



RISQUES LIES AU BISPHENOL A

**ARTICLES PARUS D'OCTOBRE A DECEMBRE
2012 DANS LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE
(Source PubMed)**

- **BILAN GLOBAL DEPUIS MAI 2009**
- **FAITS MARQUANTS**
- **ANALYSE GENERALE**

Réseau Environnement Santé

148 rue du Faubourg Saint-Denis
75010 PARIS

CONTENU

Section 1 : FAITS MARQUANTS	2
A. Bilan global de la veille effectuée depuis Mai 2009	2
B. Bilan de la veille effectuée d'octobre à décembre 2012	2
Section 2 : ANALYSE GÉNÉRALE	3
Etudes chez l'homme	3
Etudes chez l'animal	4
Contamination / Exposition environnementale	6
Nouvelles méthodes analytiques - biotechnologie - dépollution	6
Revue générale sur le BPA.....	7
Règlementation	7
Autres articles	7
Section 3 : ANALYSE DE CHAQUE ARTICLE	8
Etudes chez l'homme	8
I. Etudes épidémiologiques	8
II. Etudes in vitro	9
III. Etudes d'impact	9
IV. Biomonitoring.....	13
Etudes chez l'animal	16
I. Etudes expérimentales in vivo	16
II. Etudes in vitro	19
III. Etudes in vivo et in vitro.....	21
Contamination / Exposition environnementale	21
Nouvelles méthodes analytiques - biotechnologie - dépollution	23
Revue générale sur le BPA.....	25
Règlementation	26
Autres articles	27
Section 4 : ARTICLES NON COMMENTES	28

Section 1 : FAITS MARQUANTS

A. BILAN GLOBAL DE LA VEILLE EFFECTUEE DEPUIS MAI 2009

Nombre d'études chez l'homme et l'animal

Montrant des effets : 360 (93,5 %)

- Chez l'animal : 226 dont 51 in vivo à une dose < DJA (EFSA)
- Chez l'homme : 134 (Effets sanitaires : 60 ; effets sur cellules in vitro : 74)

Ne montrant pas d'effets : 25

- Chez l'animal : 13
- Chez l'homme : 12

B. BILAN DE LA VEILLE EFFECTUEE D'OCTOBRE A DECEMBRE 2012

Chez l'humain, on retrouve une association entre les niveaux de BPA urinaire et le syndrome métabolique. Des effets pouvant induire l'accélération de l'adipogenèse sont décrits *in vitro*. D'autre part, le BPA inhibe les canaux calciques $Ca(2^+)$ voltage-dépendants dans des modèles cellulaires animaux et humains. A noter également des effets sur la réparation de l'ADN, justifiant la prise en compte d'effets cancérigènes possibles. Autre faits notables : le BPA induit des effets reprotoxiques sur des cellules humaines à une dose inférieure à celle nécessaire pour produire des effets similaires chez le rat et la souris. Les effets de faibles doses de BPA sur la physiologie des œstrogènes pourraient être expliqués par l'affinité du MBP (métabolite du BPA) pour les récepteurs des œstrogènes ER α et ER β .

Enfin, une étude remet en cause l'utilisation des données transversales, comme celles des enquêtes NHANES, pour établir un lien entre le BPA et des maladies chroniques complexes (maladies cardiaques ou diabète).

Chez l'animal, des troubles neurologiques (modification du comportement à l'âge adulte) sont décrits suite à une exposition fœtale et périnatale au BPA.

Des troubles de la reproduction liés à l'implantation du blastocyste sont rapportés lorsque le BPA agit en synergie avec du triclosan alors que ces deux substances n'induisent pas d'effet aux mêmes doses séparément.

L'exposition maternelle et fœtale au bisphénol A est associée à des altérations de la fonction thyroïdienne chez la brebis gestante et l'agneau nouveau-né, une espèce ayant un mécanisme de régulation de la fonction thyroïdienne similaire à celui des humains.

In vitro, l'expression du récepteur 30 couplé à la protéine G (GPR30) serait impliqué dans l'initiation et la progression du cancer des cellules germinales mâles induites par des concentrations environnementales de BPA.

Section 2 : ANALYSE GÉNÉRALE

A. ETUDES CHEZ L'HOMME

- **Etudes épidémiologiques**

(Cliquer sur les phrases de synthèse ci-dessous pour voir l'article correspondant)

- L'exposition au BPA durant la grossesse est liée à une réduction de la T4 totale chez les femmes enceintes et à une diminution de la TSH chez les nouveau-nés de sexe masculin seulement.
- Il n'a pas été observé d'association significative entre l'exposition au BPA, phtalates, etc. et l'âge de la ménarche (NHANES 2003-2008) alors qu'une association inverse existe avec l'exposition au 2,5-dichlorophénol (2,5-DCP).
- L'utilisation des données transversales des enquêtes NHANES est inappropriée pour tirer des conclusions sur le lien entre les concentrations de BPA urinaire et les maladies chroniques, en l'occurrence les maladies cardiaques et le diabète.
- Selon des données issues de l'enquête NHANES 2003-2008 portant sur 2 104 participants adultes, l'augmentation des niveaux de BPA urinaire est associée positivement avec le syndrome métabolique.
- Selon des données NHANES 2009-2010 portant sur 710 enfants, il existe une association entre l'exposition au BPA et la microalbuminurie, traduisant une dysfonction endothéliale.

- **Etudes d'impact :**

- L'exposition au BPA pourrait augmenter l'IMC chez les enfants scolarisés âgés de 8 à 15 ans.

- **Effets in vitro :**

- La génistéine et le BPA régulent l'expression génique via le récepteur des œstrogènes 1 (ESR1). L'exposition à ces œstrogènes environnementaux induit des milliers de sites de liaison de ESR1 d'une manière spécifique au type cellulaire.
- Le MBP, un métabolite du BPA, a une affinité pour ER α et Er β qui imitent celle de l'œstradiol pour ces mêmes récepteurs. La transformation du BPA en MBP pourrait donc expliquer certains des effets de faibles doses de BPA sur la physiologie des œstrogènes.
- Le BPA interfère avec la biosynthèse et le métabolisme des hormones stéroïdes en inhibant la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et 2 chez l'humain et le rat.
- Des niveaux environnementaux de BPA augmentent l'expression de l'ARNm et l'activité enzymatique de la 11 β -HSD1 en agissant sur le récepteur des glucocorticoïdes, ce qui peut accélérer l'adipogenèse.
- Des concentrations de BPA couramment trouvées chez l'humain induisent des effets aneugènes dans les cellules endothéliales de veine ombilicale humaine (HUVEC).
- Le BPA est un inhibiteur puissant des canaux calciques Ca(2+) voltage-dépendants dans des modèles cellulaires animaux et humains.
- Il existe une exposition considérable au BPA pendant la grossesse et la capacité de métabolisme du BPA est modifiée dans le foie fœtal humain.

- L'exposition au BPA induit une expression aberrante des points de contrôle multiples qui régulent la survie cellulaire, la prolifération et l'apoptose. Une exposition simultanée à la curcumine réduit ces effets.
- Le BPA inhibe l'activité de la protéine kinase DNA-PK, ce qui affecte la réparation de l'ADN dans les cellules des mammifères. De faibles niveaux d'activité de la DNA-PK sont associés à un risque accru de certains types de cancer.
- La génistéine (isoflavone de soja), un phytoestrogène alimentaire, a un effet inhibiteur sur la croissance des cancers œstrogène-dépendants favorisés par E2 (17β-estradiol) ou le BPA qui agit comme un xœstrogène.
- L'exposition au BPA induit des effets délétères sur les cellules interstitielles de testicules fœtaux humains à une dose plus faible que celle nécessaire pour engendrer des effets similaires chez le rat et la souris.
- Des variations de réponse génétique individuelles relatives à l'exposition à de faibles concentrations de BPA pourraient affecter la susceptibilité des individus aux effets des PE environnementaux et être une cause potentielle de l'hypospadias.

- **Biomonitoring :**

- Chez une cohorte de 5 individus jeûnant pendant 48h, la part de l'exposition au BPA non liée à l'alimentation est égale à 1/3 de leur exposition médiane. La libération de réserves de BPA au moment du jeûne pourrait expliquer ces résultats.
- A l'inverse d'autres polluants, le BPA a été peu détecté dans des échantillons de sérums en mélange collectés chez 936 enfants (NHANES 2001-2002). La nature non persistante du BPA et des phénols suggère que l'urine est la meilleure matrice pour la biosurveillance de la population générale.
- Le BADGE et ses trois dérivés ont été trouvés dans 100% des 127 échantillons d'urine prélevés aux USA et en Chine. Les concentrations en BADGEs étaient 3 à 4 fois plus élevées que les concentrations correspondantes de bisphénol A dans les urines des américains.
- Des quantités importantes de BPA sont éluées par les dialyseurs ayant des membranes en polysulfone, sans effet significatif sur les concentrations plasmatiques de BPA chez les patients dialysés. L'élimination du BPA par hémodialyse reste limitée.
- Du BPA total a été détecté chez 93% des 31 nourrissons examinés, âgés de 3 à 15 mois. Les concentrations de BPA ne sont pas liées au sexe du bébé ou à la source nutritionnelle ; le groupe d'âge était à la limite de la significativité.
- Les concentrations de BPA urinaire ont diminué chez les 6 - 11 ans ces dernières années, mais restent plus élevées dans ce groupe d'âge qui peut être le plus vulnérable aux toxiques environnementaux.
- Exposition au BPA généralisée des populations minoritaires de centre-ville aux USA. Les concentrations en BPA sont associées aux caractéristiques socio-démographiques et à d'autres xénobiotiques.
- Il a été trouvé que 11 nouveau-nés et 1 jeune nourrisson étaient exposés au BPA ; les auteurs n'ont pas trouvé la preuve d'une capacité faible de conjugaison du BPA.
- Du BPA-glucuronide (BPA-G), principal métabolite endogène du BPA dans l'urine, a été détecté dans les 163 échantillons d'urine analysés (population hospitalière) avec des valeurs moyennes de 4,64 mg/L.

