidémiologiques

- Uniquement cas-témoins
- Petits échantillons
 - Peu robuste, larges IC95%
- Surtout « PSV » :
 - Limite de la classification
 - pANCA, cANCA...
- Puissance statistiques
 - Limite des études « négatives »

Association : hasard, biais, cause ?

■ Hasard ?

- Contrôlable : erreur de type 1 (alpha)

■ Biais ?

■ Confusion

- Multivarié : difficile car peu de cas...

■ Sélection, information

■ Fenêtre de temps :

- Augmentation de la puissance, mais dilution du risque

- Mémorisation, indication, ...

■ Cause ?

Causalité ?

Causalité

- Contexte : expérimental ?
- Présentation
- Arguments en faveur d'une association causale :
 - Chronologie cohérente (avant-après)
 - Force de l'association
 - Effet-dose
 - Caractéristiques des cas rapportés : homogène ?
 - Répétabilité
 - Rechallenge - Dechallenge
 - Plausibilité biologique

 Attribution de causalité difficile pour PSV !

2 cas particuliers

- Hépatite B, Hépatite C
 - Efficacité du traitement anti-viral
- Silice
 - Répétabilité
 - Plausibilité biologique : effet adjuvant sur le système immunitaire (macrophages, IL1, TNF...)
 - ... Mais non spécifique :
 - Toutes les « PSV »...
 - Autres maladies (sclérodermie, insuffisance rénale...)
 - Facteur aggravant non spécifique ?

Environnement ?

Conclusion

- Case reports et case series :
 - Ne permettent ni d'accepter ni de rejeter une relation causale
- Etudes épidémiologiques :
 - Multiples facteurs environnementaux associés au développement des vascularites systémiques...
 - Limitations méthodologiques
- Pas de facteur environnemental étiologique « nécessaire et suffisant »
- Environnement : catalyseur plus qu'étiologique ?

Conclusion = Introduction ?

Complex interaction
between multiple risk-factors,
environmental and probably genetic ?...

Perspectives

■ Collaborations internationales :

- Petites populations d'étude
- Registres actuels collectant des données différentes



- Unir les efforts pour développer des registres plus importants
- Harmonisation des données recueillies pour la réalisation d'études multinationales
- Collection prospective des données : systèmes d'information

A lire !

SEMINARS IN RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE/VOLUME 32, NUMBER 3 2011

Epidemiology and Etiology of Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrome and Goodpasture Syndrome: Vasculitides with Frequent Lung Involvement

Aude Gibelin, M.D.,¹ Carla Maldini, M.D.,¹ and Alfred Mahr, M.D., M.P.H., Ph.D.¹

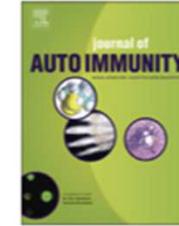
Au delà des vascularites



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



Review

Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: A national institute of environmental health sciences expert panel workshop

Carlo Selmi^{a,b,*}, Patrick S.C. Leung^a, David H. Sherr^c, Marilyn Diaz^d, Jennifer F. Nyland^e, Marc Monestier^f, Noel R. Rose^g, M.Eric. Gershwin^a

Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop

Frederick W. Miller^{a,*}, Lars Alfredsson^b, Karen H. Costenbader^c, Diane L. Kamen^d, Lorene M. Nelson^e, Jill M. Norris^f, Anneclaire J. De Roos^g

Criteria for environmentally associated autoimmune diseases

Frederick W. Miller^{a,*}, K. Michael Pollard^b, Christine G. Parks^c, Dori R. Germolec^d, Patrick S.C. Leung^e, Carlo Selmi^{e,f}, Michael C. Humble^g, Noel R. Rose^h

Categories of exposure-disease associations

- **Confident associations**
 - Several studies from different populations using different designs (e.g., cohort, case control),
 - relatively robust evidence of an overall association as identified by high-magnitude risks or the use of high-quality or established exposure assessment methods,
 - evidence of an exposure-response gradient,
 - and/or evidence of effect modification by disease subtype or genetic factors that supports biologic plausibility.
- **Likely associations**
 - Similar to those in the “confident” category but
 - Missing important elements, such as clarification of the temporal association between exposure and onset of an autoimmune disease,
 - More conflicting results,
 - or based on fewer studies.
- **Unlikely associations**
 - Well-performed studies showed a convincing lack of association
 - » F.W. Miller et al. Journal of Autoimmunity 2012

Environmental exposures that we are **confident** contribute to the development of human autoimmune disease

- Silica and RA
- Silica and SSc
- Silica and SLE
- Silica and ANCA+ diseases
- Solvents and SSc
- Smoking and seropositive RA
- Sunlight and MS (protection)

» F.W. Miller et al. Journal of Autoimmunity 2012

Français >>> Anglais

- **Silicium** >>> **silicon**
- **Silice** (dioxide de silicium) >>> **silica**
(quartz)
- **Silicone** (macropolymère de polydiméthyl-siloxanes) >>> **silicone**

