

BPADia : Exposition au bisphénol A et risque d'obésité et de diabète de type 2 dans l'étude de cohorte prospective française D.E.S.I.R.

Fanny RANCIERE¹ ; Beverley BALKAU¹ ; Jérémie BOTTON¹

1- Inserm UMR-S 1018, Univ Paris Sud, Villejuif.

Contact : jeremie.botton@inserm.fr

Introduction

La forte augmentation de la prévalence du diabète de type 2 (DT2) et de l'obésité au cours des dernières décennies n'est pas entièrement expliquée par l'augmentation de la sédentarité et une mauvaise alimentation. Un rôle des contaminants environnementaux est de plus en plus suggéré, particulièrement des perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A (BPA). Le BPA est un composé chimique, couramment utilisé dans la production des matières plastiques de type polycarbonate. On le retrouve par exemple dans des récipients alimentaires en plastique, des boîtes de conserve. De manière intéressante, la production de produits contenant du BPA a augmenté concomitamment à l'augmentation rapide de la prévalence du DT2 et de l'obésité. Le bisphénol S (BPS) qui est actuellement utilisé comme substitut du BPA a peu été étudiée à ce jour.

Des études expérimentales récentes sont en faveur d'un lien plausible entre BPA et DT2/obésité. Le BPA pourrait affecter le métabolisme du glucose à travers divers mécanismes : résistance à l'insuline, dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques, adipogenèse, inflammation, stress oxydant. Les autres bisphénols présentent des analogies structurelles avec le BPA et des effets similaires ont été observés *in vitro*.

Plusieurs études épidémiologiques portent sur le lien entre exposition au BPA et DT2/obésité. La plupart sont transversales, et seules deux études longitudinales ont été récemment publiées. Aucune ne dispose de données répétées ce qui permet de limiter les biais de classement pour cette substance à faible demi-vie. De plus, les résultats sont contradictoires. Par conséquent, d'autres études prospectives sont indispensables. A notre connaissance, il n'y a pas encore d'études épidémiologiques portant sur l'impact sanitaire du BPS.

Objectifs

Le principal objectif de notre projet est d'étudier l'impact de l'exposition au BPA et à l'un de ses substituts, le BPS, sur le développement du diabète et de l'obésité dans la cohorte prospective française D.E.S.I.R., conçue pour l'étude des facteurs de risque du syndrome métabolique et du diabète. Les objectifs spécifiques sont:

- 1) Caractérisation des niveaux urinaires de BPA et de BPS, dans un échantillon d'adultes : effets de l'âge, du sexe, de la masse grasse, du niveau socio-économique, étude de la variation intra- et inter-sujets au cours du temps ;

- 2) Etude de la relation entre BPA et incidence du diabète/de l'obésité ;
- 3) Exploration de la relation entre BPA, BPS et des variables continues comme la glycémie, l'HbA1c, l'insuline, l'index HOMA d'insulino-résistance, la cholestérolémie.

Méthodologie à mettre en œuvre

Les participants de D.E.S.I.R., âgés de 30-65 ans à l'inclusion (1994-1996), ont été suivis tous les 3 ans pendant 9 ans. Nous avons sélectionné 947 sujets selon un schéma cas-cohorte, incluant 201 sujets ayant déclaré un diabète (traitement ou glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/L ou HbA1c $\geq 6.5\%$) au cours du suivi, et 244 une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²).

L'exposition au BPA a été estimée par la mesure de son principal métabolite urinaire, le BPA-glucuronide (BPA-G), à l'inclusion. La mesure sera répétée 3 ans plus tard pour 850 sujets. Le BPS-G sera analysé à l'inclusion, puis 3, 6 et 9 ans plus tard, chez 25 sujets.

Nous identifierons les facteurs et marqueurs associés aux niveaux de BPA et BPS. L'association entre BPA et l'incidence du diabète/obésité sera analysée par des modèles de régression logistique et de Cox.

Retombées attendues

Si notre étude permet de mettre en évidence des associations entre BPA et incidence de l'obésité et du diabète, l'hypothèse d'un lien entre l'exposition à ce perturbateur endocrinien et l'apparition de ces pathologies sera renforcée. En revanche, si nous ne retrouvons pas d'association significative, nos résultats remettront en doute les résultats positifs des études transversales et souligneront leurs limites.

Vu le peu d'études prospectives actuellement publiées, ce projet améliorera la connaissance sur les conséquences métaboliques de l'exposition au BPA chez l'Homme. La réponse à cette question de recherche est fondamentale pour la santé publique.

La caractérisation de l'exposition au BPS va permettre de suivre chez les sujets étudiés, l'évolution des concentrations urinaires au cours du temps, entre 1994 et 2005. Sa mise en relation avec des marqueurs biologiques tels que le glucose et les lipides sanguins, sera la première étude de cette nature en France.

Les résultats de cette étude seront communiqués dans des conférences internationales sur le diabète, l'obésité et l'environnement et seront soumis pour publication dans des journaux internationaux à comité de lecture.

Les résultats seront communiqués au service de communication de l'INSERM pour diffusion à la communauté scientifique et civile.

Nous prévoyons d'utiliser les données de cette étude comme exemple lors des activités d'enseignement de l'épidémiologie en Faculté de Pharmacie dont Jérémie Botton est responsable.