B. ETUDES CHEZ L'ANIMAL

- **Etudes expérimentales in vivo :**

- L'exposition du fœtus au BPA aglycone est atténuée par le métabolisme maternel, placentaire et fœtal, ce qui réfute l'hypothèse selon laquelle les conjugués de BPA sont déconjugués par le placenta ou par le fœtus.
- L'exposition au BPA induit des dommages oxydatifs hépatiques et rénaux chez la souris qui peuvent être réduits par l'ajout de quercétine, un antioxydant présent dans les fruits et les légumes.
- L'exposition de souris au BPA pendant la phase de développement fœtal et l'allaitement modifie plus tard leur comportement adulte en fonction de la dose de BPA, chez les mâles seulement.
- L'administration combinée de 4mg de BPA et de 9mg de triclosan perturbe l'implantation du blastocyste et augmente la durée gestationnelle alors que leur administration individuelle n'induit pas de telles perturbations.
- L'octylphénol (OP) et le bisphénol A (BPA) régulent l'expression des gènes associés au transport du calcium (Ca) chez les souris gestantes, ce qui peut entraîner la baisse des niveaux de Ca sérique.
- L'exposition au BPA durant la gestation et la lactation augmente les comportements de type anxiété et dépression à l'âge adulte chez les souris des deux sexes ; l'exposition gestationnelle entraîne un effet plus important chez les femelles.
- L'exposition périnatale au BPA induit des effets sur le comportement sexuel masculin de manière non monotone (les doses de BPA les plus faibles et les plus élevées ne montraient pas d'effet) [rat].
- L'administration de 0,50 mg/kg/j de BPA pendant 8 semaines à des rats induit chez ces animaux une variation de la composition des acides gras n-6 dans les testicules et diminue les niveaux d'enzymes antioxydantes.
- L'exposition chronique au BPA produit des anomalies des réflexes cardio-respiratoires lors d'une anesthésie au phénylbiguanide qui sont dues à une baisse de l'activité afférente vagale.
- L'exposition de rats à de faibles doses de BPA durant la phase de développement jusqu'au sevrage modifie peu le comportement des animaux.
- L'exposition au BPA de rates depuis l'âge de 5 à 15 semaines n'a pas d'effets sur leur masse grasse mais elle induit une infiltration graisseuse hépatique à des doses proches de la dose journalière tolérable (DJT).
- L'exposition maternelle et fœtale au BPA est associée à des altérations de la fonction thyroïdienne chez la brebis gestante et l'agneau nouveau-né, une espèce ayant des mécanismes de régulation similaires à ceux des humains.

- **Etudes expérimentales in vitro :**

- Le BPA peut être neurotoxique lors du développement par le biais d'effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques dans les cellules du mésencéphale (rat).
- Le BPA est un inhibiteur puissant des canaux calciques Ca^{2+} voltage-dépendants chez l'animal et chez l'humain (rat-souris).
- Les effets combinés du BPA et de l'isobutylparabène se traduisent par une augmentation de la puissance œstrogénique via une voie de signalisation médiée par un récepteur à l'œstrogène. (rat)
- L'initiation et la progression du cancer des cellules germinales mâles induites par des concentrations de BPA environnementales pourraient s'expliquer par l'activation du récepteur couplé à la protéine G 30 (GPR30). (souris)
- L'exposition au BPA induit des effets délétères sur les cellules interstitielles de testicules fœtaux humains à une dose plus faible que celle nécessaire pour engendrer des effets similaires chez le rat et la

souris.

- **Etudes in vivo et in vitro :**

- L'exposition à une très faible dose de BPA induit une altération de l'expression génique impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et des facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde.

C. CONTAMINATION / EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

- Présence de parabènes, de diglycidyle éther du bisphénol A (BADGE) et de leurs produits d'hydrolyse dans tous les échantillons de poussière intérieure issus des USA, de Chine, de Corée et du Japon.
- Il existe une contamination importante en produits de dégradation du BPA et de l'éthoxylate d'alkylphénol (EAP) de toutes les sources d'eau urbaines de l'agglomération parisienne, dont la Seine.
- Les boues issues de différentes stations d'épuration de Catalogne montrent une contamination aux retardateurs de flamme bromés (RFB) avec, entre autres, la présence de TBBPA (tétrabromobisphénol A).
- Une méthode permettant d'analyser plusieurs polluants dans un seul échantillon collecté par frottis de surface montre que, parmi les polluants recherchés, le BPA était le plus fréquemment détecté avec certains pesticides et polybromés.
- (USA) Présence de BPA, de nonylphénol et d'œstrogènes stéroïdiens dans les fruits et légumes issus de marchés locaux. Il existe un potentiel d'exposition au BPA significatif pour les humains.

D. NOUVELLES METHODES ANALYTIQUES - BIOTECHNOLOGIE - DEPOLLUTION

- Présentation d'un nouveau modèle en 3D in vitro utilisant des cellules épithéliales mammaires MCF-12A, qui permet l'étude des effets des œstrogènes sur la formation et les perturbations de la glande mammaire.
- Présentation d'une méthode analytique par SPE-UPLC-MS/MS et quantification par dilution isotopique pour mesurer le BPA et ses dérivés chlorés dans le lait maternel humain selon des lignes directrices reconnues.
- Présentation d'une méthode de dosage radioimmunologique qui permet de dépister l'exposition au BPA chez l'humain en prenant en compte l'éventuel problème de contamination due aux manipulations de laboratoire.
- Une méthode permettant d'analyser plusieurs polluants dans un seul échantillon collecté par frottis de surface montre que, parmi les polluants recherchés, le BPA était le plus fréquemment détecté avec certains pesticides et polybromés.
- Commentaires portant sur l'article de Demierre et al. (2012) afin d'attirer l'attention sur l'emploi des procédures d'extrapolation de voie-à-voie qui peuvent s'avérer inadaptées pour évaluer les risques d'exposition au BPA.
- Des perturbateurs endocriniens comme E1, E3, EE2 et le BPA présents dans les boues d'épuration activées peuvent être fortement dégradés au cours de l'ozonation des boues, à condition que la dose d'O(3) soit bien contrôlée pour le BPA.

E. REVUE GÉNÉRALE SUR LE BPA

- Revue des études menées chez les primates montrant un lien entre l'exposition à de faibles doses de BPA gestationnel et des conséquences pour les descendants, avec notamment un impact sur la méiose dans les ovaires fœtaux et une modification chromosomique : l'aneuploïdie.
- Revue qui rapporte que les phtalates et le BPA ont des effets néfastes sur le poids de naissance, favorisent le développement de l'obésité infantile et affectent le développement de l'appareil reproducteur masculin.
- Revue qui examine certains des effets documentés des perturbateurs endocriniens sur la modulation du système immunitaire en mettant l'accent sur le BPA.
- Article qui traite du lien entre exposition au BPA et obésité en faisant notamment référence à l'étude de Trasande et al. qui associe l'imprégnation en BPA à la prévalence de l'obésité chez l'enfant.
- Examen des données concernant les facteurs potentiels qui influencent la libération du BPA par le polycarbonate.
- Revue qui met en évidence les recherches récentes sur le rôle des œstrogènes endogènes et environnementaux (bisphénol A, phtalates) dans la survenue des maladies allergiques.

F. REGLEMENTATION

- Article qui fait état des investissements et de la méthode mise en place par le NIEHS et le NTP pour résoudre les controverses relatives aux effets potentiels de l'exposition à de faibles doses de BPA sur la santé humaine.
- Article qui traite des effets à très faibles doses des perturbateurs endocriniens et de leur relation dose-réponse non monotone qui remettent en cause le principe de la DJA.

G. AUTRES ARTICLES

- Réponse de Trasande au Dr Brent qui critique les conclusions d'une étude associant le BPA urinaire et l'IMC chez les enfants, affirmant que les auteurs n'ont pas tenu compte du caractère lipophile du BPA et donc de sa propension à être stocké dans les tissus adipeux des individus obèses.

Section 3 : ANALYSE DE CHAQUE ARTICLE

A. ETUDES CHEZ L'HOMME

I. ETUDES EPIDEMOLOGIQUES

➤ Troubles thyroïdiens - Période d'exposition

Jonathan Chevrier, Robert B. Gunier, Asa Bradman, Nina T. Holland, Antonia M. Calafat, Brenda Eskenazi, and Kim G. Harley . **Maternal Urinary Bisphenol A during Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in the CHAMACOS Study.** Environ Health Perspect. 2013 Jan. Epub 2012 Sep 25. USA
<http://ehp.niehs.nih.gov/2013/01/1205092/>

En bref :

Cette étude menée chez 476 femmes ayant participé à l'étude CHAMACOS suggère que l'exposition au BPA durant la grossesse est liée à une réduction de la T4 totale chez les femmes enceintes et à une diminution de la TSH chez les nouveau-nés de sexe masculin seulement.

➤ Troubles du développement - Régulations endocrines

Buttke DE, Sircar K, Martin C. **Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008).** Environ Health Perspect. 2012 Nov. Epub 2012 Aug 13. USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124194>

En bref :

Les résultats de cette étude reposant sur les données NHANES 2003-2008 qui portent sur 440 jeunes filles montrent qu'il existe une association inverse entre l'imprégnation au 2,5-dichlorophénol (2,5-DCP) et l'âge de la ménarche chez la population générale américaine. Une telle association n'a pas été observée avec l'exposition au bisphénol A, au triclosan, aux parabènes, aux phtalates, etc.

➤ Maladies métaboliques / Maladies cardiovasculaires

LaKind JS, Goodman M, Naiman DQ. **Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Dec 5. USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23227235>

En bref :

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre les mesures de BPA urinaire issues des enquêtes NHANES 2003-2004, 2005-2006, 2007-2008, 2009-2010 et les maladies cardiaques ou le diabète, ce qui remet en cause des études antérieures positives qui avaient utilisé des critères différents. Les auteurs concluent que l'utilisation des données transversales comme celles des enquêtes NHANES n'est pas appropriée pour tirer de telles conclusions concernant des substances chimiques environnementales à courte durée de vie et des maladies chroniques complexes.

➤ **Maladies métaboliques - Syndrome métabolique - homéostasie**

Teppala S, Madhavan S, Shankar A. **Bisphenol A and Metabolic Syndrome: Results from NHANES**. Int J Endocrinol. 2012. Epub 2012 Nov 28. USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251154>

En bref :

Les auteurs ont examiné les données portant sur 2 104 participants adultes à l'enquête NHANES 2003-2008 parmi lesquels il a été trouvé 741 sujets présentant un syndrome métabolique. Les résultats montrent que les niveaux de BPA urinaire sont associés positivement avec le syndrome métabolique, indépendamment des facteurs de confusion tels que l'âge, le sexe, la race/ethnie, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique et de la créatinine urinaire. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

➤ **Maladies rénales - Métabolisme**

Trasande L, Attina TM, Trachtman H. **Bisphenol A exposure is associated with low-grade urinary albumin excretion in children of the United States**. Kidney Int. 2013 Jan 9. [Epub ahead of print] 1] USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302717>

En bref :

Les auteurs ont étudié les données récoltées lors de l'enquête NHANES 2009-2010 chez 710 enfants (mesure du BPA et de la créatinine urinaires). Les résultats montrent une association entre l'exposition au BPA et la microalbuminurie et corroborent des résultats antérieurs trouvés chez des adultes chinois. Ces observations élargissent l'éventail des effets néfastes du BPA pour inclure la dysfonction endothéliale comme en témoigne la microalbuminurie.

II. ETUDES D'IMPACT

➤ **Maladies métaboliques**

Wang HX, Zhou Y, Tang CX, Wu JG, Chen Y, Jiang QW. **Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study**. Environ Health. 2012 Oct 19. China.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083070>

En bref :

Cette étude transversale montre que l'exposition au BPA pourrait augmenter l'indice de masse corporelle (IMC) chez les enfants scolarisés âgés de 8 à 15 ans. Des études longitudinales sont nécessaires pour confirmer les résultats.