Environmental exposures that we believe **likely** contribute to the development of human autoimmune disease

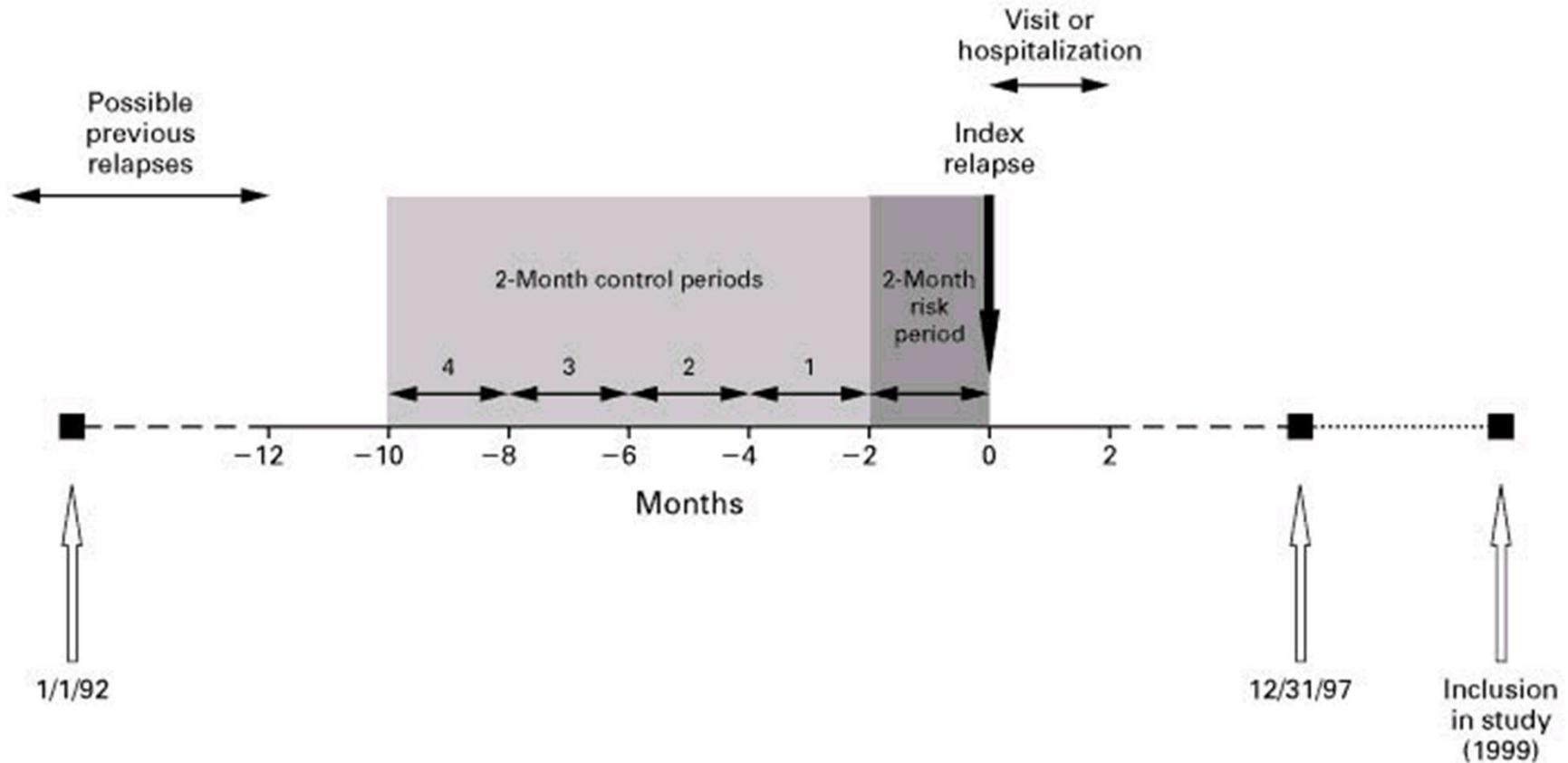
- Epstein Barr virus and MS
- Introduction of complex foods and T1D, GSE
- Dietary vitamin D and MS (higher exposure is protective)
- Solvents and MS
- Ionizing radiation and Hashimoto thyroiditis, Graves' disease
- Current cigarette smoke and SLE, MS
- Cigarette smoke and Crohn's disease
- Cigarette smoke and Hashimoto thyroiditis, Graves' disease
- Cigarette smoke and ulcerative colitis (higher exposure is protective)

» F.W. Miller et al. Journal of Autoimmunity 2012

Questions ?

Vaccin HBV et SEP : case crossover

(Confavreux, NEJM 2001)



Français >>> Anglais

- Silicium = silicon
- Silice (dioxide de silicium) = silica (quartz)
- Silicone (macropolymère de polydiméthyl-siloxanes) = silicone