

26

Études chez les animaux femelles

Le BPA et son conjugué (BPA-GA) sont capables de passer la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus au cours de la gestation (Nishikawa et coll., 2010). Des niveaux détectables de BPA ont été trouvés dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus (Moors et coll., 2006). Ces données ont fait naître l'idée que le BPA pouvait interférer avec les processus de développement de l'embryon et du fœtus et être responsable d'effets à long terme sur la reproduction du jeune ou de l'adulte.

Entre 2000 et 2005, des travaux ont montré que l'exposition pré- et post-natale était associée à une variété d'anomalies de fonctionnement des tissus reproducteurs femelles telles que : l'ouverture précoce du vagin (Honma et coll., 2002), l'avancement de l'âge la puberté (Howdeshell et coll., 1999 ; Ryan, 2006), l'altération des cycles œstriens (Markey et coll., 2003), la modification des niveaux plasmatiques de LH (hormone lutéinisante) (Rubin et coll., 2001), l'altération de l'histologie de l'utérus, du vagin (Schonfelder et coll., 2002 et 2004 ; Markey et coll., 2005), de la glande mammaire (Markey et coll., 2001), ainsi qu'une modification de la morphologie ovarienne (Markey et coll., 2003). Les effets irréversibles sur la fertilité des femelles ont été observés chez plusieurs espèces/lignées de mammifères comme les souris, les rats Sprague-Dawley (Kato et coll., 2003 ; Moral et coll., 2008), Wistar (Ramos et coll., 2003 ; Durando et coll., 2007), Fisher 344 (Khurana et coll., 2000) et le mouton (Evans et coll., 2004).

Au cours des dernières années, les expérimentations ont étudié plus spécifiquement les effets de faibles doses de BPA pendant des périodes critiques du développement de différents tissus et ont analysé les effets à long terme au moment de la puberté ou à l'âge adulte.

Dans ce chapitre seront discutés les effets portant sur les modifications de la cyclicité et du comportement sexuel ; les altérations de l'appareil génital femelle (utérus, ovaire) ; l'induction d'une puberté précoce chez les rongeurs femelles. Une première partie présente les études qui ont privilégié la période d'exposition *in utero*, la deuxième partie abordant l'exposition néonatale.

Exposition de la période gestationnelle jusqu'au sevrage

Beaucoup d'études ont examiné les effets du BPA *in vivo* chez les rongeurs (souris et rat) au cours d'expositions prénatales (*in utero*) se poursuivant au cours de la lactation (de la naissance au sevrage).

Les études de Tinwell et coll. (2002), Tyl et coll. (2002 et 2008), réalisées selon l'approche réglementaire n'ont pas mis en évidence d'effets à la suite d'expositions au BPA au cours de la gestation se poursuivant au-delà. Notons que les paramètres mesurés sont essentiellement des poids d'organes et des analyses anatomo-histopathologiques associées à des comptages (nombre de follicules dans l'ovaire, de sites d'implantation, de petits à la naissance). Aucun dosage hormonal n'a été effectué dans ces études.

Modification de la cyclicité et précocité sexuelle

Parmi les études sur rongeurs, Rubin et coll. (2001) ont montré que les descendantes femelles de rates Sprague-Dawley exposées pendant la gestation et la lactation à 1 200 µg/kg/j de BPA dans leur eau de boisson, présentent des cycles œstriens perturbés (plus longs que la normale), une diminution de l'hypersécrétion de la LH en réponse à ovariectomie, suggérant un effet neuroendocrine. La perturbation des cycles chez l'adulte a également été rapportée chez les descendantes femelles de rats Sprague-Dawley ayant reçu du BPA oralement (100 µg/kg/j) pendant leur gestation (du jour 6 à 21) (Richter et coll., 2007), ainsi que chez des souris CD-1 injectées avec 500 µg/kg/j de BPA des jours 15 à 18 de la gestation (Nikaido et coll. 2004).

