



RISQUES LIES AU BISPHENOL A

SYNTHESE DES ETUDES PARUES D'OCTOBRE 2011 A
FIN SEPTEMBRE 2012 DANS LITTERATURE
SCIENTIFIQUE (SOURCE PUBMED)

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

Montrant des effets : 134 (94%)

- Chez l'animal : 82 dont 18 *in vivo* à une dose < DJA (EFSA)
- Chez l'homme : 52 (Effets sanitaires : 22 ; effets sur cellules *in vitro* : 30)

Ne montrant pas d'effets : 9

- Chez l'animal : 3
- Chez l'homme : 6

B/ SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE BPA RÉALISÉE À PARTIR DES ARTICLES ORIGINAUX MAJEURS (OCTOBRE 2011 A FIN SEPTEMBRE 2012)

1- Maladies métaboliques et cardiovasculaires

L'impact du BPA sur les troubles métaboliques et cardiovasculaires se confirme. Trois études, deux réalisées dans le cadre de la grande enquête de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, USA), campagne 2003-2008 (1,2), et une en Chine (3) pointent les liens entre les niveaux de BPA urinaire et le phénotype obèse. Ce lien est décrit chez les enfants et adolescents avec une spécificité ethnique (1) et chez les adultes (2). Les niveaux urinaires de BPA seraient également liés à l'existence de troubles du métabolisme glucidique (diabète, résistance à l'insuline) dans l'enquête NHANES (4) et chinoise (3). L'action insulinothrope du BPA est démontrée *in vitro* sur des cellules pancréatiques (5) ce qui pourrait être rapproché des résultats observés chez la souris indiquant que le BPA perturbe la signalisation insulinique et le métabolisme énergétique (6). Alors que des études précédentes et récentes (7) sur cellules préadipocytaires murines isolées ont montré un effet adipogénique du BPA, une étude réalisée sur des cellules souches humaines en culture montre à l'inverse un effet inhibiteur du BPA sur la lipogénèse (8).

Le BPA apparaît également comme un facteur de risque cardiovasculaire comme le montrent plusieurs études épidémiologiques qui décrivent une association statistique entre les niveaux de BPA urinaire et le degré de sténose de l'artère coronaire (9), les maladies artérielles périphériques (10), la survenue de maladies coronariennes (11) et l'hypertension (12). Des effets cardiaques arythmogènes rapides du BPA sont décrits sur le cœur de rate impliquant les récepteurs aux œstrogènes ER α and ER β (13).

2- Cancers - prolifération cellulaire

Les données s'accumulent renforçant les liens entre BPA et processus prolifératifs cancéreux. L'impact de faibles doses de BPA sur la carcinogénèse mammaire est montré chez la souris (14). Le développement de la glande mammaire de la descendance chez le singe est augmenté par l'exposition gestationnelle au BPA (15) tandis que chez le rat femelle on note un retard de la différenciation des glandes mammaires ainsi qu'une altération de la production et de la composition du lait (16). Des études réalisées sur des lignées cancéreuses humaines et animales dont des lignées de cellules mammaires montrent un effet du BPA sur la

prolifération cellulaire (17-22). Les mécanismes de signalisation mettant en jeu certains types de récepteurs activés par leur liaison avec le BPA sont identifiés. D'autres travaux (22,23) relient le processus de prolifération cellulaire induit par le BPA à des altérations épigénétiques caractérisées par des hyper ou hypométhylations de certains gènes impliqués dans la susceptibilité au cancer mammaire (BCRA1 et BCRA2) et à une altération de l'expression des gènes du cycle cellulaire (24).

3- Troubles neuro-développementaux et neuro-comportementaux

Des perturbations anatomo-fonctionnelles s'observent dans le cerveau après exposition prénatale au BPA. Une étude de population montre que l'exposition prénatale au BPA entraîne chez les garçons une augmentation significative de la réactivité émotionnelle et du comportement agressif et chez les filles une tendance anxieuse et dépressive ainsi qu'à un comportement plus agressif (25). L'impact néfaste du BPA sur le processus de mémorisation régulé par l'œstrogène E2 est montré dans deux études chez le rat femelle (26) et mâle (27) altérant les fonctions des cellules dendritiques.

