

Table des matières

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

Partie bibliographique

I. Généralités sur le système endocrinien.....3

I.1. Les hormones.....3

I.1.1. Rôle des hormones dans l'organisme.....4

II. Rappel sur la physiologie maternelle au cours de la grossesse

II.1. Définition de la grossesse.....5

II.2. Modifications physiologiques de l'organisme maternel au cours de la grossesse5

II.2.1. Le système endocrinien.....5

a) L'hypophyse5

• Modifications physiologiques.....5

• Modifications fonctionnelles.....6

b) La thyroïde.....6

II.2.2. Système circulatoire.....6

a) Modifications cardio-vasculaire.....6

III. Les perturbateurs endocriniens

III. 1.1. Les sources des perturbateurs endocriniens.....7

1. Source naturelle.....7

2. Source anthropique.....7

III. 1.2. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens.....9

Table des matières

a. Agoniste ou hormonomimétique.....	9
b. Antagoniste	9-10
III. 1.3. Périodes de vulnérabilité.....	10-11
III. 2 Populations vulnérables.....	12
A. Les femmes enceintes.....	12
B. Le fœtus.....	12
III. 3. Voies de contamination chez l'être humain.....	12
IV. Bisphénol A (BPA)	13
IV.1. Evolution des substances chimiques.....	13
IV .2. C'est quoi le Bisphénol A ?.....	13
IV .2.1. Historique.....	13
IV.2.2. Définition et caractéristiques chimiques.....	13
1) Définition.....	14
2) Caractéristiques chimiques.....	14
IV.2.3. Sources, production et utilisation du Bisphénol A.....	15
1) Source.....	15
2) Production.....	15
3) Utilisations.....	16
IV.3. Toxicocinétique du Bisphénol A.....	16
a. Absorption.....	16
b. Métabolisme.....	17
c. Elimination.....	18
IV.4. Mode d'action du BPA.....	18
IV.5. Effets sanitaires du Bisphénol A sur la santé des femmes enceintes et leurs fœtus.....	19
IV.6. Avis scientifique sur le Bisphénol A.....	20
Partie expérimentale	
I. Objectifs	21
II. Matériel et méthode	21
1. Matériel.....	21
▪ Matériel biologique.....	21
▪ Matériel non-biologique.....	21

Table des matières

❖ Les éléments constituant le kit ELISA pour le test sanguin.....	21
❖ Matériel utilisé dans l'étude sur les testicules fœtaux.....	22
2. Méthodes.....	22
2.1. Les échantillons des urines et du sang des femmes enceintes.....	22
a) Mesure du BPA dans le sang.....	22
b) Mesure du BPA dans les urines.....	23
2.2. Etude sur les testicules fœtaux chez l'espèce humaine et murine.....	23
2.2.1. Etude sur les testicules fœtaux humains.....	23
▪ Culture des testicules.....	25
▪ Préparation des coupes histologiques.....	26
▪ Dosage radio-immunologique de testostérone.....	26
2.2.2 Etude sur les testicules fœtaux chez les rongeurs.....	26
• Protocole expérimentale.....	26
• Prélèvement des testicules.....	26
• Culture des testicules.....	26
III. Résultats et discussion.....	27
1) Dosage biologique.....	27
Résultats.....	27
Discussion.....	28
2) Dosage urinaire.....	29
Résultats.....	29
Discussion.....	30
3) Effet du BPA sur les cellules leydig fœtales.....	30
Résultats.....	30
Discussion.....	30
○ Effet du BPA sur la stéroidogénèse des testicules fœtaux humains.....	30
○ Effet du BPA sur les testicules fœtaux des rongeurs.....	31
Résultat.....	31
Discussion.....	32
○ Effet du BPA sur la morphologie des testicules fœtaux.....	32

Table des matières

Discussion générale.....	34-35
Conclusion et recommandation	
Conclusion.....	36
Recommandation.....	37
1. Pour les femmes enceintes et allaitantes.....	37
2. Pour les nourrissons.....	37
Références bibliographiques.....	38
Annexes	
Annexe 01 : Evolutions chimiques de la Bisphénol A.	
Annexe 02 : Lois des agences sanitaires.	

Remerciements

Enfin, nous y sommes! C'était vraiment un très long parcours!

♥ Nous sommes reconnaissantes à Allah pour la bonne santé et le bien-être qui ont été nécessaires pour compléter ce travail.