La survenue de la puberté chez les rongeurs femelles peut être évaluée en observant l'âge d'apparition de l'ouverture vaginale ou la première ovulation. Cette dernière peut être détectée en évaluant l'âge auquel l'épithélium vaginal devient corné, indiquant que la femelle est en chaleur (œstrus). L'âge de la puberté est lié à la croissance postnatale, à la taille du corps et aux réserves énergétiques. Des pubertés précoces ont été observées chez la souris avec des expositions maternelles à des doses variant de 2,4 à 500 µg/kg/j dans plusieurs lignées de souris ICR/Jcl, CD-1, et CF-1 (Howdeshell et coll., 1999 ; Honma et coll., 2002 ; Nikaido et coll., 2004). Cependant, une étude récente (Ryan et coll., 2010) utilisant le rat Long-Evans comme modèle rapporte que l'exposition *in utero* (à partir du jour 7) et durant la lactation (jusqu'à 18 jours postnatals) au BPA (2, 20, 200 µg/kg/j) administré oralement aux mères n'a pas d'effet sur : l'âge de l'ouverture vaginale, la fertilité, le comportement sexuel (lordose) des femelles au moment de la puberté ou à l'âge adulte.

Si la plupart des études ont été menées chez les rongeurs, il existe également quelques travaux chez le mouton. Le traitement de brebis gestantes avec 5 000 µg/kg/j de BPA délivré par injection intra-musculaire entre les jours 30–60 de gestation montrent des niveaux de LH augmentés pendant les deux premiers mois de vie postnatale, et une diminution de l'amplitude de la

décharge de LH à l'âge adulte. En revanche, l'âge d'apparition de la puberté n'est pas modifié (Savabieasfahani et coll., 2006). Des expériences conduites chez la brebis, via des injections intramusculaires de BPA (1 000 µg/kg/j) sur des animaux prépubères pendant 7 semaines avaient montré une diminution de la fréquence de la pulsativité de LH (Evans et coll., 2004).

Ces résultats montrent que l'exposition à des doses faibles de BPA au cours d'une période de temps critique pour le développement des organes neuro-endocrines tels que l'hypothalamus et l'hypophyse pourrait altérer les paramètres reproductifs chez les mammifères prépubères ou adultes. Ces altérations causent une maturation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysaire et parfois une puberté précoce. La pulsativité du GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) se trouve modifiée chez les jeunes et les adultes, ce qui perturbe sévèrement la signalisation du GnRH dans l'hypophyse adulte.

Parmi les effets du BPA sur l'axe neuro-endocrine-gonade, citons ceux observés sur le comportement maternel chez la souris (Palanza et coll., 2002). Il a été montré que des souris femelles exposées au BPA (10 µg/kg/j) seulement pendant la gestation (du jour 14 au jour 18) ont des changements dans leur comportement maternel à l'âge adulte (Palanza et coll., 2002). Ces changements sont similaires à ceux observés dans le cas de traitement à l'âge adulte, consistant en un plus faible allaitement et une sortie plus fréquente du nid (Palanza et coll., 2002).

Altération de l'appareil génital femelle

Les études rapportent les effets sur l'utérus et le vagin ainsi que l'endothélium de l'endomètre.

Effets sur l'utérus et le vagin

Il existe plusieurs publications concernant l'effet du BPA sur le tractus génital femelle (utérus, vagin), que ce soit à la suite d'une exposition pendant la période gestationnelle/lactationnelle ou uniquement gestationnelle (Honma et coll., 2002 ; Markey et coll., 2003 et 2005).

Le groupe d'Ana Soto a montré chez la souris CD-1 que des changements dans la morphologie ovarienne à 3 et 6 mois sont observés après exposition *in utero* ainsi que des altérations de l'utérus et du vagin chez les descendants femelles nés de mères traitées avec 0,025 et 0,25 µg/kg/j de BPA pendant 14 jours à partir du 9^e jour de gestation par injection via des pompes osmotiques (Markey et coll., 2005). Ces altérations comprennent une diminution du poids sec du vagin, une diminution du volume de l'endomètre et une expression plus importante des récepteurs ER alpha et de la progestérone dans l'épithélium de l'utérus.

Toujours chez la souris CD-1, Newbold et coll. (2009) ont étudié l'effet d'une exposition à 1, 10, 100 et 1 000 µg/kg/j de BPA pendant la gestation (de jour 9

à 16, définie comme la période d'organogenèse du tractus génital) en analysant l'histologie des ovaires et du tractus génital chez les animaux âgés de 18 mois. Le profil des lésions observées est le même que dans le cas d'une exposition postnatale à savoir une diminution du poids du vagin, du volume de l'endomètre, et une expression augmentée des récepteurs des œstrogènes ($ER\alpha$) et de celui de la progestérone dans l'endomètre.

