

Le Bisphénol S, utilisé comme substitut au Bisphénol A présente-t-il le même caractère obésogène ?

Laila LAKHAL | Laila.Lakhal@toulouse.inra.fr

Inra, UMR 1331 Toxalim, Toulouse

Mots clés : **Analogue, Bisphénol A, obésogène, perturbation métabolique**

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques présentes dans l'environnement et l'alimentation et suspectées de perturber le système endocrinien des espèces animales, y compris l'homme. Leur impact sur la fonction de reproduction a été mis en avant dès le début, et des expériences plus récentes ont montré que l'impact sanitaire était beaucoup plus large et concernait également le métabolisme. En effet, l'hypothèse du rôle de facteurs environnementaux a été avancée ces dernières années pour expliquer, en plus du déséquilibre alimentation riche/sédentarité, l'épidémie d'obésité et de troubles métaboliques associés (1,2). Ces effets semblent résulter de la perturbation de la fonction de certains organes endocrines, dont le tissu adipeux qui constitue une cible importante et quasi systématique de ces perturbateurs métaboliques (1,2). Un des contaminants pour lequel ces perturbations métaboliques ont été les plus caractérisées est le Bisphénol A (BPA, 3). Le BPA a été interdit dans la fabrication des biberons depuis 2011 et dans tout contenant alimentaire depuis 2015. Le Bisphénol S (BPS) reste actuellement autorisé par la réglementation et est utilisé par les industriels comme substitut au BPA. Des études visant à évaluer son innocuité sont donc nécessaires. Les deux articles sélectionnés dans cette note visent à évaluer l'effet « obésogène » du BPS en comparaison de celui du BPA en évaluant sa capacité à induire la différenciation adipocytaire. Le premier article montre que le BPS, comme le BPA, induit la différenciation des cellules pré-adipocytaires murines 3T3-L1 et que cet effet passe par le récepteur nucléaire PPAR γ . Le second article, publié par la même équipe, montre que le même effet est observé sur pré-adipocytes primaires humains.

L'adipogénèse induite par les bisphénol S et bisphénol A sur des préadipocytes murins implique l'activation directe du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes.

Ahmed S. and Atlas E. (2016). Bisphenol S- and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated gamma activation. *Int J Obes*, vol. 40: p1566-73

Résumé

L'utilisation du bisphénol A (BPA) dans les produits de consommation et les emballages alimentaires a été associée, dans certaines conditions, à un risque augmenté d'événements de santé négatifs. Cela a incité à son retrait de nombreux produits et à son remplacement par des analogues structuraux. Le Bisphénol S (BPS) est l'un de ces analogues, mais ses effets métaboliques n'ont pas été complètement caractérisés. L'objectif de cette étude était de déterminer si le BPS induit, comme le BPA, une adipogénèse. Pour cela, les auteurs ont traité la lignée pré-adipocytaire murine 3T3-L1 à différentes concentrations de BPS et de BPA. L'effet adipogénique a été évalué par l'accumulation de lipides et l'expression de gènes marqueurs de l'adipogénèse, ainsi que par la capacité à activer le récepteur nucléaire PPAR γ , fortement impliqué dans ce processus. Les résultats montrent que le BPS induit, dans les cellules 3T3-L1, une accumulation de lipides et une augmentation de l'expression des gènes adipogéniques tels la lipoprotéine lipase, la protéine adipocytaire 2, le récepteur PPAR γ , la périlipine,

l'adipsine et le gène Cebpa. Ces effets sont plus prononcés que ceux obtenus avec le BPA. Les auteurs montrent également que le BPS active, de manière modeste, le récepteur nucléaire PPAR γ selon un mode d'action différent de celui du BPA. Le traitement des cellules à l'aide d'un antagoniste pharmacologique de PPAR γ inhibe les effets observés, et démontre ainsi l'implication de ce récepteur. La conclusion de cette étude est que le BPS présente, comme le BPA, un caractère adipogénique sur les cellules 3T3-L1 et que ce dernier caractère semble même plus prononcé pour cet analogue du BPA.