Après une période intensive et un long voyage de 5 ans, aujourd'hui est le jour J. Ecrire cette phrase de remerciement est la touche finale à notre travail. Ce fut une période d'apprentissage intense pour nous, non seulement sur le plan scientifique, mais aussi sur le plan personnel. Sans oublier les nombreux obstacles qu'on a dû traverser et les échecs consécutifs auxquels on a dû faire face. L'écriture de cette dissertation a eu un grand impact sur nous. En effet, nous n'aurons jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes qui étaient présents sur les différentes étapes de notre parcours.

Nous tenons à sincèrement remercier :

♥ Notre encadreur « Dr Larbi Doukara », de nous avoir guidé tout au long de ce travail, vos encouragements nous ont poussé à donner le meilleur de nous mêmes. Merci pour votre écoute attentive et vos conseils ayant permis d'orienter et d'améliorer notre rédaction.

♥ Nous remercions « Makhoulouf C », de nous faire l'honneur de présider le jury de ce travail.

♥ Nous remercions « Zatra Y », de nous faire l'honneur de juger ce travail.

♥ Nous remercions toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de cette étude, et tous ceux qui nous ont aidé et soutenu.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes chers parents

Kared Mohamed et Masker Louiza

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour votre soutien, votre amour et vos prières qui m'ont comblé tout au long de mes années d'étude. Vous avez pu supporter mon stress dans mes moments les plus difficiles et vous étiez tout le temps à mes côtés. J'espère être à la hauteur de vos espérances et ne jamais vous décevoir. Je vous dédie ce modeste travail qui est le fruit de vos efforts et vos sacrifices. Qu'Allah tout Puissant vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon chère frère Abdel Karim, A ma sœur Azhar, C'est une chance et une grande fierté de vous avoir à mes côtés. Merci de ne jamais douter de moi et de contribuer à me faire relativiser les petits et grands maux de la vie.

♥ *A Kawther, chère amie avant d'être binôme.*

A mon fiancé « Hichem » qui était présent à mes côtés dans les moments les plus difficiles.

A tous mes amis et proches à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime

Merci

Dédicaces

Grâce à Dieu que j' ai achevé ce modeste travail que je dédie :

A

*Mes très chers parents **Abdelhak & Bouyahya Assia**, source d'amour et de tendres qui m' ont pas cessé de m' encourager et de prier pour moi. J' espère que vous serez fier de moi et vous trouverez ici le résultat de tant d' années de sacrifices pour m' aider à avancer dans ma vie. Merci pour votre présence à mes côtés tout au long de mon parcours. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous accorde santé, longue vie et bonheur.*

A

*Mes chères sœurs «**Fatima zahra, Amira & Selsabil**». Merci pour votre soutien et encouragement. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

A

*Toute la famille **Seddiki & Bouyahya**.*

A

*Mon binôme dans le mémoire «**Kared Leila** », que je souhaite beaucoup de réussite dans sa vie.*

A

Tous mes amis et proches à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j' aime.

Merci.

Résumé :

Le bisphénol A (BPA) est une molécule largement utilisée dans la société actuelle. Cette molécule est principalement utilisée en tant que plastifiant, elle est donc retrouvée dans un grand nombre de produits nous entourant comme les contenants alimentaires mais également certains cosmétiques ou encore au sein des matériaux dentaires.

Les mesures de bisphénol A effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et d'autres tissus indiquent que plus de 90 % des personnes vivant dans les pays occidentaux sont exposées à des niveaux détectables de bisphénol A. Chez l'adulte, on n'estime que la consommation de boissons contenues dans des bouteilles en polycarbonates, d'aliments en conserve ou de denrées chauffées au four, microondes dans leur emballage.

Des taux supérieurs ont été retrouvés dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus chez les rongeurs et dans l'espèce humaine.

Le bisphénol A est donc capable de passer la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire a mis en évidence des risques potentiels de l'exposition au BPA pour la santé des femmes enceintes et de leur fœtus notamment. Elle confirme la nécessité d'en réduire l'exposition.

Mots-clés : Bisphénol A (BPA), Perturbateur endocrinien (PE), femmes enceintes, fœtus.