L'administration orale de 100 μg ou 50 000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de BPA à des rats Sprague-Dawley femelles en gestation entraîne une diminution de l'expression protéique de $ER\beta$ mesurée au cours du cycle. Une dose élevée de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ d'éthinylœstradiol (EE2) cause le même effet (Schönfelder et coll., 2004). L'ingestion par gavage du BPA (aux deux doses mentionnées ci-dessus) et de l'EE2 entraînent un changement important dans la morphologie du vagin au cours de l'œstrus : une diminution de l'épaisseur de la couche épithéliale (Schönfelder et coll., 2002).

Enfin, l'impact de l'exposition au BPA a été analysé sur l'implantation de l'embryon et la morphologie de l'utérus chez la souris (Berger et coll., 2010). Le BPA est injecté en sous-cutanée pendant la gestation du jour 1 au jour 4 à des doses connues pour perturber la gestation (3,375, 6,75 à 10,125 mg/animal/jour équivalent à 200 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour, respectivement). Les perturbations de la gestation sont dues à une profonde augmentation du volume de la lumière utérine ainsi qu'à une diminution de l'expression des récepteurs alpha des œstrogènes et de la prolactine. La proportion de cellules marquées positivement pour le récepteur des œstrogènes est affectée de manière non monotone, montrant des plus hauts niveaux à 3,375 mg/animal et plus faibles niveaux à 10,125 mg/animal. Il en est de même pour les récepteurs à la progestérone.

Effet sur l'endothélium de l'endomètre

Deux études ont montré qu'une exposition pendant la période gestationnelle ou néonatale chez la souris au BPA augmente les anomalies morphologiques dans le tractus génital des femelles.

La première étude décrit l'apparition d'anomalies chez les femelles CD-1 âgées de 18 mois exposées au BPA (Newbold et coll., 2007). Cette étude rapporte que des doses de 10 à 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, pendant les 5 premiers jours de vie, augmentent le nombre de lésions bénignes (pré-néoplasiques) dans l'oviducte et que la dose de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ augmente significativement le nombre d'hyperplasies kystiques endométriales observées. Les auteurs observent également des lésions prolifératrices progressives (PPL) dans l'oviducte et des kystes mésonéphrétiques (restes des canaux de Wolff) dans tous les groupes exposés. Des pathologies plus sévères de l'utérus (léiomyome, adénomyose, polypes du stroma, hyperplasie atypique) sont également retrouvées. Cette étude montre donc un ensemble de modifications histologiques, de changements bénins, pré-malins et néoplasiques du tractus génital femelle (ovaires, utérus, oviducte) obtenus après exposition au BPA.

Des lésions semblables, de type hyperplasie kystique et atypique de l'endomètre, ont également été retrouvées dans une autre étude chez des femelles âgées de 3 mois et traitées au BPA (100 et 1 000 µg/kg/j) administré pendant toute la durée de la gestation et durant la vie néonatale (Signorile et coll., 2010).

Deux travaux montrent qu'un traitement au BPA durant la vie foetale ou néonatale peut inhiber de manière permanente l'expression de gènes *Hox* dans l'utérus du rat Wistar (Varayoud et coll., 2008) et de la souris CD-1 (Smith et coll., 2007). Les gènes *Hox* sont des morphogènes impliqués dans le développement et la différenciation de l'utérus et sont associés à la prolifération de l'endomètre. De nombreux xéno-œstrogènes peuvent altérer l'expression de ces gènes. Dans l'endomètre, les gènes *Hoxa10* et *Hoxa11* sont particulièrement importants pour la fertilité femelle, notamment pour permettre l'implantation (Cakmak et coll., 2010). Il a été démontré qu'une exposition pendant la période développementale au BPA réprime l'expression de *Hoxa10* dans l'endomètre adulte et que ceci est associé à un défaut de prolifération des cellules stromales en réponse aux hormones stéroïdes. Enfin, d'autres travaux corroborent l'effet d'une exposition pendant la gestation sur le tractus génital femelle à l'âge adulte. À de faibles doses, le BPA induit une diminution du volume, une augmentation de la prolifération et une expression accrue des récepteurs aux œstrogènes ER alpha et à la progestérone dans l'endomètre utérin de souris adulte (Markey et coll., 2005). Des doses plus fortes induisent des effets semblables chez le rat (Schonfelder et coll., 2004). Les répercussions de ces changements sur la fertilité ou des pathologies endométriales restent à étudier.