III. ETUDES IN VITRO

➤ **Expression génique - Interactions moléculaires**

Gertz J, Reddy TE, Varley KE, Garabedian MJ, Myers RM. **Genistein and bisphenol A exposure cause estrogen receptor 1 to bind thousands of sites in a cell type-specific manner**. Genome Res. 2012 Nov. Epub 2012 Sep

26. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23019147>

En bref :

Afin d'obtenir une vue intégrée de la régulation des gènes en réponse aux œstrogènes environnementaux et endogènes à l'échelle génomique, les auteurs ont utilisé la technique de séquençage du ChIP-seq afin d'identifier les sites de liaison du récepteur des œstrogènes 1 (ESR1, ex récepteur des œstrogènes α), et le séquençage d'ARN (ARN-seq) dans les cellules du cancer de l'endomètre exposées au bisphénol A (BPA), à la génistéine (GEN), ou au 17 β -estradiol (E2). Dans l'ensemble, les résultats montrent que les deux œstrogènes environnementaux régulent clairement l'expression génique via ESR1 à l'échelle génomique, mais avec une puissance inférieure qui se traduit par moins de sites de liaison pour ESR1 et moins de changements d'expression des gènes par rapport à l'œstrogène endogène, E2.

➤ **Interactions moléculaires - Structure/fonction**

Baker ME, Chandsawangbhuwana C. 3D models of MBP, a biologically active metabolite of bisphenol A, in human estrogen receptor α and estrogen receptor β . PLoS One. 2012. Epub 2012 Oct 4. USA

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056236>

En bref :

Les auteurs ont étudié si le MBP [4-méthyle-2,4-bis(4-hydroxyphényl)pent-1-ene], un métabolite du BPA ayant une activité de transcription à des concentrations 1000 fois inférieures à celles de l'activité œstrogénique du BPA, est un œstrogène environnemental. Bien que le BPA ait une affinité relativement faible pour ER α et ER β chez l'humain comparativement à l'œstradiol, les résultats suggèrent que le MBP, mais pas le BPA, se lie aux principaux acides aminés dans ER α et ER β qui sont importants dans la liaison de l'œstradiol à ces récepteurs. Le métabolisme du BPA en MBP augmente l'espacement entre deux noyaux phénoliques, avec pour conséquence des contacts entre le MBP et les récepteurs ER α et ER β qui imitent ceux de l'œstradiol avec ces mêmes récepteurs. Puisqu'il est clair que le BPA exerce une activité œstrogénique à des concentrations nM, la découverte que le MBP, son métabolite, a une affinité pour ER α et ER β suggère que la transformation du BPA en MBP pourrait expliquer certains des effets du BPA sur la physiologie des œstrogènes.

➤ **Métabolisme - Enzymologie**

Guo J, Yuan X, Qiu L, Zhu W, Wang C, Hu G, Chu Y, Ye L, Xu Y, Ge RS. Inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases activities by bisphenol A. Toxicol Lett. 2012 Nov 30. Epub 2012 Oct 13. China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069880>

En bref :

Cette étude montre que le BPA interfère avec la biosynthèse et le métabolisme des hormones stéroïdes en inhibant l'activité de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -HSD1) humaine et animale (rat) avec la moitié de la concentration inhibitrice maxima (IC50) de 14,81 $\pm$ 0,06 μ M (moyenne $\pm$ SEM) pour l'humain et 19,39 $\pm$ 0,09 μ M pour l'enzyme du rat, respectivement. Le BPA inhibe également l'activité de la 11 β -HSD2 chez l'humain et le rat.

➤ **Maladies métaboliques - Expression génique**

Wang J, Sun B, Hou M, Pan X, Li X. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. Int J Obes (Lond). 2012 Oct 23. [Epub ahead of print] China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090578>

En bref :

Cette étude menée sur des biopsies de graisse omentale obtenues chez 17 enfants âgés de 3 à 13 ans montre que des niveaux environnementaux de BPA augmentent l'expression de l'ARNm et l'activité enzymatique de la 11 β -HSD1 en agissant sur le récepteur des glucocorticoïdes (GC), ce qui peut conduire à l'accélération de l'adipogenèse.

➤ **Génotoxicité - Expression génique**

Ribeiro-Varandas E, Viegas W, Sofia Pereira H, Delgado M. **Bisphenol A at concentrations found in human serum induces aneugenic effects in endothelial cells.** Mutat Res. 2012 Nov 9. [Epub ahead of print] Portugal.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142537>

En bref :

Cette étude a été menée sur des cellules endothéliales de veine ombilicale humaine (HUVEC) et sur une lignée cellulaire d'adénocarcinome colique humain (HT29) pour représenter les tissus endothéliaux et digestifs qui sont en contact direct avec le BPA in vivo. Les résultats montrent globalement que des concentrations de BPA couramment trouvées chez l'humain induisent des effets aneugènes¹ dans les cellules endothéliales (HUVEC), ce qui justifie une inquiétude croissante concernant l'exposition à des niveaux de BPA couramment détectés chez l'homme.

Note ¹ : se dit d'un agent qui provoque des anomalies dans le nombre de chromosomes (aneuploïdie).

➤ **Électrophysiologie - Interactions moléculaires**

Deutschmann A, Hans M, Meyer R, Häberlein H, Swandulla D. **Bisphenol a inhibits voltage-activated Ca²⁺ channels in vitro: mechanisms and structural requirements.** Mol Pharmacol. 2013 Feb. Epub 2012 Nov 29. Germany.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197648>

En bref :

Cette étude in vitro montre que le BPA est un inhibiteur puissant des canaux calciques Ca(2⁺) voltage-dépendants dans des modèles cellulaires animaux et humains. Une analyse pharmacologique et biophysique des canaux Ca(2⁺) de type R a révélé que le BPA interagit avec la partie extracellulaire de la protéine du canal et qu'il exerce son action en se liant aux canaux à leur état de repos.

➤ **Métabolisme - Expression génique**

Nahar MS, Liao C, Kannan K, Dolinoy DC. **Fetal Liver Bisphenol A Concentrations and Biotransformation Gene Expression Reveal Variable Exposure and Altered Capacity for Metabolism in Humans.** J Biochem Mol Toxicol. 2012 Dec 3. [Epub ahead of print] USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208979>

En bref :

Les auteurs ont mesuré la dose interne de BPA libre et conjuguée ainsi que l'expression des gènes d'enzymes de biotransformation spécifiques pour le métabolisme du BPA dans 50 échantillons de foie fœtal humain de premier et deuxième trimestre. Les résultats apportent la preuve qu'il existe une exposition considérable au BPA pendant la grossesse et que la capacité de métabolisme du BPA est modifiée dans le foie fœtal humain.

➤ **Cancer - Prolifération cellulaire /apoptose**

Dairkee SH, Luciani-Torres MG, Moore DH, Goodson WH 3rd. **Bisphenol-A-induced inactivation of the p53 axis underlying deregulation of proliferation kinetics, and cell death in non-malignant human breast epithelial cells.** Carcinogenesis. 2013 Jan 15. [Epub ahead of print] USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222814>

En bref :

Les auteurs ont exposé au BPA une lignée de cellules épithéliales mammaires humaines non cancéreuses issue d'un donneur à haut risque ainsi que des cellules de cancer du sein T47D. Les résultats démontrent que l'exposition au BPA induit une expression aberrante des points de contrôle multiples qui régulent la survie cellulaire, la prolifération et l'apoptose et que de tels changements peuvent être efficacement améliorés par le curcuma.

➤ **Génotoxicité - Interactions moléculaires**

Ito Y, Ito T, Karasawa S, Enomoto T, Nashimoto A, Hase Y, Sakamoto S, Mimori T, Matsumoto Y, Yamaguchi Y, Handa H. **Identification of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) as a novel target of bisphenol A.** PLoS One. 2012 Dec 5. Japan.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23227178>

En bref :

Les auteurs ont identifié la sous-unité catalytique de la protéine kinase ADN-dépendante (DNA-PKcs), une enzyme essentielle impliquée dans la réparation de l'ADN double-brin, comme une nouvelle protéine de liaison du bisphénol A. De faibles niveaux d'activité de la DNA-PK sont associés à un risque accru de certains types de cancer. En effet, les résultats montrent que le BPA inhibe l'activité de la kinase DNA-PK d'une manière dépendante de la concentration, ce qui amène une nouvelle preuve des effets du BPA sur la réparation de l'ADN dans les cellules des mammifères et justifie la prise en compte des effets cancérogènes possibles de fortes doses de BPA.

➤ **Cancer - Prolifération cellulaire**

Hwang KA, Kang NH, Yi BR, Lee HR, Park MA, Choi KC. **Genistein, a soy phytoestrogen, prevents the growth of BG-1 ovarian cancer cells induced by 17 β -estradiol or bisphenol A via the inhibition of cell cycle progression.** Int J Oncol. 2013 Feb. Epub 2012 Nov 29. Republic of Korea.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229410>

En bref :

Cette étude in vitro montre que le BPA agit comme un xénœstrogène et stimule significativement la croissance des cellules tumorales ovariennes BG-1, tout comme E2 (17 β -estradiol). Cette prolifération, médiée par les récepteurs des œstrogènes (ER) et principalement par ER α , est en revanche inhibée par la génistéine, un isoflavone de soja.

➤ **Reprotoxicité - Signalisation cellulaire**

N'tumba-Byn T, Moison D, Lacroix M, Lecureuil C, Lesage L, Prud'homme SM, Pozzi-Gaudin S, Frydman R, Benachi A, Livera G, Rouiller-Fabre V, Habert R. **Differential effects of bisphenol a and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Dec 17. France.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284716>

En bref :

Les résultats de cette étude montrent que l'exposition à une concentration de BPA de $10(-8)$ M induit des effets délétères sur les cellules interstitielles de testicules fœtaux humains (cellules de Leydig), avec une diminution de la production de testostérone et des niveaux d'ARNm du gène INSL3. Une concentration de $10(-5)$ M de BPA est en revanche nécessaire chez le rat et la souris pour produire des effets similaires. On observe des résultats inverses avec une exposition au DES (diethylstilbestrol). Cette étude met en évidence des différences spécifiques qui soulèvent des inquiétudes relatives à l'extrapolation des données issues d'études sur les rongeurs pour évaluer les risques pour l'humain. Les résultats montrent également qu'il existe une voie de signalisation spécifique pour le BPA qui diffère de celle du DES et qui n'implique pas le récepteur des œstrogènes alpha (Er α).

➤ **Troubles du développement - Génétique**

Qin XY, Sone H, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Muroya K, Miyado M, Hisada A, Zaha H, Fukuda T, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Fukami M, Ogata T. **Individual variation of the genetic response to bisphenol a in human foreskin fibroblast cells derived from cryptorchidism and hypospadias patients.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Dec 28. *Japan*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23285176>

En bref :

L'objectif de cette étude était d'examiner les variations de réponse génétique des individus relatives à l'exposition à de faibles concentrations de BPA en utilisant des cellules humaines de fibroblastes de prépuce issues de patients souffrant de cryptorchidie (CO) et d'hypospadias (HS) de l'enfant. Les résultats montrent qu'il existe un effet spécifique lié aux faibles doses de BPA qui inhibent l'expression de MMP11 chez les enfants souffrant d'hypospadias mais pas chez le groupe témoin ni chez les enfants souffrant de cryptorchidie. En outre, il existe une différence significative au niveau de l'expression du récepteur de la neurotensine 1 en réponse à une exposition à de faibles doses au BPA chez les patients HS avec différents génotypes, ce qui suggère que les variations de susceptibilité génétique aux effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux pourraient contribuer à l'hypospadias.

