Le bisphénol A, un perturbateur endocrinien prédisposant au diabète et à l'obésité

Lara Schouler

▶ **To cite this version:**

Lara Schouler. Le bisphénol A, un perturbateur endocrinien prédisposant au diabète et à l'obésité. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03187647

HAL Id: dumas-03187647

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187647

Submitted on 1 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2021 Thèse n° : 28

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par SCHOULER Lara

Née le 02 Août 1995 à LA TRONCHE (38)

Le 17 Mars 2021

LE BISPHENOL A, UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN PREDISPOSANT AU DIABETE ET A L'OBESITE

Sous la direction de : Geneviève LACAPE
Maître de conférences et praticien hospitalier

Membres du jury :

Docteur TRIAN Thomas	Maitre de conférences universitaire	Président du jury
Docteur COURTOIS Arnaud	Maitre de conférences universitaire	Membre du jury
Docteur AUDEBERT Florian	Pharmacien d'officine	Membre de jury

REMERCIEMENTS

A Madame Geneviève LACAPE, pour avoir accepté de m'encadrer dans ce sujet qui concrétise la fin de ces 6 ans d'étude malgré les 6000km qui nous séparent.

A Monsieur TRIAN Thomas et COURTOIS Arnaud pour s'être rendus disponibles et participer à la soutenance de cette thèse.

A Florian AUDEBERT, qui a bien voulu prendre de son temps et participer à mon jury de thèse. Je suis contente de lier notre amitié à ce travail de fin d'étude.

A ma mère, qui a toujours été là pour moi pendant ces études dans les bons moments mais surtout les moments de doutes, de panique et de démotivations. Merci Maman je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi.

A ma sœur, jumelle de cœur, qui m'accompagne dans tout ce que j'entreprends et qui a toujours su me donner les bons conseils et sur qui j'ai toujours pu compter même avec la distance qui nous séparait. Je profite de cette thèse pour te remercier d'être qui tu es avec moi.

A ma grand-mère, qui a toujours admiré ce que je faisais et qui a toujours eu les mots pour me réconforter.

A mes amis qui m'ont bien motivé pour soutenir cette thèse malgré les embuches de départ.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION 7

II. PARTIE 1 : LE BISPHENOL A (BPA), UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN REPANDU 8

A. DEFINITION D'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN 8
B. LE MODE D'ACTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET CLASSIFICATION 8
C. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU BPA 9
D. SECTEUR D'UTILISATION DU BPA EN 2020 10
E. REGLEMENTATION DU BISPHENOL A 12
F. LES RISQUES DU BPA DANS L'ALIMENTATION 16

1. La migration du BPA dans l'alimentation 16
2. Toxicocinétique du BPA 17
3. Cible d'action du BPA 19

III. UN LIEN FORT ENTRE LE BPA ET LES TROUBLES METABOLIQUES 23

A. ARGUMENTS EPIDEMIOLOGIQUES 23
B. ARGUMENTS EXPERIMENTAUX : ETUDES SUR LES ANIMAUX 26

IV. L'OBESITE ET LE DIABETE, DEUX MALADIES METABOLIQUES FORTEMENT LIEES 30

A. DEFINITION ET SYMPTOMES DU DT2 30

1. Diagnostic du diabète sucré 31
2. Epidémiologie du diabète type 2 31
a) Au niveau mondial 31
b) En France 33
3. Etiologie et facteurs de risque 34
4. Physiopathologie du DT2 36
5. Complications chroniques 40
a) Micro-angiopathies 40
b) Macro-angiopathies 40

B. DEFINITION DE L'OBESITE 41

1. Epidémiologie de l'obésité 41
a) Au niveau mondial 41
b) En France 41
2. Déterminants et origine de l'obésité 42
a) Les facteurs pré-disposants 42
b) Les facteurs favorisants 42
3. Physiopathologie de l'Obésité 43

V. HYPOTHESE DU MECANISME D'ACTION DU BPA 45

A. LES CONSEQUENCES METABOLIQUES D'UNE EXPOSITION 45
B. AUTRES EFFETS DU BPA SUR LES ORGANES 53

VI. LE BISPHENOL S, PRINCIPAL REMPLAÇANT DU BPA 54

A. UTILISATION DU BPS 54
B. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES 54
C. LES CONTROVERSES DU BISPHENOL S 55

VII. QUELQUES EXEMPLES DE POLLUANTS OBESOGENES ET DIABETOGENES (103) 56

A. POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS (POP) 56

1. Exposition 56
2. Effets sur le métabolisme glucido-lipidique 57

B. LES PHTALATES 57

1. Exposition 57
2. Effets sur le métabolisme glucido-lipidique 58

VIII. CONCLUSION 59

TABLES DES ILLUSTRATIONS

TABLEAU 1 : LISTE DES PRINCIPAUX PE 9
TABLEAU 2 : PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU BPA 10
TABLEAU 3 : DEFINITION DES CATEGORIES DE DANGER 14
TABLEAU 4 : CONCENTRATION DE BPA EN FONCTION DU TEMPS D'UTILISATION DES BOUTEILLES ET DE LE TEMPERATURE 16
TABLEAU 5 : CONCENTRATION DE BPA EN FONCTION DE LA TEMPERATURE 17
TABLEAU 6 : DEFINITION DU SYNDROME METABOLIQUE SELON L'HAS 30
TABLEAU 7 : PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUE DU BPS 54

FIGURE 1 : EFFET AGONISTE DES PE 8
FIGURE 2 : EFFET ANTAGONISTE DES PE 8
FIGURE 3 : EFFET DE BLOCAGE DES PE 9
FIGURE 4 : STRUCTURE CHIMIQUE DU BISPHENOL A 10
FIGURE 5 : DOMAINE D'UTILISATION DES POLYCARBONATES 11
FIGURE 6 : SECTEUR D'UTILISATION DE LA RESINE EPOXY 11
FIGURE 7 : ENCADREMENT JURIDIQUE DU BPA 15
FIGURE 8 : PRINCIPALES REACTIONS DE CONJUGAISON DU BPA 18
FIGURE 9 : METHODE D'EXTRACTION EN PHASE SOLIDE 19
FIGURE 10 : CLASSIFICATION DE MANGELSDORF 20
FIGURE 11 : MECANISME D'ACTION DES RECEPTEURS AUX ESTROGENES 21
FIGURE 12 : REPRESENTATION DES RELATIONS ENTRE STRUCTURE ET PROPRIETES POUR LE BISPHENOL 21
FIGURE 13 : FIGURE DE L'ŒSTRADIOL (E2) ET DU BPA 22
FIGURE 14 : PREVALENCE DE L'OBESITE EN FONCTION DES QUARTILES 24
FIGURE 15 : RESULTATS OBSERVES DE CHAQUE QUARTILE 24
FIGURE 16 : GRAPHIQUE FORESTIER SELON LE TYPE D'ECHANTILLON 26
FIGURE 17 : QUANTIFICATION DU GLUCOSE ET DE L'INSULINE PLASMATIQUE CHEZ LES SOURIS EXPOSEES AU BPA ET TEMOINS 27
FIGURE 18 : QUANTIFICATION DU CHOLESTEROL CHEZ LES SOURIS EXPOSEES AU BPA ET LES TEMOINS 27
FIGURE 19 : TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LES SOURIS EXPOSEES AU BPA ET TEMOINS 28
FIGURE 20 : EFFETS DU BPA SUR LA PRODUCTION ET LA SECRETION D'ADIPONECTINE 28
FIGURE 21 : EFFET DU BPA SUR L'EXPRESSION D'AKT ET P-AKT 29
FIGURE 22 : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE 31
FIGURE 23 : ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL D'ADULTES (20-79 ANS) VIVANT AVEC LE DIABETE EN 2019 32
FIGURE 24 : ESTIMATION DE LA PREVALENCE MONDIALE DU DIABETE DANS LA TRANCHE DE 20 A 79 ANS 33
FIGURE 25 : PREVALENCE BRUTE DU DIABETE TRAITE PHARMACOLOGIQUEMENT PAR DEPARTEMENT EN FRANCE EN 2016 34
FIGURE 26 : ETAPES DE DEVELOPPEMENT DU DIABETE TYPE 2 36
FIGURE 27 : DEVELOPPEMENT DU DT2 37
FIGURE 28 : CYCLE GLUCOSE - ACIDES GRAS 38
FIGURE 29 : ETAPES DE LA SECRETION D'INSULINE DEPENDANTE DU GLUCOSE 39
FIGURE 30 : EVOLUTION DE L'OBESITE 43
FIGURE 31 : SYNTHESE DES EFFETS DU BPA SUR LE METABOLISME ENERGETIQUE 45
FIGURE 32 : MODELE D'ACTION DU BPA SUR LE CELLULE β-PANCREATIQUE 46
FIGURE 33 : VOIES DE SIGNALISATION DE L'ADIPONECTINE 48
FIGURE 34 : ROLE DU FOIE DANS LA GLYCEMIE 49
FIGURE 35 : MECANISME D'ACTIVATION DE LA PROTEINE PHOSPHATASE PAR L'INSULINE 50
FIGURE 36 : VOIE DE SIGNALISATION DE L'INSULINE DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE 52
FIGURE 37 : STRUCTURE CHIMIQUE DU BPS 54

LISTE DES ABREVIATIONS

ADO : Antidiabétiques oraux
AG : Acides Gras
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BHT : Buthylhydroxytoluène
BHA : Buthylhydroxyanisol
BPA : Bisphénol A
BPS : Bisphénol S
DAOA : Denrées alimentaires d'origine animale
DHEP : Di-(2-ethylhexyl) phtalates
DJT : Dose journalière tolérable
DNID : Diabète non insulinodépendant
DT2 : Diabète de type 2
ERRγ : Estrogen-Related Receptor gamma
ECHA : Agence européenne des substances chimiques
ECH : Epichlorydrine
FID : Fédération internationale du diabète
GK : Glucokinase
HAP : Hydrocarbure aromatiques polycycliques
HBA1c : hémoglobine glycquée
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HSP : Protéine de choc thermique
IMC : Indice de Masse Corporelle
LBD : Ligand Biding Domain
LMS : Limite de migration spécifique
MIP : Polymère à empreintes moléculaires
MSTFA : N-méthyl-N-triméthylsilyl-trifluoroacétamide
PCB : Biphényl polychloré
PC : Polycarbonate
PE : Perturbateur endocrinien
PFK : phosphofructokinase
PIK3 : phosphatidylinositol 3-kinase
PIP2 : phosphoinositide-4,5-biphosphate
PIP3 : phosphoinositide-3,4,5-triphosphate
PLC : Phospholipase C
POP : Polluants organiques persistants
PPARα : peroxisome proliferator-activated receptor α
RAC : Evaluation des risques
REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator
SHBG : Sex Hormone Binding Globuline
SNC : Système nerveux central
SNPE2 : Stratégie nationale des perturbateurs endocriniens 2

SPE : Extraction en phase solide
SULT : Sulfotransférases
SVHC : Substance very high concern
TG : Triglycérides
UGT : UDP- Glucoronysyltransférases

I. Introduction

Originaire de l'île de la Guadeloupe où la prévalence des troubles métaboliques (obésité et diabète) est très importante, l'envie de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus sujettes au développement de ces troubles que d'autres a suscité beaucoup d'interrogations.

En 2002, le concept « d'obésogène environnemental » émerge et stipule que les produits chimiques de notre environnement pourraient, en plus des facteurs génétiques prédisposants, jouer un rôle dans l'étiologie de l'obésité. Le Bisphénol A s'est révélé être un composé chimique augmentant de 2 à 3 fois le risque de développer des troubles métaboliques.

Depuis la fin des années 50, le Bisphénol A est un composé chimique très largement utilisé. Avec une production annuelle de plus de 5000 kilotonnes en 2008, le BPA est le produit chimique le plus communément utilisé dans le monde.
Principal composé des polycarbonates, il est retrouvé dans la fabrication de nombreux objets en plastique mais également dans la fabrication de la résine époxy. Cette résine est très utilisée dans les emballages préservant le goût des aliments et pour la protection de la contamination microbiologique dans les canettes et les boites de conserve.

Depuis 2011, des effets sur la reproduction, sur le métabolisme et les pathologies cardiovasculaires chez l'homme sont suspectés même à de faibles niveaux d'exposition par l'ANSES. Plus globalement, le BPA s'inscrit dans les travaux d'évaluation des perturbateurs endocriniens.

Cette thèse mettant en relation les études épidémiologiques et les études expérimentales sur le rôle du bisphénol A dans les troubles métaboliques commencera par une présentation générale de cette molécule chimique pour ensuite montrer le lien entre le BPA et l'apparition de ces maladies. Les principales pathologies, le diabète et l'obésité, seront exposées afin de pouvoir comprendre le mécanisme d'action du BPA.
Enfin, je parlerais d'autres polluants qui pourraient eux aussi être impliqué dans ces troubles métaboliques.

II. Partie 1 : Le Bisphénol A (BPA), un perturbateur endocrinien répandu

A. Définition d'un perturbateur endocrinien [1;2;3]

Le terme de perturbateur endocrinien (PE) est né lors d'une conférence de Wingspread, en juillet 1991. Il n'existe pas actuellement de définition mondiale pour les PE. Aujourd'hui la définition la plus utilisée est celle de l'OMS en 2002 :

« Un perturbateur endocrinien est une substance chimique d'origine naturel ou artificielle étrangère à l'organisme capable d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et d'induire des effets délétères dans un organisme intact chez sa progéniture ou au sein de sa sous population qu'il s'agissent de pathologies chroniques du développement, de la reproduction, de cancers hormono-dépendants ou de pathologies métaboliques. »

B. Le mode d'action des perturbateurs endocriniens et classification

Les PE sont présents dans l'environnement quotidien, dans l'eau, l'air, la chaine alimentaire ainsi que dans l'agriculture. Ils peuvent perturber le système endocrinien en interagissant avec les hormones de différentes manières :

- **Effet agoniste** : Le PE se lie sur le récepteur de l'hormone et entraine une réponse cellulaire.

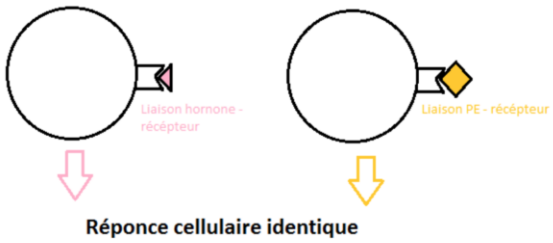

Figure 1 : Effet agoniste des PE (1)

- **Effet antagoniste** : Le PE se lie sur le récepteur et inhibe la réponse cellulaire

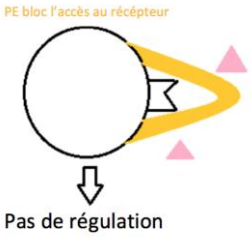

Figure 2 : Effet antagoniste des PE(1)

- **<u>Effet de gêne ou blocage</u>** : Le PE affecte la biodisponibilité des hormones en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradation ou de circulation.

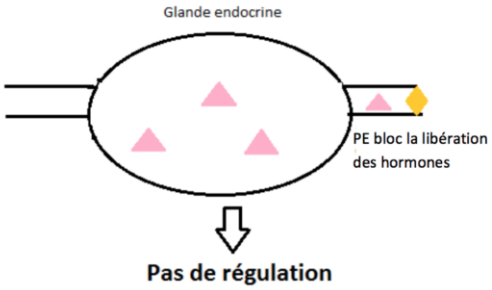

Figure 3 : Effet de blocage des PE(1)

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	SOURCE D'EXPOSITION
Alkylphénols	Détergents, désinfectant, fabrications de matières plastiques
BHT et BHA	Cosmétique, pesticides, parfums
BPA	Dans les composés dentaires, résines epoxy, retardateurs de flammes
Composés naturels - **Phytoestrogènes** - **Huiles essentielles**	 Dans les noix, arachides et légumineuses Cosmétiques, alimentation produit d'entretien
Composé perfluorés	Teflon des poêles, vêtement de ski, tissu d'ameublement
Dioxines et PCB	Dans les procédés industriels comme l'incinération de déchets, métallurgie mais aussi à l'état naturel
Hormones	Pilule contraceptive
Hydrocarbure aromatique polycyclique	Fabrication de plastique, piment ou colorant
Parabène	Cosmétiques, aliments boissons, médicaments
Pesticides (pyrethrine, permethrine ..)	Insecticides
Phtalates	Objets en PVC et en caoutchouc, film alimentaire, jouets, chewing-gum
Retardateur de flamme bromé	Appareils électriques et électroniques, peluches, textile
Triclosan	Textile, ustensile de cuisine, jouets, dentifrice, déodorant

Tableau 1 : Liste des principaux PE (3)

C. <u>Structure et propriétés physico-chimiques du BPA</u> [4;5;6;7]

Le Bisphénol A fait partie de la famille des diphénylalcanes hydroxylés. Il est constitué de 2 cycles aromatiques (phénols) liés par un pont carbone diméthylé.
C'est un composé chimique de synthèse qui résulte de la synthèse entre 2 molécules de phénols et 1 molécule d'acétone en présence d'un catalyseur.

Le BPA a été synthétisé pour la première fois par le chimiste russe Alexander Pavlovitch Dianin, en 1891. Il est le plus connu de la famille des bisphénols car il est utilisé dans la production de matières plastiques à plus de 60%. Il est utilisé depuis plus de 50 ans comme monomère dans la production de plastique polycarbonate et de résines époxydes.

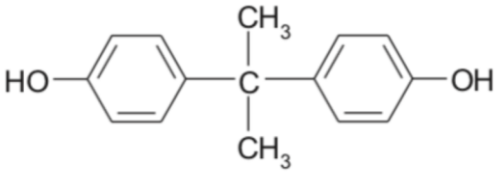

Figure 4 : Structure chimique du Bisphénol A (5)

Propriétés Chimiques	
Formule	C_{15} H_{16} O_2
Masse moléculaire	228,29 g/cm^3
Solubilité	Faible solubilité dans l'eau (200 mg/dm^3 à 25 °C), soluble dans l'acide acétique, solution aqueuse alcaline et dans certains solvants (acétone, méthanol et éthanol)
Propriétés Physiques	
Etat physique	Solide blanc, sous forme de poudre, écaille ou cristaux avec une odeur phénolique
Point de fusion	156 °C
Point d'ébullition	220 °C

Tableau 2 : Propriétés physiques et chimiques du BPA(5)(6)

D. Secteur d'utilisation du BPA en 2020 [8;9]

Le Bisphénol A est un monomère des plastiques de types polycarbonates et des résines époxy. Du fait de sa grande résistance, de sa capacité à se déformer sans se rompre, de résister à des chaleurs élevées ainsi que de sa capacité à isoler, les polycarbonates sont encore utilisés dans de nombreux secteurs :

- Médical et santé : Du fait de sa longévité, transparence, légèreté, bonne compatibilité biologique et sa résistance mécanique, le polycarbonate est utilisé dans les dispositifs médicaux comme les cathéters, oxygénateurs sanguins, dialyseurs, incubateurs, inhalateurs, seringue, lentilles optiques
- Produits électriques et électroniques : Appareils photos, sèche-cheveux, ordinateurs, boitiers de fusible, conduit de câble et interrupteur, DVD
- Automobile : Phares, rétroviseurs, pare-chocs, tableau de bord
- Bâtiment et construction : Façade et toit des bâtiments fabriqués en polycarbonate et les tuyaux et revêtement en résine époxy.

- Bien de consommation : Clubs de golf, bicyclette, casque, les skis utilisent le polycarbonate du BPA
- Matériaux en contact avec les aliments : Ustensile de cuisine en plastique et vaisselle

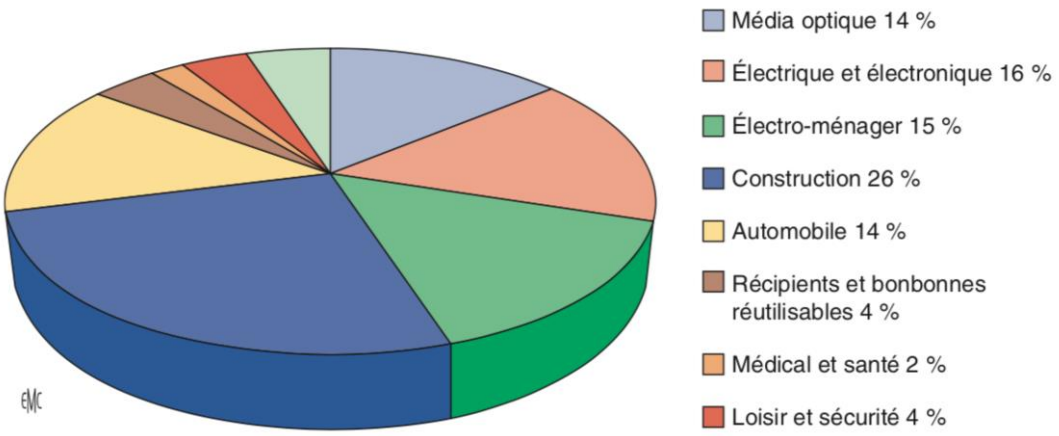

Figure 5 : Domaine d'utilisation des polycarbonates (8)

Les résines époxy elles, sont utilisées comme colle ou comme revêtement. Ce sont des colles très puissantes sur de nombreux matériaux comme le bois, le verre, la porcelaine ou le métal. Un fois sèche elles constituent un revêtement étanche, rigide et qui ne réagit plus avec l'oxygène et les aliments.
C'est pour ces propriétés que les résines époxy sont utilisées pour les constructions (revêtement de sols, revêtement d'intérieur des canalisations), l'industrie alimentaire (revêtement intérieur des canettes, boîte de conserve et couvercle métallique) et l'industrie nautique (création et réparation de bateau, planches de surf). On l'utilise aussi beaucoup dans les résines dentaires.