Afin de déterminer si l'exposition *in utero* de BPA entraîne une altération de l'expression de *Hoxa10* dans l'utérus, des souris ont été traitées avec 500–5 000 µg/kg BPA, du jour 9 au jour 16 de gestation (Smith et coll., 2007). Une augmentation monotone de l'expression de *Hoxa10* dans les cellules stromales de l'utérus de souris âgées de 2 et 6 semaines a été observée lorsque celles-ci ont été exposées *in utero*. Les effets du BPA sur l'expression de *Hoxa10* persistent longtemps après l'exposition *in utero* et en absence de stimulation par les œstrogènes ce qui suggère l'existence de mécanismes épigénétiques qui maintiendraient l'expression altérée, en absence du ligand, ici le BPA.

Des expériences récentes menées chez la souris traitée du jour 1 de gestation jusqu'au jour 7 après la naissance avec du BPA (100 or 1 000 µg/kg/j) montrent que les descendantes femelles après 3 mois, présentent des structures de type endométriose dans le tissu adipeux qui entoure le tractus génital. Ces structures présentent à la fois des glandes et du stroma exprimant le récepteur des œstrogènes et *Hoxa-10*. De plus, des ovaires kystiques, ainsi que de l'hyperplasie endométriale sont significativement plus fréquents chez les descendantes traitées en comparaison des témoins. Bien que les doses soient élevées, il est intéressant de noter que l'on peut obtenir des phénotypes d'endométriose chez une espèce dans laquelle il n'existe pas de menstruations.

Cette observation tendrait à montrer que l'endométriiose est une maladie associée à une altération de développement des canaux de Müller pendant une période critique de l'embryogenèse suite à des changements de programmation génétiques ou épigénétiques (Signorile et coll., 2010).

En résumé, le mécanisme d'action par lequel l'exposition au BPA conduit à une pathologie endométriale reste à définir et nécessitera des travaux expérimentaux additionnels. Cependant, des données solides démontrent nettement une altération des gènes cruciaux pour le fonctionnement de l'endomètre lors d'une exposition développementale chez les rongeurs. Ainsi, une exposition au BPA pendant la période *in utero* et périnatale pourrait altérer de manière permanente la programmation de l'utérus et sa réponse aux hormones stéroïdes à l'âge adulte.

Effets sur l'ovaire

Il a été montré que 5 et 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de BPA entraînaient une altération de l'alignement des chromosomes au cours de la méiose des ovocytes (Hunt et coll., 2003). Ces observations conduisent à proposer que l'exposition au BPA pendant la reprise de méiose au moment de l'ovulation pourrait induire une augmentation de l'aneuploïdie, qui est une des causes majeures d'avortement spontané chez la femme (Hunt et coll., 2003). Un défaut de méiose a été observé chez les souris C57BL/6 à la suite d'une exposition maternelle de BPA par voie orale ou par injection de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ par Hunt et coll. (2003), l'effet est similaire à celui observé chez les souris C57BL/6 inactivées pour le récepteur bêta des œstrogènes (Susiarjo et coll., 2007).

Exposition néonatale

À l'intérieur de l'axe HHG (axe hypothalamo-hypophyso-gonadique), la maturation et le fonctionnement reproductif sont coordonnés par la libération du GnRH, un petit peptide produit par l'hypothalamus. La sécrétion du GnRH est pulsatile et agit sur l'hypophyse pour stimuler la synthèse et la libération des hormones gonadotropes LH et FSH (*follicle-stimulating hormone*) (Pawson et McNeilly, 2005). La libération de GnRH est contrôlée par une boucle de régulation incluant les hormones stéroïdes gonadiques. Chez les rongeurs, la différenciation sexuelle de ce circuit se met en place pendant la période néonatale, et a été montrée comme étant particulièrement sensible aux perturbations endocriniennes (Thigpen et coll., 2003 ; Howdeshell et coll., 2003).