Commentaire

De nombreuses études avaient montré un effet du BPA sur la différenciation du tissu adipeux aussi bien sur adipocytes murins en culture (4) *qu'in vivo* chez les rats (5). Certaines études montraient également que le BPA perturbait le fonctionnement de ce tissu en interférant avec la production de certaines adipokines (6). Des études mécanistiques ont été réalisées, certaines montrant que le BPA agissait en potentialisant l'effet des agonistes du récepteur aux glucocorticoïdes GR (4), d'autres qu'il activait le récepteur aux oestrogènes ER α (7). L'intérêt de cette étude est de montrer que le BPS, utilisé comme un substitut du BPA, présente les mêmes propriétés adipogéniques que ce dernier. Ces propriétés seraient même quantitativement supérieures à celles du BPA puisque l'expression de gènes lipogéniques et l'accumulation de lipides est plus importante avec le BPS qu'avec le BPA et ce, à doses égales. L'autre point intéressant de cette étude est le résultat rapporté par les auteurs qui montrent que le BPA et le BPS agissent

directement sur l'adipogénèse et pas seulement en synergie avec des activateurs de récepteurs nucléaires comme le GR (4). Néanmoins, les doses auxquelles les effets sont observés, aussi bien pour le BPA que pour le BPS, sont de l'ordre du microgramme, donc bien supérieures à celles rapportées dans les études antérieures qui étaient alors de l'ordre du nanogramme (4). Il n'est pas impossible que les faibles doses de ces contaminants agissent par des effets potentialisants, alors que les plus fortes doses, comme celles utilisées dans cet article, agissent en activant directement les récepteurs nucléaires impliqués.

Le Bisphénol S induit une adipogénèse dans des pré-adipocytes primaires humains provenant d'individus femelles.

Boucher JG. et al. (2016). Bisphenol S Induces Adipogenesis in Primary Human Preadipocytes From Female Donors. *Endocrinology*, vol.157(4):p1397-1407

Résumé

L'exposition humaine au BPA a été associée à des événements de santé négatifs chez l'homme et son utilisation est maintenant réglementée dans un certain nombre de pays. Le BPS est de plus en plus utilisé en remplacement du BPA, sans que ses effets sur le métabolisme cellulaire et son rôle potentiel de perturbateur endocrinien n'aient été entièrement caractérisés. Dans cette étude, les auteurs ont évalué l'effet de BPS sur l'adipogénèse dans des pré-adipocytes humains en culture, en les traitant avec des concentrations allant de 0.1nM à 25µM. Les résultats de leur étude montrent qu'à une dose de 25µM de BPS, on observe une différenciation des pré-adipocytes primaires humains avec une surexpression des ARNm et des protéines des gènes clés marqueurs de l'adipogénèse et une accumulation de lipides. L'analyse des mécanismes mis en jeu, à l'aide d'antagonistes pharmacologiques des récepteurs nucléaires ERα et GR et l'utilisation du gène rapporteur de la luciférase, montrent qu'ils sont complexes et impliqueraient à la fois le récepteur aux ostéogènes ERα et le récepteur PPARγ.

Commentaire

Dans cette deuxième publication les auteurs montrent que l'effet adipogénique du BPS sur modèle murin est également retrouvé sur pré-adipocytes primaires humains qui sont plus pertinents d'un point de vue réglementaire. C'est la première étude visant à évaluer l'effet du BPS sur pré-adipocytes primaires humains ; même avec le BPA, très peu d'études avaient été faites (7,8). Il est dommage que les auteurs n'aient pas inclus le BPA dans leur étude, ce qui aurait permis de déterminer si le caractère adipogénique du BPS était plus important que celui du BPA, comme observés sur la lignée 3T3-L1 murine. L'implication du récepteur PPARγ n'est étudiée qu'à l'aide du gène rapporteur de la luciférase, alors que l'utilisation d'antagonistes pharmacologiques apporterait une meilleure preuve de l'implication de ce récepteur dans les effets observés. Enfin, les pré-adipocytes humains utilisés sont issus de sexe féminin, et il serait intéressant de disposer de la même étude faite à partir d'adipocytes provenant d'hommes pour déterminer s'il existe un dimorphisme sexuel dans les effets observés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux études présentées dans cette note sont complémentaires, l'une montrant un effet adipogénique du BPS sur modèle murin avec une étude mécanistique poussée, l'autre montrant le même effet sur pré-adipocytes primaires humains. Ces études montrent que le BPS semble présenter des effets adipogéniques supérieurs à ceux du BPA, avec des mécanismes plus complexes. Ces résultats sont renforcés par un troisième article publié par la même équipe dans lequel les auteurs présentent les résultats d'une analyse transcriptomique à haut débit sur des adipocytes primaires humains traités au BPA ou au BPS (10). Les résultats de cette étude montrent que les voies dérégulées par le BPS concernent plus spécifiquement l'adipogénèse et le métabolisme des lipides alors que le BPA présente un spectre d'action plus large. Une autre étude intéressante parue dans la même période qualifie le BPS d'obésogène sur la base de résultats montrant que l'exposition périnatale de souris à ce contaminant conduit à une prise de poids et de tissu adipeux plus importante sous régime gras (9). L'ensemble de ces résultats montre que le BPS utilisé comme substitut du BPA présente un caractère aussi délétère pour la santé sinon plus que le BPA lui-même et devrait faire l'objet de la même restriction d'utilisation. D'autres substituts au BPA, ne présentant pas la même structure, devraient probablement être privilégiés.