IV. BIOMONITORING

➤ **Urines - Facteurs nutritionnels**

Christensen KL, Lorber M, Koslitz S, Brüning T, Koch HM. **The contribution of diet to total bisphenol A body burden in humans: results of a 48 hour fasting study.** Environ Int. 2012 Dec 1. Epub 2012 Sep 29. *USA*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026348>

En bref :

Afin d'évaluer l'influence de l'alimentation sur l'exposition au BPA, les auteurs ont examiné les concentrations en BPA urinaire chez 5 individus jeûnant à l'eau pendant 48 heures. Les résultats montrent un schéma similaire chez les participants : une augmentation des concentrations de BPA urinaire après le repas précédent le jeûne, une diminution importante au cours des prochaines 24 heures, une fluctuation basse le second jour, puis une augmentation après la reprise alimentaire. Les niveaux n'ayant pas diminué en dessous des limites de détection durant le jeûne, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'exposition au BPA ne se fait pas seulement via l'alimentation (ex : poussière) ou alors que de petites réserves de BPA résultant d'expositions passées sont libérées (ex : réserves de graisses) et excrétées.

➤ **Plasma/sérum - Enfants**

Ye X, Zhou X, Wong LY, Calafat AM. **Concentrations of bisphenol A and seven other phenols in pooled sera from 3-11 year old children: 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey.** Environ Sci Technol. 2012 Nov 20. Epub 2012 Nov 5. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102149>

En bref :

Les chercheurs ont mesuré les concentrations totales et libres de BPA et de 7 autres phénols dans 24 échantillons de sérums en mélange collectés chez 936 enfants âgés de 3 à 11 ans (enquête NHANES 2001-2002). La benzophénone-3, le triclosan, le 2,4-dichlorophénol, le 2,5 - dichlorophénol et trois parabènes ont été détectés dans au moins 60% des échantillons. Bien que d'autres études aient détecté la présence étendue de BPA urinaire chez les enfants, les auteurs ont seulement détecté du BPA total ou libre dans un mélange de 3 et 2 échantillons de sérums (0.1 et 0.2 µg/L). Les auteurs soulignent que la nature non persistante du BPA et des phénols examinés ainsi que la nature vraisemblablement épisodique des expositions suggèrent que l'urine, et non de sérum ou de plasma, est la meilleure matrice.

➤ **Urine - adultes - Enfants (USA/Chine)**

Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. **Widespread occurrence and distribution of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in human urine from the United States and China.** Environ Sci Technol. 2012 Dec 4. Epub 2012 Nov 21. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23145811>

En bref :

L'éther diglycidyle de bisphénol A (BADGE) et ses trois dérivés [BADGE·H(2)O, BADGE·HCl·H(2)O et BADGE·2H(2)O] étaient présents sous leur forme libre et conjuguée dans 100% des 127 échantillons d'urine prélevés aux USA et en Chine. Les concentrations en BADGEs étaient trois fois moindres chez les adultes et les enfants chinois que chez les américains et 3 à 4 fois plus élevées que les concentrations correspondantes de bisphénol A dans les urines des américains.

➤ **Plasma - Adultes - Etat pathologique (insuffisance rénale)**

Krieter DH, Canaud B, Lemke HD, Rodriguez A, Morgenroth A, von Appen K, Dragoun GP, Wanner C. **Bisphenol A in Chronic Kidney Disease.** Artif Organs. 2012 Nov 12. [Epub ahead of print] Würzburg.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23145999>

En bref :

Cette étude visait à déterminer les concentrations plasmatiques de BPA chez les patients atteints d'insuffisance rénale et à examiner si les dialyseurs contenant du BPA influencent les niveaux plasmatiques de BPA chez les patients sous hémodialyse. Les résultats montrent que les concentrations de BPA sont fortement et inversement corrélées à la fonction rénale mais ne sont pas influencées par le type de dialyseur. Il apparaît aussi que des quantités importantes de BPA sont éluées par les dialyseurs ayant des membranes en polysulfone, sans toutefois être associées à un effet significatif sur les concentrations plasmatiques en BPA chez les patients dialysés en Europe occidentale. En raison d'une forte capacité de liaison protéique du BPA, son élimination plasmatique par hémodialyse est limitée.

➤ **Urine - Lait - Nourrissons**

Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Arbuckle TE, Duty SM. **Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine.** Int Arch Occup Environ Health. 2012 Dec 5. [Epub ahead of print] USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212895>

En bref :

Les résultats de cette étude menée chez 27 femmes en post-partum et leurs 31 enfants en bas âge montrent la présence de BPA total chez 93% de ces nourrissons en bonne santé âgés de 3 à 15 mois sans exposition au BPA environnemental connue. Les concentrations de BPA n'étaient pas liées au sexe du bébé ou à la source nutritionnelle tandis que le groupe d'âge était à la limite de la significativité. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les concentrations de BPA libre ou total dans le lait maternel des mères et l'urine de leurs enfants.

➤ **Urine - Adulte - Enfant (USA)**

Wells EM, Jackson LW, Koontz MB. **Decline in urinary bisphenol a concentrations in the United States.** Epidemiology. 2013 Jan.

En bref :

Cette étude basée sur les données NHANES 2003-2010 montre qu'il existe une diminution de l'imprégnation en BPA (BPA urinaire) à partir de 2003-2004 jusqu'en 2005-2006 parmi tous les groupes d'âge, et de 2007-2008 jusqu'en 2009-2010 chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, mais qu'il existe une augmentation significative à partir de 2005-2006 jusqu'en 2007-2008 chez les personnes âgées de 20 ans et plus. Les concentrations urinaires de BPA ont diminué de 2003 à 2010 chez les jeunes enfants, mais chez les jeunes d'âge 12-19 ans et ceux de 20 ans ou plus, il y avait une seule baisse de 2003-2004 à 2005-2006.

➤ **Urine - Enfants - Statut social**

Hoepner LA, Whyatt RM, Just AC, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. **Urinary concentrations of bisphenol A in an urban minority birth cohort in New York City, prenatal through age 7 years.** Environ Res. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print] USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312110>

En bref :

Cette étude menée chez une cohorte d'Afro-américains et de Dominicains (n=568) au cours de la grossesse et chez des enfants âgés de 3, 5 et 7 ans a trouvé du BPA dans ≥94% des échantillons urinaires. Les concentrations prénatales étaient plus faibles que les concentrations postnatales. Globalement, les résultats montrent une exposition au BPA généralisée des populations minoritaires de centre-ville. Les variations de concentration en BPA sont associées aux caractéristiques socio-démographiques et à d'autres xénobiotiques.

➤ **Urine - Nourrisson - Métabolites**

Nachman RM, Fox SD, Golden WC, Sibinga E, Veenstra TD, Groopman JD, Lees PS. **Urinary Free Bisphenol A and Bisphenol A-Glucuronide Concentrations in Newborns.** J Pediatr. 2013 Jan 10. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312693>

En bref :

Les nourrissons sont exposés au bisphénol A (BPA) via le lait maternel et le lait maternisé. La détoxification par conjugaison du BPA pourrait être limitée chez les nourrissons. Les auteurs démontrent une exposition au BPA chez 11 nouveau-nés et 1 jeune nourrisson, mais n'ont pas trouvé la preuve d'une capacité faible de

conjugaison du BPA.

➤ **Urine**

Harthé C, Rinaldi S, Achaintre D, de Ravel MR, Mappus E, Pugeat M, Déchaud H. **Bisphenol A-glucuronide measurement in urine samples.** Talanta. 2012 Oct 15. Epub 2012 Aug 10. France.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141357>

En bref :

Les auteurs ont développé un dosage radioimmunologique spécifique pour la mesure du BPA-glucuronide (BPA-G), le principal métabolite endogène du BPA dans l'urine. Ils ont utilisé un anticorps polyclonal anti-BPA qui présente une réactivité croisée avec 95% du BPA-G, et une réactivité croisée négligeable avec la plupart des structures phénoliques analogues au BPA. Les auteurs ont détecté du BPA-G dans les 163 échantillons d'urine analysés provenant d'une population hospitalière avec des valeurs moyennes de 4,64 mg/L.

B. ETUDES CHEZ L'ANIMAL

I. ETUDES EXPERIMENTALES IN VIVO

➤ **Métabolisme - Pharmacocinétique (Singe)**

Patterson TA, Twaddle NC, Roegge CS, Callicott RJ, Fisher JW, Doerge DR. **Concurrent determination of bisphenol A pharmacokinetics in maternal and fetal rhesus monkeys.** Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Feb 15. Epub 2012 Dec 19. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261975>

En bref :

Cette étude a mesuré la pharmacocinétique du BPA deutéré aglycone (actif) et conjugué (inactif) dans le sérum, le liquide amniotique et le placenta maternel et fœtal du singe rhésus après injection intraveineuse de 100µg/kg pc de BPA. Dans l'ensemble, l'exposition interne du fœtus au BPA aglycone est atténuée par le métabolisme de phase II maternel, placentaire et fœtal et s'élève à moins de la moitié de celle de la mère. Les niveaux de BPA aglycone et conjugué mesurés dans le placenta montrent une détoxification métabolique. L'élimination monotone du BPA aglycone du compartiment fœtal accompagnée par des niveaux conjugués persistants fournit de nouvelles preuves réfutant l'hypothèse selon laquelle les conjugués de BPA sont sélectivement déconjugués soit par le placenta, soit par le fœtus. Ces résultats fournissent également des repères pour guider l'interprétation de l'échantillonnage et des stratégies de mesure de sang de cordon humain, de liquide amniotique et le placenta pour estimer l'exposition du fœtus au BPA.

➤ **Thérapeutique - Stress oxydatif (Souris)**

Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH. **Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice.** Toxicol Ind Health. 2012 Sep 28. [Epub ahead of print]. India.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024108>

En bref :

Les auteurs ont administré oralement 120 et 240 mg /kg pc /j de BPA avec ou sans quercétine (60 mg/kf pc/j) à des souris pendant 30 jours. Parmi les effets dose-dépendants constatés de l'exposition au BPA on trouve

une importante perte de poids, une augmentation des lipides totaux et du cholestérol dans le foie et les reins des animaux traités ainsi qu'un stress oxydatif. L'ajout de quercétine au traitement a permis de diminuer l'intensité de tous ces effets néfastes, ramenant même à la normale l'histoarchitecture du foie et des reins.