Abstract

The Bisphenol A (BPA) molecule is an endocrine disruptor (ED) that has similarities with estrogen, to which receptor it has the ability to bind, exposure to BPA is widespread in industrialized countries, because this substance chemical is present in most polycarbon plastics and epoxy resins used in everyday life.

Its ingestion is done mainly from food and drinks contained in plastic packaging, by diffusion from the container to the contents. It is mainly absorbed in humans through food and is found in free form in the blood and in the conjugated form: BPA-glucuronide (BPA-G) in the urine for elimination.

However, numerous experimental data, in vitro and in vivo, suggest that chronic exposure to low doses to BPA can disrupt physiological regulations and deregulate various cellular systems, especially in pregnant women and their fetuses during the perinatal period when the vulnerability is maximum.

Keywords: Bisphenol A (BPA), Endocrine disruptor (ED), pregnant women, fetus

جزيء (البيسفينول ا) هو عامل معرق للغدد الصماء له اوجه تشابه مع الاستروجين حيث ينتشر التعرض له في البلدان الصناعية لان هذه المادة الكيميائية موجودة في معظم البلاستيك البولي كاربون و راتجات الايبوكسي المستخدمة في الحياة اليومية

يتم تناولها بشكل اساسي من الاطعمة و المشروبات الموجودة في العبوات البلاستيكية عن طريق الانتقال من الحاوية الى المحتويات

يتم امتصاصه بشكل رئيسي من خلال الطعام و يوجد بشكل حر في البول و في شكل مترافق في البول للتخلص منه و مع ذلك تشير العديد من البيانات التجريبية في المختبر و في الجسم الحي الى ان التعرض المزمن لجرعات منخفضة من البيسفينول ا يمكن ان يعطل اللوائح الفيزيولوجية و يحرر الانظمة الخلوية المختلفة خاصة عند النساء الحوامل و اجنتهن خلال الفترة ما حول الولادة عندما تكون قابلية التأثير قصوى

الكلمات المفتاحية بيسفينول ا، عامل اضطراب الغدد الصماء المرأة الحامل الجنين

Liste des tableaux

- I. Tableau01: Les hormones qui intervient dans la reproduction et leurs réponses
(Planchon, 2014)
.....04
- II. Tableau02: Exemples des perturbateurs endocriniens classés selon leur origine et leur fonction (Fudvoye, 2014).....09
- III. Tableau 03 : Périodes de danger d'exposition aux perturbateurs endocriniens (modifier) (Chaussinand, 2015).....10-11
- IV. Tableau 04 : Caractéristiques générales du Bisphénol A (C.E, 2003).....14
- V. Tableau 05 : Les différents domaines d'utilisation du Bisphénol A (Factsheet, 2016).....16

Liste des figures

Figure01 : Organisation du système endocrinien chez l'être humaine (**Planchon, 2014**).03

Figure 02 : La sécrétion hormonale hypophysaire (**Chapman, 2019**).....02

Figure03 : La chronologie de la grossesse (**Thi-chién, 2016**).....05

Figure 04 : Effet agoniste des perturbateurs endocriniens (**Chaussinand, 2015**).....09

Figure 05 : Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens (**Chaussinand, 2015**).....10

Figure 06 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'être humain (**Andrée et Jacquot, 2013**).....11

Figure07 : Réaction de la formation du BPA (**Brignon, 2010**).....14

Figure O8 : Structure chimique du Bisphénol A (Formule semi-développée) (**Anger, 2011**).....15

Figure 09 : Contribution de différentes voies d'exposition aux BPA pour les femmes enceintes (**Anses, 2013**).....17

Figure10 : Voies métaboliques majeures du BPA chez les mammifères (la forme conjuguée retrouvée majoritairement chez l'être humain est le BPA-G) (**INSERM, 2011**).....18

Figure 11 : Structure chimique du Bisphénol A (BPA) et de l'œstradiol (E2) (**Guy-Verger, 2016**).....19

Figure12 : Éléments constituant le kit ELISA IBL pour le dosage sanguin du BPA (1 : plaque de micro-titration à 96 puits, 2 : BPA Conjugué, 3 : Standards, 4 : Anti-BPA antisérum, 5 : Chromogène, 6 : Solution Stop, 7 : Wash buffer) (**Anteur, 2016**).....22

Figure 13 : Culture organotypique de testicules fœtaux (**Rouiller-Fabre et al., 2003**).....24