L'équipe d'Adewale et coll. (2009) a étudié l'effet de faibles doses de BPA (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) injectées chez le rat Long-Evans âgé de 1 à 4 jours. Les auteurs montrent l'apparition d'une puberté précoce (avancement de l'âge de l'ouverture vaginale), une modification de la morphologie ovarienne (apparition de

kystes) et de la cyclicité chez les animaux devenus adultes. Ces dysfonctionnements résultent d'une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique, notamment d'une altération du rétro-contrôle négatif par les hormones stéroïdes. Il est intéressant de noter que parmi les doses utilisées (50 µg et 50 000 µg/kg), la faible dose a l'effet le plus fort en termes d'induction de puberté précoce.

Une étude de Fernandez et coll. (2009) ciblant la période critique de différenciation de l'hypophyse (jour 13 postnatal) chez la femelle rat (Sprague-Dawley), montre que les niveaux de LH basaux et induits par le GnRH sont plus faibles chez les jeunes traitées au BPA (de jour 1 à 10) que chez les témoins. Chez les femelles adultes, traitées en période néonatale, avec le BPA (50 et 500 µg/kg), la sécrétion hypophysaire de LH induite par le GnRH *in vivo* est diminuée et la pulsativité du GnRH est altérée.

Navarro et coll. (2009) ont montré chez le rat Wistar femelle injecté en sous-cutané avec 100 et 500 µg/animal de BPA, du jour 1 à 5 postnatal, une suppression des niveaux d'ARN messagers de KiSS-1 dans l'hypothalamus pouvant entraîner une altération du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la sécrétion des hormones gonadotropes.

Toujours chez le rat Wistar, il a été montré par Monje et coll. (2009), que l'injection sous-cutanée de BPA (0,05 mg/kg/jour ou 20 mg/kg/jour) du 1^{er} au 7^e jour postnatal entraînait chez les descendantes âgées de 100 jours, une altération de la cyclicité à la dose la plus faible et une totale infertilité due à l'absence de pic ovulatoire de LH à la dose la plus forte. Par analyse en PCR quantitative, il a été montré que l'expression d'ARN de GnRH est augmentée dans l'hypothalamus des animaux ayant reçu de faibles doses et diminuée dans celui des animaux injectés avec de fortes doses ; l'épissage de l'ARN est modifié aux deux doses. Des analyses immunohistochimiques révèlent quant à elles que le récepteur alpha des œstrogènes est dérégulé dans les noyaux hypothalamiques qui régulent la cyclicité.

Une étude récente a montré chez la rate Sprague-Dawley injectée en sous-cutanée journalièrement avec du BPA, 500 µg/50 µl, 50 µg/50 µl, 5 µg/50 µl du jour 1 au jour 10 postnatal, une morphologie anormale de l'ovaire présentant de nombreux kystes avec la concentration la plus élevée. La morphologie des ovaires est semblable à celle observée dans les cas d'ovaires polykystiques chez la femme. À la dose de 50 µg/50 µl, les femelles ont une fertilité réduite. À forte dose, les femelles sont toutes stériles (Fernandez et coll., 2010).

En 2010, une étude menée chez le rat Wistar a montré que le BPA à forte dose (20 mg/kg/j) réduisait le pool de follicules primordiaux en stimulant leur recrutement prématuré (Rodriguez et coll., 2010). Ce n'est pas par apoptose que la réserve des follicules primordiaux est diminuée mais par activation vers les stades ultérieurs (activation de la transition primordial-primaire). C'est donc la dynamique folliculaire qui est altérée. Le BPA a été administré par injection sous-cutanée du premier au septième jour postnatal aux doses de

20 mg/kg-jour et 0,05 mg/kg-jour ; les ovaires ont été récupérés au huitième jour. Il a été également observé, à la dose la plus élevée, une augmentation de la prolifération et de l'expression du récepteur bêta des œstrogènes (ER β) dans les cellules de granulosa des follicules primaires, secondaires et préantraux. Ces résultats suggèrent que l'activation des follicules, initiée prématurément par l'exposition au BPA, pourrait être due à un effet stimulateur médié par ER beta sur la folliculogenèse précoce. Aucun kyste n'est observé dans les ovaires, contrairement aux observations faites par Fernandez et coll., 2010.