➤ **Troubles du comportement - Période d'exposition (Souris)**

Jašarević E, Williams SA, Vandas GM, Ellersieck MR, Liao C, Kannan K, Roberts RM, Geary DC, Rosenfeld CS. **Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring.** Horm Behav. 2013 Jan. Epub 2012 Oct 7. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051835>

En bref :

L'exposition de souris au BPA pendant la phase de développement fœtal et l'allaitement modifie plus tard leur comportement adulte en fonction de la dose de BPA, chez les mâles seulement (troubles de l'apprentissage, augmentation de l'anxiété et diminution des comportements exploratoires).

➤ **Troubles de la reproduction - Physiologie - Effet cocktail (Souris)**

Crawford BR, Decatanzaro D. **Disruption of blastocyst implantation by triclosan in mice: impacts of repeated and acute doses and combination with bisphenol-A.** Reprod Toxicol. 2012 Dec. Epub 2012 Oct 8. Canada.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059059>

En bref :

Bien que l'administration de 4mg de BPA (122 mg/kg) ou de 9 mg de triclosan (262 mg/kg) n'ait pas d'effet sur l'implantation du blastocyste chez des souris inséminées (jour gestationnel 1 à 3), l'administration combinée des deux composés réduit le nombre de sites d'implantation et augmente la durée de la gestation. Le triclosan, tout comme le BPA, a des propriétés œstrogéniques et peut agir en synergie avec lui.

➤ **Troubles du métabolisme calcique - Expression génique - transport (souris)**

Kim S, An BS, Yang H, Jeung EB. **Effects of octylphenol and bisphenol A on the expression of calcium transport genes in the mouse duodenum and kidney during pregnancy.** Toxicology. 2013 Jan 7. Epub 2012 Nov 8. Republic of Korea.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142789>

En bref :

Les résultats de cette étude montrent globalement que l'octylphénol (OP) et le bisphénol A (BPA) régulent l'expression des gènes associés au transport du calcium (Ca) chez les souris gestantes, ce qui peut entraîner la baisse des niveaux de Ca sérique.

➤ **Troubles neurologiques - Période d'exposition (souris)**

Xu X, Hong X, Xie L, Li T, Yang Y, Zhang Q, Zhang G, Liu X. **Gestational and lactational exposure to bisphenol-A affects anxiety- and depression-like behaviors in mice.** Horm Behav. 2012 Sep. China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240141>

En bref :

Les résultats suggèrent que l'exposition au BPA (0,4 or 4 mg/kg/j) durant la gestation et la lactation augmente

les comportements de type anxiété et dépression à l'âge adulte chez les souris des deux sexes. En outre l'exposition gestationnelle entraîne un effet plus important sur l'anxiété chez les femelles. La modification des niveaux des récepteurs AMPA et NMDA dans l'hippocampe et l'amygdale pourrait être associée aux changements comportementaux induits par le BPA.

➤ **Troubles du comportement sexuel - Période d'exposition**

Decatanzaro D, Berger RG, Guzzo AC, Thorpe JB, Khan A. **Perturbation of male sexual behavior in mice (*Mus musculus*) within a discrete range of perinatal bisphenol-A doses in the context of a high- or low-phytoestrogen diet.** Food Chem Toxicol. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print]. Canada.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313338>

En bref :

Cette étude menée chez le rat montre que l'exposition périnatale au BPA induit des effets sur le comportement sexuel masculin de manière non monotone (les doses de BPA les plus faibles et les plus élevées ne montraient pas d'effet).

➤ **Reproduction - toxicité - Stress oxydatif (rat)**

Chen M, Xu B, Ji W, Qiao S, Hu N, Hu Y, Wu W, Qiu L, Zhang R, Wang Y, Wang S, Zhou Z, Xia Y, Wang X. **Bisphenol A alters n-6 fatty acid composition and decreases antioxidant enzyme levels in rat testes: a LC-QTOF-based metabolomics study.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Sep 14. *China*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024759>

En bref :

L'administration de 0,50 mg/kg/j de BPA pendant 8 semaines à des rats induit chez ces animaux une variation de la composition des acides gras n-6 dans les testicules et diminue les niveaux d'enzymes antioxydantes.

➤ **Troubles cardio-respiratoires - Thérapeutique (rat)**

Pant J, Pant MK, Deshpande SB. **Bisphenol A attenuates phenylbiguanide-induced cardio-respiratory reflexes in anaesthetized rats.** Neurosci Lett. 2012 Nov 14. Epub 2012 Oct 2. *India*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041044>

En bref :

Cette étude menée chez des rates ayant ingéré du BPA de manière chronique (2 µg/kg pc pendant 30 jours) ou de manière aiguë (35 mg/kg pc durant 30 min) visait à examiner les effets de l'exposition au BPA sur les réflexes cardio-respiratoires induits par une anesthésie au phénylbiguanide. Les résultats montrent que l'exposition chronique et aiguë au BPA induit des anomalies des réflexes cardio-respiratoires dues à une baisse de l'activité afférente vagale.

➤ **Neurotoxicité - Période d'exposition (rat)**

Ferguson SA, Law CD, Abshire JS. **Developmental treatment with bisphenol A causes few alterations on measures of postweaning activity and learning.** Neurotoxicol Teratol. 2012 Nov-Dec. Epub 2012 Oct 3. *USA*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041373>

En bref :

L'administration orale de 2,5 ou 25 µg/kg/jour de BPA à des rates gestantes, suivi d'un traitement similaire à

leur descendance jusqu'au sevrage, a eu peu d'effet sur les comportements généralement mesurés dans les études de neurotoxicité développementale. Le traitement par l'œstrogène de référence, EE2 (5 ou 10 µg /kg/jour), s'est avéré plus efficace à induire des modifications comportementales, bien que relativement faibles.

➤ **Troubles du système digestif - Foie - Métabolisme (rat)**

Rönn M, Kullberg J, Karlsson H, Berglund J, Malmberg F, Orberg J, Lind L, Ahlström H, Lind PM. **Bisphenol A exposure increases liver fat in juvenile fructose-fed Fischer 344 rats.** Toxicology. 2013 Jan 7. Epub 2012 Nov 8. Suède.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142792>

En bref :

Cette étude montre que l'exposition au BPA de rates via l'eau de boisson (0,025 ; 0,25 ou 2,5mg BPA/L) contenant du fructose depuis l'âge de 5 à 15 semaines n'a pas d'effets sur la masse grasse de ces jeunes. Toutefois, l'exposition au BPA en combinaison avec du fructose induit une infiltration graisseuse hépatique à des doses proches de la dose journalière tolérable (DJT), ce qui est préoccupant compte tenu de l'utilisation généralisée de ce composé dans notre environnement.

➤ **Troubles de la fonction thyroïdienne - Période d'exposition (Brebis)**

Viguié C, Collet SH, Gayrard V, Picard-Hagen N, Puel S, Roques BB, Toutain PL, Lacroix MZ. **Maternal and fetal exposure to bisphenol a is associated with alterations of thyroid function in pregnant ewes and their newborn lambs.** Endocrinology. 2013 Jan. Epub 2012 Nov 13. France.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150491>

En bref :

Les résultats de cette étude menée chez le mouton, une espèce ayant une période de gestation longue avec un mécanisme de régulation de la fonction thyroïdienne similaire à celui des humains, montre que l'exposition maternelle et fœtale au bisphénol A est associée à des altérations de la fonction thyroïdienne chez la brebis gestante et l'agneau nouveau-né. Si ces effets devaient être confirmés par une exposition au BPA plus pertinente, cela constituerait un enjeu majeur pour l'évaluation des risques liés au BPA.

II. ETUDES IN VITRO

➤ **Neurotoxicité - Apoptose cellulaire - Signalisation (rat)**

Liu R, Xing L, Kong D, Jiang J, Shang L, Hao W. **Bisphenol A inhibits proliferation and induces apoptosis in micromass cultures of rat embryonic midbrain cells through the JNK, CREB and p53 signaling pathways.** Food Chem Toxicol. 2013 Feb. Epub 2012 Nov 9. China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146694>

En bref :

Les résultats de cette étude montrent que le BPA peut être neurotoxique au stade du développement par le biais d'effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques dans les cellules du mésencéphale. Plusieurs voies de signalisation telles que les voies pro-apoptotiques JNK (c-Jun N-terminal kinases), CREB et la voie mitochondriale p53, participent à ces effets.

➤ **Electrophysiologie - Interactions moléculaires (Rat - souris)**

Deutschmann A, Hans M, Meyer R, Häberlein H, Swandulla D. **Bisphenol a inhibits voltage-activated Ca²⁺ channels in vitro: mechanisms and structural requirements.** Mol Pharmacol. 2013 Feb. Epub 2012 Nov 29. Institute of Physiology II, University of Bonn, Nussallee 11, 53115 Bonn, Allemagne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197648>

En bref :

Cette étude in vitro montre que le BPA est un inhibiteur puissant des canaux calciques Ca(2⁺) voltage-dépendants chez l'animal et chez l'humain. Une analyse pharmacologique et biophysique des canaux Ca(2⁺) de type R a révélé que le BPA interagit avec la partie extracellulaire de la protéine du canal et qu'il exerce son action en se liant aux canaux à leur état de repos.

➤ **Régulations endocrines - Expression génique - Effet cocktail (rat)**

Kim SM, Jung EM, An BS, Hwang I, Vo TT, Kim SR, Lee SM, Choi KC, Jeung EB. **Additional effects of bisphenol A and paraben on the induction of calbindin-D(9K) and progesterone receptor via an estrogen receptor pathway in rat pituitary GH3 cells.** J Physiol Pharmacol. 2012 Oct. Republic of Korea.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211298>

En bref :

Les auteurs ont examiné les effets combinés du BPA et de l'isobutylparabène (IBP), qui sont d'importants xénoœstrogènes, en mesurant l'expression de la calbindine-D9K dans les cellules tumorales de l'hypophyse chez le rat (cellules GH3). Dans l'ensemble, les résultats indiquent que le BPA et l'IBP ont une interaction additionnelle ayant pour effet une augmentation de la puissance œstrogénique via une voie de signalisation médiée par un récepteur à l'œstrogène.

➤ **Cancer- prolifération cellulaire - Signalisation cellulaire (souris)**

Sheng ZG, Huang W, Liu YX, Zhu BZ. **Bisphenol A at a low concentration boosts mouse spermatogonial cell proliferation by inducing the G protein-coupled receptor 30 expression.** Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Feb 15. Epub 2012 Dec 26. China.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274518>

En bref :

Les résultats de cette étude suggèrent qu'une concentration environnementale pertinente de BPA induit l'expression du GPR30 (récepteur 30 couplé à la protéine G) en activant la voie EGFR-ERK-ER-α-c-Fos médiée par GPR30, formant une boucle de rétroaction stimulante qui favorise la prolifération cellulaire des spermatogénies (GC-1) induite par le BPA. La présente étude fournit un éclairage nouveau sur le rôle potentiel du GPR30 dans l'initiation et la progression du cancer des cellules germinales mâles induite par des concentrations de BPA présentes dans l'environnement.