Figure 14 : Système de culture organotypique des testicules humains fœtaux (**Habert, 2013**).....25

Figure 15 : Concentrations de BPA dans les fluides biologiques humains (**Kodaira et al., 2000**).....28

Liste des figures

Figure16 : Effet du BPA sur la sécrétion de testostérone par les testicules fœtaux humains (N'Tumba-Byn <i>et al.</i> , 2012).....	31
Figure17 : Effet du BPA sur la sécrétion de testostérone par les testicules fœtaux des rongeurs(N'Tumba-Byn <i>et al.</i> ,2012).....	32
Figure18 : Effet du traitement du BPA sur l'histologie des testicules (flèche blanche : cellule de leydig ; flèche noire : cellule de sertoli ; tête de flèche noire : gonocyte) (N'Tumba-Byn <i>et al.</i> , 2012).....	33

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

AFSSA : Agence Française de sécurité sanitaire des aliments.

AGD : Distance ano-génitales.

BPA : Bisphénol A.

BPA-G : Bisphénol A glucuronide.

BPA-S : Bisphénol A sulfate.

C.E : Comité Européenne.

C.P.P : Comité de la prévention et de la précaution.

DDE : Dichlorodiphényl-trichloroéthane.

DES : Distilbène.

EFSA : European Food Safety Authority.

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

E2 : L'œstradiol.

FCS : Fausses couches spontanées.

FDA : Food and Drug Administration.

FIV : Fécondation in vitro.

FSH : Follicule stimulating hormone.

hCG : Gonadotrophine chorionique hormone.

HPLC : High Performance Liquid Chromatography.

INFOSAN : Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments.

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité.

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale.

INSL 3 : L'Insulin-Like Factor 3.

Liste des abréviations

JPC : Jour Post-Conception.

LC-MS.MS : La chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem.

LH : Hormone lutéinisante.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PBB : Biphényles polybromés.

PCB : Polychlorobiphényles.

P.E : Perturbateur endocrinien.

PGH : Hormone de croissance placentaire.

PMA : Procréation médicalement assistée.

SA : Semaines d'Aménorrhées.

SG : Semaines de gestation.

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques.

T : Testostérone.

UGT : L'uridine diphosphonate glucuronosyl transférase.

Introduction

Introduction :

La fonction reproductrice est un système très complexe, qui nécessite l'intervention d'un ensemble d'organes, et de mécanismes, dont l'équilibre naturel peut être soumis à de nombreux troubles et facteurs pouvant altérer le fonctionnement normal de la reproduction tels que : facteurs génétiques, environnementaux, l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool et surtout l'exposition aux différents perturbateurs endocriniens (**Anteur, 2016**).

C'était au début des années 1990, lorsque le terme « perturbateur endocrinien » est apparu, selon OMS (2000): un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptible d'induire des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa descendance ou au sein de (sous) population (**OMS, 2000 ; Diezi, 2009**).

Dans ce contexte, notre étude s'est particulièrement intéressé au perturbateur endocrinien le plus connu et le plus destructeur, le Bisphénol A ou BPA, un produit chimique phénolique utilisé depuis plus de cinquante ans, dans la production des plastiques polycarbonates et de résines époxydes.

En effet, en plus de ses propriétés oestrogénomimétiques, ce polluant alimentaire se retrouve d'une façon ubiquitaire au sein de la population humaine, on les trouve dans les boîtes de conserves, les lunettes, le disque compact (CD), ainsi que dans les biberons (**Druelle, 2016**).

En tant que PE le BPA est impliqué dans plusieurs troubles hormono-dépendant, en particulier ceux qui sont liés au système reproducteur, tels que le cancer du sein chez les femmes exposées directement aux BPA, cancer de la prostate chez les fils des mères exposées aux BPA (**Anteur, 2016**).

L'exposition de la femme enceinte au BPA, est très préoccupante et suscite l'intérêt des communautés scientifiques tel que : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), EFSA (European Food Safety Authority) (**AFSSA, 2008 ; EFSA, 2015**).

Dans notre travail nous nous concentrons sur les modifications physiologiques de l'organisme maternel au cours d'une grossesse normale, puis les troubles endocriniens qui altèrent le bon fonctionnement des organismes vivant, et enfin les effets toxiques du Bisphénol A sur la santé de la femme enceinte et de son fœtus.