Enfin, il a également été montré une modification du comportement sexuel. Chez le rat Wistar injecté en sous-cutané avec 5 μ g/kg/jour de BPA, de 1 à 7 jours postnatals, on observe une diminution de la réceptivité sexuelle. Cette diminution s'accompagne d'une expression réduite du récepteur alpha des œstrogènes dans les noyaux médians pré optiques et ventromédians de l'hypothalamus des descendants femelles à l'âge adulte (Monje et coll., 2010). Ces résultats indiquent que le BPA peut altérer de façon permanente le comportement sexuel chez la femelle adulte de rat, et que cet effet pourrait s'expliquer par des perturbations au niveau des structures hypothalamiques œstrogénéodépendantes.

En résumé, les études récentes montrent que l'exposition des rongeurs à de faibles doses pendant la période néonatale (de 1 à 10 jours), qui est une période critique pour la mise en place du système HHG dans ces espèces, entraîne des modifications de la sécrétion des hormones ou des peptides produits par l'hypothalamus et l'hypophyse. Ces modifications du niveau et de la fréquence des sécrétions hormonales perturbent la fonction de reproduction sur le long terme puisque les effets sont observés au moment de la puberté ou à l'âge adulte.

En conclusion, cette analyse chez la femelle montre que les études ne reposent ni sur les mêmes lignées d'animaux, ni sur la même fenêtre d'exposition, ni sur les mêmes modes d'administration du BPA comme chez le mâle. Certaines ne précisent pas si les aliments et la boisson des animaux sont contrôlés du point de vue de leur contamination par le BPA ou d'autres perturbateurs endocriniens.

Cependant, malgré la diversité des protocoles expérimentaux, des effets concordants existent montrant que de faibles doses de BPA pendant des périodes critiques de développement ont des effets sur l'avancement de l'âge de la puberté, des effets sur le tractus génital de la femelle, sur la fonction ovarienne, sur le comportement des rats et des souris (tableau 26.1). Pour certains de ces effets, des mécanismes épigénétiques apparaissent en cause. Ces différents effets indiquent des actions au niveau du cerveau et de son fonctionnement (récepteurs, hormones).

Tableau 26.1 : Paramètres affectés dans les études chez les animaux femelles (rongeurs)

Paramètres phénotypiques	Espèces/lignée	Voies/Doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)	Références
Modifications des paramètres morphologiques Poids oviaires, utérus, lésions pré-néoplasiques, kystes ovariens, endométriose	Souris CD-1	Injection : 0,025 et 0,25	Schonfelder et coll., 2004
	Rate	10-1 000	Markey et coll., 2005
	Sprague-Dawley	Gavage : 100, 50 000	Newbold et coll., 2007
	Rate Long-Evans	Gestation/périnatal/ postnatal	Adewale et coll., 2009 Newbold et coll. 2009 Fernandez et coll., 2010 Signorile et coll., 2010
Modification de la cyclicité	Rates	Orale : 100 ; 1 200 (eau de boisson)	Rubin et coll., 2001
	Sprague-Dawley		Nikaido et coll., 2004
	Rate Wistar	SC : 50-500	Richter et coll., 2007
	Souris CD-1	Gestation/ Gestation-lactation	Monje et coll., 2009
Modification des follicules	Rate Wistar	SC : 20 000 postnatal	Rodriguez et coll., 2010
Puberté Ouverture vaginale	Souris ICR/Jcl, CD-1, et CF-1	Injection : 2,4 à 500	Howdeshell et coll., 1999
	Rate Long Evans	Gestation/ postnatal	Honma et coll., 2002
			Nikaido et coll., 2004 Adewale et coll., 2009
Altérations des taux hormonaux Estradiol, LH, progestérone,	Rate	Orale : 50-500 ; 1 200	Rubin et coll., 2001
	Sprague-Dawley	(eau de boisson)	Fernandez et coll., 2009
	Rate Wistar	SC : 50-500	Monje et coll., 2009
		Gestation-lactation, postnatal/prépuberté,	Navarro et coll., 2009

De nouvelles approches commencent à être entreprises (transcriptome, protéome, métabolome, programmation épigénétique,) mettant en œuvre des méthodes plus sensibles (microarrays, quantitative RT-PCR, Chip, mesure des niveaux de méthylation...) qui permettront de détecter des variations plus fines que celles obtenues par des études fondées sur l'analyse morphologique. Elles devraient également permettre d'identifier les mécanismes altérés par le BPA au niveau cellulaire ou tissulaire qui pourront rendre compte des dysfonctionnements observés chez les animaux exposés.