➤ **Reprotoxicité - Signalisation cellulaire (rat - souris)**

N'tumba-Byn T, Moison D, Lacroix M, Lecureuil C, Lesage L, Prud'homme SM, Pozzi-Gaudin S, Frydman R, Benachi A, Livera G, Rouiller-Fabre V, Habert R. **Differential effects of bisphenol a and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Dec 17. France.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284716>

En bref :

Les résultats de cette étude montrent que l'exposition à une concentration de BPA de $10(-8)$ M induit des effets délétères sur les cellules interstitielles de testicules fœtaux humains (cellules de Leydig), avec une diminution de la production de testostérone et des niveaux d'ARNm du gène INSL3. Une concentration de $10(-5)$ M de BPA est en revanche nécessaire chez le rat et la souris pour produire des effets similaires. On observe des résultats inverses avec une exposition au DES (diethylstilbestrol). Cette étude met en évidence des différences spécifiques qui soulèvent des inquiétudes relatives à l'extrapolation des données issues d'études sur les rongeurs pour évaluer les risques pour l'humain. Les résultats montrent également qu'il existe une voie de signalisation spécifique pour le BPA qui diffère de celle du DES et qui n'implique pas le récepteur des œstrogènes alpha (Er α).

III. ETUDES IN VIVO ET IN VITRO

➤ Troubles thyroïdiens - Expression génique

Gentilcore D, Porreca I, Rizzo F, Ganbaatar E, Carchia E, Mallardo M, De Felice M, Ambrosino C. **Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression.** Toxicology. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print] Italy. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238275>

En bref :

Cette étude réalisée in vivo et in vitro sur le modèle de poisson zèbre montre que l'exposition à une très faible dose de BPA ($10(-9)$ M), pertinente avec les niveaux rencontrés dans l'environnement et bien inférieure à celle détectée dans le plasma des nourrissons, induit une altération de l'expression génique impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et des facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde d'une manière dépendante de la dose et du temps d'exposition. Ces résultats suggèrent que le BPA a un effet direct sur les cellules folliculaires de la thyroïde et que ces cellules peuvent "percevoir" de très faibles quantités de BPA. Elles représentent donc un système in vitro idéal pour développer des essais destinés à détecter le BPA et d'autres polluants ayant une l'activité qui perturbe la fonction thyroïdienne à des niveaux très inférieurs à ceux jugés pertinents avec l'environnement.

C. CONTAMINATION / EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

➤ Poussières

Wang L, Liao C, Liu F, Wu Q, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Kannan K. **Occurrence and human exposure of p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), and their hydrolysis products in indoor dust from the United States and three East Asian countries.** Environ Sci Technol. 2012 Nov 6. Epub 2012 Oct 10. USA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23025715>

En bref :

Les auteurs ont recueilli 158 échantillons de poussière intérieure provenant des États-Unis, de Chine, de Corée et du Japon. La mesure des concentrations de 11 substances chimiques montre la présence de parabènes, de diglycidyle éther du bisphénol A (BADGE) et de leurs produits d'hydrolyse dans tous les échantillons. L'apport quotidien estimé par ingestion de poussières est plus important chez les enfants, notamment en Corée et au Japon.

➤ **Eau - Ruissellement (Paris)**

Cladière M, Gasperi J, Lorgeoux C, Bonhomme C, Rocher V, Tassin B. **Alkylphenolic compounds and bisphenol A contamination within a heavily urbanized area: case study of Paris.** Environ Sci Pollut Res Int. 2012 Sep 30. [Epub ahead of print] France
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054786>

En bref :

Les auteurs ont étudié l'influence d'une zone fortement urbanisée (la zone métropolitaine de Paris) sur la contamination des eaux réceptrices par les produits de dégradation du bisphénol A (BPA) et de l'éthoxylate d'alkylphénol (EAP). Les résultats montrent une contamination importante de toutes les sources urbaines ainsi qu'une dissémination de 4-nonylphénol à l'échelle du bassin hydrographique de la Seine. D'autre part, il existe une pollution en acide nonylphénoxy acétique ayant une origine localisée.

➤ **Sols - Boues des stations d'épuration - Espagne**

Gorga M, Martínez E, Ginebreda A, Eljarrat E, Barceló D. **Determination of PBDEs, HBB, PBEB, DBDPE, HBCD, TBBPA and related Spain.**
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262324>

En bref :

L'analyse d'échantillons des boues issues de différentes stations d'épuration de Catalogne (Espagne) montre une contamination aux retardateurs de flamme bromés (RFB) avec la présence de BDE-209 notamment mais aussi de DBDPE (substitut du Deca-BDE), HBB, PBEB, TBBPA (tétrabromobisphénol A) et de HBCD. L'estimation des RFB accumulés dans la totalité des boues d'épuration produites en Catalogne montre des valeurs de 57,8kg/an, 6,76kg/an, 13,5kg/an, 1,56kg/an, 0,18kg/an et 0,02kg/an pour les PBDE, nDBDPE, HBCD, le TBBPA, le HBB et le PBEB, respectivement.

➤ **Sols - Frottis de surface**

Clifton MS, Wargo JP, Weathers WS, Colón M, Bennett DH, Tulve NS. **Quantitative analysis of organophosphate and pyrethroid insecticides, pyrethroid transformation products, polybrominated diphenyl ethers and bisphenol A in residential surface wipe samples.** J Chromatogr A. 2013 Jan 18. Epub 2012 Dec 4. USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265991>

En bref :

Les auteurs ont développé une méthode visant à analyser une large gamme de polluants sélectionnés dans un seul échantillon collecté par frottis de surface. Les résultats montrent que les limites de détection de la méthode sont <16.4pg/cm(2) pour tous les composés, la plupart étant <5pg/cm(2). Sur 400 prélèvements, parmi les substances chimiques recherchées, les plus fréquemment détectées étaient le chloropyrifos et la perméthrine (pesticides), le bisphénol A (BPA) ainsi que les BDE-47, BDE-99 et BDE-100 (polybromés). La perméthrine et le BPA avaient les concentrations les plus élevées.

➤ **Aliments - Fruits et légumes**

Lu J, Wu J, Stoffella PJ, Wilson PC. **Analysis of bisphenol A, nonylphenol, and natural estrogens in vegetables and fruits using gas chromatography-tandem mass spectrometry.** J Agric Food Chem. 2013 Jan. Epub 2012 Dec 18. Florida, United States
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23215552>

En bref :

Cette étude montre une contamination au bisphénol A (BPA), nonylphénol et aux œstrogènes stéroïdiens des fruits et légumes issus de marchés locaux aux USA. Le BPA a été détecté dans tous les échantillons de fruits et légumes, allant de $0,2 \pm 0,1$ à $9,0 \pm 4,9$ mg kg⁻¹, ce qui indique un potentiel d'exposition significatif pour les humains. La dose journalière estimée de 17-β-œstradiol dépasse la dose journalière admissible (DJA) recommandée pour les enfants.

D. NOUVELLES METHODES ANALYTIQUES - BIOTECHNOLOGIE - DEPOLLUTION

➤ Méthodes biologiques

Marchese S, Silva E. **Disruption of 3D MCF-12A breast cell cultures by estrogens--an in vitro model for ER-mediated changes indicative of hormonal carcinogenesis.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Oct 2. *United Kingdom.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056216>

En bref :

Les auteurs décrivent un nouveau modèle en 3D in vitro pour le développement de structure de la glande mammaire en utilisant des cellules épithéliales mammaires MCF-12A qui sont cultivées dans une matrice de membrane basale reconstituée. Ces cellules, compétentes pour les récepteurs des œstrogènes (ER)α, ERβ et couplés aux protéines G (RCPG), permettent l'étude des effets des œstrogènes sur la formation et les perturbations de la glande mammaire.

➤ Méthodes physicochimiques - Lait

Cariot A, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S, Migeot V. **Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method.** Talanta. 2012 Oct 15. Epub 2012 Sep 1. *France.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141326>

En bref :

Les auteurs ont validé une méthode analytique globale par SPE-UPLC-MS/MS et quantification par dilution isotopique pour mesurer le bisphénol A et ses dérivés chlorés dans le lait maternel humain. Les limites de détection obtenues pour le BPA et ses dérivés chlorés variaient de 0,01 à 0,09 ng/mL. La limite de quantification pour tous les composés validée à 0,40 ng/ml en utilisant 500 ul de lait a été jugée adaptée pour des concentrations existant dans des échantillons réels. La méthode repose sur des lignes directrices reconnues et applicables à la biosurveillance du bisphénol A et de ses dérivés chlorés dans le lait maternel humain.

➤ Méthodes biologiques

Harthé C, Rinaldi S, Achaintre D, de Ravel MR, Mappus E, Pugeat M, Déchaud H. **Bisphenol A-glucuronide measurement in urine samples.** Talanta. 2012 Oct 15. Epub 2012 Aug 10. *France.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141357>

En bref :

Les auteurs ont développé un dosage radioimmunologique spécifique pour la mesure du BPA-glucuronide (BPA-

G), le principal métabolite endogène du BPA dans l'urine. Ils ont utilisé un anticorps polyclonal anti-BPA qui présente une réactivité croisée avec 95% du BPA-G, et une réactivité croisée négligeable avec la plupart des structures phénoliques analogues au BPA. Cette méthode, qui permet de dépister l'exposition au BPA chez la population générale, prend en compte l'éventuel problème de contamination due aux manipulations de laboratoire.

➤ Méthodes physicochimiques

Clifton MS, Wargo JP, Weathers WS, Colón M, Bennett DH, Tulve NS. **Quantitative analysis of organophosphate and pyrethroid insecticides, pyrethroid transformation products, polybrominated diphenyl ethers and bisphenol A in residential surface wipe samples.** J Chromatogr A. 2013 Jan 18. Epub 2012 Dec 4. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265991>

En bref :

Les auteurs ont développé une méthode visant à analyser une large gamme de polluants sélectionnés dans un seul échantillon collecté par frottis de surface. Les résultats montrent que les limites de détection de la méthode sont <16.4pg/cm(2) pour tous les composés, la plupart étant <5pg/cm(2). Sur 400 prélèvements, parmi les substances chimiques recherchées, les plus fréquemment détectées étaient le chloropyrifos et la perméthrine (pesticides), le bisphénol A (BPA) ainsi que les BDE-47, BDE-99 et BDE-100 (polybromés). La perméthrine et le BPA avaient les concentrations les plus élevées.

➤ Critique - Procédures d'extrapolation

Gundert-Remy U, Mielke H, Bernauer U. **Commentary: Dermal penetration of bisphenol A-Consequences for risk assessment.** Toxicol Lett. 2012 Dec 20. [Epub ahead of print] Allemagne.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262391>

En bref :

Les auteurs commentent l'article de Demierre et al. (2012) afin d'attirer l'attention sur l'emploi des procédures d'extrapolation de voie-à-voie qui peuvent s'avérer inadaptées pour évaluer les risques d'exposition si l'absorption par voie orale est inférieure à 100%. Pour le BPA qui a un métabolisme de premier passage hépatique élevé, la situation est complexe car l'organe cible de la toxicité doit être pris en considération.

