

CORDIM
Cardiovasculaire Obésité
Rein Diabète

 **île de France**

Instituts
thématiques  **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale
CESP
Centre de recherche en **Epidémiologie**
et **Santé des Populations**


DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR
LE SYNDROME D'INSULINO RÉSISTANCE
Société
Francophone
du
diabète

PNRPE
PROGRAMME
NATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LES
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
FACULTÉ
DE PHARMACIE

BPADia

Etude de la relation entre l'exposition au bisphénol A et le risque de développer un diabète de type 2 ou une obésité dans la cohorte prospective D.E.S.I.R.

Réunion du CO-CS-PNRPE

Vendredi 19 septembre 2014

Fanny Rancière, Beverley Balkau, Jérémie Botton

Jérémie Botton, Maître de conférences

Inserm UMR-S 1018 Univ. Paris-Sud

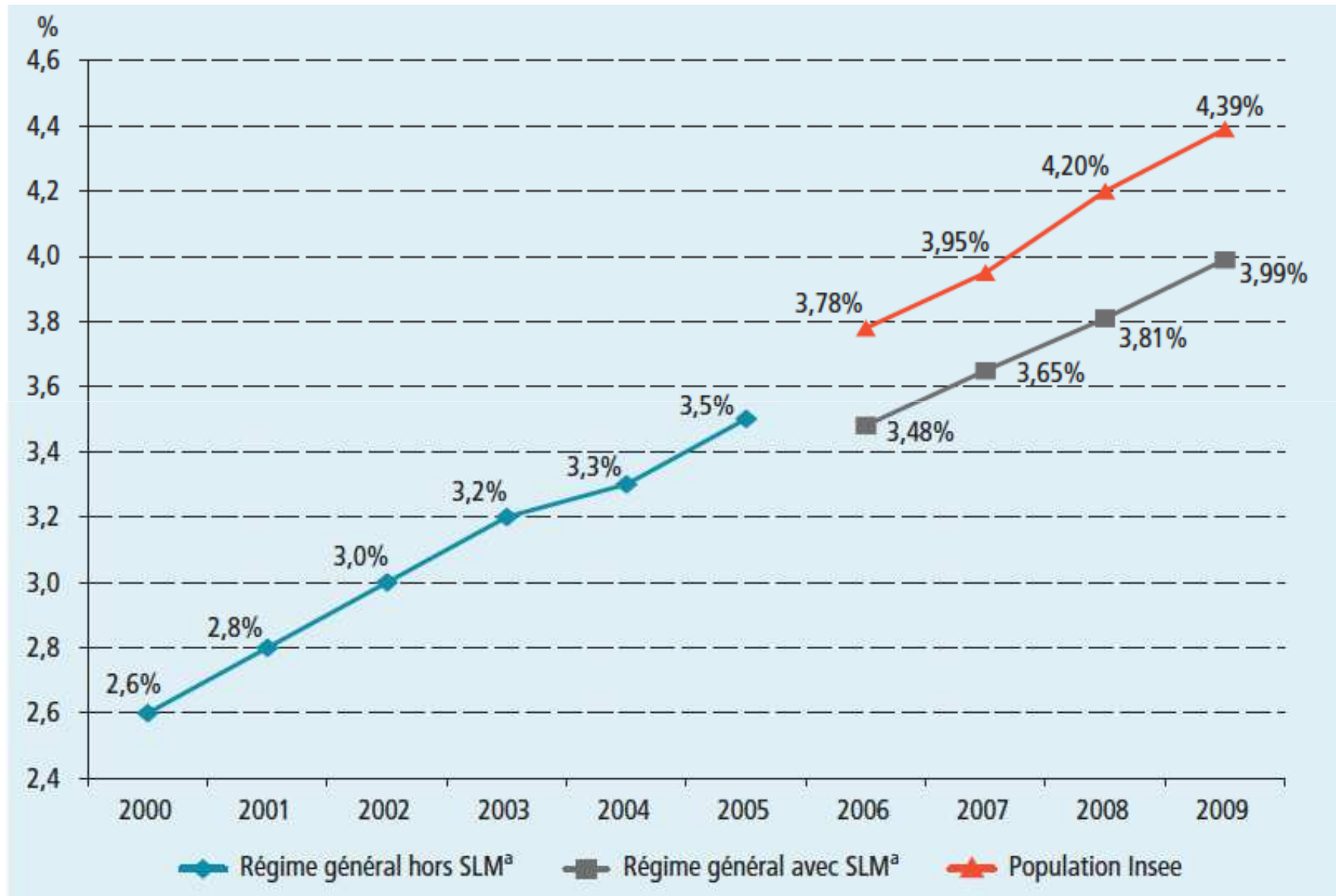
Epidémiologie du diabète, de l'obésité et des maladies rénales :
approche « vie entière » (Villejuif)