BIBLIOGRAPHIE

ADEWALE HB, JEFFERSON WN, NEWBOLD RR, PATISAUL HB. Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons. *Biol Reprod* 2009, **81** : 690-699

BERGER RG, FOSTER WG, DE CATANZARO D. Bisphenol-A exposure during the period of blastocyst implantation alters uterine morphology and perturbs measures of estrogen and progesterone receptor expression in mice. *Reprod Toxicol* 2010, **30** : 393-400

CAKMAK H, TAYLORHS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis : the role of progesterone-hox gene interactions. *Semin Reprod Med* 2010, **28** : 69-74

DURANDO M, KASS L, PIVA J, SONNENSCHN C, SOTO AM, et coll. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 80-86

EVANS NP, NORTH T, DYE S, SWEENEY T. Differential effects of the endocrine-disrupting compounds bisphenol-A and octylphenol on gonadotropin secretion, in prepubertal ewe lambs. *Domest Anim Endocrinol* 2004, **1** : 61-73

FERNANDEZ M, BIANCHI M, LUX-LANTOS V, LIBERTUN C. Neonatal exposure to bisphenol a alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 757-762

FERNANDEZ MO, BOURGUIGNON N, LUX-LANTOS V, LIBERTUN C. Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect* 2010, epub

HONMA S, SUZUKI A, BUCHANAN DL, KATSU Y, WATANABE H, IGUCHI T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol* 2002, **16** : 117-122

HOWDESHELL K, HOTCHKISS A, THAYER K, VANDENBERGH J, VOM SAAL F. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999, **401** : 763-764

HOWDESHELL KL, PETERMAN PH, JUDY BM, TAYLOR JA, ORAZIO CE, et coll. Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1180-1187

HUNT PA, KOEHLER KE, SUSIARJO M, HODGESCA, ILAGAN A, et coll. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003, **13** : 546-553

KATO H, OTA T, FURUHASHI T, OHTA Y, IGUCHI T. Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period. *Reprod Toxicol* 2003, **17** : 283-288

KHURANA S, RANMAL S, BEN-JONATHAN N. Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens : delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology* 2000, **141** : 4512-4517

MARKEY C, COOMBS M, SONNENSCHN C, SOTO A. Mammalian development in a changing environment : exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev* 2003, **5** : 67-75. Erratum in : *Evol Dev* 2004, **6** : 207. Dosage error in article text.

MARKEY CM, LUQUE EH, MUNOZ DE TM, SONNENSCHN C, SOTO AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001, **65** : 1215-1223

MARKEY CM, WADIA PR, RUBIN BS, SONNENSCHN C, SOTO AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenostrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod* 2005, **72** : 1344-1351

MONJE L, VARAYOUD J, MUNOZ-DE-TORO M, LUQUE EH, RAMOS JG. Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reprod Toxicol* 2009, **28** : 435-442

MONJE L, VARAYOUD J, MUÑOZ-DE-TORO M, LUQUE EH, RAMOS JG. Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity. *Reprod Toxicol* 2010 **30** : 625-634

MOORS S, DIEL P, DEGEN GH. Toxicokinetics of bisphenol A in pregnant DA/Han rats after single i.v. application. *Arch Toxicol* 2006, **80** : 647-655

MORAL R, WANG R, RUSSO IH, LAMARTINIERE CA, PEREIRA J, et coll. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J Endocrinol* 2008, **196** : 101-112

NAVARRO VM, SANCHEZ-GARRIDO MA, CASTELLANO JM, ROA J, GARCIA-GALIANO D, et coll. Persistent impairment of hypothalamic KiSS-1 system after exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation. *Endocrinology* 2009, **150** : 2359-2367

NEWBOLD RR, JEFFERSON WN, PADILLA-BANKS E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reprod Toxicol* 2007, **24** : 253-258