Chez la souris, l'exposition fœtale au BPA provoque des effets persistants, immédiats et transgénérationnels sur le comportement social qui sont associés à des altérations de l'expression de certains gènes dans le cerveau (28). Des altérations de la morphologie des neurones hippocampaux par de faibles doses de BPA sont décrites (29). Le poisson zèbre très utilisé comme modèle de l'expression génique applicable à l'Homme confirme l'impact du BPA sur l'expression des gènes régulés par le système endocrinien impliqué dans le développement et le fonctionnement cérébral (30).

4- Troubles du développement - malformations congénitales

L'exposition fœtale chez la souris au BPA (31) ou au distilbène (mimétique du BPA) (32) entraîne chez la descendance des troubles de la croissance et du métabolisme osseux. Sur des cellules rénales de singe, de faibles concentrations de BPA suppriment la transcription du récepteur des hormones thyroïdiennes par un mécanisme non génomique (33). Une étude réalisée sur des fibroblastes prélevés chez des enfants atteints d'hypospadias, puis stimulés par du BPA, montre que celui-ci régule spécifiquement certains gènes-cible (34) chez les enfants atteints. Les niveaux de BPA mesurés dans le sang de cordon ne semblent pas en revanche être associés à la cryptorchidie chez le petit garçon (35).

5- Toxicité hépatique

Deux articles, un chez le rat (36), l'autre à partir d'une lignée humaine hépatique (37) montrent que le BPA via le stress oxydatif qu'il induit, provoque un dysfonctionnement de la fonction des hépatocytes (stéatose, lipoperoxydation).

6- Troubles de la reproduction

Les données s'accumulent sur l'impact du BPA sur les fonctions de reproduction. Les cellules germinales sont une cible du BPA comme le montrent des études. Une étude publiée chez la souris montre que l'exposition prénatale au BPA modifie le degré de méthylation des gènes dans les cellules germinales (38,39) tandis qu'une autre montre que l'expression des gènes dans des ovocytes humains en culture est modifiée par le BPA (40). La fonctionnalité des altérations induites par le BPA est mise en avant dans une étude chez le rat montrant un déclenchement précoce de la puberté chez les descendants de la troisième

génération. Des biomarqueurs épigénétiques spécifiques ont été identifiés (41). Chez la souris, Le BPA affecte de manière dose-dépendante la formation des follicules primordiaux (42,43) et altère le développement périnatal des follicules et la survie des ovocytes (44), ce que confirme une étude récente réalisée chez le singe (45). Chez le rat, le BPA altère la stéroïdogenèse pouvant conduire à un dysfonctionnement testiculaire (46). Il existe une association dose-réponse linéaire positive entre les concentrations de BPA urinaire chez la femme subissant une fécondation in vitro et les échecs d'implantation embryonnaire (47).

7- Troubles respiratoires

Un risque accru de sifflement respiratoire au début de la vie est observé chez des enfants dont les mères ont été exposées au BPA durant leur grossesse (48). Chez la souris, l'exposition prénatale au BPA puis durant l'allaitement favorise l'apparition de l'asthme chez la descendance (49).

8- Altérations épigénétiques

Dans certains des travaux cités ci-dessus sont mis en avant l'existence de marques épigénétiques (altération chimique de l'ADN sans altération de la séquence nucléotidique) précoces et permanentes dans le temps caractérisant l'exposition néonatale au bisphénol A. Cela est démontré expérimentalement chez l'animal et commence à être étudié chez l'Homme. Ces marques sont la conséquence d'une modification persistante de l'expression de certaines enzymes impliquées dans le processus de méthylation/déméthylation des gènes et rendent compte des effets transgénérationnels observés. Une revue générale parue sur le sujet, consacrée aux BPA et phtalates reprend les récentes avancées dans ce domaine en pleine expansion qui permet de fournir les bases cellulaires moléculaires des effets toxiques de la perturbation hormonale et transgénérationnelle induits par le BPA (50).