Les objectifs de cette étude visent à mieux comprendre les effets du Bisphénol A sur l'être humains, en particulier les populations les plus vulnérables et les plus sensibles qui sont les femmes enceintes et leurs fœtus.

Introduction

Nous avons choisi de suivre le protocole expérimentale qui consiste d'une part, à mesuré les fluides biologique (sang, urine, liquide folliculaire ovarien et amniotique), et d'autre part de mettre des testicules fœtaux humains (issues suites aux avortements) et des rongeurs dans des milieux de cultures organotypiques pour permettre leur survis pendant plusieurs jours.

Les principaux objectifs de cette étude sont donc :

-Déterminer la relation potentielle entre le Bisphénol A et les effets négatifs sur la santé des femmes enceintes.

-Identification des différents risques liés aux fœtus après une exposition au BPA.

-Identifier les effets du BPA sur le développement du testicule fœtal humain et comparer la sensibilité du modèle humain par rapport au modèle rongeur.

-Prendre des mesures en vue de réduire l'exposition des populations, en particulier les femmes enceintes, les nouveau-nés et les jeunes enfants aux produits contenant du Bisphénol A.

Partie bibliographique

I. Généralités sur le système endocrinien :

Le système endocrinien (du grec : « endon » qui signifie « à l'intérieur » et « Krinô » qui signifie : « je sécrète »).

Il forme un réseau complexe de communications entre les différents tissus de l'organisme humain, en regroupant les glandes qui sécrètent des hormones : l'hypophyse, la thyroïde, les ovaires, les testicules, pancréas (**Planchon, 2014**).

Elles permettent la régulation de nombreux processus biologiques tels que : la croissance, le développement cérébrale et sexuel, la fonction reproductrice, l'alimentation ; et participent ainsi au bon fonctionnement et l'homéostasie (équilibre) du corps humain (**Planchon, 2014**) (**Figure, 02**).

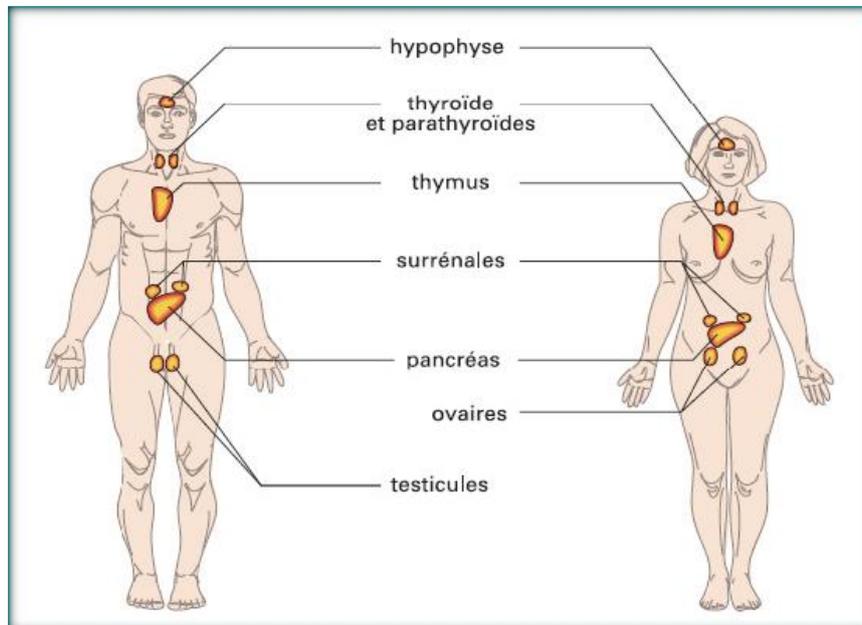


Figure 01 : Organisation du système endocrinien chez l'être humain (**Planchon, 2014**).

I.1. Les hormones :

Une hormone (du grec hormao qui signifie « je stimule ») est une substance d'origine chimique qui est sécrétée par les glandes endocrines et libérée dans le sang, et elle vise à agir à distance pour se lier aux récepteurs protéiques de la cellule cible d'une manière spécifique (**Chaussinand, 2015**).

De nombreuses fonctions nécessitent l'intervention d'hormones pour assurer le fonctionnement et le développement des procédures vitales de l'organisme (**Planchon, 2014**).