Laboratoire de biostatistique, UFR de pharmacie – Univ. Paris Sud

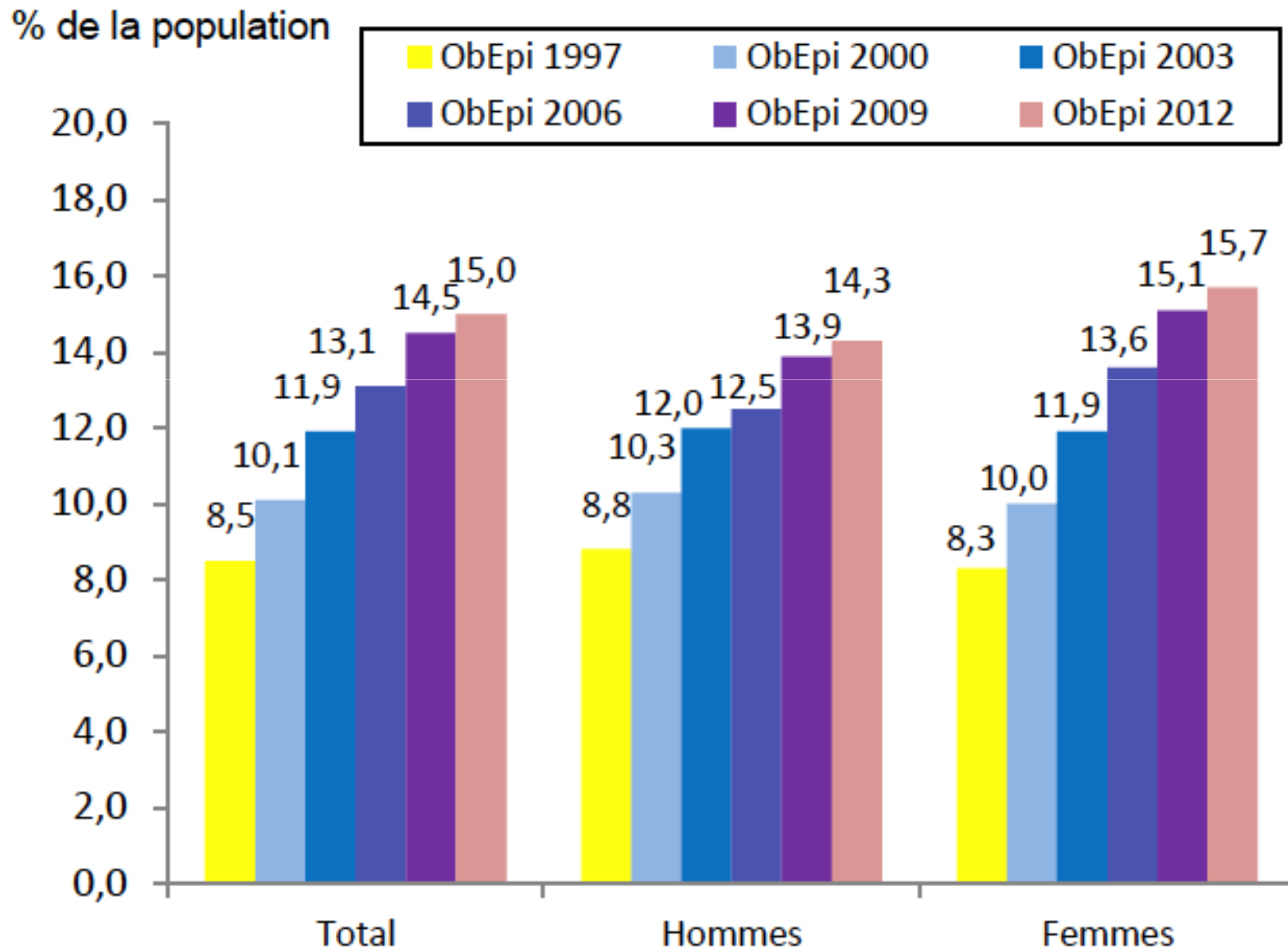
Contexte - diabète

- 1^{re} ALD en France en 2010 (3 millions de patients)
- Diabète de type 2 (DT2) dans plus de 9 cas sur 10
- Prévalence estimée à 6 %
 - 4,4 % traités par antidiabétique oral et/ou insuline
 - 0,6 % traités uniquement par des mesures hygiéno-diététiques
 - 1 % non diagnostiqués
- Doublement du nombre de patients dans les 10 dernières années

Évolution de la prévalence du diabète traité entre 2000 et 2009 (régime général de l'assurance maladie, France)



Evolution de la prévalence de l'obésité (étude Obépi, IMC > 30 kg/m²)



Facteurs de risque

- Facteurs de risque connus:
 - Age
 - Antécédents familiaux de diabète
 - Surpoids, obésité (en particulier abdominale)
 - Sédentarité, mauvaise alimentation
- Perturbateurs endocriniens: suspectés
 - ↑ production et utilisation de produits contenant du BPA avec la prévalence du diabète et de l'obésité
 - Chez l'animal: effet sur le métabolisme du glucose
 - résistance à l'insuline, action sur les cellules beta du pancréas, sur l'adipogenèse, l'inflammation, le stress oxydatif (Alonso-Magdalena et al, Nat Rev Endocrinol 2011)
 - Epidémiologie (1): 9 études transversales et 1 étude longitudinale