➤ Biotechnologie

Qiang Z, Nie Y, Ben W, Qu J, Zhang H. **Degradation of endocrine-disrupting chemicals during activated sludge reduction by ozone.** Chemosphere. 2012 Dec 25. [Epub ahead of print] China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273738>

En bref :

Cette étude montre que l'estrone (E1), l'estriol (E3), le 17 α -éthynylestradiol (EE2), le bisphénol A (BPA), présents dans les boues d'épuration activées peuvent être fortement dégradés au cours de l'ozonation des boues. Toutefois, la dose appliquée d'O(3) doit être contrôlée avec prudence car une dose faible peut conduire à une augmentation des concentrations de BPA et de 4-nonylphénol (N) dans la phase liquide des boues activées. En outre, l'ajout d'H(2)O(2) ou l'ajustement du PH pourrait améliorer l'élimination des perturbateurs endocriniens, mais cela exerce un effet négatif sur le composé le plus hydrophobe et réfractaire, le NP.

E. REVUES GENERALES

➤ Troubles du développement

Miller DE, Hawley RS. **Bisphenol A and the primate ovary**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 23. Epub 2012 Oct 9. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047691>

En bref :

Les auteurs ont passé en revue les études menées chez les primates, mais pas seulement, qui montrent un lien entre l'exposition à de faibles doses de BPA gestationnel et des conséquences pour les descendants (formation des ovaires, développement des glandes mammaires, diminution de la neurogenèse hippocampique etc.). L'exposition maternelle au BPA a notamment une influence directe sur le processus de méiose dans l'ovaire fœtal du primate, dont on ne voit pas les conséquences pendant une génération. Le BPA peut être considéré comme le seul aneugène, c'est-à-dire que son ingestion peut produire des ovocytes et donc des embryons avec un nombre incorrect de chromosomes (aneuploïdie). Les données fournies par les auteurs font suspecter que le BPA pourrait être un facteur d'erreurs méiotiques, telles que la trisomie 21.

DiVall SA. **The influence of endocrine disruptors on growth and development of children**. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013 Feb. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222850>

En bref :

Revue qui dresse un bilan des dernières données relatives aux effets des perturbateurs endocriniens (PE) sur la croissance des nourrissons et des jeunes enfants ainsi que sur le développement du système reproducteur. Des études épidémiologiques et animales suggèrent que les phtalates et le bisphénol A ont des effets néfastes sur le poids de naissance, favorisent le développement de l'obésité infantile et affectent le développement de l'appareil reproducteur masculin. L'auteur évoque également les controverses scientifiques ayant trait aux effets toxicologiques potentiels des PE aux niveaux actuels d'exposition humaine.

➤ Troubles immunitaires

Rogers JA, Metz L, Yong VW. **Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: A focus on bisphenol-A and its potential mechanisms**. Mol Immunol. 2013 Apr. Epub 2012 Oct 31. Canada.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123408>

En bref :

Les auteurs de cette revue examinent certains des effets documentés des perturbateurs endocriniens se rapportant à la modulation du système immunitaire en mettant l'accent sur le BPA. Les multiples actions du BPA qui modifient des sous-ensembles de lymphocytes T, les fonctions des lymphocytes B et la biologie des cellules dendritiques et des macrophages sont mises en évidence.

➤ Maladies métaboliques

Nadal A. **Obesity: Fat from plastics? Linking bisphenol A exposure and obesity**. Nat Rev Endocrinol. 2013 Jan. Epub 2012 Nov 13.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147575>

En bref :

Cet article traite du lien entre obésité et exposition au BPA. L'auteur fait référence à l'étude de Trasande et al. qui a trouvé que des concentrations de BPA urinaire élevées sont associées à une prévalence de l'obésité chez les enfants et les adolescents (données NHANES 2003-2008), sans certitude de lien causal. D'autres études transversales publiées au cours des deux dernières années viennent corroborer ces résultats chez l'adulte. L'auteur aborde les mécanismes par lesquels le BPA, mimétique des œstrogènes, altère les fonctions de cellules clés impliquées dans le métabolisme humain et animal et rappelle que nous sommes tous exposés à un cocktail de substances chimiques qui agissent en synergie pour modifier notre métabolisme. Le corps médical, qui ne s'intéresse pas suffisamment aux perturbateurs endocriniens, devrait pourtant faire de la prévention.

➤ **Exposition environnementale - Facteurs alimentaires**

Hoekstra EJ, Simoneau C. **Release of bisphenol a from polycarbonate-a review**. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013. a Institute for Health and Consumer Protection , Joint Research Centre of the European Commission , Ispra , VA , Italy.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320909>

En bref :

Les auteurs ont examiné les facteurs potentiels qui influencent la libération du BPA par le polycarbonate. L'aminolyse du polycarbonate par le lait et l'éthanololyse du polycarbonate par 50% d'éthanol pourrait avoir lieu dans des conditions d'essai pertinentes. Le peu de données sur la migration suivant les conditions de test appliquées aux matériaux en contact avec les aliments en Europe sont conformes aux limites de migration spécifiques. Deux conditions de test ont été identifiées qui reflètent l'utilisation et l'exposition réelles et peuvent provoquer une libération plus élevée de BPA par rapport aux conditions d'essai officielles. D'autres études sont nécessaires pour vérifier si ces deux scénarios d'exposition sont plus précis.

➤ **Allergies - Troubles respiratoires**

Bonds RS, Midoro-Horiuti T. **Estrogen effects in allergy and asthma**. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Feb. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090385>

En bref :

Cette revue met en évidence les recherches récentes sur les effets des œstrogènes dans les maladies allergiques. Les œstrogènes endogènes semblent jouer un rôle, mais les œstrogènes environnementaux sont également impliqués. Les œstrogènes environnementaux (xœstrogènes), y compris le bisphénol A et les phtalates, augmentent la sensibilisation allergique chez l'animal et peuvent favoriser le développement de maladies atopiques comme l'asthme chez les humains.

F. REGLEMENTATION

Birnbaum LS, Bucher JR, Collman GW, Zeldin DC, Johnson AF, Schug TT, Heindel JJ. **Consortium-based science: the NIEHS's multipronged, collaborative approach to assessing the health effects of bisphenol A**. Environ Health Perspect. 2012 Dec. Epub 2012 Sep 25. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052487>

En bref :

Cet article fait état des investissements réalisés par le "*National Institute of Environmental Health Sciences*" (NIEHS) et le "*National Toxicology Program*" (NTP) pour résoudre les controverses relatives aux effets potentiels de l'exposition à de faibles doses de BPA sur la santé humaine. Une approche intégrée, multidimensionnelle et basée sur un consortium avec la FDA a été mise en place pour optimiser la recherche sur le BPA, l'objectif étant d'informer les décideurs de manière éclairée.

Fagin D. **Toxicology: The learning curve.** Nature. 2012 Oct 25.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099381>

En bref :

Cet article traite des effets à très faibles doses des perturbateurs endocriniens et de leur relation dose-réponse non monotone qui remettent en cause le principe de la DJA. Le débat scientifique et politique à ce sujet rend difficile leur prise en considération dans les décisions réglementaires.

G. AUTRES ARTICLES

➤ Maladies métaboliques - Critique de l'étude de Transande et al.

Trasande L, Attina TM, Blustein J. Bisphenol A and obesity in children and adolescents--reply.

Comment on

Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. [JAMA. 2012]

Bisphenol A and obesity in children and adolescents. [JAMA. 2013]

En bref :

L'étude de Transande et al. qui porte sur les données de l'enquête NHANES 2003-2008 a trouvé une association entre le BPA urinaire et l'indice de masse corporelle et l'obésité chez les enfants et les adolescents. Le Dr Brent affirme que les auteurs n'ont pas tenu compte du caractère lipophile du BPA et donc de sa propension à être stocké dans les tissus adipeux des individus obèses, invalidant leur utilisation des concentrations urinaires comme test de spécificité. Selon Transande, le BPA a un coefficient de partage beaucoup plus faible comparé à d'autres phénols et est donc moins susceptible d'être stocké dans la graisse que les autres phénols. Ainsi, selon les auteurs, il est approprié d'examiner les associations de BPA urinaire avec les concentrations urinaires d'autres phénols environnementaux, comme cela a été fait.

Section 4 : Articles non commentés

I. ETUDES CHEZ L'HOMME

➤ Etudes in vitro

Kim H, Kim YY, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. **The Effect of Estrogen Compounds on Human Embryoid Bodies.** Reprod Sci. 2012 Nov 26. [Epub ahead of print] Korea.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23184660>

Chien JM, Chou CT, Lu YC, Lu T, Chi CC, Tseng LL, Liu SI, Cheng JS, Kuo CC, Liang WZ, Jan CR. **Effect of the environmental pollutant bisphenol A dimethacrylate (BAD) on Ca(2+) movement and viability in OC2 human oral cancer cells.** Environ Toxicol Pharmacol. 2012 Dec 25. [Epub ahead of print] Taiwan.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318710>

Zhang SS, Liu Y, Liu SS, Zhu XW. **[Detecting the cytotoxicities of five bisphenol A analogues to the MCF-7 human breast carcinoma cell line through different endpoints].** Huan Jing Ke Xue. 2012 Nov [Article in Chinese] China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323428>

➤ Biomonitoring

Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, Arnold MC, Wong PA, Schaeffer JM, Solanki S, Dunn WJ. **Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations.** J Am Dent Assoc. 2012 Dec. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204083>

II. ETUDES CHEZ L'ANIMAL

➤ Etudes expérimentales in vivo

Ohta R, Takagi A, Ohmukai H, Marumo H, Ono A, Matsushima Y, Inoue T, Ono H, Kanno J. **Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals.** J Toxicol Sci. 2012. Japan.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23037998>

Duque G, Li W, Vidal C, Bermeo S, Rivas D, Henderson J. **Pharmacological inhibition of PPAR γ increases osteoblastogenesis and bone mass in male C57BL/6 mice.** J Bone Miner Res. 2012 Oct 8. [Epub ahead of print] Australia.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044841>

Liu L, Ma C, Wen Z, Zhang L, Zhang Z, Jia L. **[Effect of bisphenol A exposure during early development on body weight and glucose metabolism of female filial rats].** Wei Sheng Yan Jiu. 2012 Jul. [Article in Chinese] China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23057314>

Jemec A, Tišler T, Erjavec B, Pintar A. **Antioxidant responses and whole-organism changes in *Daphnia magna* acutely and chronically exposed to endocrine disruptor bisphenol A.** *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012 Dec. Epub 2012 Oct 9. Slovenia.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062560>

Singh B, Sharma B, Jaggi AS, Singh N. **Attenuating effect of lisinopril and telmisartan in intracerebroventricular streptozotocin induced experimental dementia of Alzheimer's disease type: possible involvement of PPAR- γ agonistic property.** *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012 Oct 11. [Epub ahead of print] India.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060470>

Kendig EL, Buesing DR, Christie SM, Cookman CJ, Gear RB, Hugo ER, Kasper SN, Kendzioriski JA, Ungi KR, Williams K, Belcher SM. **Estrogen-Like Disruptive Effects of Dietary Exposure to Bisphenol A or 17 α -Ethinyl Estradiol in CD1 Mice.** *Int J Toxicol.* 2012 Nov. Epub 2012 Nov 15. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160314>