9- Effets cocktail

L'effet du BPA seul ou en mélange avec d'autres perturbateurs endocriniens testés sur le modèle du poisson zèbre montre que l'exposition à des combinaisons de polluants hormono-actifs peut avoir des effets difficilement prévisibles à partir de leurs effets individuels (51,52).

10- Contamination des écosystèmes

Un nombre très important d'articles montre une contamination généralisée des écosystèmes par le BPA en particulier dans les eaux de surface, la mer, les sédiments de rivières, les boues d'épandage des stations d'épuration, imprégnant ainsi la faune (volailles, poissons, amphibiens, escargots et insectes).

Références :

- 1) **Trasande L, Attina TM, Blustein J.** Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1113-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990270>
- 2) **Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C.** Urinary bisphenol a levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003-2008. *ISRN Endocrinol*. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852093>
- 3) **Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G.** Urinary Bisphenol A (BPA) Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, Feb;97(2):E223-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22090277>
- 4) **Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK.** Urinary Bisphenol A and Type-2 Diabetes in U.S. Adults: Data from NHANES 2003-2008. *PLoS One*. 2011;6(10):e26868. Epub 2011 Oct 26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22046388>
- 5) **Soriano S, Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Quesada I, Nadal A.** Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor B. *PLoS One*. 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347437>
- 6) **Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E, Amaral ME, Cederroth CR, Nef S, Quesada I, Carneiro EM, Nadal A.** Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One*. 2012. Epub 2012 Mar 28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22470480>
- 7) **Taxvig C, Dreisig K, Boberg J, Nellemann C, Schelde AB, Pedersen D, Boergesen M, Mandrup S, Vinggaard AM.** Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPAR γ activation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Sep 25. Epub 2012 Apr 14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526026>
- 8) **Linehan C, Gupta S, Samali A, O'Connor L.** Bisphenol A-mediated suppression of LPL gene expression inhibits triglyceride accumulation during adipogenic differentiation of human adult stem cells. *PLoS One*. 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22662114>
- 9) **Melzer D, Gates P, Osborn NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Schofield P, Mosedale D, Grainger D, Galloway TS.** Urinary bisphenol a concentration and angiography-defined coronary artery stenosis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43378.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22916252>
- 10) **Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C.** Bisphenol A and Peripheral Arterial Disease: Results from the NHANES. *Environ Health Perspect*. 2012 Sep;120(9):1297-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852093>
- 11) **Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ, Galloway TS.** Urinary bisphenol a concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*. 2012 Mar 27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354940>
- 12) **Shankar A, Teppala S.** Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J Environ Public Health*. 2012;2012: 481641.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22363351>
- 13) **Belcher SM, Chen Y, Yan S, Wang HS.** Rapid Estrogen Receptor-Mediated Mechanisms Determine the Sexually Dimorphic Sensitivity of Ventricular Myocytes to 17 β -Estradiol and the Environmental Endocrine Disruptor Bisphenol A. *Endocrinology*. 2012 Feb;153(2):712-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166976>
- 14) **Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA.** Chronic Oral Exposure to Bisphenol A Results in a Nonmonotonic Dose Response in Mammary Carcinogenesis and