- Pas d'étude sur l'effet des substituts du BPA
 - BPS retrouvé dans 81 % des échantillons urinaires dans une étude aux Etats-Unis et en Asie (Liao C, Environ Sci Technol, 2012)

1. Rancière F *et al.* Bisphenol A and the risk of chronic disease: a systematic review of the epidemiological evidence. In preparation.

Etudes épidémiologiques

- Etudes transversales NHANES aux Etats-Unis :
 - 3 cycles (2003-2008) : OR=1.08 [1.02;1.16] (↑ x2 des niveaux urinaires de BPA)
 - 2003-2004 : OR=1.23 [1.07;1.42] (Silver et al, 2011)
 - Risque supérieur chez les sujets ni en surpoids ni obèses
 - Q4 vs Q1: OR=3.17 [1.23;8.18] vs OR=1.56 [1.09 to 2.24] (Shankar & Teppala, 2011)
- Etudes transversales Corée du Sud et Chine:
 - OR (Q4 vs Q1) = 1.71 [0.89;3.26] (Kim & Park, 2013)
 - OR (vs Q1) = 1.30 [1.03;1.64]; 1.09 [0,86;1,39]; 1.37 [1.08;1.74] (Ning et al, 2011)
- Etude longitudinale (Nurses' Health Studies, Sun et al. EHP, 2014):
 - NHS: OR = 0.81; 95% CI: 0.48, 1.38; p-trend = 0.45
 - NHS II: 1.40 (95% CI: 0.91, 2.15) à 2.08 (95% CI: 1.17, 3.69; p-trend = 0.02) après ajustement sur l'IMC
- BPA également associé au risque d'obésité
 - Etude longitudinale, US, Song et al (2014) :
 - Q4 vs Q1: 0.23 kg/y [0.07–0.38] greater weight gain during the 10-year follow-up (P-trend=0.02)