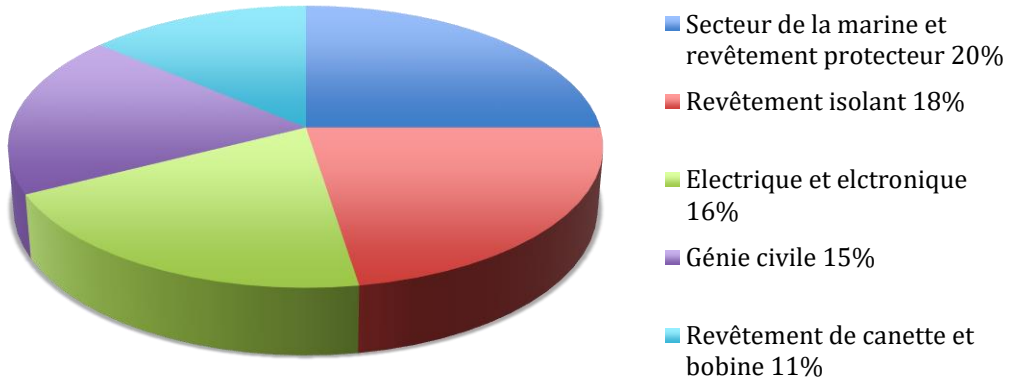

Figure 6 : Secteur d'utilisation de la résine époxy

Le BPA est très présent dans notre environnement : on le retrouve dans la poussière, dans l'air, l'eau des lacs, le papier recyclé, les lentilles de contacts.

E. Réglementation du Bisphénol A [10;11;12;13;14;15;16]

En France, le BPA a fait l'objet d'un encadrement juridique croissant. Il est régi par différentes réglementations :

Réglementation REACH (registration, Evaluation and autorisation of chemicals) n°1907/2006 entré en vigueur en 2007 pour sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne. Cette réglementation applicable dans les pays de l'union européenne permet de recenser, évaluer et contrôler les substances chimiques fabriquées, importées et mise sur le marché.

» Perturbateur endocrinien pour la santé et l'environnement

Le BPA a été classé comme SVHC (substance very high concern) pour ses propriétés reprotoxiques, ses propriétés perturbateurs endocriniens vis à vis de l'environnement et de la santé humaine. De ce fait, le BPA est une substance de plus qui figure sur la liste candidate à l'annexe XIV de la réglementation REACH. Toute substance inscrite à l'annexe XIV REACH nécessite une autorisation pour être mise sur le marché.

Règlement (Union européenne – UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 relatif aux denrées alimentaires et règlement (UE) n°321/2011 du 1er avril 2011 modifiant le règlement (UE) N°10/2011

» Utilisation restreinte dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires

Depuis Avril 2011, le BPA ne peut plus être utilisé dans la fabrication des biberons en polycarbonates pour les nourrissons, leur importation et leur mise sur le marché est également interdite.

Depuis le 1er Janvier 2015, le BPA a fait l'objet d'une restriction d'usage dans l'ensemble des applications de contact alimentaire.
Le règlement n°10/2011 de la commission autorise l'utilisation du BPA dans les matériaux et objets en plastique.
Jusqu'en Avril 2015, seule une limite de migration spécifique (LMS) pour les plastiques alimentaires était imposée. Cette LMS était fixée par le règlement à 0,6 mg de BPA par Kg de denrées alimentaires.

La fixation de la LMS se fait sur l'hypothèse selon laquelle une personne de 60 Kg consomme quotidiennement 1 Kg de denrées alimentaires et que l'ensemble de l'exposition provient de matériaux en contact avec les denrées alimentaires.

Selon l'article 5 du règlement (CE) n°1935/2004 il faut tenir compte des autres sources d'exposition possibles. En effet, une exposition de source non alimentaire du BPA représente

une part importante dans l'exposition globale. Ces sources non alimentaires incluent l'exposition par l'air, par ingestion de poussière et par pénétration cutanée résultant d'un contact avec du papier thermique ou des produits cosmétiques.

Pour certains types de population, la viande et produits à base de viande non mis en boite se sont révélé être une source d'exposition importante. La DJT (dose journalière tolérée) ne dépendrait donc pas seulement des matériaux en contact avec les denrées alimentaires mais d'autres sources contribuent à l'exposition. Selon l'ANSES, les denrées alimentaires d'origine animales (DAOA) pré-emballées ne sont pas plus contaminées que celles vendues à la découpe. La contamination a lieu lors de la transformation des produits, probablement les matériaux utilisés lors de la découpe, le lieu de la découpe etc.

De ce fait, le règlement UE n°10/2011 a été modifié par la commission européenne en février 2018 : « la migration dans ou sur des denrées alimentaires du BPA provenant de vernis ou de revêtements appliqués sur des matériaux et objets ne doit pas excéder une limite spécifique de 0,05 mg de BPA par kg de denrées alimentaires (mg/kg) »

» Substance toxique pour la reproduction humaine

En 2014, le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA (Agence européennes des produits chimiques) a opté pour un classement plus strict du BPA le faisant passer de la catégorie 2 « reprotoxique suspecté » à la catégorie 1B « présumé toxique pour la reproduction ». Cette modification est applicable depuis le 1er Mars 2018.
D'ici 2021, pour renforcer l'information et la protection de la population concernant les perturbateurs endocriniens, le second projet de la stratégie nationale des perturbateurs endocriniens (SNPE2) oblige l'ANSES à publier une liste officielle divisée en 3 catégories :

- Catégorie 1A : PE avérés
- Catégorie 1B : PE présumés
- Catégorie 2 : PE suspectés

Classe de danger	Catégorie	Définition des catégories
Cancérogénicité	Catégorie 1A	Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré
	Catégorie 1B	Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être cancérogène pour l'homme
Mutagénicité sur les cellules germinales	Catégorie 1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée
	Catégorie 1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée
	Catégorie 2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains
Toxicité pour la reproduction	Catégorie 1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
	Catégorie 1B	Substances présumées toxiques pour la reproduction
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Tableau 3 : Définition des catégories de danger

» Utilisation limitée dans les jouets

Pour les jouets chez les enfants de 3 ans et moins ainsi que les jouets destinés à être portés à la bouche, une limite de migration a été fixée. Depuis 2018 elle a été réduite à 0,04 mg/L (avant elle était de 0,1 mg/L).

» Utilisation restreinte dans les papiers thermiques

L'ANSES considère que certaines situations d'exposition de la femme enceinte au BPA à travers le contact cutané répété avec du papier thermique des tickets de caisse sont à risque pour l'enfant à naitre.

Ainsi, un règlement de la Commission européenne de 2016 interdit la mise sur le marché du BPA dans le papier thermique qui est applicable depuis Janvier 2020.

Ne peuvent plus être mis sur le marché, les papiers thermiques qui présentent une concentration de Bisphénol A supérieure ou égale à 0,02% selon l'annexe XVII du règlement REACH. Les fabricants de papiers doivent remplacer par d'autre révélateur de teinture.

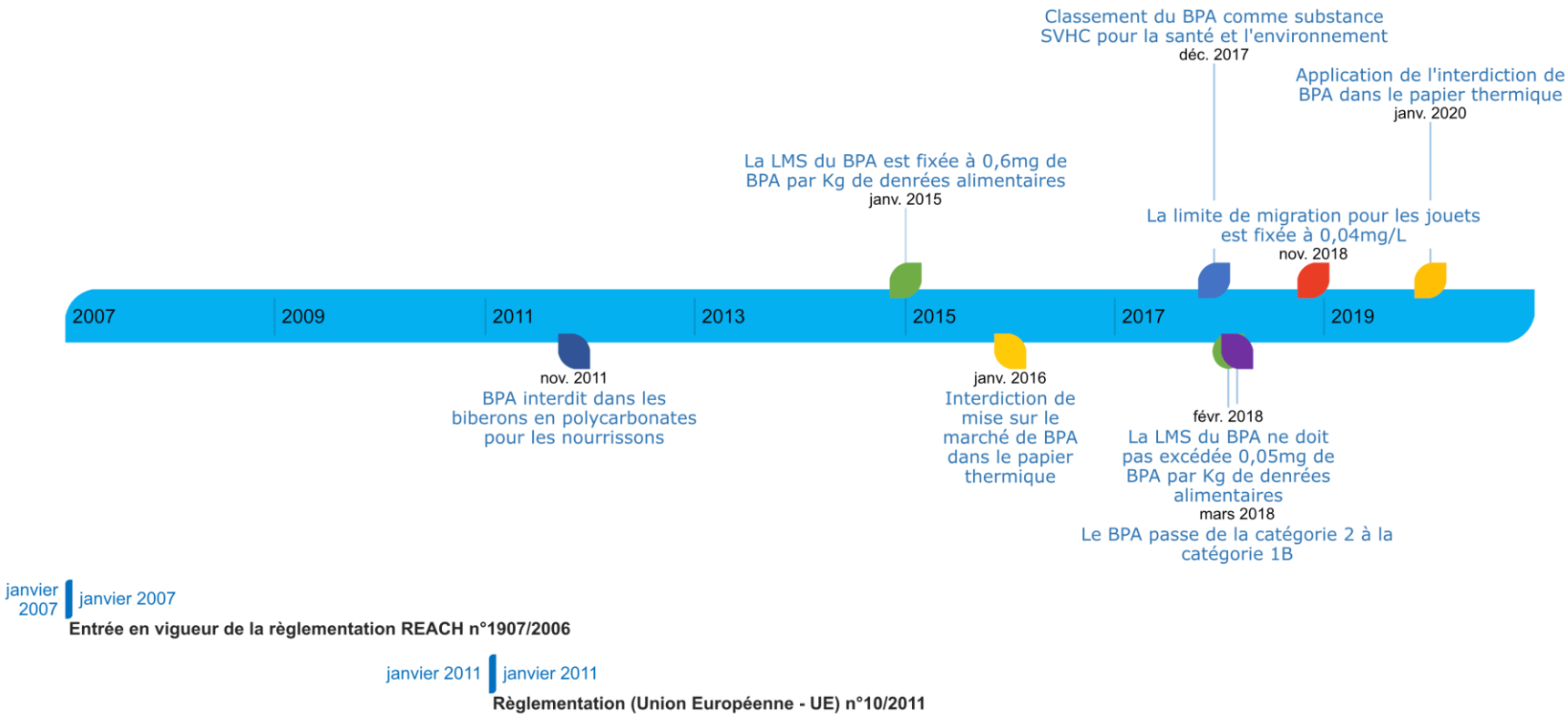

Figure 7 : Encadrement juridique du BPA

F. Les risques du BPA dans l'alimentation

1. La migration du BPA dans l'alimentation [17;18;19;20;21;22]

Selon les agences sanitaires internationales, la principale source d'exposition de la population est l'alimentation.

Processus de fabrication du polycarbonate (PC) :
C'est la polymérisation entre le BPA et le phosgène qui permet la formation de PC. Dans un premier temps on fait réagir le BPA avec un sel de sodium pour former le sel de bisphénol A. Puis le sel de bisphénol A réagi avec le chlorure de méthylène (phosgène) pour former le polycarbonate.

Plusieurs facteurs peuvent entrainer la migration du BPA dans l'alimentation :

- La diminution de pH d'une solution
- L'augmentation de la température et l'utilisation prolongée des bouteilles en plastique renforcent l'hydrolyse du polymère et provoquent une migration plus importante du BPA dans l'eau.

NOUVELLES BOUTEILLES		APRES 6 MOIS D'UTILISATION	
40°C	*90°C*	*40°C*	*90°C*
0,03 µg/dm^3	0,13µg/dm^3	0,18 g/dm^3	18,47 g/dm^3

Tableau 4 : Concentration de BPA en fonction du temps d'utilisation des bouteilles et de le température (18)

- La présence de sel ou d'huile peut entrainer une dépolymérisation et libère le monomère de BPA.

En revanche, selon l'étude Maia et al, le lavage, brossage ou trempage d'une bouteille en plastique avec de l'eau contenant un détergent retarde la migration du BPA du polymère.

Pour éviter la rouille et la corrosion, les boites de conserve sont protégées par un revêtement intérieur, la résine époxy.
Cette résine est obtenue par la polycondensation du BPA avec l'épychlohydrine ECH (composé organochloré, liquide volatil).
Cette polycondensation est souvent incomplète et entraine des monomères de BPA résiduels se retrouvant ainsi dans les boissons et les aliments en conserve.

Lors de la pasteurisation, les boites de conserve sont soumises à de fortes températures (60 à 100°C). Selon Takao et Coll., l'exposition des boites de conserve à 100°C provoquerait une libération 18 fois plus rapide du BPA.

BOITE DE CONSERVE NON PASTEURISEES	BOITE DE CONSERVE PASTEURISEES	
	80°C	100 °C
Concentration libérée des résines epoxy		
0,06 ng/cm^2	21 ng/cm^2	32 ng/cm^2

Tableau 5 : Concentration de BPA en fonction de la température(18)

Une autre source d'exposition identifiée est la résine d'obturation dentaire. Depuis quelques années, l'utilisation des résines à base de BPA a augmenté dans la pratique dentaire.
Le BPA est retrouvé dans les composites dentaires, plus précisément dans la matrice organique mais également dans les scellements des sillons (ce sont des résines utilisées comme traitement prophylactique des caries)
Le BPA peut être retrouvé sous différentes formes : BPA diglycidylester methacrylate (Bis-GMA), BPA ethoxylate dimethacrylate (Bis-EMA), BPA dimethacrylate (Bis-DMA).
La matrice de Bowen ou Bis-GMA est la plus utilisée.

Sur le long terme les variations de température, la mastication et le contact de la salive entrainent une dégradation des composites. Les estérases présentent dans la salive peuvent couper les bis-DMA et entrainent la libération directe de BPA. Les cholestérol-esterases sont aussi capable d'hydrolyser les molécules bis-GMA.

2. Toxicocinétique du BPA [23;24;25]

Après une exposition orale et/ou cutanée le BPA est totalement et rapidement absorbée. Le pic plasmatique est atteint 80 minutes environ après l'ingestion.

Dans le sang, le BPA est retrouvé à plus de 90% liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine mais aussi à la SHBG (sex hormone binding globuline). La fraction libre biologiquement active représente 5% chez l'Homme.

Il se distribue dans tout l'organisme, passe la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Le métabolisme du BPA se fait principalement dans le foie mais il a aussi été montré dans l'intestin, le rein, les gonades et le placenta. Pour permettre son élimination dans les urines, des groupements hydrosolubles vont être additionnés au BPA.

La voie de métabolisation la plus importante est l'ajout d'un acide glucuronique au BPA, c'est la glucuronoconjugaison. Cette réaction est catalysée par les UDP-Glucuronysyltransférases (UGT) et forme le BPA-glucuronide.

La deuxième voie de métabolisation décrite c'est la sulfoconjugaison du BPA. C'est l'ajout d'un groupement sulfate catalysé par des sulfotransférases (SULT) et forme de BPA-sulfate.
Ces 2 métabolites sont un mécanisme de détoxification de l'organisme.

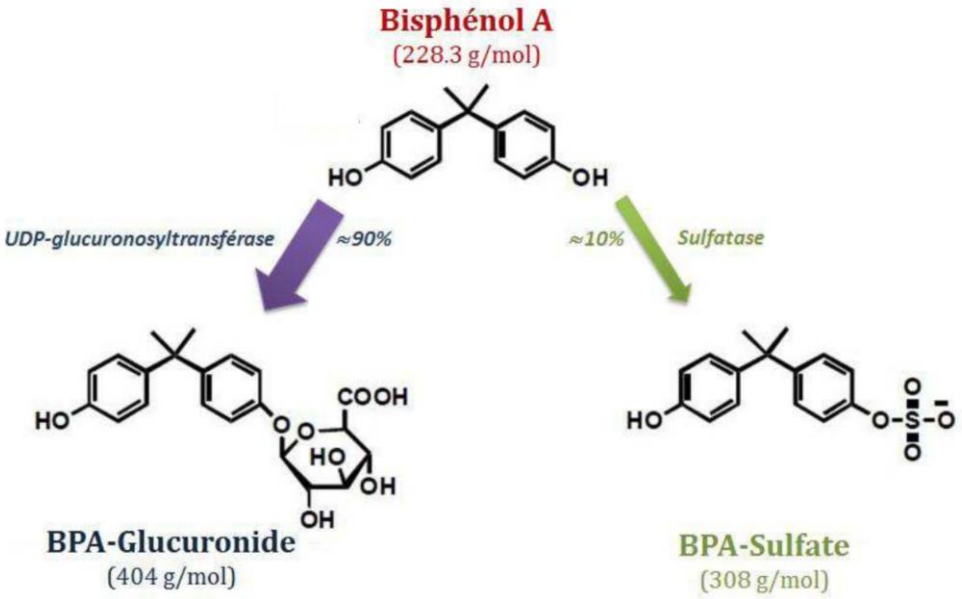

Figure 8 : Principales réactions de conjugaison du BPA(24)

Contrairement aux rats, chez l'Homme le processus de réabsorption entéro-hépatique n'a pas lieu. De ce fait seule une élimination rénale a lieu chez l'Homme. Sa demi-vie est de 4 à 6h et son élimination est de 24h.

Exemple de dosage du BPA dans les urines

Il est possible de doser le BPA par chromatographie en phase gazeuse sur zone capillaire couplé à une spectrométrie de masse (GC-MS/MS).
1erétape : Extraction en Phase Solide (SPE) en utilisant des polymères à empreintes moléculaires (MIP)

1. Conditionnement : L'adsorbant est mouillé avec un solvant miscible à l'eau
2. Dépôt de l'échantillon : L'urine est ensuite déposée dans la colonne. Le BPA et les impuretés se retrouvent dans l'adsorbant
3. Lavage : L'adsorbant est ensuite lavé pour éliminer les impuretés
4. Elution : Le BPA est collecté suite à l'ajout de la solution d'élution

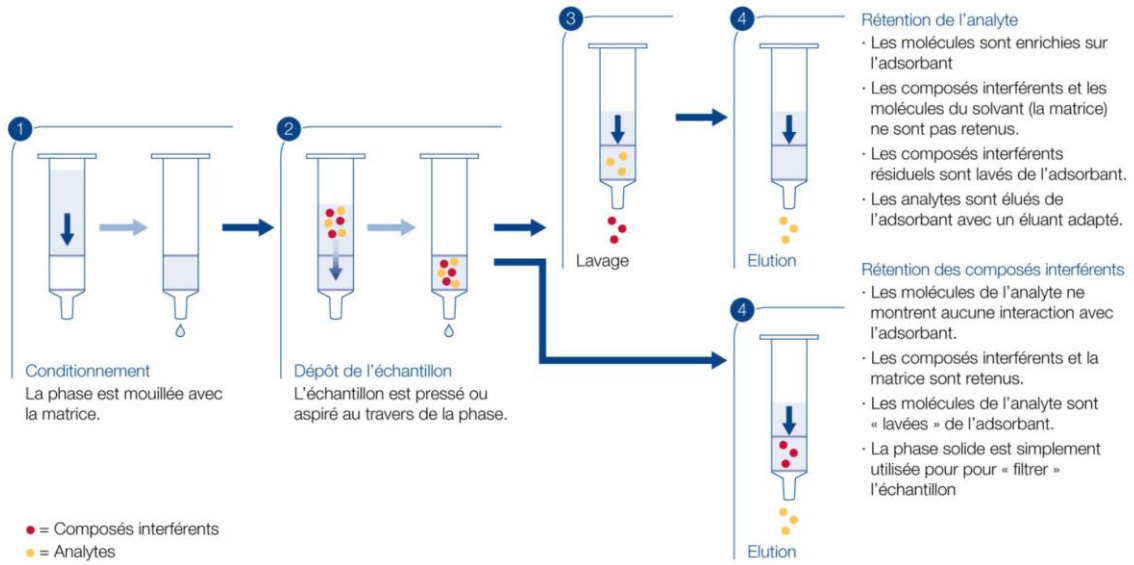

Figure 9 : Méthode d'extraction en phase solide(26)

2ème étape : Le BPA purifié, va subir une hydrolyse enzymatique en étant incubé dans une étuve à 50°C pendant 1 nuit.
3ème étape : Dérivatisation MSTFA → Pour permettre l'analyse du BPA par chromatographie. Cette étape consiste à remplacer un groupement hydrogène par un groupement alkylsilyle comme le trimethylsilyle (TMS). Ces dérivés sont plus volatils, moins polaires et ont une meilleure stabilité thermique.
4ème étape : Injection dans le GC-MS/MS en mode SRM (Selected Reaction Monitoring).

3. Cible d'action du BPA [27;28;29;30;21;32]

Les récepteurs aux estrogènes : effet agoniste du BPA

Les récepteurs aux estrogènes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires.
Ils agissent comme des facteurs de transcription activés par leur ligand pour réguler l'expression des gènes cibles.
Les récepteurs aux estrogènes sont des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, ils font partie de la classe 1 de Mangelsdorf.