- Metastasis in MMTV-erbB2 Mice. Environ Health Perspect. 2011 Nov;119(11):1604-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21988766>
- 15) Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, VandeVoort CA, Sonnenschein C, Soto AM. Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 May 22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566636>
 - 16) Kass L, Altamirano GA, Bosquiazzo VL, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Perinatal exposure to xenoestrogens impairs mammary gland differentiation and modifies milk composition in Wistar rats. Reprod Toxicol. 2012 Jun
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349186>
 - 17) Wu S, Wei X, Jiang J, Shang L, Hao W. Effects of bisphenol A on the proliferation and cell cycle of HBL-100 cells. Food Chem Toxicol. 2012 Sep;50(9):3100-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735500>
 - 18) Pupo M, Pisano A, Lappano R, Santolla MF, De Francesco EM, Abonante S, Rosano C, Maggiolini M. Bisphenol A Induces Gene Expression Changes and Proliferative Effects through GPER in Breast Cancer Cells and Cancer-Associated Fibroblasts. Environ Health Perspect. 2012 Aug. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552965>
 - 19) Pisapia L, Del Pozzo G, Barba P, Caputo L, Mita L, Viggiano E, Russo GL, Nicolucci C, Rossi S, Bencivenga U, Mita DG, Diano N. Effects of some endocrine disruptors on cell cycle progression and murine dendritic cell differentiation. Gen Comp Endocrinol. 2012 Aug 1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531466>
 - 20) Hall JM, Korach KS. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis. Mol Carcinog. 2012 Apr 30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549810>
 - 21) Watson CS, Jeng YJ, Hu G, Wozniak A, Bulayeva N, Guptarak J. Estrogen- and xenoestrogen-induced ERK signaling in pituitary tumor cells involves estrogen receptor- α interactions with G protein- α i and caveolin I. Steroids. 2012 Apr;77(5):424-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230296>
 - 22) Tang WY, Morey LM, Cheung YY, Birch L, Prins GS, Ho SM. Neonatal Exposure to Estradiol/Bisphenol A Alters Promoter Methylation and Expression of Nsbp1 and Hpcal1 Genes and Transcriptional Programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the Rat Prostate Gland Throughout Life. Endocrinology. 2012 Jan
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22109888>
 - 23) Fernandez SV, Huang Y, Snider KE, Zhou Y, Pogash TJ, Russo J. Expression and DNA methylation changes in human breast epithelial cells after bisphenol A exposure. Int J Oncol. 2012 Jul
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576693>
 - 24) Lee HR, Hwang KA, Park MA, Yi BR, Jeung EB, Choi KC. Treatment with bisphenol A and methoxychlor results in the growth of human breast cancer cells and alteration of the expression of cell cycle-related genes, cyclin D1 and p21, via an estrogen receptor-dependent signaling pathway. Int J Mol Med. 2012 May.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307313>
 - 25) Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, Wang S. Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. Environ Health Perspect. 2012 Aug.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543054>
 - 26) Brannick KE, Craig ZR, Himes AD, Peretz JR, Wang W, Flaws JA, Raetzman LT. Prenatal Exposure to Low Doses of Bisphenol A Increases Pituitary Proliferation and Gonadotroph Number in Female Mice Offspring at Birth. Biol Reprod. 2012 Aug 8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875908>
 - 27) Eilam-Stock T, Serrano P, Frankfurt M, Luine V. Bisphenol-A impairs memory and reduces dendritic spine density in adult male rats. Behav Neurosci. 2012 Feb;126(1):175-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22004261>