NEWBOLD RR, JEFFERSON WN, PADILLA-BANKS E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 879-885

NIKAIIDO Y, YOSHIZAWA K, DANBARA N, TSUJITA-KYUTOKU M, YURI T, et coll. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 2004, **18** : 803-811

NISHIKAWA M, IWANO H, YANAGISAWA R, KOIKE N, INOUE H, et coll. Placental Transfer of Conjugated Bisphenol A and Subsequent Reactivation in the Rat Fetus. *Environ Health Perspect* 2010, Ahead of print 09 April 2010

PALANZA , HOWDESHHELL KL, PARMIGIANI S, VOM SAAL FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect* 2002, **110** (Suppl 3) : 415-422

PAWSON A, MCNEILLY A. The pituitary effects of GnRH. *Anim Reprod Sci* 2005, **88** : 75-94

RAMOS JG, VARAYOUD J, KASS L, RODRIGUEZ H, COSTABEL L, et coll. Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology* 2003, **144** : 3206-3215

RICHTER CA, BIRNBAUM LS, FARABOLLINI F, NEWBOLD RR, RUBIN BS, et coll. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007, **24** : 199-224

RODRÍGUEZ HA, SANTAMBROSIO N, SANTAMARÍA CG, MUÑOZ-DE-TORO M, LUQUE EH. Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reprod Toxicol* 2010 Aug 6. [Epub ahead of print]

- RUBIN BS, MURRAYMK, BAMASSA DA, KING JC, SOTO AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 675-680
- RYAN BC, VANDENBERGH JG. Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. *Horm Behav* 2006, **50** : 85-93
- RYAN BC, HOTCHKISS AK, CROFTON KM, GRAY LE, JR. In Utero and Lactational Exposure to Bisphenol A, in contrast to Ethinyl Estradiol, Does not Alter Sexually Dimorphic Behavior, Puberty, Fertility and Anatomy of Female LE Rats. *Toxicol Sci* 2010, **114** : 133-148
- SAVABIEASFAHANI M, KANNAN K, ASTAPOVA O, EVANS NP, PADMANABHAN V. Developmental programming : differential effects of prenatal exposure to bisphenol-A or methoxychlor on reproductive function. *Endocrinology* 2006, **147** : 5956-966
- SCHÖNFELDER G, FLICK B, MAYR L, TALSNESS C, PAUL M, CHAHOUD I. In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina. *Neoplasia* 2002, **4** : 98-102
- SCHÖNFELDER G, FRIEDRICH K, PAUL M, CHAHOUD I. Developmental effects of prenatal exposure to bisphenol a on the uterus of rat offspring. *Neoplasia* 2004, **6** : 584-594
- SIGNORILE PG, SPUGNINI EP, MITA L, MELLONE P, D'AVINO A, et coll. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *Gen Comp Endocrinol* 2010, **168** : 318-325
- SMITH CC, TAYLOR HS. Xenoestrogen exposure imprints expression of genes (Hoxa10) required for normal uterine development. *FASEB J* 2007, **21** : 239-246
- SUSIARJO M, HASSOLD TJ, FREEMAN E, HUNT PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 2007, **3** : e5
- THIGPEN JE, HASEMAN JK, SAUNDERS HE, SETCHELL KDR, GRANT MG, FORSYTHE DB. Dietary phytoestrogens accelerate the time of vaginal opening in immature CD-1 mice. *Comp Med* 2003, **53** : 477-485
- TINWELL H, HASEMAN J, LEFEBVRE PA, WALLIS N, ASHBY J. Normal sexual development of two strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. *Toxicol Sci* 2002, **68** : 339-348
- TYL RW, MYERS CB, MARR MC, THOMAS BF, KEIMOWITZAR, et coll. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2002, **68** : 121-146
- TYL RW, MYERS CB, MARR MC, SLOAN CS, CASTILLO NP, et coll. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci* 2008, **104** : 362-384
- VARAYOUD J, RAMOS JG, BOSQUIAZZO VL, MUNOZ-DE-TORO M, LUQUE EH. Developmental exposure to Bisphenol a impairs the uterine response to ovarian steroids in the adult. *Endocrinology* 2008, **149** : 5848-5860