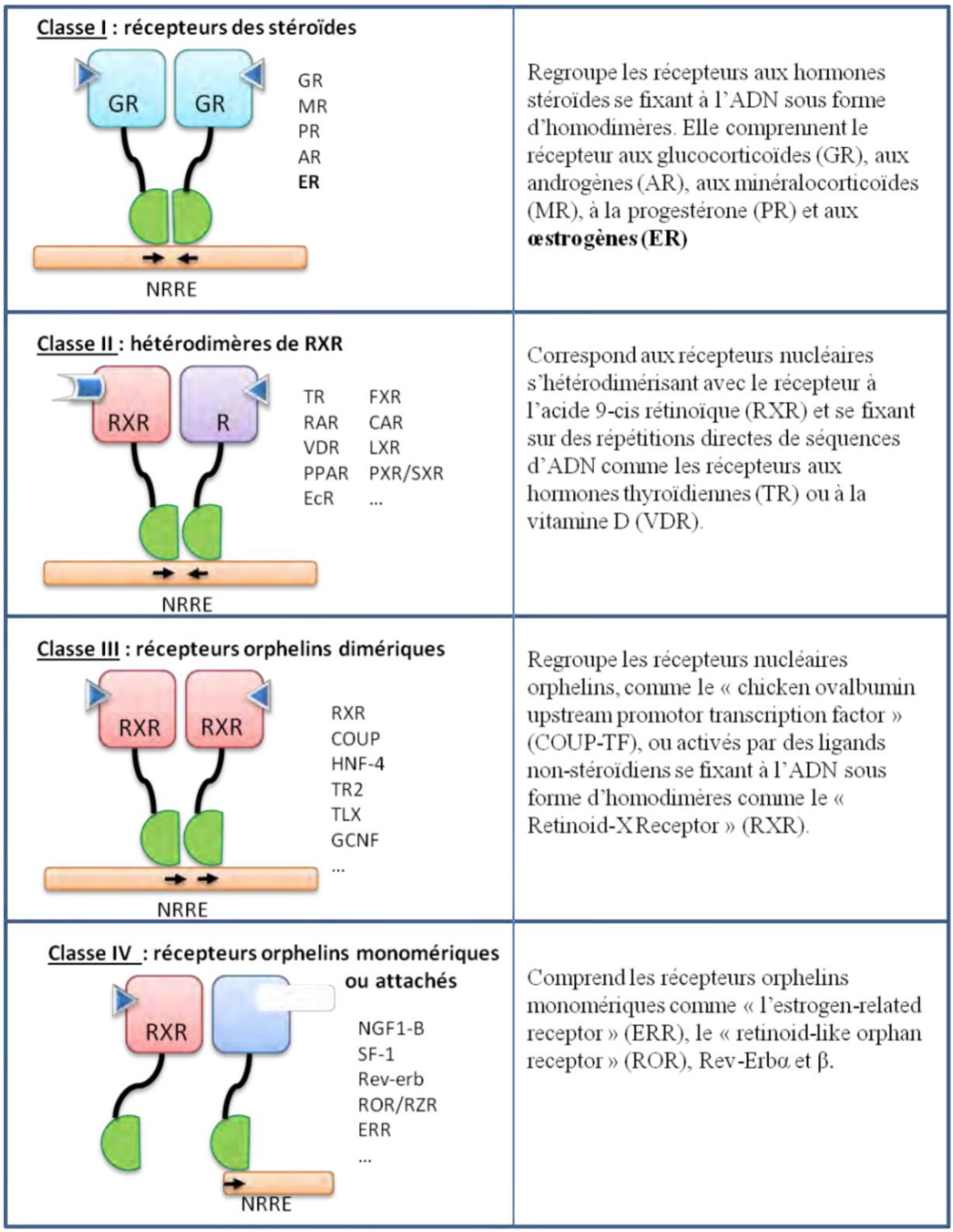

Figure 10 : Classification de Mangelsdorf(33)

Chez l'homme, 2 sous types de récepteurs ont été identifiés : ERα (surtout exprimé dans l'utérus, le foie et les reins) et ERβ (surtout exprimé dans l'ovaire, prostate, poumons, tractus intestinal, système hématopoïétique et SNC). Les principaux ligands de ces récepteurs sont le 17β-estradiol, l'estrone et l'estriol.

Lorsque l'estradiol se fixe sur le récepteur, au niveau de LBD (ligand binding domain), cela conduit à un changement conformationnel et active donc le récepteur. Il va alors se dimériser avec un autre récepteur ER.
Ce complexe va migrer dans le noyau de la cellule pour se lier sur une région de l'ADN : ERE (Estrogen Responsive Element) et entrainer la transcription génique.

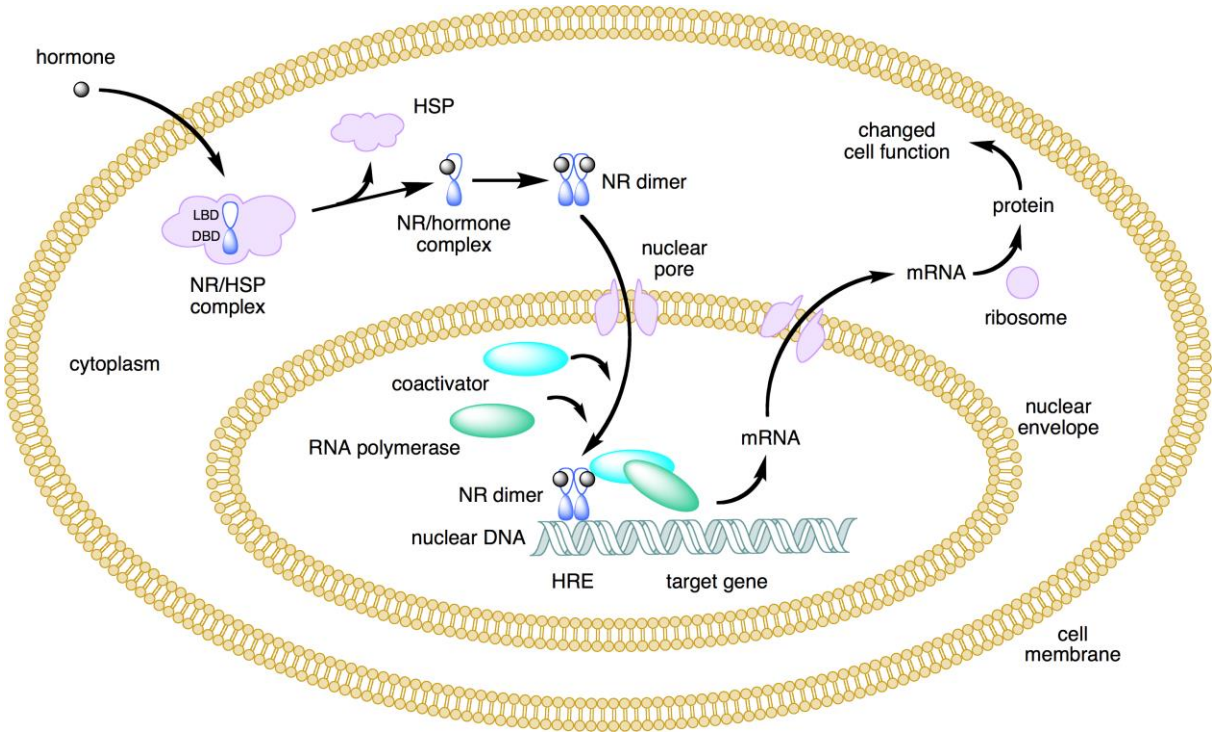

Figure 11 : Mécanisme d'action des récepteurs aux estrogènes(34)

Les récepteurs aux estrogènes ERs peuvent se lier à un nombre important de molécule structuralement différente. Deux caractéristiques essentielles doivent être présentes pour exercer une activité estrogénique :

- Cycle phénolique = Groupement aromatique hydroxylé
- Squelette hydrophobe

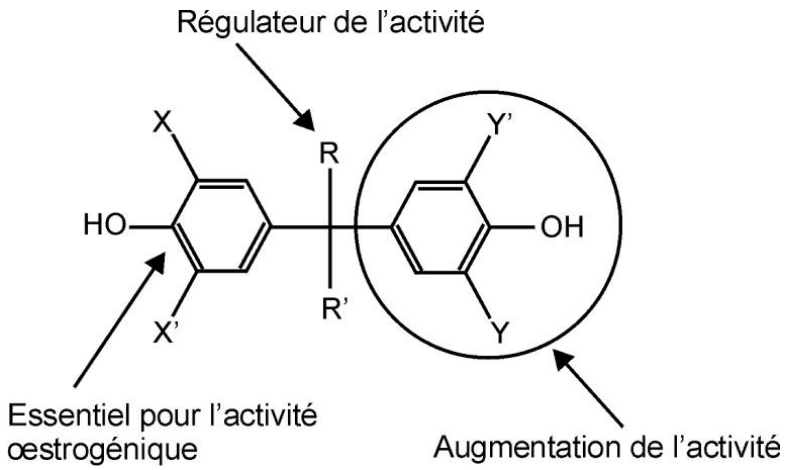

Figure 12 : Représentation des relations entre structure et propriétés pour le bisphénol(7)

De ce fait, le BPA est donc capable d'interagir avec les récepteurs ERs et d'avoir une activité estrogénique.

Effet agoniste : En raison de ses 2 noyaux phénoliques, le BPA possède une complémentarité avec les récepteurs aux estrogènes ERα et ERβ. Il rentre en compétition avec l'estrogène pour la liaison à ERα et ERβ, néanmoins son affinité est beaucoup plus faible que celle de l'estradiol c'est à dire 10 000 fois plus faible. Cependant, le recrutement de cofacteurs transcriptionnels diffère entre l'estradiol et le BPA, ainsi la réponse génique diffère également.

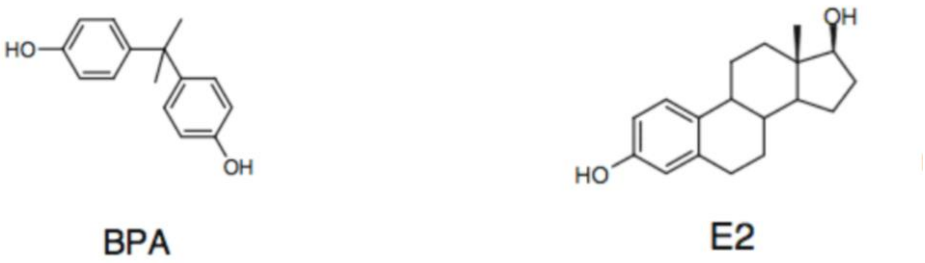

Figure 13 : Figure de l'œstradiol (E2) et du BPA

Il est considéré comme un Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM). Les SERM sont des molécules qui ont une activité agoniste partielle. Cela en fait donc une molécule moins active que E2 sur le récepteur ERα. Certains effets de l'estradiol in vivo dans l'utérus ne sont pas observée lors de la liaison du BPA. Le BPA n'entraine pas d'augmentation du poids de l'utérus contrairement à l'estradiol alors que l'augmentation de l'expression du récepteur à la progestérone est maintenue.

Effet antagoniste : En fonction du tissu sur lequel le récepteur est localisé l'action du BPA peut être différente c'est à dire qu'il peut avoir une action antagoniste.
Prenons l'exemple des cellules osseuses, lorsque l'estrogène se fixe sur son récepteur elle entraine une augmentation de la densité osseuse mais avec le BPA la densité osseuse tend plutôt à diminuer.

Le récepteur couplé aux protéines G, GPR30 : effet insulinotrope du BPA

Le GPR30 est un récepteur constitué de 7 domaines transmembranaires organisés en cercle et qui possède en son centre un site de liaison pour son ligand. Lorsque le ligand se lie au récepteur il induit un changement de conformation ce qui lui permet d'activer la protéine G qui va ensuite moduler l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique. La liaison du BPA à ce récepteur a été décrite à faible concentration.
Ces récepteurs se désensibilisent et s'internalisent lors d'une exposition trop prolongée et répétée à leur ligand. Le GPR30 serait impliqué au niveau des cellules β pancréatiques, en effet il a été montré qu'il était impliqué dans l'effet insulinotrope de l'estrogène. Il augmente la sécrétion d'insuline ainsi que la sensibilité à l'insuline. De par son analogie structurale, cela suggère que le BPA aurait un mode d'action similaire.

Les récepteurs aux androgènes

Plusieurs études ont montré qu'il pouvait interagir avec les récepteurs aux androgènes (AR) mais son activité vis à vis des ces récepteurs est antagoniste. Cela explique l'effet anti-androgénique provoqué par BPA. Les effets du BPA à faible dose s'expliquerait par l'action synergique à travers les récepteurs ERs (action agoniste et féminisante) et AR (antagoniste l'effet masculinisant).

Les récepteurs orphelins ERRγ

L'équipe de Vincent Laudet à l'institut de Génomique Fonctionnelles de Lyon a montré que le BPA pourrait agir sur le métabolisme via une autre cible que les récepteurs aux estrogènes, les récepteurs ERRγ. C'est un récepteur dit « orphelin » car son ou ses ligands ne sont pas connu.
ERRγ est un régulateur important du métabolisme, il est exprimé dans de nombreux tissus comme le cœur, muscle, rein, tissus adipeux, système nerveux. Dans le foie il régule l'expression des gènes de la glucogenèse. L'affinité du BPA, de l'ordre du nanomolaire, pour ce récepteur est mille fois plus élevée que pour les récepteurs aux estrogènes. Selon les chercheurs, les effets métaboliques du BPA dans la production d'insuline pourraient être liés à une activation anormale du récepteur ERRγ. Ainsi ERRγ pourrait être un acteur majeur de l'obésité induit par le BPA chez le nourrisson.

III. Un lien fort entre le BPA et les troubles métaboliques

A. Arguments épidémiologiques [35;36;37;38;39;40]

L'étude du programme américain National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 2003 et 2004 a montré qu'il y avait un lien entre la survenue du diabète de type 2 et l'exposition au BPA chez des adultes âgés de 18 à 74 ans.
Les données proviennent des cycles d'étude US NHANES 2003/04 2005/06 2007/08. 4389 adultes qui ont participé à une étude de la mesure environnementale du phénol dans les urines ont été inclus. Dans cette étude, le DT2 a été défini avec un taux d'HBA1c supérieur à 6,5% ou la prise de médicament antidiabétique.
En effet les personnes atteintes de DT2 ont un niveau de BPA urinaire élevé. Cette corrélation persiste même après l'ajustement des facteurs de confusion dont le poids et le tour de taille. Bien que le taux élevé de BPA ait été associé à l'apparition d'un DT2 il était motivé par les données d'un seul cycle. Des études supplémentaires avec des mesures répétées du BPA sont nécessaires pour élucider l'association entre le BPA et de DT2.

Une autre étude de la NHANES montre un lien entre la présence du BPA dans les urines et le risque de devenir obèse chez l'homme. Cette étude a été faite entre 2003 et 2008 sur 2389 jeunes âgés de 6 à 19 ans par le Docteur Trassande et ses collègues. La concentration urinaire moyenne du BPA des participants était de 2,8 ng/mL. Les concentrations de BPA des participants ont été divisées en 4 quartiles de concentration croissante :

- Quartile 1 : Concentration urinaire de BPA < 1,5 ng/ml
- Quartile 2 : Concentration urinaire de BPA < 1,5-2,7 ng/ml
- Quartile 3 : Concentration urinaire de BPA < 2,8-5,5 ng/ml
- Quartile 4 : Concentration urinaire de BPA > 5,6 ng/ml

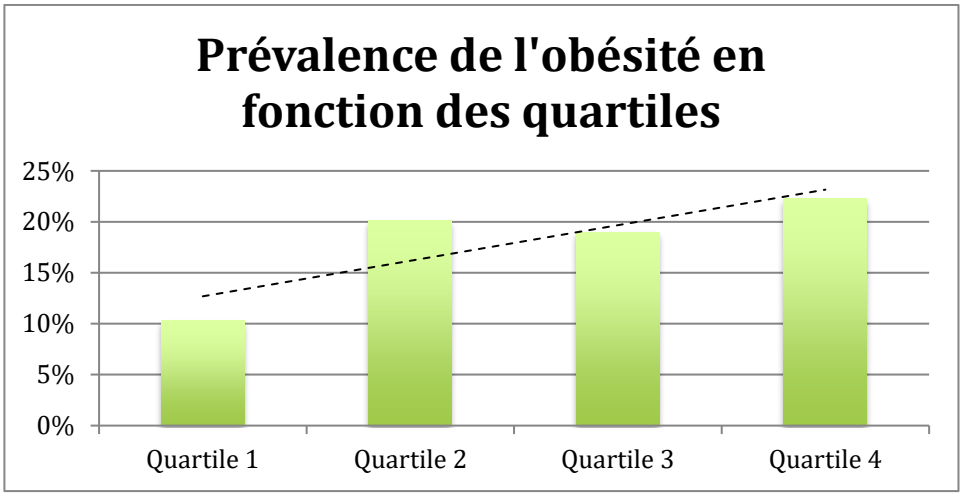

Figure 14 : Prévalence de l'obésité en fonction des quartiles(35)

Par rapport au premier quartile, les participants du 3ème quartile avaient environ 2 fois plus de risque de développer l'obésité. Les participants du 4ème quartile avaient une probabilité d'obésité 2,6 fois plus élevée.

A Shangai, Tiange Wang et son équipe ont montré qu'un taux de BPA élevé était associé à de l'obésité et à de l'insulino-résistance.
Courant du mois de Juin et Juillet 2009, 3390 adultes âgé de 40 ans et plus ont été sélectionnés. L'imprégnation de BPA chez tous les participants a été mesurée. Ces 3390 sujets ont été répartis en 4 groupes, des plus forts taux de BPA au plus faible, et pour chacun de ces participants l'IMC a été relevé.

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Participants	851	848	847	844
BPA (ng/ml)	0,30	0,63	1,04	2,28
Age	63,3	61,5	59,6	58,8
Nombre d'homme	269	341	355	391
IMC (Kg/m^2)	24,6	24,9	24,8	25,1
Tour de taille (cm)	86,6	87,7	87,1	87,9
HDL-C (mmol/L)	1,39	1,36	1,35	1,32

Figure 15 : Résultats observés de chaque quartile(40)

Les résultats montrent que par rapport aux participants du quartile inférieur, ceux qui font partie du quartile le plus élevé de BPA urinaire, sont plus jeunes, majoritairement des hommes, ils ont un IMC, un tour de taille plus élevé et une concentration de HDL-C plus faible. Tous ces facteurs favorisant l'obésité et de diabète.

L'étude D.E.S.I.R (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance) publiée dans la revue Environnemental Health Perspectives, par des chercheurs français en Octobre 2019 montre qu'il y a une association positive entre l'exposition du BPA et BPS et l'incidence du DT2.
C'est une étude de cohorte prospective qui vise à clarifier le développement du syndrome de résistance à l'insuline et du diabète de type 2.
Au total, 755 français âgés de 30 à 65 ans ont été inclus dans la cohorte. Au début de l'étude aucun d'entre eux ne présentaient de signes de diabète. Ils ont été évalués cliniquement et biologiquement à 3, 6 et 9 ans. A chaque visite médicale les échantillons d'urine et de sang ont été prélevés de manière standardisée après un jeune de 12h. 201 cas incidents de diabète de type 2 ont été diagnostiqués au cours du suivi.
Les métabolites majeurs du BPA ont été mesurés : BPA-glucuronide (BPA-G) et BPS-glucuronide (BPA-G). Ensuite, les chercheurs ont étudié l'association entre l'exposition au bisphénol et l'incidence du diabète entre le départ et la neuvième année.
L'analyse de l'exposition au BPA à travers des relevés d'urine a montré une corrélation entre l'exposition au BPA et l'augmentation du poids du patient et le développement du diabète de type 2. En effet, par rapport aux participants qui présentent une exposition moyenne au BPA la plus faible (inférieur au 1er quartile) les participants des expositions des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes quartiles ont presque doublé le risque de DT2.

En 2018, une méta-analyse a été faite sur la base d'études publiées entre 1980 et 2018. Au total, 16 études ont été sélectionnées, elles comprennent des études transversales, études cas-témoins et des études prospectives. Certaines de ces études fournissent des mesures de taux de BPA dans les urines et d'autres fournissent des taux sériques.
L'odds ratio des concentrations de BPA dans les échantillons biologiques humains est de 1,28 ce qui montre que les niveaux urinaires et plasmatiques du BPA sont associés positivement à un risque plus important de développer le DT2.

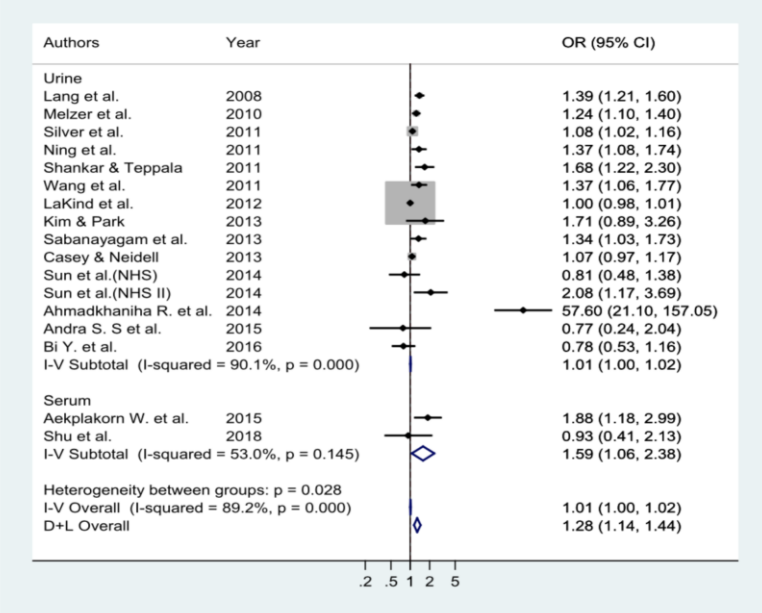

Figure 16 : Graphique forestier selon le type d'échantillon(38)

B. *Arguments expérimentaux : Etudes sur les animaux [41;42;43;44]*

Alonso-Magdalena et son équipe ont examiné l'action des doses de BPA sur le métabolisme du glucose chez les souris en gestation et l'impact de l'exposition au BPA plus tard dans la vie. Ils ont également étudié les conséquences de l'exposition in utéro du BPA sur les paramètres métaboliques et sur la fonction pancréatique de la progéniture.
Les souris ont été traitées avec du BPA pendant les 9 à 16 jours de la gestation, des expériences sur le métabolisme du glucose ont été faite ainsi que sur leur progéniture.
Cette étude montre que l'exposition au BPA a aggravé la résistance à l'insuline et a été associée à une diminution de la tolérance au glucose et à une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline, de triglycérides et de leptine par rapport aux témoins.
Pour les mères qui ont été exposé au BPA, 4 mois après leur accouchement, elles pesaient plus que les souris non traitées et elles avaient un taux plasmatique d'insuline, leptine, glycérol et triglycérides plus élevé ainsi qu'une plus grande résistance à l'insuline.
A l'âge de 6 mois, les mâles exposés in utéro ont une tolérance au glucose réduite et une forte résistance à l'insuline.