- 28) Inagaki T, Frankfurt M, Luine V. Estrogen-induced memory enhancements are blocked by acute bisphenol A in adult female rats: role of dendritic spines. *Endocrinology*. 2012 Jul. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569790>
- 29) Tanabe N, Yoshino H, Kimoto T, Hojo Y, Ogiue-Ikeda M, Shimohigashi Y, Kawato S. Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Apr 4;351(2):317-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281313>
- 30) Lam SH, Hlaing MM, Zhang X, Yan C, Duan Z, Zhu L, Ung CY, Mathavan S, Ong CN, Gong Z. Toxicogenomic and phenotypic analyses of bisphenol-a early-life exposure toxicity in zebrafish. *PLoS One*. 2011 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194820>
- 31) Pelch KE, Carleton SM, Phillips CL, Nagel SC. Developmental Exposure to Low Dose Xenoestrogens Alters Femur Length and Tensile Strength in Adult Mice. *Biol Reprod*. 2012 Mar 19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088916>
- 32) Al Rowas S, Haddad R, Gawri R, Al Ma'awi A, Chalifour L, Antoniou J, Mwale F. Effect of in utero exposure to diethylstilbesterol on lumbar and femoral bone, articular cartilage and the intervertebral disc in male and female adult mice progeny with and without swimming exercise. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jan 23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269139>
- 33) Sheng ZG, Tang Y, Liu YX, Yuan Y, Zhao BQ, Chao XJ, Zhu BZ. Low concentrations of bisphenol a suppress thyroid hormone receptor transcription through a nongenomic mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Feb 15;259(1):133-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22227104>
- 34) Fénichel P, Déchaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, Wagner-Mahler K, Pugeat M, Brucker-Davis F. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod*. 2012 Apr;27(4):983-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267833>
- 35) Qin XY, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Muroya K, Miyado M, Zaha H, Akanuma H, Zeng Q, Fukuda T, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Fukami M, Ogata T, Sone H. Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients. *PLoS One*. 2012. 2012;7(5):e36711 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574217>
- 36) Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, Omer SA, Elamin M, Daghestani MH, Alolayan EM. Bisphenol A Induces Hepatotoxicity through Oxidative Stress in Rat Model. *Oxid Med Cell Longev*. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22888396>
- 37) Huc L, Lemarié A, Guéraud F, Héliès-Toussaint C. Low concentrations of bisphenol A induce lipid accumulation mediated by the production of reactive oxygen species in the mitochondria of HepG2 cells. *Toxicol In Vitro*. 2012 Aug;26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22515966>
- 38) Zhang XF, Zhang LJ, Feng YN, Chen B, Feng YM, Liang GJ, Li L, Shen W. Bisphenol A exposure modifies DNA methylation of imprint genes in mouse fetal germ cells. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699882>
- 39) Chao HH, Zhang XF, Chen B, Pan B, Zhang LJ, Li L, Sun XF, Shi QH, Shen W. Bisphenol A exposure modifies methylation of imprinted genes in mouse oocytes via the estrogen receptor signaling pathway. *Histochem Cell Biol*. 2012 Feb;137(2):249-59 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22131059>
- 40) Briño-Enríquez MA, Reig R, Cabero L, Toran N, Martínez F, Roig I, Garcia Caldés M. Gene expression is altered after Bisphenol A exposure in human fetal oocytes in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2012 Apr. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121209>
- 41) Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic

- biomarkers of ancestral exposures. PLoS One. 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389676>
- 42) Zhang HQ, Zhang XF, Zhang LJ, Chao HH, Pan B, Feng YM, Li L, Sun XF, Shen W. Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. Mol Biol Rep. 2012 Sep;39(9):8621-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699882>
 - 43) Karavan JR, Pepling ME. Effects of estrogenic compounds on neonatal oocyte development. Reprod Toxicol. 2012 Aug
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406039>
 - 44) Signorile PG, Spugnini EP, Citro G, Viceconte R, Vincenzi B, Baldi F, Baldi A. Endocrine disruptors in utero cause ovarian damages linked to endometriosis. Front Biosci. 2012 Jan 1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22201988>
 - 45) Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T, Vandervoort CA. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Sep 24. [Epub ahead of print] Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012422>
 - 46) D'Cruz SC, Jubendradass R, Jayakanthan M, Rani SJ, Mathur PP. Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: An in vivo and in silico study. Food Chem Toxicol. 2012 Mar;50(3-4):1124-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142692>
 - 47) Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Hornung R, Xu Y, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal Exposure to Bisphenol A and Child Wheeze from Birth to Three Years. Environ Health Perspect. 2012 Jun
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334053>
 - 48) Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, Ye X, Petrozza JC, Wright D, Hauser R. Urinary Bisphenol A Concentrations and Implantation Failure among Women Undergoing in Vitro Fertilization. Environ Health Perspect. 2012 Jul. 2012 Jul
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22484414>
 - 49) Nakajima Y, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T. Fetal exposure to bisphenol A as a risk factor for the development of childhood asthma: an animal model study. Environ Health. 2012 Feb 21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353195>
 - 50) Singh S, Li SS. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. Int J Mol Sci. 2012;13(8):10143-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949852>
 - 51) Chung E, Genco MC, Megrelis L, Ruderman JV. Effects of bisphenol A and triclocarban on brain-specific expression of aromatase in early zebrafish embryos. Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006313>
 - 52) Jordan J, Zare A, Jackson LJ, Habibi HR, Weljie AM. Environmental contaminant mixtures at ambient concentrations invoke a metabolic stress response in goldfish not predicted from exposure to individual compounds alone. J Proteome Res. 2012 Feb 3;11(2):1133-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22141365>