Limites des études épidémiologiques

- Essentiellement transversales; peu longitudinales
- BPA non persistant
 - Demi-vie dans l'organisme faible (exposition récente)
 - Nécessité de disposer de plusieurs mesures pour réduire les biais de classement
- Effectifs souvent faibles
- Diabète évalué par auto-questionnaire
- Facteurs non pris en compte: antécédents familiaux de diabète, tour de taille pour le risque de diabète
- Pas d'études européennes

Objectifs

- Etudier la relation entre l'exposition au BPA (par mesures répétées) et le risque de développer un DT2 ou une obésité dans la cohorte prospective D.E.S.I.R
- Etudier les niveaux d'imprégnation à un substitut du BPA (BPS) dans un sous-échantillon de la cohorte tout au long du suivi

Population

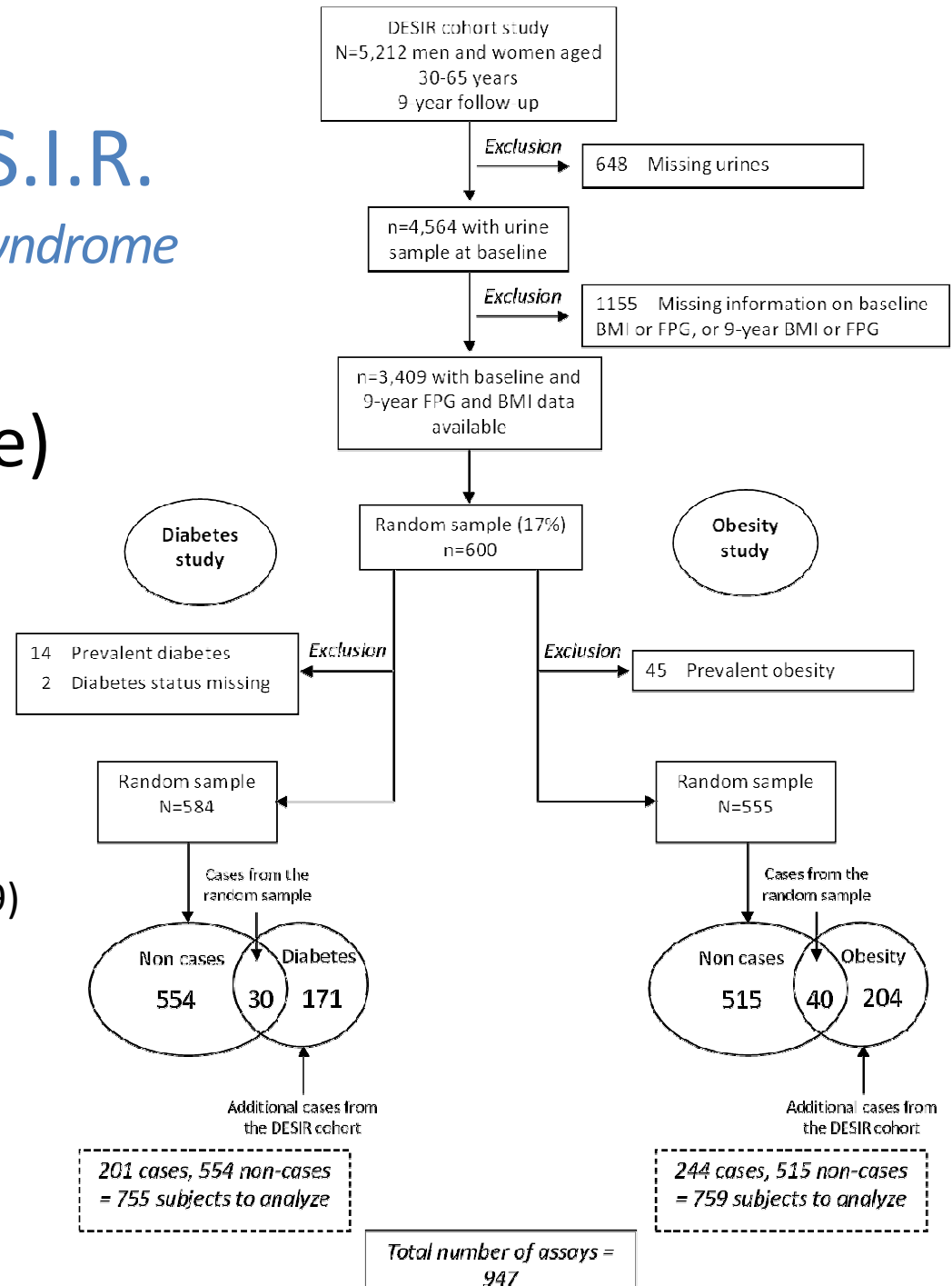
issue de l'étude D.E.S.I.R.