GENERAL CONCLUSION

The two studies presented in this note are complementary to each other, showing BPS-adipogenic effect either on mouse model with a deeper mechanistic study or on human primary adipocytes. These studies show that the BPS has adipogenic effects greater than those of BPA and though more complex mechanisms. These results are reinforced by a third article published by the same team in which the authors present the results of a high throughput transcriptomic analysis on human primary adipocytes treated with BPA or BPS (10). The results of this study show that BPS-deregulated pathways relate more specifically to adipo-genesis and lipid metabolism while the BPA has a broader spectrum of action. Another interesting study published in the same period illustrate the obesogenic property of BPS based on results showing that mouse-perinatal-exposure to this contaminant leads to weight gain and higher body fat in mice under high fat diet (9). All of these results shows that the BPS used as a substitute for BPA have the same deleterious character to health if not more than BPA itself and should be subjected to the same restrictions on use. Other alternatives to BPA, with different structure, may be privileged.

Lexique

Adipokines : hormones sécrétées par le tissu adipeux.

Adipsine : protéase sécrétée par le tissu adipeux.

Adipogénèse : processus de différenciation cellulaire selon lequel des pré-adipocytes deviennent des adipocytes. Physiologiquement, il correspond aussi à la fabrication de tissu adipeux et au stockage de lipides par les adipocytes.

Adipogénique : qui provoque l'adipogénèse.

Cebpa (CCAT/enhancer-binding protein) : facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène de la leptine.

ER α : forme alpha du récepteur aux oestrogènes.

GR : récepteurs aux glucocorticoïdes..

Lipoprotéine lipase : enzyme exprimée dans de nombreux tissu dont le tissu adipeux et ayant la capacité d'hydrolyser les triglycérides.

Obésogène : qui génère l'obésité.

Perilipine : protéine située à la surface des gouttelettes lipidiques.

Protéine adipocytaire 2 : protéine cytosolique de liaison aux lipides.

PPAR γ : Récepteur nucléaire activé par les proliférateurs de peroxyosomes.

3T3L1 : lignée de cellules pré-adipocytaires murines ayant la capacité de se différencier et d'accumuler des lipides

Publications de référence

1 Grun, F. "Obesogens." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, **17**: 453-459.

2 Neel BA and Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011 ; **60** : 1838-1848.

3 Le Corre L, Besnard P, Chagnon MC. BPA, an energy balance disruptor. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; **55**: 769-77.

4 Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA et al. Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity* 2010 ; **18**: 1283-88.

5 Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 2009; **117**: 1549-55.

6 Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; **116**: 1642-47.

7 Boucher JG, Boudreau A, Atlas E. Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutr Diabetes* 2014; **4**: e102.

8 Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA et al. Low-Dose Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *J Mol Endocrinol* 2014; **53**: 345-53.

9 Ivry DML, Le Corre L, Poirier H et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57ML/6 mice. *Toxicology* 2016 ; **345-353**: 11-20.

10 Boucher JG, Gagné R, Rowan-Carroll A et al. Bisphenol A and Bisphenol S Induce Distinct Transcriptional Profiles in Differentiating Human Primary Preadipocytes. *PLoS One* 2016 ; **11**: e0163318

Revue de la littérature

Usman A, Ahmad M. From BPA to its analogues: Is it a safe journey ? *Chemosphere* 2016; **158** : 131-42.

Huo L, Lyons J, Magliano DJ. From Infectious and environmental Influences on the Obesity Epidemic. *Cur Obes Rep* 2016; **5** : 375-82.

Autres publications identifiées

Boucher JG, Gagné R, Rowan-Carroll A, et al. Bisphenol A and Bisphenol S Induce Distinct Transcriptional Profiles in Differentiating Human Primary Preadipocytes. *PLoS One*. 2016 ; **29**;11(9):e0163318.

Ivry Del Moral L, Le Corre L, Poirier H, Niot I et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*. 2016 ; **16** :357-358.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.