Une autre étude faite sur les souris par Alice Marmugi et son équipe montre que l'exposition au BPA provoque à long terme, une hyperglycémie et une hypercholestérolémie.
Pendant 8 mois des souris mâles de 6 semaines, divisées en 4 groupes ont reçu différentes doses de BPA (5, 50, 500 et 5000 µg BPA/Kg) dans de l'eau. Le groupe contrôle a reçu de l'eau contenant 0,36% d'éthanol (cela correspond à la concentration utilisée comme véhicule pour les solutions de BPA).
Après 8 mois d'exposition au BPA, la glycémie plasmatique des animaux à jeun a été augmentée de 64% et 70% pour les groupes exposés à 500 et 5000 µg/kg/jour par rapports aux témoins. En revanche concernant le taux d'insuline plasmatique aucune différence n'a été trouvés entre les groupes.

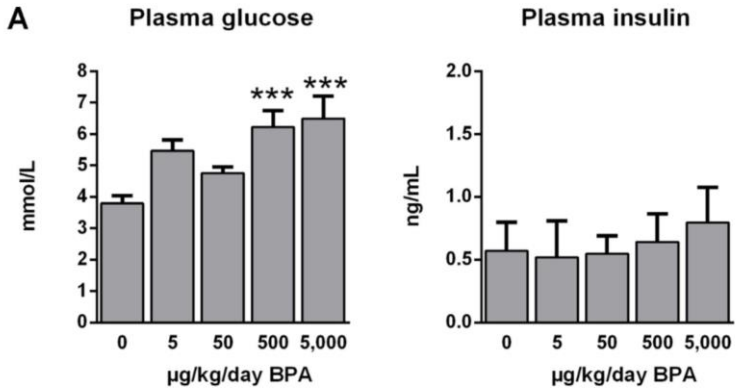

Figure 17 : Quantification du glucose et de l'insuline plasmatique chez les souris exposées au BPA et témoins(42)

Le taux de cholestérol total est augmenté dans le plasma des animaux exposés pour toutes les doses. La concentration d'HDL et LDL cholestérol est elle aussi augmentée.

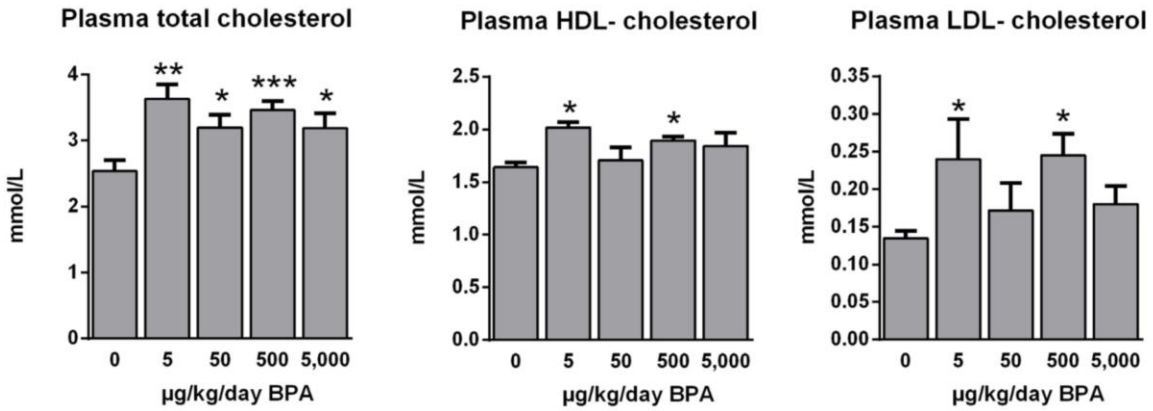

Figure 18 : Quantification du cholestérol chez les souris exposées au BPA et les témoins(42)

Les souris mâles exposés à 5000 µg/kg/jour ont présenté une diminution significative de la tolérance au glucose avec une aire sous la courbe significativement plus élevée après 2 et 4,5 mois de BPA par rapport aux souris témoins.
A 2 mois d'exposition (A), le pic de concentration de glucose est plus élevé à 15 et 30 min après l'administration de glucose. Après 4,5 mois (B) leur capacité à éliminer la charge de glucose, déterminé par les concentrations sériques de glucose après 120 min, est altérée.

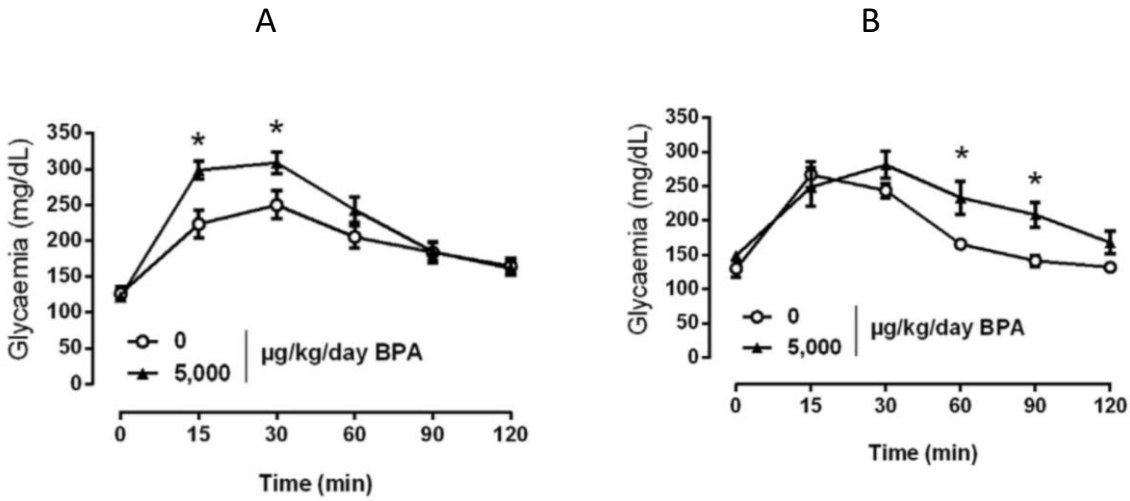

Figure 19 : Test de tolérance au glucose chez les souris exposées au BPA et témoins(42)

En 2010, une étude expérimentale faite sur des adipocytes 3T3 –L1. Ces cellules ont été obtenues auprès de la Health Science Research Ressources Bank. Le but de cette étude était d'étudier si le BPA affecte la production et la sécrétion d'adiponectine dans les adipocytes et si le BPA agit sur la signalisation d'AKT : groupe de protéines kinases nécessaire au transport du gulcose, impliqué dans la survie cellulaire par inhibition de l'apoptose.
Les adipocytes 3T3-L1 ont été traités pendant 24h avec des concentrations croissantes de BPA (20 à 80 µM) dans un milieu sans sérum. La concentration d'adiponectine a été mesurée par technique ELISA. Enfin, le taux d'Akt dans les cellules traitées a été analysé par la technique western blot.
Les cultures témoins (BPA absent pendant la période de traitement de 24h) contenaient 49,4 µg d'adiponectine par mg d'ADN intracellulaire et sécrétaient 35,5µg d'adiponectine par mg d'ADN dans le milieu. La présence de BPA a provoqué des diminutions doses dépendantes des quantités d'adiponectine intracellulaire et d'adiponectine dans le milieu.

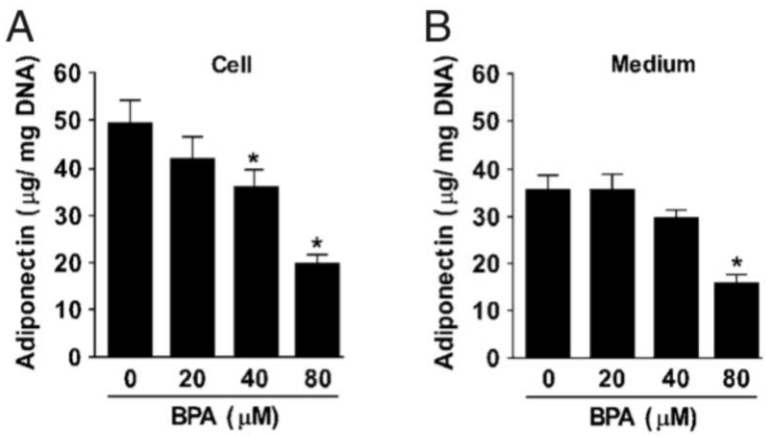

Figure 20 : Effets du BPA sur la production et la sécrétion d'adiponectine (43)

Le BPA à 80 µM a diminué la quantité d'adiponectine intracellulaire de 60% et la quantité d'adiponectine de 56% dans le milieu.
Concernant la signalisation d'Akt, après avoir traité pendant 24h les adipocytes avec 80 µM de BPA, on constate une diminution de 46% du taux d'Akt et de 29% pour p-Akt.

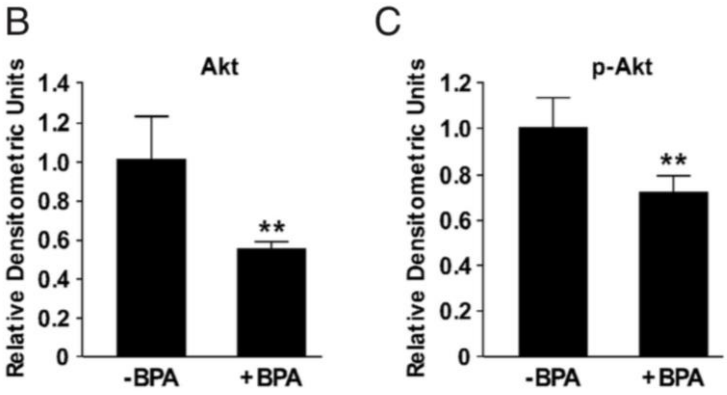

Figure 21 : Effet du BPA sur l'expression d'Akt et p-Akt(43)

On a pu constater qu'à une faible exposition au BPA, la masse corporelle et la masse des tissus gras étaient augmentées. A plus forte dose, ces effets ne sont pas observés. On parle d'effet en cloche, mais ils ne sont pas retrouvés pour les mâles.
Chez les femelles, le poids des tissus adipeux est augmenté à faibles doses de BPA alors qu'à des doses plus élevées cet effet n'est pas observé. Chez les mâles, l'augmentation du poids des tissus adipeux est proportionnelle à la dose de BPA.
Le BPA induit une lipogénèse, augmente la lipidémie et provoque une tendance à la surcharge pondérale.

Dans l'étude de Miyawaki et al. des souris gestantes ont été exposé au BPA par de l'eau de boisson à partir du 10ème jour de gestation et durant la lactation. Les 9 souris gestantes ont été divisées en 3 groupes : Un groupe témoin, un LD groupe qui correspond à une concentration de BPA de 1μg/mL et un HD groupe qui correspond à une concentration de 10μg/mL. L'alimentation des souris était constituée de 30% de lipides, 55% de glucides et 15% de protéines. Le poids corporel moyen du groupe LD est augmenté de 13% alors que celui du HD groupe est augmenté de 11%. Concernant le poids moyen des tissus adipeux du groupe LD il est augmenté de 132% par rapport au groupe témoin tandis que le poids du groupe HD ne diffère pas significativement. Cela montre bien que le BPA a un impact plus important à faibles doses.

IV. L'obésité et le diabète, deux maladies métaboliques fortement liées

A. Définition et symptômes du DT2

Le diabète de type 2 est un trouble du métabolisme qui est principalement dû au mode de vie. Il est défini comme une maladie métabolique caractérisée par un excès chronique de sucre dans le sang (hyperglycémie).
Le DT2 est une maladie qui évolue de façon lente et insidieuse. Des symptômes peuvent apparaître après plusieurs années d'évolution :

- Polyurie, Polydipsie
- Asthénie
- Vision trouble
- Cicatrisation lente d'une plaie
- Infections fongiques cutanées plus fréquentes
- Peau sèche
- Fourmillement ou engourdissement des mains et des pieds

QU'EST-CE QUE LE SYNDROME METABOLIQUE (SM) ? [45]

Aussi appelé « syndrome X », il désigne la coexistence de plusieurs troubles d'origine lipidique, glucidique et vasculaire associé à un excès de poids. Il augmente fortement le risque de développer une maladie métabolique comme le diabète, hypertension ou encore les maladies rénales. Chez les patients atteints du SM, le taux d'incidence du diabète est 2,5 fois plus élevé que ceux qui ne l'ont pas. Selon l'HAS, il est défini par au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaire.

Facteurs de risques	Niveau de seuil
Obésité abdominale	Tour de taille : - Femme > 88 cm - Homme > 102 cm
Triglycérides	> 1,5 g/L
HDL-Cholestérol	- Femme < 0,5 g/L - Homme < 0,4 g/L
Pression artérielle	> 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	> 1,10 g/L

Tableau 6 : Définition du syndrome métabolique selon L'HAS

Le surpoids et l'obésité sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Cependant, l'obésité androïde est mieux corrélée au syndrome que l'indice de masse corporelle (IMC). La mesure du tour de taille est recommandée pour identifier le syndrome métabolique.

1. *Diagnostic du diabète sucré*

Le diagnostic du DT2 repose sur différents critères :

- Une glycémie > 1,26 g/L (7 mmol/L) après 8h de jeûne et vérifiée à 2 reprises.
- Une glycémie > 2g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée en présence de signes cliniques
- Une glycémie > 2g/L après l'ingestion de 75g de glucose (Glucodex) ⟶ Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). 3 prises de sang sont nécessaires :
    - T0 : Patient à jeun (8h de jeune) avant l'ingestion de la boisson
    - T1 : 60 min après l'ingestion de boisson
    - T2 : 120 min après l'ingestion de boisson

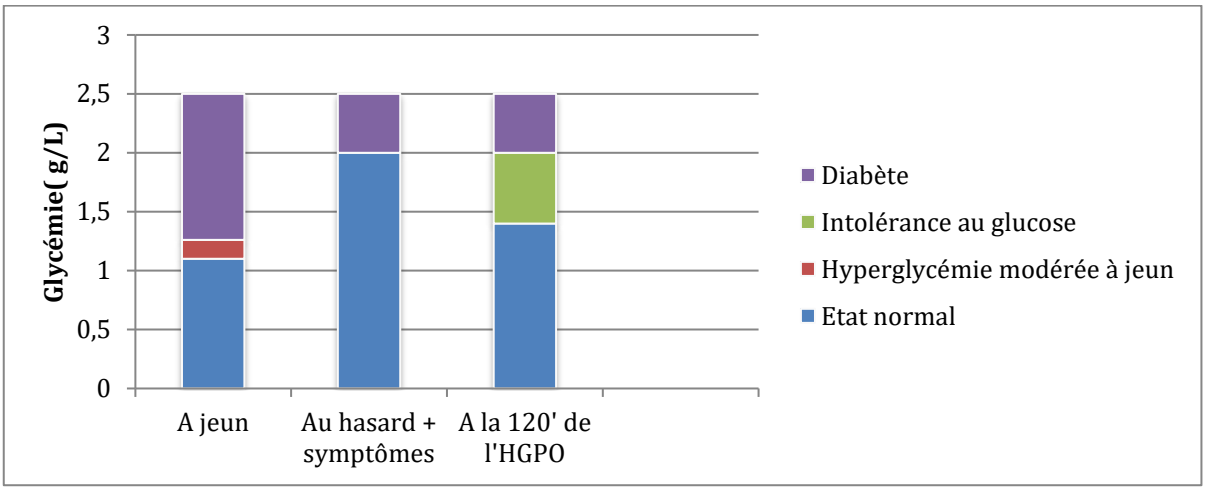

Figure 22 : Diagnostic biologique du diabète sucré (46)

2. *Epidémiologie du diabète type 2*

a) Au niveau mondial [47;48;49]

Selon la fédération internationale du diabète (FID), en 2019, 1 personne sur 11 est atteinte du diabète ce qui représente 463 millions de personnes âgés de 20 à 79 ans. 90% des diabétiques sont de type 2.
La Chine, l'Inde et les Etats-Unis sont les pays qui recensent le plus de personnes atteintes de diabète en 2019.

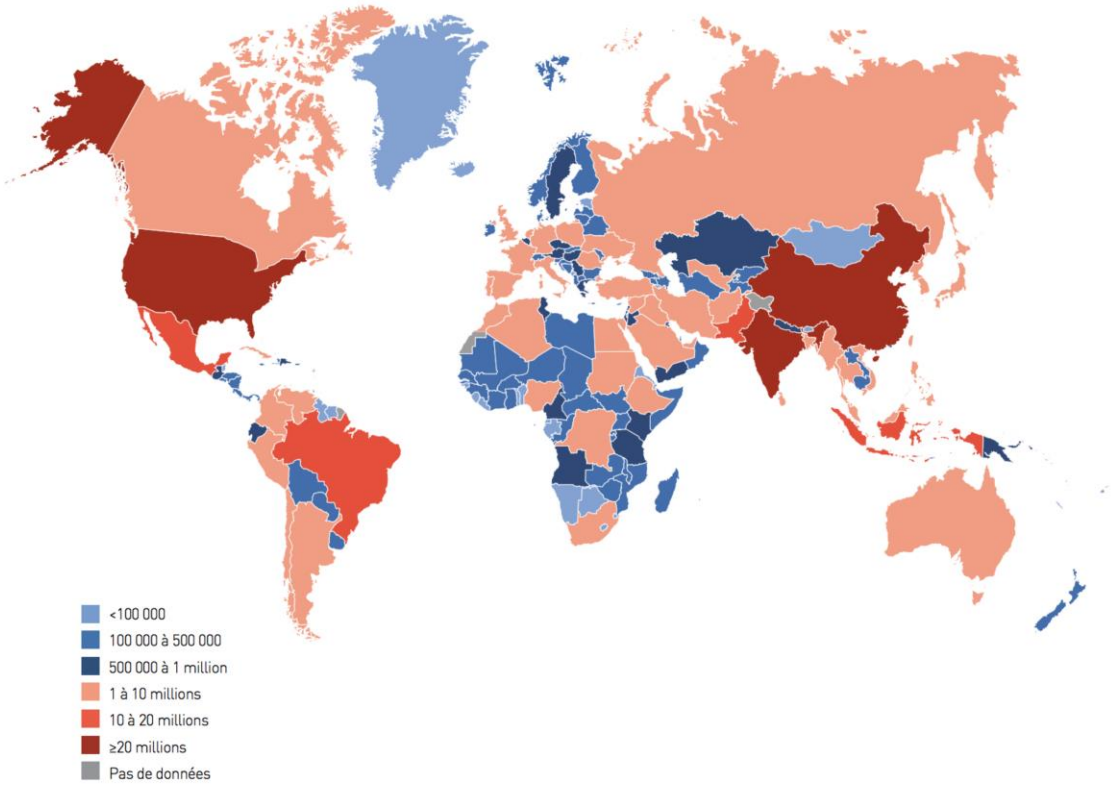

Figure 23 : Estimation du nombre total d'adultes (20-79 ans) vivant avec le diabète en 2019(48)

La prévalence du diabète ne cesse d'augmenter dans le monde entier et une augmentation des cas est prévue jusqu'à 578 millions pour 2030 et 700 millions d'ici 2045. Cette augmentation est due au vieillissement de la population, au développement économique et à l'urbanisation croissante. En effet cela entraine une sédentarisation et une consommation d'aliments néfastes.

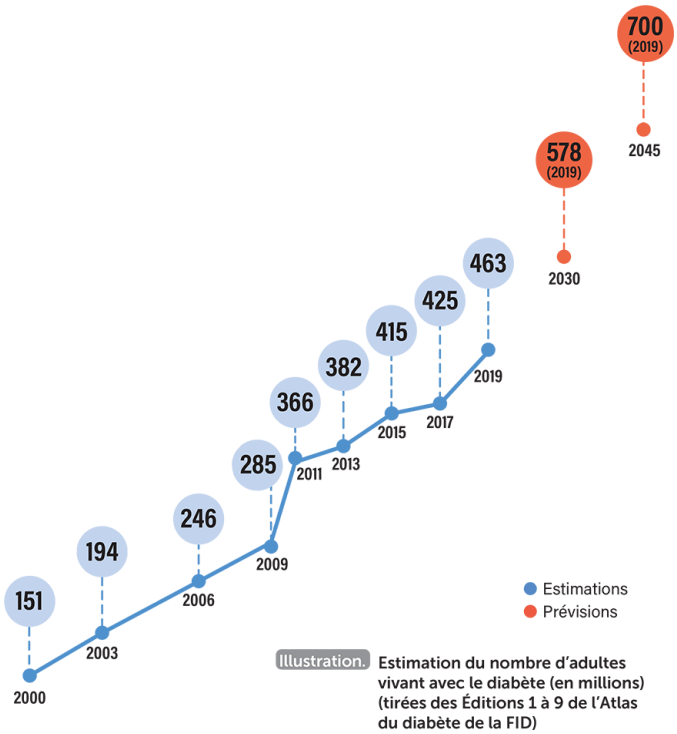

Figure 24 : Estimation de la prévalence mondiale du diabète dans la tranche de 20 à 79 ans(48)

Concernant le nombre de décès dû au diabète et ses complications, il est estimé en 2019 à 4,2 millions. Les dépenses mondiales de santé sont estimées à 760 milliards d'USD (dollars américain) par an. D'ici 2030, elles pourraient atteindre 825 milliards d'USD. Ce qui correspond environ à 673 milliards d'euros.

b) En France [50;51]

En France, la prévalence, tous diabètes confondus, est estimée à 5% de la population en 2016, soit 3,3 millions. Parmi ces 5%, 90% des cas correspondent à un DT2. Cependant on considère que ces chiffres sont largement sous-estimés car ils ne tiennent pas compte des personnes non diagnostiquées (20 à 30%) et non traitées.
L'incidence du DT2 augmente avec l'âge, elle est maximale entre 75 et 79 ans. C'est une maladie qui touche plus les hommes (20%) que les femmes (14%).