Partie bibliographique

I.1.1. Rôle des hormones dans l'organisme :

Les glandes endocriniennes sécrètent des hormones qui agissent comme des messagers chimiques, en se liant à des récepteurs cellulaires, les hormones peuvent déclencher des réactions spécifiques (**figure, 03**), et ainsi, réguler le développement, la croissance, la reproduction (**Tableau, 01**), et le comportement (**C.P.P, 2003**).

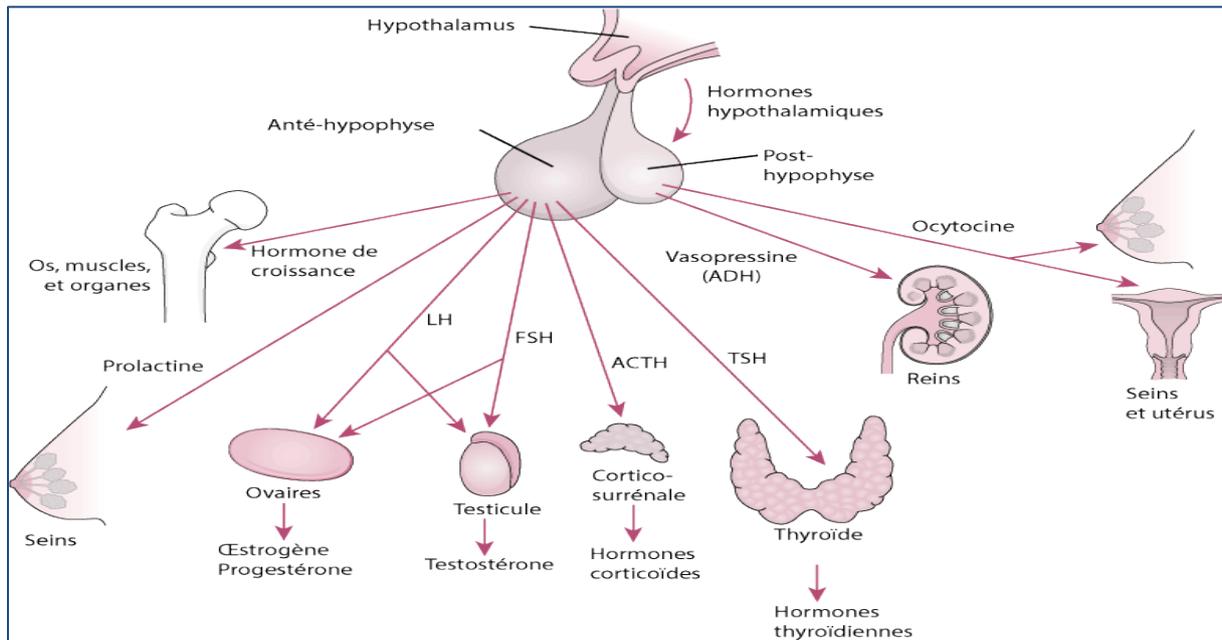


Figure 02 : La sécrétion hormonale hypophysaire (**Chapman, 2019**).

Tableau 01 : Les hormones qui interviennent dans la reproduction et leurs réponses (**Planchon, 2014**).

Fonctions	Hormones	Réponses
La reproduction	Androgènes, œstrogènes, la progestérone et les hormones hypophysaires (LH, FSH, Prolactine).	Production des gamètes, gestation, lactation, apparition des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel.

Partie bibliographique

II. Rappel sur la physiologie maternelle au cours de la grossesse :

II.1 Définition de la grossesse :

La grossesse, également appelée gravidité ou gestation, est le moment au cours de laquelle un ou plusieurs bébés se développent à l'intérieur d'une femme (Obrowski, 2016).

Elle peut survenir par un rapport sexuel ou par des techniques de procréations médicalement assistées (PMA), Cela dure généralement environ 40 semaines à partir de la dernière période menstruel et se termine par l'accouchement (Obrowski, 2016).

Au cours des huit premières semaines suivant la conception on parle d'un embryon, après le terme fœtus est utilisé jusqu'à la naissance (Obrowski, 2016) (figure, 01).

Les symptômes du début de la grossesse peuvent inclure des règles manquées, des seins sensibles, des nausées et des vomissements, confirmés par des analyses d'urine et du sang détectant la présence d'une hormone appelée gonadotrophine chorionique hormone (hCG), qu'elle est produite par le placenta (Obrowski, 2016).