*Données Epidémiologiques sur le Syndrome
d'Insulino-Résistance*

(Schéma cas-cohorte)

D.E.S.I.R.

- N = 5212 sujets
- CPAM région centre-ouest
- Inclusion: 1994-1996
- Age: 30-65 ans
- Durée du suivi: 9 ans (D0, D3, D6, D9)
- Suivi des causes de décès
- Mesures anthropométriques
- Mesures biologiques
- Questionnaires
- Echantillons (sang et urine)



Événements de santé

- Diabète incident (D3, D6 ou D9)
 - Glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/L
 - ou HbA1c $\geq 6.5\%$
 - ou traitement par antidiabétique oral et/ou insuline
- Obésité incidente (D3, D6 ou D9)
 - Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²

Dosages

- BPA-Glucuronide (BPA-G)
 - Métabolite conjugué, majoritaire, urinaire.
 - Dosé à l'inclusion (D0) chez 950 sujets
 - Laboratoire Toxalim, Toulouse
 - LC-MS/MS après extraction en phase solide
 - LQ: 1 ng/ml
 - Répétition du dosage prévu à D3 chez les mêmes sujets
- BPS-G
 - Implémentation de la quantification du BPS-glucuronide à la méthode pour le BPA-G en cours
 - Dosages prévus à D0, D3, D6 et D9 chez 25 sujets

Analyse statistique

- Description des niveaux de BPA-G et BPS-G en fonction des caractéristiques des sujets (âge, sexe, SES, etc.)
- Standardisation sur la créatinine urinaire
- Analyses du risque de diabète / d'obésité:
 - Modèles logistiques
 - Analyse de survie - Modèles de Cox (données longitudinales)
 - NB: résultats très similaires dans D.E.S.I.R.
- Stratification sur l'âge, le sexe et les antécédents familiaux de diabète

Déroulement actuel du projet

- 950 dosages D0 avaient été effectués
- Analyses réalisées et écriture d'un papier sur BPA & diabète, soumis à Environmental Research
- Problème méthodologique identifié lors d'une étude de validation: mesures chromatographiques « polluées » par des substances ayant les mêmes caractéristiques physico-chimiques
- Interruption du processus de soumission suite aux vérifications des dosages faites par le laboratoire

Conséquences sur le calendrier

- Programmes statistiques sont écrits
- Le laboratoire s'est engagé à fournir des données avant novembre
- Une partie du papier ne demandera aucune modification
- Nous disposerons directement des mesures à D0 et D3
- Puis des mesures de BPS