On a pu constater que le DT2 touche de plus en plus les jeunes (adolescents, enfants). En effet c'est à cette période que les facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens interviennent. L'enquête décennale santé 2002-2003 a montré que la prévalence du diabète était 2 fois plus élevée chez les personnes ayant un faible niveau d'étude par rapport aux personnes avec un haut niveau d'étude. A niveau socio-économique et obésité équivalents, la femme d'origine maghrébine à un risque 2 fois plus élevée de développer un diabète que la femme française.
Comme on peut le voir sur le graphique, les départements les plus concernés par le diabète sont l'Outre-Mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion)

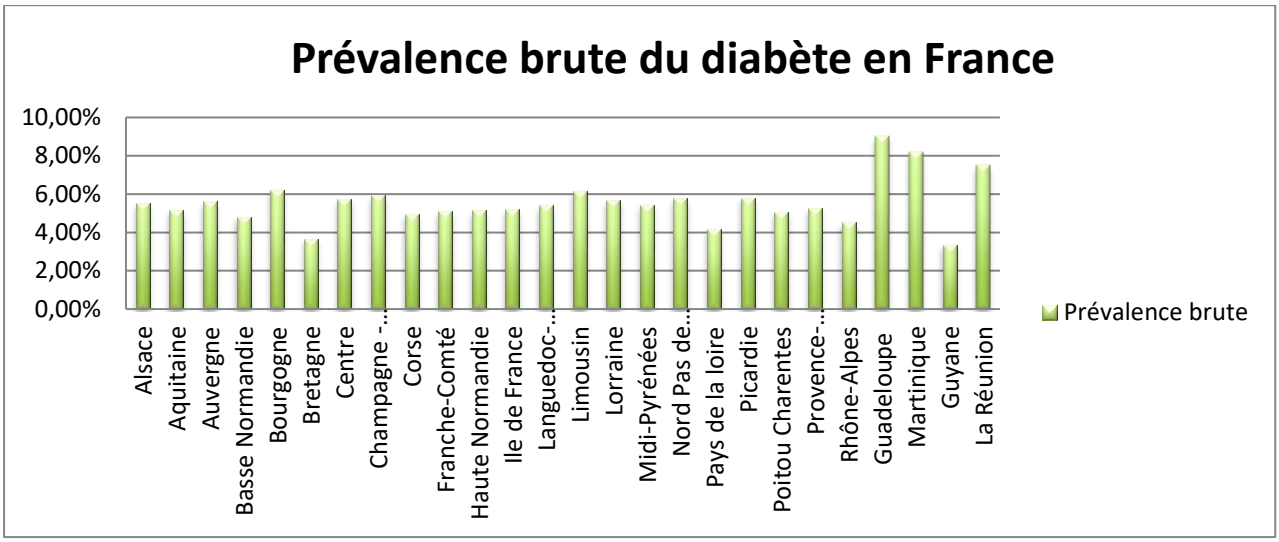

Figure 25 : Prévalence brute du diabète traité pharmacologiquement par département en France en 2016(48)

3. Etiologie et facteurs de risque [52;53;54;55;56]

Les causes du DT2 sont multiples et résultent de la combinaison de plusieurs facteurs qui déclenchent l'apparition.

Hérédité

Comme le souligne l'association française des diabétiques (AFD), « le diabète est aussi une histoire de famille ». L'hérédité est un des facteurs de risque principal du diabète de type 2. Pour un enfant ayant un parent diabétique, le risque de développer le diabète est de 40%, si les 2 parents sont atteints le risque est de 70%.
Chez les jumeaux monozygotes, le risque d'être atteint du DT2 est de 90% étant donné leur prédisposition génétique identique.
Le caractère héréditaire de la maladie est lié à une multitude de gènes et non pas à un seul gène. Cependant on parle de prédisposition génétique car la présence d'une mutation n'implique pas forcément le développement de la maladie. C'est là que les facteurs environnementaux et le mode de vie jouent un rôle important.

L'Origine ethnique

Certaines populations sont plus touchées par le DT2 que d'autres. C'est le cas pour les populations en Amérique du Nord, les personnes d'origine africaine et asiatique et les Indiens Pimas. Concernant le DT2, 50% des indiens pimas sont atteints de la maladie à l'âge de 35 ans. Ce sont eux qui ont la prévalence la plus haute. Il y aurait dans cette population des gènes d'épargne qui favoriserait le stockage lorsque les apports caloriques sont importants. Ceci permettrait de constituer des stocks disponibles lors des périodes de disette.

Les facteurs environnementaux

L'Obésité

Tout ce qui touche au poids corporel représente un facteur de risque important pour le développement du diabète. L'obésité représente actuellement le problème de santé le plus fréquent dans les pays développés.
Un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 Kg/m^2 est un risque pour le diabète car il favorise la survenue de troubles mineurs de la glycorégulation et donc son évolution vers le diabète.
L'excès de graisse abdominale représenté par un tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme est à l'origine d'une insulino-résistance.
Autrefois extrêmement rare chez les enfants et adolescents, le DT2 est aujourd'hui une maladie infantile de plus en plus fréquente. Il touche 4% des enfants aux Etats Unis et l'état pré-diabétique touche 21% d'adolescents obèses.

La sédentarité et le manque d'activité physique

Après une séance d'activité physique, on peut déjà constater une amélioration de l'homéostasie du glucose. Pour un exercice de 45 minutes à 50% de l'effort maximal, la glycémie a été diminuée pendant 3h. En effet, l'activité physique augmente la sensibilité des tissus à l'insuline. De plus, comme les muscles sont sollicités ils consomment plus de glucose donc la concentration diminue dans le sang. Ceci est dû au recrutement plus important des transporteurs de glucose GLUT-4.
A plus long terme, un exercice régulier pendant 12 semaines d'intensité modérée et d'une durée de 30 à 120 min entraine une diminution de l'hémoglobine glyquée de 0,8%. Un essai randomisé de 16 semaines sur 62 patients diabétiques de type 2 a comparé un groupe contrôle à un groupe soumis à une activité physique en résistance progressive intense. Les résultats montrent que dans le groupe soumis à l'exercice l'hémoglobine glyquée est passée de 8,7 à 7,3% et les traitements hypoglycémiants ont été diminués de 72%. Dans le groupe contrôle, l'HbA1c n'a pas été modifiée et les traitements hypoglycémiants ont été augmentés de 42%.

L'âge

La majorité des patients atteints du DT2 ont entre 55 et 75 ans. Physiologiquement, l'insuline est de moins en moins sécrétée avec l'âge mais la masse maigre utilisatrice de glucose diminue. Tout ceci favorise l'expression de la maladie.

Les perturbateurs endocriniens

Parmi les facteurs environnementaux, les perturbateurs endocriniens sont des molécules capables d'interférer avec le système endocrinien et de perturber les voies de signalisation métabolique glucidique et lipidique. En plus du Bisphénol A, les polluants organiques persistants (pesticides organochlorés, les pesticides, les polychlorbiphényles) ont montré qu'ils pouvaient être impliqués dans la survenue d'un syndrome métabolique.

4. Physiopathologie du DT2 (57)(58)(59)(60)(61)

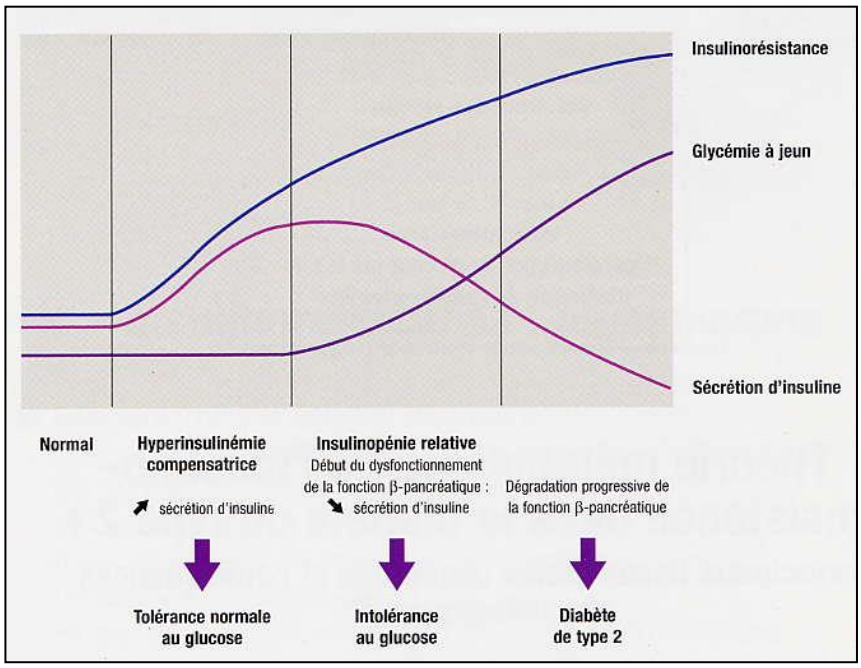

Figure 26 : Etapes de développement du diabète type 2 (62)

Le DT2 est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Il est caractérisé par une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie résulte de la résistance des tissus périphériques à l'insuline ce qui a pour conséquence une augmentation de l'insuline.
Le développement du diabète se fait en 3 étapes :

Etape 1 ⇔ Insulino-résistance

Selon l'HAS, l'insulino-résistance se définit comme un état de diminution de réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline.
Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette insulino-résistance. Notamment les facteurs génétiques, la surcharge pondérale et/ou obésité ainsi que le manque d'activité physique.

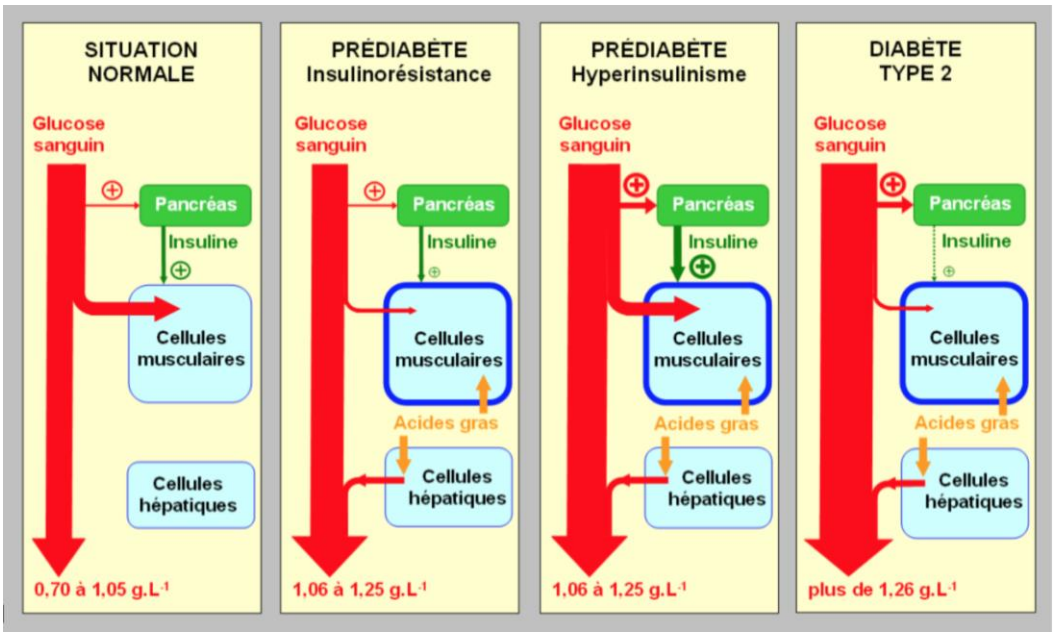

Figure 27 : Développement du DT2(63)

L'absence d'activité physique entraine :

- Une diminution du lit capillaire musculaire. De ce fait la quantité d'insuline atteignant les cellules musculaires est plus faible.
- Une réorganisation des fibres musculaires 1 et 2 au profit des fibres musculaires 1 à contraction plus lente. Les fibres musculaires de type 1 sont très sensibles à l'insuline et consomment beaucoup de glucose.

Ceci entraine donc une diminution d'utilisation de glucose par les muscles squelettiques.

La surcharge pondérale et/ou obésité entraine : Une augmentation de la concentration des acides gras libres (AGL).

- Dans les muscles squelettiques cette augmentation d'AGL contribue à une diminution de la sensibilité à l'insuline et donc à une diminution de l'utilisation de glucose par les cellules musculaires.
- Au niveau hépatique, les AGL vont être transformés en glucose via la néoglucogénèse. Leur oxydation entraine une augmentation du citrate mitochondrial. L'excès de citrate passe alors dans le cytosol où il inhibe la phosphofructokinase (PFK) conduisant ainsi à une augmentation du glucose-6-phosphate (G6P). Ce G6P inhibe l'hexokinase (HK) et augmente la concentration de glucose dans la cellule. Ainsi le glucose se retrouve à l'extérieur de la cellule.

De plus, certains chercheurs de l'INSERM (Jennifer RUISSET et son équipe) ont montré que l'insulino-résistance pourrait être dûe à un défaut de communication des mitochondries et du réticulum endoplasmique. En effet dans le cas d'inusulino-résistance les communications sont altérées entre ces 2 organites. Plus ces organites communiquent, plus les cellules sont sensibles à l'insuline, moins ils communiquent plus la cellule est résistante.

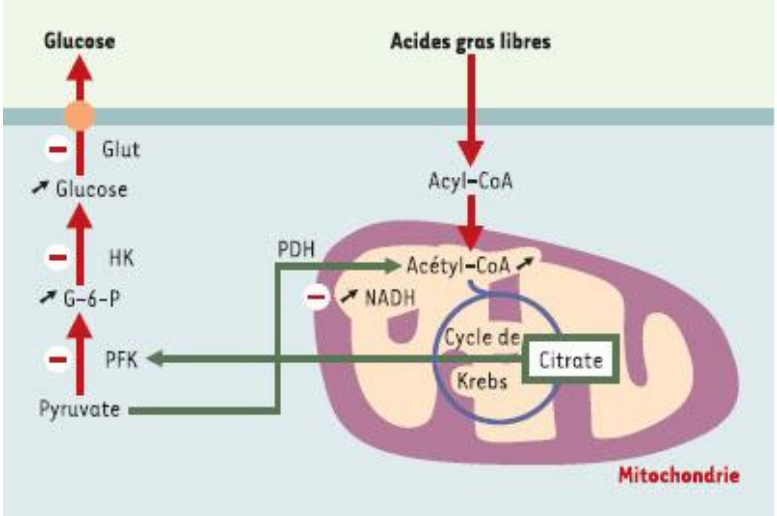

Figure 28 : Cycle Glucose - Acides Gras(57)

L'insulino-résistance hépatique et musculaire entrainent donc une augmentation de la glycémie.

Etape 2 ⇔ L'insulino-sécrétion

En réponse à l'augmentation de glucose sanguin et pour conserver une glycémie normale, le pancréas augmente sa production d'insuline.

Le glucose entre grâce à son transporteur GLUT-2 dans la cellule β-pancréatique. Pour stimuler l'insulino-sécrétion, le glucose va être phosphorylé par la glucokinase (GK). Cette entrée de glucose dans la cellule augmente la disponibilité de l'ATP qui va fermer les canaux potassiques K/ATP dépendant. La fermeture des canaux K/ATP dépendant entraine une dépolarisation de la membrane cellulaire et ouvre les canaux calciques voltages dépendant Ca_v permettant ainsi l'augmentation de calcium dans la cellule nécessaire à l'exocytose des vésicules contenant de l'insuline.

Le glucose active également la phospholipase C (PLC) qui hydrolyse le phospho-inositide membranaire (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate (IP3).
L'IP3 permet de mobiliser directement le calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique et le DAG agit directement sur l'exocytose.

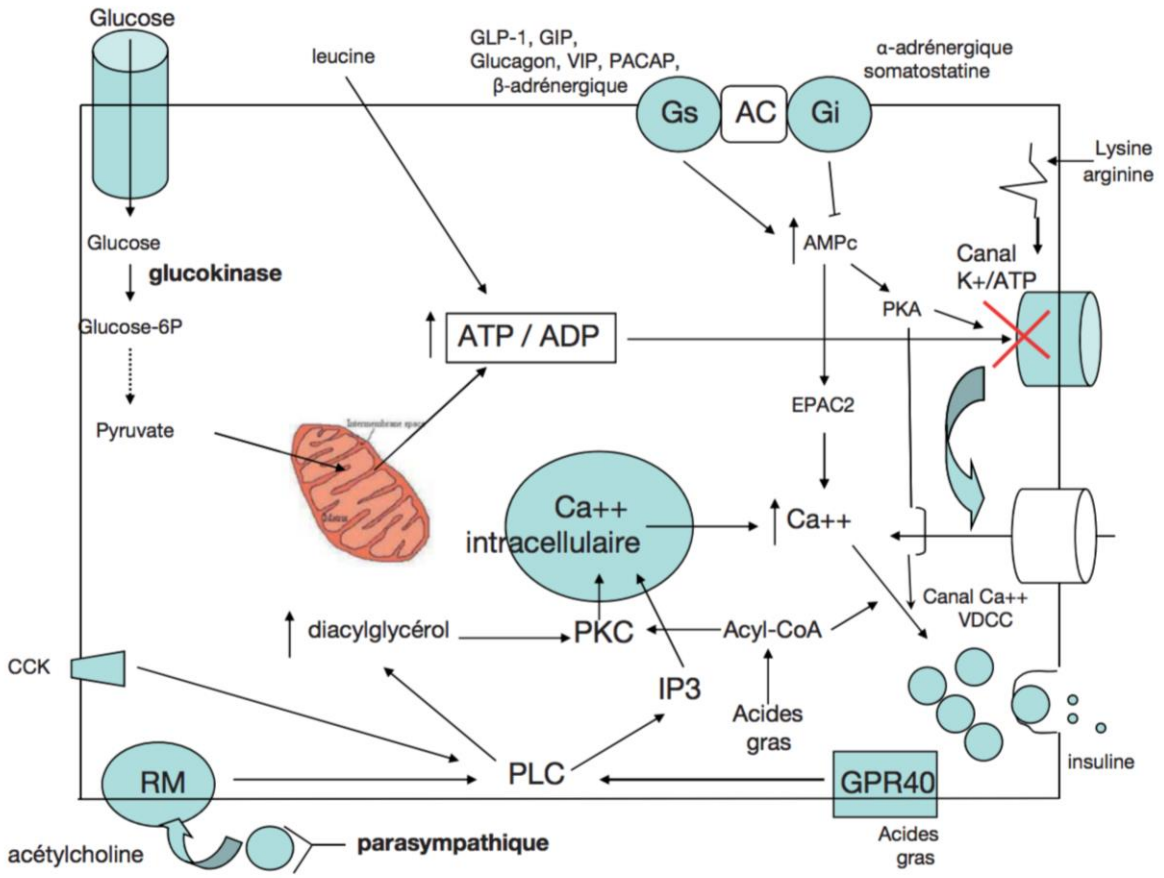

Figure 29 : Etapes de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose(58)

Etape 3 ⇔ Insulinopénie

Le déficit de la sécrétion d'insuline est caractérisé par un phénomène d'épuisement de la cellule β-pancréatique.

Dans les conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline se fait en 2 étapes :

- 5 à 10 min après le pic de glycémie → sécrétion rapide d'insuline
- Sécrétion lente progressive qui dure tant que le stimulus glycémique est maintenu

C'est d'abord le pic de sécrétion rapide d'insuline qui est défaillant ce qui entraine une glycémie postprandiale très élevée. Ce n'est que lors de la progression de la maladie que la sécrétion d'insuline diminue globalement.

Il existe aussi des défauts acquis de sécrétion d'insuline dans le DT2 consécutifs à la glucotoxicité et lipotoxicité.

L'hyperglycémie permanente provoque une désensibilisation des cellules β-pancréatiques et ensuite une apoptose. L'hyperlipacidémie (haute concentration d'acide gras) entraine une réduction successive des réserves d'insuline des cellules β-pancréatiques.

Tout cela conduit à une diminution de la sécrétion d'insuline et ainsi à l'apparition du diabète.

5. Complications chroniques

a) Micro-angiopathies [48]

La micro-angiopathie est l'atteinte des petits vaisseaux (artérioles et capillaires) qui irriguent les organes.

La rétinopathie diabétique

Elle touche 50% des patients atteints du diabète de type 2. En France c'est la première cause de cécité avant 65 ans. Elle regroupe l'ensemble des maladies de la rétine dues à la détérioration des vaisseaux rétiniens par le diabète.

La néphropathie diabétique

C'est une atteinte des petits vaisseaux due à l'excès de sucre dans le sang. A l'échelle mondiale, 80% des insuffisances rénales terminales sont dues au diabète. La prévalence des insuffisances rénales est 10 fois plus élevée chez les personnes atteintes de diabète.

La neuropathie diabétique

Elle touche surtout les nerfs distaux des membres inférieurs entrainant des engourdissements progressifs. Cela favorise l'apparition d'ulcère consécutif à un traumatisme ou une répartition anormale de la pression osseuse interne.

b) Macro-angiopathies [64]

C'est l'atteinte des grosses artères due à un rétrécissement des artères secondaire à un dépôt d'athérome à l'intérieur des vaisseaux.