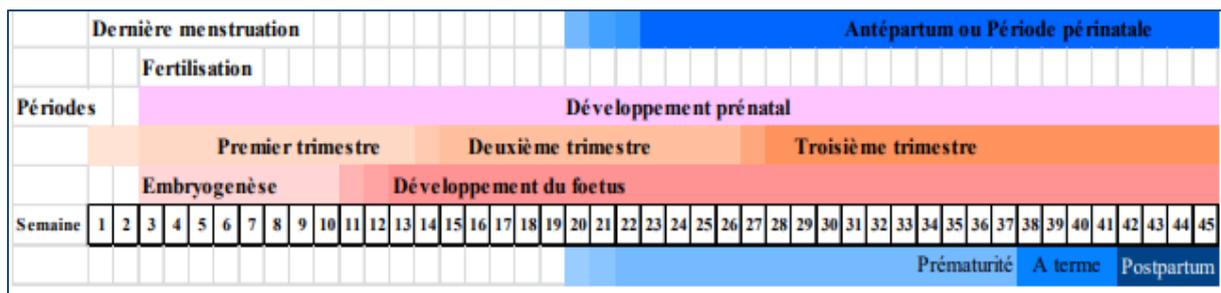


Figure03 : La chronologie de la Grossesse (Thi-chién, 2016).

II.2. Modifications physiologiques de l'organisme maternel au cours de la grossesse :

Une grossesse entraîne des modifications physiologiques de tout l'organisme maternel ; avec retour à la normale après l'accouchement. En règles générale, les modifications sont plus accentuées lors d'une grossesse multiple que lors d'une grossesse monofœtale (Raul, 2019).

II.2. 1. Le système endocrinien :

a) L'hypophyse :

▪ Modifications physiologiques :

Le poids de la glande pituitaire (hypophyse) et de ses vaisseaux augmente considérablement pendant la grossesse, reflétant une hyperactivité marquée, et cette augmentation est attribuée à une hypertrophie des cellules lactotropes, due à la stimulation des œstrogènes (Maskaoui, 2013).

A la fin de la grossesse le poids de l'hypophyse double, il passe de 0,4 g à 0,8 g. Après l'arrêt de la lactation il reprend sa taille normale (Maskaoui, 2013).

Partie bibliographique

▪ **Modifications fonctionnelles :**

Le taux de prolactine (PRL) augmente régulièrement jusqu'à 300 ng/L en fin de la grossesse. D'autre part, le taux de gonadotrophines : FSH (Hormone folliculo-stimulante) et LH (Hormone lutéinisante) diminue, tandis que les hormones œstrogènes et progestérone augmentent (**Maskaoui, 2013**).

L'ocytocine augmente pendant la grossesse pour atteindre 165 u g/ml. Il a un rôle important dans le déclenchement physiologique du travail, sa sécrétion est périodique et courte, et la fréquence des pics augmente au fur et à mesure que le travail progresse (**Maskaoui, 2013**).

Le placenta sécrète PGH (Hormone de croissance placentaire) de manière non pulsatile, il peut être détecté dès 16-17^{ème} semaines d'aménorrhée dans la circulation maternelle (**Maskaoui, 2013**).

b) La thyroïde :

Au cours de la grossesse, les besoins en iode augmentent d'une part en raison de l'augmentation de la clairance rénale, et d'autre part en raison de sa perte au niveau du complexe fœto-placentaire en fin de la grossesse. Une fraction de l'iode inorganique maternel traverse le placenta afin d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par le fœtus (**Borson-Chazot et Caron, 2017**).

L'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle augmente du fait de l'élévation de la concentration plasmatique de la TGB (Thyroxine Binding Globuline), Elle double dès la 12^e semaine d'aménorrhées (SA).

Ainsi une augmentation des taux de thyroxine T4 et trio-do thyronine T3 (**Blanc, 2004**).

Présence dans la circulation des facteurs d'origine placentaire stimulant la thyroïde. Compte tenu des analogies structurales avec la TSH (Thyréostimuline hypophysaire), il semblerait que ces facteurs stimulateurs sont les gonadotrophines chorioniques (hCG) (**Borson-Chazot et Caron, 2017**).