Takase M, Shinto H, Takao Y, Iguchi T. **Accumulation and pharmacokinetics of estrogenic chemicals in the pre- and post-hatch embryos of the frog *Rana rugosa*.** *In Vivo.* 2012 Nov-Dec. Japan.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160672>

Qin F, Wang L, Wang X, Liu S, Xu P, Wang H, Wu T, Zhang Y, Zheng Y, Li M, Zhang X, Yuan C, Hu G, Wang Z. **Bisphenol A affects gene expression of gonadotropin-releasing hormones and type I GnRH receptors in brains of adult rare minnow *Gobiocypris rarus*.** *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2013 Mar. Epub 2012 Nov 19. China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174456>

Matsushima A, Ryan K, Shimohigashi Y, Meinertzhagen IA. **An endocrine disruptor, bisphenol A, affects development in the protochordate *Ciona intestinalis*: hatching rates and swimming behavior alter in a dose-dependent manner.** *Environ Pollut.* 2013 Feb. Epub 2012 Nov 30. Japan.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207495>

Molina AM, Lora AJ, Blanco A, Monterde JG, Ayala N, Moyano R. **Endocrine-active compound evaluation: Qualitative and quantitative histomorphological assessment of zebrafish gonads after bisphenol-A exposure.** *Ecotoxicol Environ Saf.* 2013 Feb. Epub 2012 Dec 6. Spain.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219663>

Rosenfeld CS, Sieli PT, Warzak DA, Ellersieck MR, Pennington KA, Roberts RM. **Maternal exposure to bisphenol A and genistein has minimal effect on *Avy/a* offspring coat color but favors birth of agouti over nonagouti mice.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jan 8. Epub 2012 Dec 24. University of Missouri

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23267115>

Roy A, Gaylo A, Cao W, Saubermann LJ, Lawrence BP. **Neither direct nor developmental exposure to bisphenol A alters the severity of experimental inflammatory colitis in mice.** USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282445>

Zhang WZ, Yong L, Jia XD, Li N, Fan YX. **Combined subchronic toxicity of bisphenol a and dibutyl phthalate on male rats.** *Biomed Environ Sci.* 2013 Jan. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294617>

➤ Etudes in vitro

Llorente MT, Parra JM, Sánchez-Fortún S, Castaño A. **Cytotoxicity and genotoxicity of sewage treatment plant effluents in rainbow trout cells (RTG-2).** Water Res. 2012 Dec 1. Epub 2012 Sep 13. Spain.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022116>

Warita K, Mitsuhashi T, Ohta KI, Suzuki S, Hoshi N, Miki T, Takeuchi Y. **In vitro evaluation of gene expression changes for gonadotropin-releasing hormone 1, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2, in response to bisphenol A treatment.** Congenit Anom (Kyoto). 2012 Jul 13. doi: 10.1111/j.1741-4520.2012.00381.x. [Epub ahead of print] USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185968>

III. CONTAMINATION/EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

Liao C, Liu F, Moon HB, Yamashita N, Yun S, Kannan K. **Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions.** Environ Sci Technol. 2012 Nov 6. Epub 2012 Oct 12. USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020513>

Mahalingaiah S, Hauser R, Patterson DG Jr, Woudneh M, Racowsky C. **Bisphenol A is not detectable in media or selected contact materials used in IVF.** Reprod Biomed Online. 2012 Dec. Epub 2012 Sep 16. USA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063817>

Rocha S, Domingues VF, Pinho C, Fernandes VC, Delerue-Matos C, Gameiro P, Mansilha C. **Occurrence of bisphenol a, estrone, 17 β -estradiol and 17 α -ethinylestradiol in portuguese rivers.** Bull Environ Contam Toxicol. 2013 Jan. Epub 2012 Nov 18. Portugal.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160748>

Queiroz FB, Brandt EM, Aquino SF, Chernicharo CA, Afonso RJ. **Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times.** Water Sci Technol. 2011. Brazil.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109571>

Song S, Ruan T, Wang T, Liu R, Jiang G. **Distribution and preliminary exposure assessment of bisphenol AF (BPAF) in various environmental matrices around a manufacturing plant in China.** Environ Sci Technol. 2012 Dec 18. Epub 2012 Dec 3. China.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151244>

Kalmykova Y, Björklund K, Strömvall AM, Blom L. **Partitioning of polycyclic aromatic hydrocarbons, alkylphenols, bisphenol A and phthalates in landfill leachates and stormwater.** Water Res. 2013 Mar 1. Epub 2012 Dec 20. Sweden.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295068>

Divya LM, Prasanth GK, Sadasivan C. **Elimination of Estrogenic Activity of Thermal Paper Using Laccase from Trichoderma sp NFCCI-2745.** Appl Biochem Biotechnol. 2013 Jan 10. [Epub ahead of print] India.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306877>

IV. IMPREGNATION ANIMALE - ECOSYSTEMES

➤ Biomonitoring animal

Puy-Azurmendi E, Ortiz-Zarragoitia M, Villagrasa M, Kuster M, Aragón P, Atienza J, Puchades R, Maquieira A, Domínguez C, López de Alda M, Fernandes D, Porte C, Bayona JM, Barceló D, Cajaraville MP. **Endocrine disruption in thicklip grey mullet (*Chelon labrosus*) from the Urdaibai Biosphere Reserve (Bay of Biscay, Southwestern Europe).** Sci Total Environ. 2013 Jan 15. Epub 2012 Nov 26. Spain.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195039>

➤ Ecotoxicologie

Sun H, Wang L, Zhou Q. **Effects of bisphenol A on growth and nitrogen nutrition of roots of soybean seedlings.** Environ Toxicol Chem. 2013 Jan. Epub 2012 Nov 23. China.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109293>

Qiu Z, Wang L, Zhou Q. **Effects of bisphenol A on growth, photosynthesis and chlorophyll fluorescence in above-ground organs of soybean seedlings.** Chemosphere. 2013 Jan. Epub 2012 Nov 1. China.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123119>

Adamakis ID, Panteris E, Cherianidou A, Eleftheriou EP. **Effects of bisphenol A on the microtubule arrays in root meristematic cells of *Pisum sativum* L.** Mutat Res. 2013 Jan 20.10.012. Epub 2012 Nov 19. Greece.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174415>

V. MESURES - METHODES ANALYTIQUES - DEPOLLUTION

Punt A, Brand W, Murk AJ, van Wezel AP, Schriks M, Heringa MB. **Effect of combining in vitro estrogenicity data with kinetic characteristics of estrogenic compounds on the in vivo predictive value.** Toxicol In Vitro. 2013 Feb. Epub 2012 Oct 2. The Netherlands.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036893>

Girotti S, Ghini S, Maiolini E, Bolelli L, Ferri EN. **Trace analysis of pollutants by use of honeybees, immunoassays, and chemiluminescence detection.** Anal Bioanal Chem. 2013 Jan. Epub 2012 Oct 12. Italy.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064670>

Scognamiglio V, Pezzotti I, Pezzotti G, Cano J, Manfredonia I, Buonasera K, Arduini F, Moscone D, Palleschi G, Giardi MT. **Towards an integrated biosensor array for simultaneous and rapid multi-analysis of endocrine disrupting chemicals.** Anal Chim Acta. 2012 Nov 2. Epub 2012 Sep 18. Italy.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084066>

Han J, Meng S, Dong Y, Hu J, Gao W. **Capturing hormones and bisphenol A from water via sustained hydrogen bond driven sorption in polyamide microfiltration membranes.** Environ Sci Pollut Res Int. 2012 Nov 8. [Epub ahead of print] New Zealand Water Res. 2013 Jan 1. Epub 2012 Oct 17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127621>

Alkasir RS, Ornatska M, Andreescu S. **Colorimetric paper bioassay for the detection of phenolic compounds.** Anal Chem. 2012 Nov 20. Epub 2012 Nov 5. United States.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113670>

Umar M, Roddick F, Fan L, Aziz HA. **Application of ozone for the removal of bisphenol A from water and wastewater - A review.** Chemosphere. 2013 Feb. Epub 2012 Nov 12. *School of Civil, Environmental and*

Australia.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153776>

Dorival-García N, Zafra-Gómez A, Navalón A, Vilchez JL. Improved sample treatment for the determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in sewage sludge samples by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2012 Nov 15. Epub 2012 Sep 6. *Spain*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158283>

Cho S, Choi YS, Luu HM, Guo J. Determination of total leachable bisphenol A from polysulfone membranes based on multiple consecutive extractions. *Talanta*. 2012 Nov 15. Epub 2012 Sep 24. U.S. Food and Drug Administration, USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158360>

Browne DJ, Zhou L, Luong JH, Glennon JD. Capillary electrophoresis with a boron doped diamond electrode for trace detection of endocrine disruptors in water samples. *Electrophoresis*. 2012 Nov 22. [Epub ahead of print] Ireland.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172695>

Zheng Z, Du Y, Wang Z, Feng Q, Wang C. Pt/graphene-CNTs nanocomposite based electrochemical sensors for the determination of endocrine disruptor bisphenol A in thermal printing papers. *Analyst*. 2013 Jan 21. *China*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187892>

Liu Y, Wang P, Li J. [Simultaneous determination of nine phthalate esters and bisphenol A in cosmetics by ultra-high performance liquid chromatography]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2012 Sep. [Article in Chinese] China.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213705>

Schmidt L, Müller J, Göen T. Simultaneous monitoring of seven phenolic metabolites of endocrine disrupting compounds (EDC) in human urine using gas chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2012 Dec 16. [Epub ahead of print] Germany

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241820>

Poorahong S, Thammakhet C, Thavarungkul P, Kanatharana P. Online in-tube microextractor coupled with UV-Vis spectrophotometer for bisphenol A detection. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2013. Thailand.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245299>

VI. REVUES GENERALES

Wong MH, Armour MA, Naidu R, Man M. Persistent toxic substances: sources, fates and effects. *Rev Environ Health*. 2012 Oct 17. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079509>

Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit / hyperactivity disorder in children - A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012 Sep. Epub 2012 Oct 19. Poland

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086631>

VII. AUTRES ARTICLES

➤ **Dentisterie**

LaBauve JR, Long KN, Hack GD, Bashirelahi N. **What every dentist should know about bisphenol A.** Gen Dent. 2012 Sep-Oct. USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032231>

➤ **Métabolisme - interactions moléculaires**

Kolšek K, Sollner Dolenc M, Mavri J. **Computational Study of the Reactivity of Bisphenol A-3,4-quinone with Deoxyadenosine and Glutathione.** Chem Res Toxicol. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print] Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana , Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenia.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198967>

➤ **Stress oxydatif**

Babu S, Uppu S, Claville MO, Uppu RM. **Prooxidant actions of bisphenol A (BPA) phenoxyl radicals: implications to BPA-related oxidative stress and toxicity.** Toxicol Mech Methods. 2013 Jan 18. [Epub ahead of print], USA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193990>