Coronaropathie

Les artères coronaires sont atteintes ainsi l'oxygène apporté au cœur est diminué. Ceci entraine une souffrance du cœur avec un fort risque syndrome coronarien aigu.

Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)

C'est la formation d'une plaque d'athérome dans les artères des membres inférieurs. Cela peut entrainer des gangrènes aboutissant à l'amputation.

Sténose des carotides

C'est l'atteinte des artères carotides, elles sont responsables de l'apport de sang au niveau du cerveau. La sténose des carotides peut entrainer un AVC (accident vasculaire cérébrale).

B. Définition de l'obésité [65]

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme une « accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé. » Depuis 1997, elle est reconnue comme une maladie du fait de ses répercussions sanitaires, économiques et son incidence mondiale, en effet même de nombreux pays émergents sont concernés.

Le diagnostic repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Il correspond au rapport entre le poids en Kg et la taille en mètre au carré. L'obésité est avérée quand l'IMC est supérieur à 30 Kg/m^2.

Il existe 3 types d'obésité en termes de sévérité basé sur l'IMC :

- Surpoids ⟶ IMC > 25 Kg/m^2
- Obésité type 1 ou modérée ⟶ [30,0 < IMC < 34,9 Kg/m^2]
- Obésité type 2 ou sévère ⟶ [35,0 < IMC < 39,9 Kg/m^2]
- Obésité type 3 ou morbide ⟶ IMC > 40 Kg/m^2

1. Epidémiologie de l'obésité

a) Au niveau mondial [66]

Selon des études récentes de l'OMS, 13% de la population adulte mondiale, autrement dit les plus de 18 ans, sont considérés comme obèses en 2016 avec un taux un peu plus élevé pour les femmes (15%) comparé aux hommes (11%).
Concernant le surpoids, c'est 39% de la population mondiale qui en est atteint avec 39% pour les hommes et 40% pour les femmes en 2016. En 40 ans, la prévalence de l'obésité a presque doublé.
Ce n'est plus un problème de pays à haut revenu comme ce l'était autrefois puisque par exemple en Afrique le nombre d'enfant en surpoids ou obèse a augmenté de 24% depuis 2000.
En Asie en 2019, c'est presque la moitié des enfants de moins de 5 ans qui sont en surpoids ou obèses.
Selon une étude publiée le 1 Avril 2016 dans la revue *the lancet* le taux d'obésité chez les adultes pourrait atteindre 20% de la population mondiale en 2025.

b) En France [67;68]

En France, c'est 17% de la population adulte qui est obèse ce qui représente 8 millions de personnes. Les hommes sont autant atteints d'obésité que les femmes, en revanche les hommes sont plus en surpoids que les femmes : 41% contre 24% pour les femmes.
La proportion d'obésité morbide est en augmentation. Elle passe de 1,3% en 2006 à 2% en 2016 pour les femmes et de 0,7% en 2006 à 1% en 2016 pour les hommes. Ce qui représente plus de 500 000 adultes atteints d'obésité morbide.
Selon l'étude ESTEBAN effectuée sur les années 2014 à 2016, chez les adultes 54% des hommes et 44% des femmes étaient en surpoids ou obèses en 2015.
Il y a toujours une persistance d'inégalité sociale forte en effet, les enfants d'ouvrier sont 4 fois plus touchés par l'obésité que les enfants de cadres.

En outre-mer, la part de population obèse est plus élevée que dans l'hexagone. La Guadeloupe et la Martinique comptent respectivement 23 et 28% des adultes contre 17% dans l'hexagone.

2. *Déterminants et origine de l'obésité*

a) Les facteurs pré-disposants [69;70;71]

On distingue schématiquement les obésités monogéniques de l'obésité dite commune ou polygénique.

Les obésité monogéniques sont très rares, elles représentent moins de 5% des sujets obèses et son souvent très précoces. Elles sont causées par une anomalie de l'ADN indépendamment des facteurs environnementaux. Les mutations sont situées sur des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la voie leptine-mélanocortine.
Par exemple, la forme la plus fréquente des obésités monogéniques est le déficit en récepteur de la mélanocortine 4 (MC4R). L'activation de ce récepteur joue un rôle clé dans l'homéostasie énergétique et est associée à la suppression de la prise alimentaire.
Le déficit en leptine est une autre forme d'obésité monogénique. En effet, la leptine est une hormone sécrétée par les tissus adipeux et va activer au niveau du cerveau les neurones anorexigènes et inhibe les neurones orexigènes et ainsi diminue la prise alimentaire.
Cependant, même s'il existe des obésités monogéniques bien définies, on sait qu'il existe un continuum génétique entre les formes mono et polygéniques et que les mêmes gènes peuvent être impliqués dans l'une ou dans l'autre forme.

A l'inverse, dans l'obésité commune multifactorielle plusieurs variants géniques, qui pris individuellement n'ont qu'une faible influence sur le poids, contribuent au développement d'une obésité en interaction avec les facteurs environnementaux. Son apparition serait à 70% héréditaire.
Le gène FTO (Fat mass and obesity associated) également appelé « gène de l'obésité » serait impliqué dans l'apparition de l'obésité. En effet, ce gène serait impliqué dans la capacité thermogénique des tissus adipeux, la régulation thermique ne se fait pas et donc il n'y a pas de dépense d'énergie ce qui contribue au développement de l'obésité.

b) Les facteurs favorisants [71;72]

(a) L'alimentation

Dès la naissance, l'apport d'un excès de protéine corrélé à un faible apport en lipide est un des facteurs qui stimule la prolifération des cellules adipeuses. Le lait maternel est une bonne solution à ce problème car il est riche en lipide et pauvre en protéine. Le fait de ne pas allaiter, de diversifier la nourriture du nourrisson trop tôt ou encore de consommer de façon trop excessive le lait de vache contribuent au déséquilibre de la balance énergétique. L'excès de sucre et de sel est retrouvé comme un des facteurs favorisant la prise de poids.

L'augmentation de la taille des assiettes et des portions, la disponibilité de l'alimentation par l'émergence des magasins, l'évolution des prix alimentaires sont des éléments qui facilitent la consommation calorique excessive.
Une dimension socio-économique doit être prise en compte. En effet, les enfants des milieux socio-économiques défavorisés sont 2 à 5 fois plus en surpoids. Ceci étant dû à la nourriture bon marché (plus sucrée, salée et calorique) mais aussi au rythme alimentaire et de sommeil, car dans ce type de milieux les repas sont plus souvent sautés ou encore l'heure de couché est tardive.
Le déficit de sommeil amplifié par les changements d'heures est un facteur qui incite à manger et à moins bouger le lendemain.

(b) La sédentarité

Le manque d'activité physique est un facteur complémentaire à l'alimentation. La télévision ou les jeux vidéo, l'utilisation de la voiture ou des transports en commun induisent une diminution de l'activité physique et donc des dépenses énergétiques.

(c) Le microbiote intestinal

La flore bactérienne intestinale humaine est constituée en majorité de 2 familles : les bacteroidetes et les firmicutes. Elles représentent 90% de la flore intestinale.
On a constaté que la proportion de ces bactéries n'est pas la même chez un sujet obèse ou un sujet de poids normal. La famille des firmicutes est plus importante chez les sujets obèses. En revanche, on observe une augmentation des bacteroidetes chez les sujets obèses lorsqu'ils perdent du poids. Ces modifications de flore intestinale sont corrélées à une perte de poids. En plus d'être déterminée par l'alimentation, les différences de composition du microbiote intestinal peuvent faciliter ou au contraire diminuer l'extraction calorique des nutriments.

3. Physiopathologie de l'Obésité

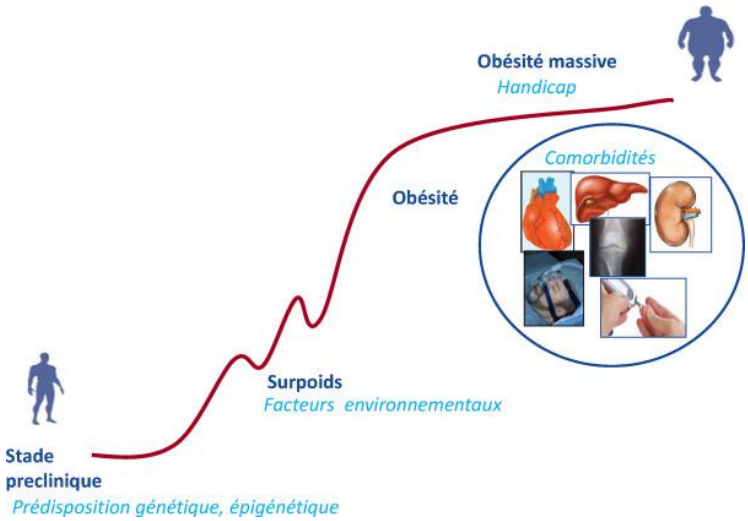

Figure 30 : Evolution de l'Obésité (65)

De par ses fonctions métaboliques et son rôle endocrine le tissu adipeux est apparu comme un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique.
Elle résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques. Les adipocytes s'hypertrophient au fur et à mesure qu'ils accumulent les lipides. Lorsqu'ils ont atteint leur volume maximal, ils ont la capacité de recruter de nouvelles cellules, les pré-adipocytes, qui se différencient en adipocytes matures capable de se charger en triglycérides, c'est l'adipogénèse. La masse du tissu adipeux s'accroit non seulement par hypertrophie mais également par hyperplasie.
Lorsque les capacités de stockage des tissus adipeux sous cutanés sont dépassées il existe une accumulation ectopique du tissus adipeux au niveau viscéral et au niveau des différents organes : le muscle, cœur, pancréas, fois, vaisseaux. Ce sont ces dépôts qui vont être responsable de l'insulino-résistance, de la maladie athéromateuse coronaire, du DT2.

Les tissus adipeux contiennent des cellules comme les macrophages qui libèrent des adipokines, substances qui interagissent avec de nombreux organes comme le système nerveux centrale (SNC), le foie, le cœur, les vaisseaux, l'intestin.
Parmi ces adipokines, on retrouve la leptine qui a un rôle d'anorexigène et régule la prise alimentaire, l'adiponectine qui augmente la sensibilité à l'insuline et joue un rôle préventif dans l'athérogénèse et diminue la réponse inflammatoire, l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire est augmentée dans l'obésité.

Chez les personnes atteintes d'obésité, le dialogue entre le tissu adipeux et les autres organes est altéré ce qui a pour conséquence une dérive du poids de plus en plus difficile à contrôler et la survenue de complications hépatiques, cardiaques, respiratoires, articulaires.

V. Hypothèse du mécanisme d'action du BPA

A. Les conséquences métaboliques d'une exposition

Grâce aux études in vivo sur les animaux on a pu mettre en évidence l'effet du BPA sur les différents organes impliqués dans le métabolisme énergétique. Parmi ces organes on trouve le foie, muscle squelettique, tissus adipeux et pancréas.

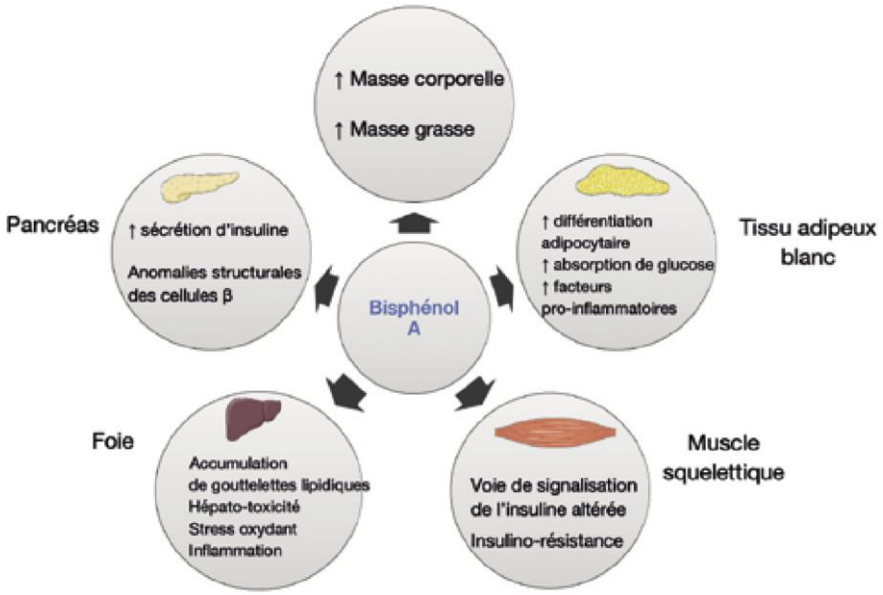

Figure 31 : Synthèse des effets du BPA sur le métabolisme énergétique(44)

Le pancréas *[44;73]*

Après avoir exposé des souris mâles adultes durant 4 jours à faible dose de BPA (10 et 100 µg/kg/j), on a remarqué une altération de la tolérance au glucose, un hyperinsulinisme et une augmentation de la teneur en insuline dans les cellules β-pancréatiques.

* Le BPA entraine une augmentation d'insuline

Au niveau des cellules β-pancréatiques, le BPA se lie sur le récepteur ERα. Celui-ci va recruter ERK1/2, une protéine kinase, qui va être transloquée dans le noyau de la cellule et va activer par phosphorylation les facteurs de transcription de l'insuline. Cette voie de signalisation génomique entraine donc une augmentation de la concentration d'insuline.
Lorsque le BPA se lie sur le récepteur ERβ, c'est une autre voie de signalisation qui rentre en jeu. Une faible concentration de BPA (1nM) diminue l'activité des canaux K_{ATP} ce qui entraine une dépolarisation de la membrane, les canaux calciques voltage dépendant Ca_V sont activés

et provoquent l'entrée de calcium dans la cellule. L'augmentation de calcium (Ca) intracellulaire, entraine la sortie d'insuline.
Plus récemment, en réponse à la fixation de l'estradiol E2, le récepteur GPR30 a montré des effets insulinotropes. Ainsi la fixation du BPA sur ce récepteur suggère qu'elle entrainerait une augmentation de la sécrétion d'insuline.

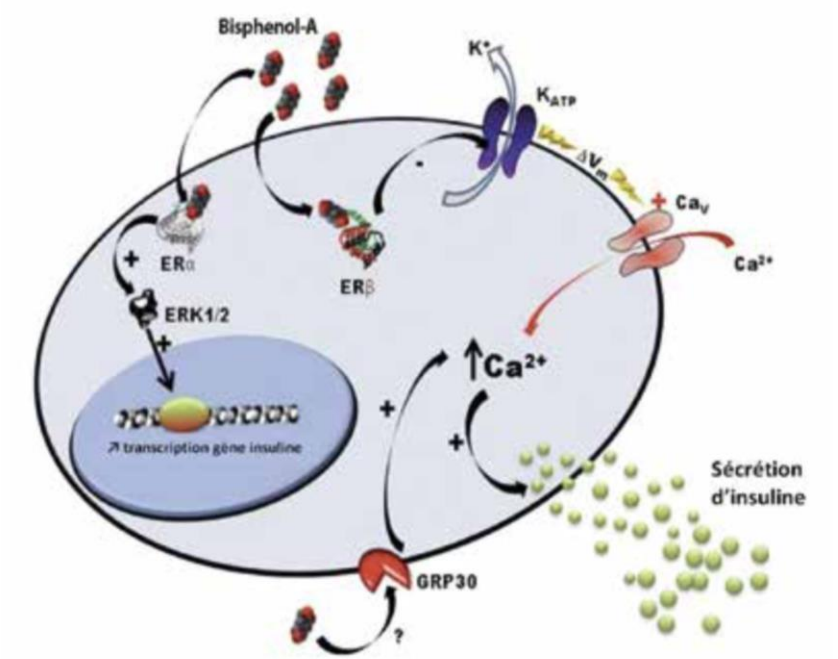

Figure 32 : Modèle d'action du BPA sur le cellule β-pancréatique (44)

* <u>Le BPA entraine une anomalie structurale des cellules β-pancréatiques</u>

Il été observé qu'avant l'apparition des désordres métaboliques, la structure des cellules β-pancréatiques est endommagée. Ceci n'est observé qu'à une faible dose de 50 μg/Kg. Une hypertrophie des mitochondries et du réticulum endoplasmique rugueux est observée. De plus, pour les souris qui ont un régime standard, la proportion des granules sécrétoires est diminuée. Pour les souris soumises à un régime gras, les granules sécrétoires sont quasi inexistants et les îlots subissent la pycnose (processus de condensation de la chromatine entrainant un rétrécissement de la cellule et ainsi la mort de la cellule).

Tout ceci évoque qu'à long terme, le BPA aurait un effet négatif sur la fonction des cellules β-pancréatiques et serait un facteur important de l'insulino-résistance au niveau du foie, muscle squelettique et tissu adipeux.

Les tissus adipeux blancs [74;43;75;76;77;78;79]

L'obésité est un des premiers facteurs de risque pour le diabète, elle est due à une augmentation de la masse du tissu adipeux.

* Augmentation de la différenciation adipocytaire

Les adipocytes sont considérés comme les cellules les plus importantes impliquées dans l'apparition d'un syndrome métabolique.
Dans les adipocytes différenciés en présence de BPA, l'expression du récepteur gamma activé par les proliférateurs du peroxysome (PPARγ) ainsi que les facteurs C/EBP est augmentée. PPARγ est capable de promouvoir l'adipogénèse dans les cellules non adipogéniques comme les fibroblastes NIH-3T3. La perte d'un ou de plusieurs des facteurs de transcription C/EBP entraine une diminution de la masse adipeuse.
Les pré-adipocytes traités par le BPA induisent une augmentation de l'accumulation de triglycérides TG dans les adipocytes différenciés. C'est une réponse temps et concentration dépendante. En effet, plus les cellules ont une concentration en triglycérides élevée, plus l'activité de la PI3 kinase est diminuée et donc l'entrée de glucose est alors diminuée.
On a également pu montrer qu'en présence de BPA, l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) était nettement augmentée (60%).
Tout ceci concourt à une augmentation de la masse des tissus adipeux.

* Augmente l'absorption de glucose

Selon une étude faite en 2004 par l'équipe de Sakurai, il a été montré que le BPA était capable d'augmenter l'absorption de glucose en conditions basales et en réponse à une stimulation d'insuline. Cela pourrait s'expliquer par la liaison du BPA au récepteur nucléaire NR4A1, dans les cellules de Leydig (récepteur qui code pour une protéine de la stéroïdogenèse). Il entrainerait un changement d'expression de ce récepteur qui entrainerait une augmentation de GLUT4.

* Diminue la sécrétion d'adiponectine

En plus d'interférer sur la fonction de stockage des tissus adipeux, le BPA a un impact sur la production et la sécrétion d'adiponectine par les adipocytes puisqu'il diminue sa production.

Rôle physiologique de l'adiponectine :
L'adiponectine a un rôle protecteur dans le développement du DT2 puisqu'elle augmente la sensibilité à l'insuline grâce à son action anti-inflammatoire :

- Dans le foie : Elle augmente l'oxydation des AG, diminue la néoglucogénèse, limite l'accumulation hépatique de triglycérides (TG) et dérivés lipidiques
- Dans le muscle : Elle augmente l'oxydation des AG en activant l'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) ce qui conduit à l'inactivation de l'acétyl CoA. Elle permet l'utilisation du glucose en favorisant la translocation des transporteurs GLUT4 sensible à l'insuline.
- Dans les adipocytes : Elle diminue la teneur en TG ce qui conduit à une augmentation de l'activité de le PI3 Kinase (enzyme, stimulée par l'insuline, qui favorise la translocation du GLUT4 à la membrane) et ainsi permet l'entrée du glucose dans la cellule. C'est l'effet insulinosensibilisant. Elle détourne les AG des dépôts lipidiques

ectopiques (non sous-cutanées) vers des dépôts d'adipocytes jeunes sous-cutanés qui sont moins sujet à l'insulino-résistance.

- Elle limite la prise de poids chez les rongeurs. En effet, elle active le PPARα qui stimule l'oxydation des AG.
- Dans les cellules endothéliales : Elle diminue la production des protéines d'adhésion et des cytokines inflammatoires, elle a donc un effet anti-inflammatoire.

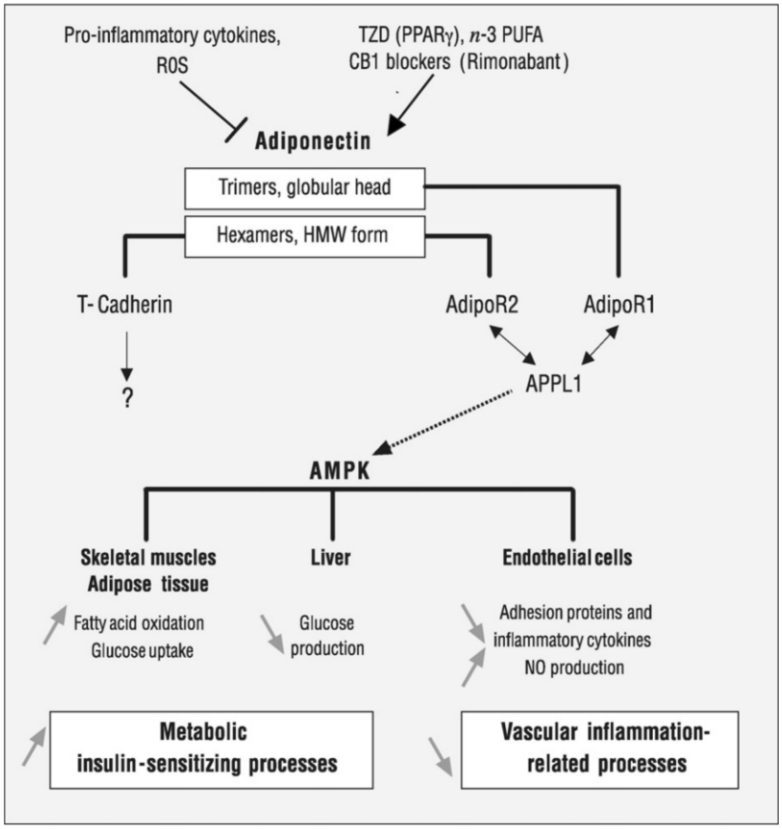

Figure 33 : Voies de signalisation de l'adiponectine(80)

Certaines études ont montré une augmentation de production d'adiponectine en réponse à l'insuline. Cette augmentation d'adiponectine serait probablement médiée par la voie de signalisation de la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) car l'inhibition de cette voie empêche l'effet de l'insuline.

En présence de BPA, les adipocytes matures deviennent résistants à l'insuline ainsi la voie de signalisation PI3K-Akt est diminuée et entraine donc une diminution de la production d'adiponectine.

Qu'est-ce que Akt ?

Akt2 aussi appelée protéine kinase B appartient à la famille des protéines sérines/thréonines kinases. C'est à dire qu'elle est capable de catalyser le transfert d'un phosphate d'une molécule d'ATP sur une protéine substrat. Akt2 est nécessaire pour le transport du glucose.

Il existe 3 enzymes Akt : Akt1, Akt2 et Akt3

- Akt1 → Impliqué dans la voie de signalisation de la survie cellulaire en inhibant l'apoptose
- Akt2 → Impliqué dans la signalisation cellulaire de l'insuline, nécessaire au transport de glucose
- Akt3 → Majoritairement exprimé dans le cerveau mais son rôle est moins bien défini

* Augmentation des facteurs inflammatoires

En revanche, pour ce qui est des marqueurs de l'inflammation (IL-6, TNFα) on constate une augmentation de leur ARNm. Le BPA aurait une action pro-inflammatoire favorisant ainsi l'obésité. Ceci peut s'expliquer également par la diminution de la sécrétion d'adiponectine.

Le Foie [81;42;82;83;84;85]

Le foie, organe régulateur de la glycémie (86)(87)

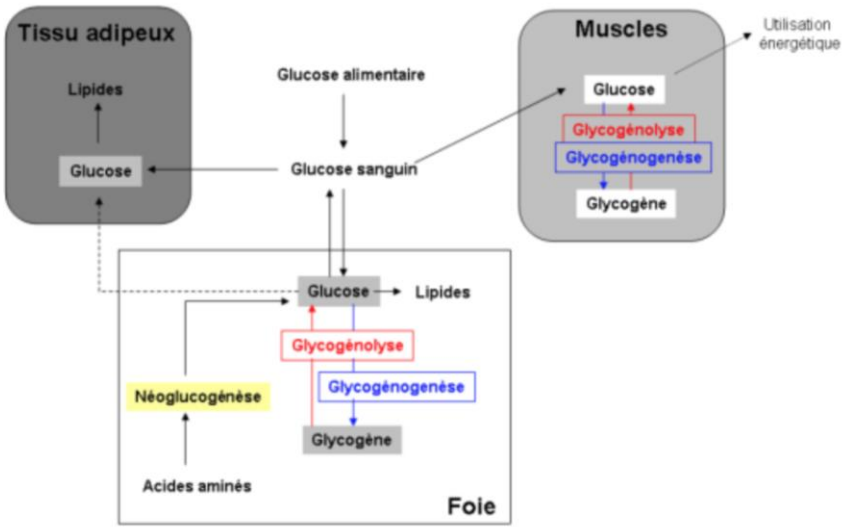

Figure 34 : Rôle du foie dans la glycémie(88)

En période postprandiale, les hépatocytes captent le glucose présent dans le sang. Le glucose entre dans la cellule hépatique par diffusion facilitée grâce au transporteur GLUT2. Dans la cellule, le glucose va subir une glycogénogenèse pour former du glycogène (polysaccharide

représentant la forme de stockage du glucose). L'enzyme principale de cette glycogénogenèse est la glycogène synthase.
L'activation de cette enzyme est contrôlée par une protéine phosphatase insulino-dépendante (favorise la synthèse de glycogène) et une protéine kinase A (empêche la synthèse de glycogène). Pour être activée, cette enzyme doit être dé-phosphorylée.
L'insuline sécrétée par le pancréas va se fixer sur son récepteur au niveau du foie. Le récepteur s'auto-phosphoryle grâce à ces tyrosines kinases.
La tyrosine kinase va ensuite phosphoryler l'IRS1 qui est le substrat du récepteur à l'insuline 1. Celui-ci va entrainer une cascade de phosphorylation qui aboutit à la phosphorylation d'une protéine phosphatase (dite insulino-dépendante).
La protéine phosphatase déphosphoryle la glycogène synthase et ainsi l'active. La synthèse du glycogène peut alors commencer.
L'insuline favorise l'activité de l'estérase. Elle a pour rôle d'hydrolyser l'AMPc en AMP ce qui diminue l'activité de la protéine kinase A et donc favorise la synthèse du glycogène.

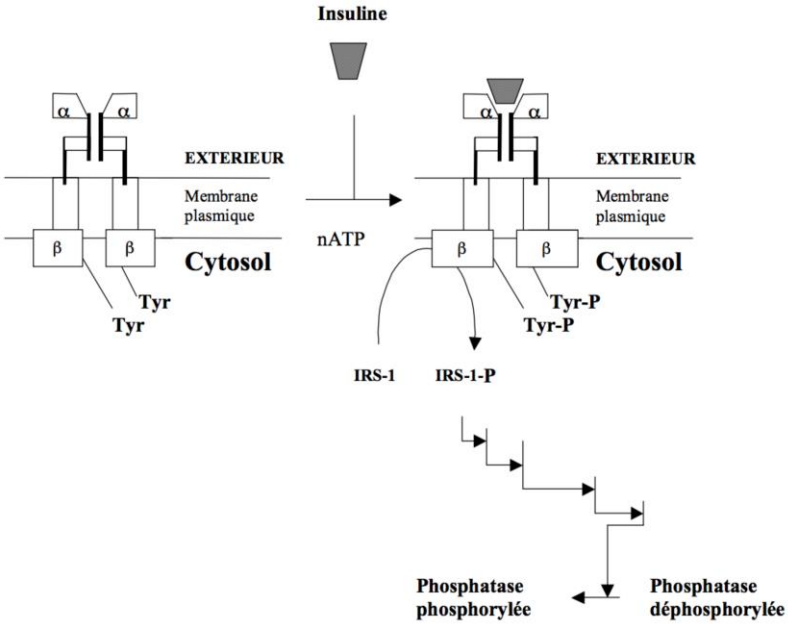

Figure 35 : Mécanisme d'activation de la protéine phosphatase par l'insuline

Dans les conditions physiologiques, le glucose est principalement stocké sous forme de glycogène. En excès de glucose ce dernier est transformé en triglycérides et en acide gras par la voie de la lipogenèse. Dans le cytoplasme de la cellule, une glycolyse partielle se fait jusqu'au pyruvate. Celui-ci passe du cytoplasme à la mitochondrie et se transforme en citrate par l'intermédiaire de l'acétyl coenzyme A. Le citrate transit de la mitochondrie au cytoplasme pour permettre la synthèse les triglycérides et les acides gras.

La résistance à l'insuline au niveau des tissus adipeux entraine un défaut de signal insulinique. Les acides gras excédentaires seront alors stockés dans le foie ou les muscles.

* Accumulation des gouttelettes lipidiques

A faible dose de BPA (5μg/kg/j), on constate une accumulation de lipides intracellulaires. Les travaux sur les maladies du foie gras non alcoolique de l'équide de Baylor College of medecin à Houston, Texas présenté lors de la 99ème réunion annuelle de l'Endocrine Society (orlando) ont montré qu'une exposition précoce au BPA induit une reprogrammation de l'expression des gènes dans le foie qui entraine plus tard à l'âge adulte le développement de la maladie du foie gras non alcoolique.
Des rats nouveaux-nés ont été exposé à des doses minimes de BPA dans les 5 jours suivant leur naissance. Des échantillons de tissus, comparés avec ceux de foie de rats témoins présentent des taux de cholestérol, LDL et triglycérides accrus. L'expression des gènes impliqués dans le développement de la maladie du foie gras est accrue dans le foie des rats exposé au BPA. Il induit des nouvelles marques épigénétiques qui activent l'expression des gènes qui conduit à la maladie. Parmi ces marques épigénétiques, on a remarqué que le BPA diminue la méthylation de l'ADN et hyperméthyle le promoteur de GK (Glucokinase). Ces gènes affectés semblent néanmoins nécessiter un autre déclencheur comme la consommation d'un régime riche en matière grasse.

* Stress oxydatif, Inflammation et Hépato-toxicité

Le stress oxydatif correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques issues principalement de la respiration cellulaire, les radicaux libres. Ils peuvent endommager les cellules et l'ADN.

A plus forte dose (50mg/kg/J) de BPA, on observe un déséquilibre entre les espèces réactives à l'oxygène (ERO) et les gènes anti-oxydants. En effet, l'exposition au BPA inhibe les gènes anti-oxydants (glutathion transférase, glutathion peroxydase et glutathion réductase) et augmente la production d'ERO. En même temps, on a pu constater que les marqueurs hépatiques : ASAT, ALAT et bilirubine étaient augmentés après l'exposition au BPA, ce qui montre que le BPA induit des lésions hépatiques à l'origine d'une hépato-toxicité.
Il a également été montré que les cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNFα) sont augmentées en présence de BPA. Ces 2 cytokines participent à l'entretien de l'obésité puisqu'elles diminuent la sensibilité à l'insuline et augmentent l'inflammation.

Le muscle squelettique [41]

Entrée du glucose dans le muscle squelettique (89)(90)

Lors d'un repas, les muscles sont les principaux organes qui permettent de maintenir la glycémie à l'équilibre et en période post-prandiale 75% du glucose circulant est pris en charge par les muscles pour y être métabolisé et donner immédiatement de l'énergie ou pour être stocké sous forme de glycogène.

La voie de PKB/Akt participe au transport du glucose médiée par l'insuline en jouant un rôle crucial dans la translocation des vésicules contenant GLUT4 vers la membrane plasmique.
Une fois PKB est phosphorylé par la pyruvate déshydrogénase kinase (PDK1), elle va à son tour phosphoryler d'autre substrat comme la protéine AS 160 ou TBC1D4 et TBC1D1. Ces 2 protéines vont réguler les flux entrant de glucose en contrôlant la translocation à la membrane plasmique du transporteur GLUT4 en réponse à l'insuline.

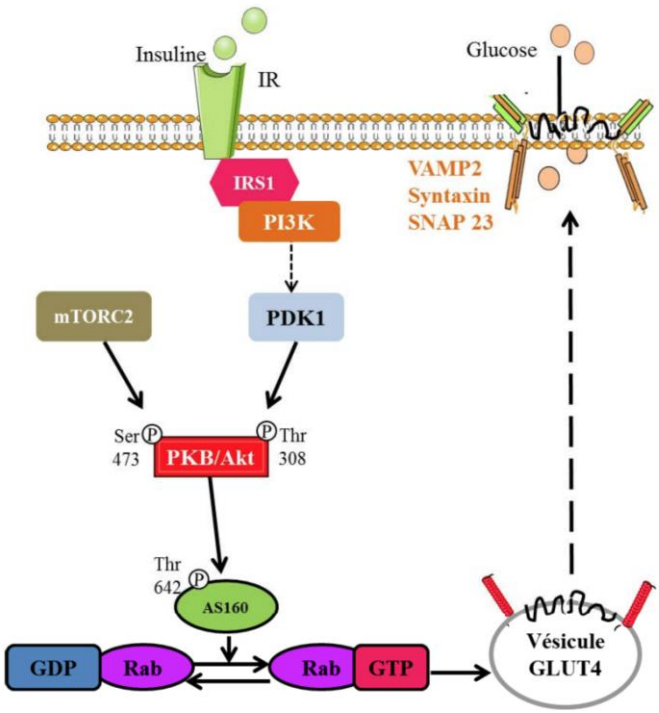

Figure 36 : Voie de signalisation de l'insuline dans le muscle squelettique(91)

* Altération de la voie de l'insuline et insulino-résistance

En présence de BPA, il a été montré que chez la souris gestante la réponse à la fixation de l'insuline sur le muscle squelettique ne se fait plus. Ceci peut être dû à une modification histologique du muscle qui pourrait à long terme affecter la fonctionnalité tissulaire. Ainsi la voie PKB/Akt est inhibée, la phosphorylation d'Akt n'a pas lieu. Les transporteurs de glucose GLUT4 ne peuvent pas transloqués au niveau de la membrane ce qui réduit l'entrée du glucose dans la cellule entrainant ainsi une insulino-résistance au niveau des muscles squelettiques.

B. Autres effets du BPA sur les organes [92;93;94;95;96;97;98;99;100]

Le cerveau

Au cours du développement cérébral, le BPA altèrerait l'hypothalamus. Suite à cela de nombreux troubles apparaissent comme une puberté précoce, de l'anxiété ainsi que l'hyperactivité.

Dans une étude portée sur le poisson zèbre, les auteurs ont montré que durant le développement embryonnaire, le BPA provoque une hyperactivité des poissons-zèbres.
En effet il agirait sur les récepteurs aux androgènes (AR). L'activation de ces récepteurs provoque l'activation de l'aromatase B (enzyme responsable de la biosynthèse des œstrogènes à partir des androgènes) et ainsi induirait une neurogénèse précoce dans l'hypothalamus donnant suite à un comportement hyperactif.

Le système reproducteur

Peu d'études ont été faite sur la femme concernant le système reproducteur. Cependant on suspecte l'effet du BPA sur la maturation ovocytaire, il diminuerait le nombre d'ovocyte après stimulation ovarienne et altérerait la qualité des ovocytes collectés.
Plusieurs effets ont été observés chez l'animal sur le système reproducteur femelle. Parmi ces effets, la survenue de kystes ovariens, hyperplasie de l'endomètre, la survenue plus précoce de la puberté sont des effets avérés.

La glande mammaire

Chez les rongeurs, après une exposition pré ou périnatale, le BPA est à l'origine d'une accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte ainsi que du développement des lésions hyperplasiques intercanalaires.
Ces effets qui considérés comme avérés pourraient être responsables d'une augmentation de la susceptibilité de la glande mammaire à développer ultérieurement des tumeurs mammaires (lors une coexposition avec un agent cancérogène).
Après une exposition au BPA, le développement des lésions néoplasiques (carcinomes intercanalaires) est aussi suspecté.

VI. Le Bisphénol S, principal remplaçant du BPA

A. Utilisation du BPS

Depuis l'interdiction du BPA dans certains objets et la restriction dans d'autres, les industriels ont été forcés de trouver une alternative à ce composant. Le choix s'est porté sur un analogue du BPA, le BPS. De ce fait, il est principalement utilisé dans :

- Les résines époxy : pour les emballages alimentaires, la peinture, l'électrique et l'électronique
- Les résines polyéthers sulfones : en remplacement des résines polycarbonates pour la fabrication de biberons et vaisselles pour enfants
- Les papiers thermiques : En tant qu'additif dans les revêtements de papiers thermiques, il réagit comme agent révélateur quand le papier est chauffé

B. Propriétés physico-chimiques [101]

Le Bisphénol S ou BPS aussi appelé 4,4'-sulfonyldiphénol est un composé chimique qui fait partie de la famille des bisphénols car il présente 2 groupements fonctionnels hydroxyphénols. Contrairement au BPA, il possède une fonction sulfonyle à la place du pont carbone diméthylé.

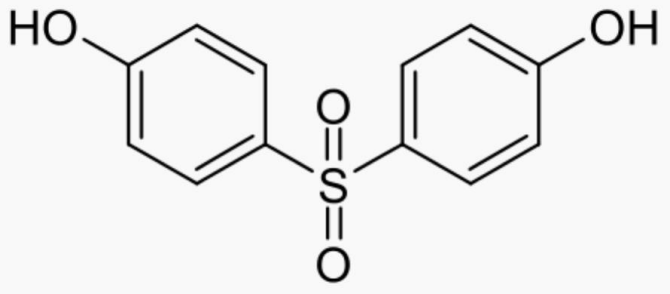

Figure 37 : Structure chimique du BPS

Propriétés Chimiques	
Formule	$C_{12}H_{10}O_4S$
Masse moléculaire	250,17 g/cm^3
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, faiblement soluble dans le benzène et le dimethylsufoxyde Soluble dans l'éthanol
Propriétés Physiques	
Etat physique	Poudre cristalline blanche inodore
Point de fusion	240 à 248 °C
Point d'ébullition	> 315 °C

Tableau 7 : Propriétés physico-chimique du BPS

C. *Les controverses du Bisphénol S [102]*

Depuis 2015, le Bisphénol S remplace le BPA dans de nombreux contenants et emballages alimentaires comme les biberons, la vaisselle en plastique, les boites de récipients pour micro-onde, les bouteilles d'eau, les boites de conserve, les canettes, les tickets de caisse.
Il a été prouvé que le BPS, comme le BPA, présente une activité oestrogénique via les récepteurs nucléaires. Cette activité vient de sa capacité à se lier aux récepteurs ERα et ERβ mais son affinité serait moins forte qu'avec le BPA. Il entraine également, comme le BPA, une accumulation de lipides et une augmentation de l'expression des marqueurs adipogènes dans les préadipocytes.

Selon une étude menée par l'équipe Gestation et Perturbateurs endocriniens de l'école nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT) et du laboratoire Toxalim, la quantité de BPS qui accède à la circulation sanguine est 100 fois supérieure à celle du BPA chez le porcelet. La concentration de BPS dans le sang est 250 fois plus élevée que celle du BPA. Ceci est dû à une biodisponibilité orale nettement supérieure au BPA (57% contre 0,5%) et une élimination plus lente (environ 3,5 fois inférieure).

Ces résultats suggèrent que le BPS pourrait conduire à augmenter l'exposition de l'homme à un composé hormonalement actif.

VII. Quelques exemples de polluants obésogènes et diabétogènes (103)

A. Polluants organiques persistants (POP)

Selon la convention de Stockholm, POP est un ensemble de substances chimiques qui possèdent 4 propriétés :

- Persistant ⇔ Se dégrade en années voir en siècle (94 jours à 2700 ans)
- Bioaccumulable ⇔ S'accumulent dans les êtres vivants, dans leurs graisses et dans la chaine alimentaire
- Toxique ⇔ provoquent des effets nocifs
- Mobile ⇔ On retrouve des concentrations élevées loin de leur point de rejet

Ils comprennent les dioxines, les polychlorobiphényles (PCB), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les pesticides.
Les HAP, sont des constituants naturels du charbon et du pétrole, ils proviennent de la combustion incomplète du bois, tabac, carburant. Ils sont présents dans l'eau, l'alimentation, l'air. Les PCB quant à eux étaient utilisés auparavant comme lubrifiant et dans la fabrication des transformateurs électriques et de condensateurs.

1. Exposition

L'ALIMENTATION

C'est la première source d'exposition pour les dioxines et PCB malgré le fait que leur fabrication et utilisation soit interdite en France depuis 1987. Cette exposition se fait via les produits d'origine animale comme le poisson, la viande, le lait, les œufs.
Cependant, suite à l'étude de l'alimentation totale 2 (EAT 2) de l'Anses en 2011, on constate une réduction de l'exposition aux dioxines et PCB.

L'EAU

Selon le ministère de l'environnement, en France, les grands bassins hydrologiques (Seine, Rhin-Meuse, Rhône Méditerranée et Artois Picardie), les grands fleuves, certains estuaires (Seine et Rhône) et rivières sont pollués par les PCB. De ce fait, les poissons qui se nourrissent dans le fond des lacs et des rivières sont contaminés.
Pour les perfluorés, c'est l'eau de boisson qui est considéré comme la voie principale d'exposition.

L'EXPOSITION AERIENNE

La contamination de l'air par les dioxines est due principalement à la combustion incomplète des incinérateurs de déchets ménagers, à l'industrie métallurgiques et sidérurgique.

2. *Effets sur le métabolisme glucido-lipidique [104;105;106]*

Les POPs peuvent avoir un effet sur la sécrétion d'insuline et interférer avec l'adipogénèse par leur stockage dans les tissus adipeux. Ils modifient l'expression des gènes de l'insuline, gluconéogenèse, lipogenèse et augmentent le stress oxydatif et pro-inflammatoire. De ce fait, ils peuvent être responsable du développement du syndrome métabolique et du diabète.
Une étude effectuée à l'hôpital de la Pitié salpêtrière à Paris a montré une corrélation entre le niveau de POP contenu dans les tissus adipeux et les marqueurs biologiques de dysfonctionnement liés à l'obésité. En effet cette étude montre que le taux de POP chez les femmes obèses est 2 à 3 fois plus élevé que chez les femmes minces et qu'après une perte de poids importante, le taux de POP a diminué de 15%.
En Italie, l'accident de Seveso survenu en 1976 a contaminé toute la population en dioxine. Celle-ci a été suivie au fil des années et on a remarqué une augmentation du taux de diabète 5 ans après l'accident.
Plusieurs observations expérimentales montrent l'implication des dioxines dans les perturbations des troubles métaboliques.
De par la répression de l'expression du transporteur de glucose GLUT 4 dans l'adipocyte, la dioxine semble avoir un effet anti-insulinique.
La dioxine induit aussi l'expression de gènes notamment l'IGFBP1 (Insulin like growth factor binding protein 1). Chez la souris, une surexpression de l'IGFBP1 conduit à un état pré-diabétique.

B. *Les phtalates[107;103;108]*

Ils constituent une large famille de produits chimiques. Ce sont des composés dérivés de l'acide phtalique couramment utilisé dans les matières plastiques comme le polychlorure de vinyle (PVC) pour rendre les matériaux plus transparents, souples et flexibles.
La production annuelle mondiale est de 3 tonnes. On les retrouve dans les produits pour automobile, les revêtements de plancher et murs, fournitures scolaires, emballages alimentaires, encres d'imprimerie. Ils sont présents dans le domaine de la cosmétique comme agent fixateur, texturant ou co-solvant et sont aussi utilisés comme excipients dans les médicaments principalement dans l'enrobage des comprimés gastro-résistants ou des gélules à libération modifiée.

1. *Exposition*

L'ALIMENTATION

L'alimentation demeure l'une des principales sources d'exposition pour la population générale. Plusieurs études ont montré la présence de phtalates dans les aliments gras, les produits laitiers et dans l'eau embouteillée en plastique dont les niveaux retrouvés dépendent de la température ambiante lors du stockage.

EXPOSITION AERIENNE

Une autre voie d'exposition est l'inhalation des poussières des revêtements de sol en PVC par exemple. Une association allemande a fait analyser les poussières des écoles maternelles et a trouvé un taux de phtalates 3 fois plus élevé que chez le ménage moyen.

CONTACT

L'exposition via les produits cosmétiques et les produits de soins corporels est aussi à prendre en compte comme les crèmes, lotions, shampoings. Les produits parfumés tels que les parfums mais aussi les purificateurs d'air, présentent également des phtalates.

2. Effets sur le métabolisme glucido-lipidique

Des rates en gestation puis au cours de la lactation ont été exposées à du di (2-ethylhexyl) phtalates (DHEP) lors d'une étude expérimentale. Les résultats montrent une modification anormale de la structure des cellules β-pancréatiques, une réduction de leur masse, une diminution de l'insuline pancréatique et une altération de l'expression des gènes du développement du pancréas et des cellules β.
A l'âge adulte, les femelles avaient une glycémie élevée, une insuline sérique diminuée, une intolérance au glucose et une altération de la sécrétion d'insuline.
Ceci montre bien que l'exposition au DHEP in utéro peut favoriser l'apparition de diabète à l'âge adulte.

Une étude de la NHANES sur la période de 1999-2002 montre une association positive chez les hommes de 20-59 ans entre l'IMC, l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline et l'imprégnation des phtalates. Chez les femmes le tour de taille et l'IMC augmentent avec le taux de MEP (Mono éthyl phtalate).

Au Mexique, une étude a montré que les diabétiques avaient des concentrations de métabolites du DHEP plus élevées. Une association entre diabète et exposition aux phtalates a été mis en évidence.

VIII. Conclusion [109]

Les maladies métaboliques telles que le diabète et l'obésité sont en constante augmentation dans les pays industrialisés, cependant les habitudes alimentaires ainsi que la sédentarité n'expliquent pas à eux seuls les anomalies de la sécrétion d'insuline.

Bien que le déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique demeure un facteur contribuant grandement à l'obésité et au diabète, les conséquences attribuables au BPA sur la santé doivent être pris en compte. Malgré le fait que le mécanisme d'action du BPA ne soit pas complètement élucidé, au travers des études expérimentales sur les animaux le lien entre le BPA et le développement du diabète et de l'obésité a été établi. L'étude DESIR, qui est une étude prospective, montre bien qu'indépendamment des facteurs de risques traditionnels l'association entre l'exposition aux BPA et BPS et l'incidence du DT2 est positive. Les effets du bisphénol sont souvent observés à de faibles doses, d'où la diminution de la LMS dans les produits en contact avec l'alimentation et une interdiction d'utiliser le BPA dans les biberons pour nourrissons car durant la période périnatale l'exposition est particulièrement sensible.

Si la question de toxicité du Bisphénol A a été bien mise en évidence, vient maintenant le problème sur les analogues utilisés notamment le BPS. On ne peut pas encore évaluer le danger associé à ce composé car les données toxicologiques sont insuffisantes. Etant donné que la structure de cette molécule est très proche de celle du BPA on peut suspecter que son mécanisme d'action est similaire, voir le même et pourrait être considéré lui aussi comme un perturbateur endocrinien. Plusieurs études ont déjà souligné les potentiels effets nocifs sur la santé humaine du BPS. On manque de recul par rapport à ces substances, leur mise le marché n'a pas été précédée de tests sur l'homme garantissant leur innocuité. Depuis Janvier 2019, un projet OBERON, coordonné par l'INSERM a été lancé pour développer des tests axés sur les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur le système métabolique.

Il ne m'a pas été permis de trouver des données spécifiques sur l'utilisation du BPA aux Antilles. La prévalence du Diabète et Obésité est supérieure qu'en France métropolitaine. Outre les caractères génétiques, on peut penser que les habitudes alimentaires (boissons en canettes à teneur en sucre plus élevée, la pollution au chlordécone perturbateur endocrinien reconnu) pourraient également participer à l'entretien de ces maladies métaboliques.

Au vu de tout ce que j'ai pu lire durant cette thèse et en attendant d'avoir un peu plus d'information sur les Bisphénols, il me semble plus prudent d'éviter au maximum l'utilisation de contenants en plastique et boites de conserve et le cas échéants, ne pas les chauffer au micro-onde ou encore ne pas les utiliser sur une longue période.
Utiliser préférentiellement des bouteilles en verre où le risque de migration n'existe pas, éviter le film alimentaire le remplacer par du film étirable à la cire d'abeille par exemple ou bien des couvercles en silicone. En plus d'être meilleur pour la santé c'est aussi un geste pour la planète.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les-perturbateurs-endocriniens-Laetitia-chaussinand-2015.pdf [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: http://www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2017/08/Les-perturbateurs-endocriniens-Laetitia-chaussinand-2015.pdf
2. Perturbateurs endocriniens : une liste officielle d'ici 2021 [Internet]. perturbateur-endocrinien.com. 2019 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: https://www.perturbateur-endocrinien.com/une-liste-officielle-dici-2021/
3. Liste des perturbateurs endocriniens : où les trouver et quels effets ? [Internet]. écoconso. 2020 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.ecoconso.be/fr/content/liste-des-perturbateurs-endocriniens-ou-les-trouver-et-quels-effets
4. Confédération suisse O fédéral de la santé publiqueOFSP. Bisphénol A. mai 2019;5.
5. Michałowicz J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. Environmental Toxicology and Pharmacology. mars 2014;37(2):738-58.
6. Bisphénol A (FT 279). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279&section=caracteristiques
7. Bisphénol A : relation structure-fonction [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_30.html?sequence=1556&isAllowed=y
8. Rousselle C. Bisphénols d'intérêt environnemental et alimentaire. 2020;13.
9. Bisphenol applications - food packaging applications [Internet]. Bisphenol. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: https://bisphenol-a-europe.org/fr/applications/food-packaging/
10. RÈGLEMENT (UE) 2018/ 213 DE LA COMMISSION - du 12 février 2018 - relatif à l'utilisation du bisphénol A dans les vernis et les revêtements destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et modifiant le règlement (UE) no 10/ 2011 en ce qui concerne l'utilisation de cette substance dans les matériaux en matière plastique entrant en contact avec des denrées alimentaires. :7.
11. Information réglementaire | Substitution des bisphénols [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://substitution-bp.ineris.fr/fr/information-reglementaire
12. REACH2013re0004.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2013re0004.pdf
13. Bisphénol A - ECHA [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/bisphenol-a
14. Directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouetsTexte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :37.
15. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p_p_id=disslists_WAR_disslistsportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=3&_disslists_WAR_disslistsportlet_keywords=&_disslists_WAR_disslistsportlet_orderByCol=name&_disslists_WAR_disslistsportlet_substance_i

dentifier_field_key=&_disslists_WAR_disslistsportlet_advancedSearch=false&_disslists_WAR_disslistsportlet_delta=50&_disslists_WAR_disslistsportlet_deltaParamValue=50&_disslists_WAR_disslistsportlet_andOperator=true&_disslists_WAR_disslistsportlet_haz_detailed_concern=&_disslists_WAR_disslistsportlet_orderByType=desc&_disslists_WAR_disslistsportlet_dte_inclusionFrom=&_disslists_WAR_disslistsportlet_dte_inclusionTo=&_disslists_WAR_disslistsportlet_doSearch=&_disslists_WAR_disslistsportlet_resetCur=false&_disslists_WAR_disslistsportlet_cur=1
16. ERCA2015SA0256.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2015SA0256.pdf
17. Mercea P. Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. Journal of Applied Polymer Science. 2009;112(2):579-93.
18. Nam S-H, Seo Y-M, Kim M-G. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. Chemosphere. mai 2010;79(9):949-52.
19. Marion F. Toxicocinétique comparée du bisphénol A chez cinq espèces et extrapolation de l'animal à l'homme. :103.
20. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reproductive Toxicology. août 2007;24(2):139-77.
21. Maia J, Cruz JM, Sendón R, Bustos J, Sanchez JJ, Paseiro P. Effect of detergents in the release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles. Food Research International. déc 2009;42(10):1410-4.
22. Finer Y, Jaffer F, Santerre JP. Mutual influence of cholesterol esterase and pseudocholinesterase on the biodegradation of dental composites. Biomaterials. mai 2004;25(10):1787-93.
23. G. C, H. O-F, B. S, C. B, K. S, J. F. Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. Archives of Toxicology. 1 juin 2002;76(5-6):299-305.
24. CORBEL T. Mécanismes toxicocinétiques impliqués dans l'exposition foetale du Bisphénol A. 2013;215.
25. Völkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of Bisphenol a and Bisphenol a Glucuronide in Biological Samples by High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. Drug Metab Dispos. 1 nov 2005;33(11):1748-57.
26. Extraction en phase solide (SPE) Information [Internet]. MACHEREY-NAGEL. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: https://www.mn-net.com/chromatographie/extraction-en-phase-solide-spe-information/
27. rapport_preliminaire_sur_les_perturbateurs_endocriniens_relatif_aux_effets_du_bisphenol_A_sur_la_reproduction.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_preliminaire_sur_les_perturbateurs_endocriniens_relatif_aux_effets_du_bisphenol_A_sur_la_reproduction.pdf
28. Julian B. Métabolisme du bisphénol A, de la vinchlozoline et de la génistéine dans les systèmes biologiques utilisés pour étudier les perturbateurs endocriniens : conséquences en terme de toxicité. :168.
29. Gibert Y, Sassi-Messai S, Fini J-B, Bernard L, Zalko D, Cravedi J-P, et al. Bisphenol A induces otolith malformations during vertebrate embryogenesis. BMC Developmental Biology. 2011;11(1):4.
30. Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor h in a distinct manner from estradiol. Molecular and Cellular Endocrinology. 1998;12.

31. perturbateursendocrinienssite. Bisphénol A [Internet]. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS. 2017 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://perturbateursendocrinienssite.wordpress.com/2017/05/04/bisphenol-a/
32. Vol73-2-Oliviero et Mselli-Lakhal.pdf [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: https://www6.inrae.fr/ciag/content/download/6636/48601/file/Vol73-2-Oliviero%20et%20Mselli-Lakhal.pdf
33. 2013TOU30281.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: http://thesesups.ups-tlse.fr/2315/1/2013TOU30281.pdf
34. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes : SERM et SERD [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-selectifs-des-recepteurs-aux-oestrogenes-serm-et-serd
35. Higher Levels of BPA in Children and Teens Associated With Obesity - For The Media - JAMA Network [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://media.jamanetwork.com/news-item/higher-levels-of-bpa-in-children-and-teens-associated-with-obesity/#
36. Rancière F, Botton J, Slama R, Lacroix MZ, Debrauwer L, Charles MA, et al. Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case–Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R. Environmental Health Perspectives. oct 2019;127(10):107013.
37. Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK. Urinary Bisphenol A and Type-2 Diabetes in U.S. Adults: Data from NHANES 2003-2008. PLoS One [Internet]. 26 oct 2011 [cité 31 août 2020];6(10). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202589/
38. Hwang S, Lim J, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. BMC Endocrine Disorders [Internet]. déc 2018 [cité 17 juin 2020];18(1). Disponible sur: https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-018-0310-y
39. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. :9.
40. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 févr 2012;97(2):E223-7.
41. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. Environ Health Perspect. sept 2010;118(9):1243-50.
42. Marmugi A, Lasserre F, Beuzelin D, Ducheix S, Huc L, Polizzi A, et al. Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. Toxicology. nov 2014;325:133-43.
43. Kidani T, Kamei S, Miyawaki J, Aizawa J, Sakayama K, Masuno H. Bisphenol A Downregulates Akt Signaling and Inhibits Adiponectin Production and Secretion in 3T3-L1 Adipocytes. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2010;17(8):834-43.
44. Oliviero F, Mselli-Lakhal L. Bisphénols, perturbations des voies métaboliques et rôles dans l'obésité et le diabète. Innovations Agronomiques 73, 11-25. 2019 [cité 31 août 2020]; Disponible sur: https://www6.inra.fr/ciag/content/download/6636/48601/file/Vol73-2-Oliviero et Mselli-Lakhal.pdf
45. hta_2005_-_recommandations.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005_-_recommandations.pdf
46. Rodier M. Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire. 2001;3.

47. Atlas du diabète de la FID edition 8 [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/public/content/1/doc/idf-atlas-8e-fr.pdf
48. Atlas du diabète de la FID édition 9 [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
49. Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The Relationship of Sugar to Population-Level Diabetes Prevalence: An Econometric Analysis of Repeated Cross-Sectional Data. PLoS One [Internet]. 27 févr 2013 [cité 24 août 2020];8(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584048/
50. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete
51. 31643_rapport-diabete-recours-aux-soins.pdf.
52. Sinha R, Banyas B, Barbetta G. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity. The New England Journal of Medicine. 2002;9.
53. Praet SF, Manders RJ, Lieverse AG, Kuipers H, Stehouwer CD, Keizer HA, et al. Influence of Acute Exercise on Hyperglycemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Medicine & Science in Sports & Exercise. déc 2006;38(12):2037-44.
54. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients: A meta-analysis. Diabetes Care. 1 nov 2006;29(11):2518-27.
55. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2004;1(1):1-11.
56. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A Randomized Controlled Trial of Resistance Exercise Training to Improve Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1 déc 2002;25(12):2335-41.
57. Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. Med Sci (Paris). août 2003;19(8-9):827-33.
58. Mosbah H, Andreelli F. Physiologie de la sécrétion d'insuline. Médecine des Maladies Métaboliques. juin 2012;6(3):215-9.
59. Spinas G, Lehmann R. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse. Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum [Internet]. 16 mai 2001 [cité 21 août 2020]; Disponible sur: https://doi.emh.ch/fms.2001.04147
60. Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. 2020;13.
61. Tubbs E, Chanon S, Robert M, Bendridi N, Bidaux G, Chauvin M-A, et al. Disruption of Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane (MAM) Integrity Contributes to Muscle Insulin Resistance in Mice and Humans. Diabetes. avr 2018;67(4):636-50.
62. Le diabète de type 2. Dr Le Bougeant Médecine Interne Service de Médecine Polyvalente post-urgence Hôpital Saint Joseph - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://docplayer.fr/9104135-Le-diabete-de-type-2-dr-le-bougeant-medecine-interne-service-de-medecine-polyvalente-post-urgence-hopital-saint-joseph.html
63. Diabète en trois étapes [Internet]. Lessvtauvsinet. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: http://lessvtauvsinet.unblog.fr/le-diabete-de-types-ii/diabete-en-trois-etapes/
64. La macroangiopathie diabetique, stenose carotide, AVC, accident vasculaire cerebral [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: http://www.hegp.fr/diabeto/complicationmacroavc.html

65. Faucher P, Poitou C. Physiopathologie de l'obésité. Revue du Rhumatisme Monographies. févr 2016;83(1):6-12.
66. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
67. Julia C, Hercberg S. Épidémiologie de l'obésité en France. Revue du Rhumatisme Monographies. févr 2016;83(1):2-5.
68. DGOS. Obésité : prévention et prise en charge [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/obesite-prevention-et-prise-en-charge
69. expcol_2000_obesite_12ch.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/187/expcol_2000_obesite_12ch.pdf?sequence=19
70. Cavenne J-B. Gène FTO et obésité : Un pas dans la compréhension de la prédisposition à l'obésité [Internet]. Société Française de Nutrition. 2015 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: http://sf-nutrition.org/gene-fto-obesite-comprehension-de-predisposition-a-lobesite/
71. Lecerf J-M. Les déterminants de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. Pratiques en nutrition. avr 2014;10(38):13-5.
72. Yazigi A, Gaborit B, Nogueira JP, Butiler M-E, Andreelli F. Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. La Presse Médicale. oct 2008;37(10):1427-30.
73. Pesticides : effets sur la santé [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/Chapitre_24.html
74. Reverchon M, Maillard V, Froment P, Ramé C, Dupont J. Adiponectine et résistine: Un rôle dans les fonctions de reproduction ? Med Sci (Paris). avr 2013;29(4):417-24.
75. Le rôle de la leptine et de l'adiponectine sur la prédisposition à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique chez les enfants obèses [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/ab766815-8b95-4058-b1a0-1829f851375b
76. De Filippis E, Li T, Rosen ED. Exposure of adipocytes to bisphenol-A in vitro interferes with insulin action without enhancing adipogenesis. PLoS One [Internet]. 22 août 2018 [cité 10 janv 2021];13(8). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104924/
77. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y, et al. Life Style-Related Diseases of the Digestive System: Endocrine Disruptors Stimulate Lipid Accumulation in Target Cells Related to Metabolic Syndrome. J Pharmacol Sci. 2007;105(2):133-7.
78. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. Br J Pharmacol. janv 2004;141(2):209-14.
79. Blümer RME, van Roomen CP, Meijer AJ, Houben-Weerts JHPM, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF. Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. Metabolism. déc 2008;57(12):1655-62.
80. Guerre-Millo M. Adiponectin: An update. Diabetes & Metabolism. févr 2008;34(1):12-8.
81. Huc L, Lemarié A, Guéraud F, Héliès-Toussaint C. Low concentrations of bisphenol A induce lipid accumulation mediated by the production of reactive oxygen species in the

mitochondria of HepG2 cells. Toxicology in Vitro. août 2012;26(5):709-17.
82. Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, Omer SA, ElAmin M, Daghestani MH, et al. Bisphenol A Induces Hepatotoxicity through Oxidative Stress in Rat Model. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2012 [cité 7 sept 2020];2012. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409570/
83. Fu S, Yang L, Li P, Hofmann O, Dicker L, Hide W, et al. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. Nature. mai 2011;473(7348):528-31.
84. Vial G. Métabolisme hépatocytaire et insulinorésistance: Effets d'un régime enrichi en graisses et d'un nouvel antidiabétique `` E008 ' '. :228.
85. Early-life BPA exposure reprograms gene expression linked to fatty liver disease [Internet]. ScienceDaily. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: https://www.sciencedaily.com/releases/2017/04/170402111308.htm
86. Glycogene.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/Bioch-Zinsou/Glycogene.pdf
87. Partie 2 : Corps humain et Santé - A. Le foie, organe régulateur de la glycémie [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap1_c2.html
88. Partie 2 : Corps humain et Santé - A. Le foie, organe régulateur de la glycémie [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap1_c2.html
89. Régulation du transporteur de glucose dans le muscle squelettique [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/25783/1/31424.pdf
90. Rieusset DJ. L'insulino-résistance musculaire. 2017;12:8.
91. Mahfouz R. Insulinorésistance musculaire induite par les céramides: étude des mécanismes d'action et de l'implication du transporteur CERT. :216.
92. Kinch CD, Ibhazehiebo K, Jeong J-H, Habibi HR, Kurrasch DM. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. Proc Natl Acad Sci U S A. 3 févr 2015;112(5):1475-80.
93. Elsworth JD, Jentsch JD, Groman SM, Roth RH, Redmond DE, Leranth C. Low circulating levels of bisphenol-A induce cognitive deficits and loss of asymmetric spine synapses in dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus of adult male monkeys. J Comp Neurol. 1 juin 2015;523(8):1248-57.
94. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. Int J Androl. avr 2010;33(2):385-93.
95. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. Environ Health Perspect. juill 2001;109(7):675-80.
96. Evaluation des risques du BPA pour la sant humaine [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf
97. Murray T, Maffini M, Ucci A, Sonnenschein C, Soto A. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. Reproductive Toxicology. avr 2007;23(3):383-90.
98. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. PLoS One [Internet]. 13 janv 2010 [cité 18 août 2020];5(1). Disponible sur:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800195/
99. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 févr 2012;97(2):E223-7.
100. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and Postnatal Exposure to Bisphenol A Increases Adipose Tissue Mass and Serum Cholesterol Level in Mice. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2007;14(5):245-52.
101. Bisphénol S (FT 297). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_297
102. Gayrard V, Lacroix MZ, Grandin FC, Collet SH, Mila H, Viguié C, et al. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs. Environ Health Perspect. juill 2019;127(7):077005.
103. ÉVALUATION DU LIEN ENTRE ENVIRONNEMENT CHIMIQUE, OBÉSITÉ ET DIABÈTE (ECOD). :131.
104. Müllerová D, Kopecký J. White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. Physiol Res. 2007;56(4):375-81.
105. Kim M-J, Marchand P, Henegar C, Antignac J-P, Alili R, Poitou C, et al. Fate and Complex Pathogenic Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls in Obese Subjects before and after Drastic Weight Loss. Environ Health Perspect. mars 2011;119(3):377-83.
106. Garlatti M. Dioxines, perturbation métabolique et diabète – Dioxins, metabolic disruption and diabetes. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2007;6.
107. Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/04/Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf
108. Lin Y, Wei J, Li Y, Chen J, Zhou Z, Song L, et al. Developmental exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. sept 2011;301(3):E527-38.
109. Vers un meilleur système d'identification des perturbateurs endocriniens [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/vers-meilleur-systeme-identification-perturbateurs-endocriniens