II.2.2. Système circulatoire :

a) Modifications cardio-vasculaire :

Le débit cardiaque augmente rapidement dès le premier trimestre d'environ 20%. Puis elle atteint 40% vers la fin du sixième mois et reste stable aux alentours de 6L/min (**Rharbaoui, 2008**).

La fréquence cardiaque s'accélère de 10 à 15 battements/min, Ainsi la contraction du muscle cardiaque augmente également (**Rharbaoui, 2008**).

Partie bibliographique

Sur le plan anatomique, on observe une augmentation adaptée de la masse ventriculaire gauche. Le travail cardiaque, est augmenté dès le début de la grossesse (**Rharbaoui, 2008**).

III. Les perturbateurs endocriniens :

La notion du trouble endocrinien est apparue à la fin du XX^e siècle, dans les années quatre-vingt dix, lors d'une conférence organisée par la zoologiste et épidémiologiste Américaine Théo Colbon (**Veillerette, 2016**).

Une attention croissante est été accordée depuis plusieurs années aux effets nocifs de nombreux composés chimiques présents dans l'environnement qui ont été regroupés sous le terme général de « Perturbateurs endocriniens (PE) » (**Diezi, 2009**).

D'après la Communauté Européenne « Toute molécule ou agent chimique qui interfère avec les fonctions du système hormonal d'un organisme, qui peut avoir un effet négatif sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones, et donc susceptible d'avoir des effets néfastes sur la santé » (**Ricard, 2011**).

Du point de vue des scientifiques la difficulté des PEs provient de la diversité de leurs structures chimiques et leurs domaines d'utilisations (**Guignard, 2016**).

En 2010 la FDA (Food and Drug Administration-USA) à dressé une liste de plus de 1000 produits chimiques peuvent avoir des propriétés perturbatrices endocriniennes et utilisés comme insecticides, herbicides, plastifiants, détergents, retardateurs de flammes, résines et excipients dans les produits de soins personnels, leur persistance environnementale varie de quelque jours à quelque décennies (**Guignard, 2016**).

III.1.1. Les sources des perturbateurs endocriniens :

Il existe deux sources potentielles pour les perturbateurs endocriniens :

1. Source naturelle:

Les hormones naturelles comprennent les œstrogènes, la progestérone et la testostérone qui se trouvent naturellement dans le corps humain et animal (**Barbier, 2011**).

Et les phyto-œstrogène qui sont des hormones naturellement présentes dans certains produits végétaux, (germe de luzerne, le soja, les pois chiches et le blé), mais ne présentent pas tous la même affinité pour les récepteurs des œstrogènes (**Bennetau et Canivec, 2002**).

2. Source anthropique :

Les hormones de synthèse sont conçues spécifiquement pour agir sur le système endocrinien et le moduler, et elles sont devenues populaires et font partis de notre quotidien : ce sont des produits qui sont utilisées dans l'industrie (produits de nettoyage), l'agriculture (pesticides), des biens de consommation (additifs plastiques, Bisphénol), en médecine (sous

Partie bibliographique

forme de produits pharmaceutiques) ou encore les sous produits comme les dioxines (**Anteur, 2016**).

La principale différence entre ces deux classes est la forte affinité des perturbateurs endocriniens d'origine artificielle pour le tissu adipeux. Donc, Ils s'accumulent dans l'organisme. Contrairement aux PEs d'origine naturelle qui sont facilement métabolisés et donc éliminés plus rapidement (**Remy, 2011**).

Ces substances agissent de deux manières différentes :

- **Directement** : en interagissant avec les récepteurs hormonaux agissant comme un œstrogène par activation des récepteurs d'œstradiol ou comme un anti-androgène par réduction de l'activité transcriptionnelle des récepteurs aux androgènes (**Desbiolles et Gallot, 2019**).
- **Indirectement** : en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action et l'élimination des hormones naturelles (**Desbiolles et Gallot, 2019**).

Le deuxième tableau présente quelques exemples des perturbateurs endocriniens les plus connus (**Fudvoye, 2014**).

Partie bibliographique

Tableau 02 : Exemples des P.Es classés selon leur origine et leur fonction (Fudvoye. 2014).

Origine	Fonction	Composé
Industrie	Incération, isolation	Dioxines, Biphényles polychlorés (PCBs).
	Surfactants, Agents nettoyants	Alkylphénols, Tributylétain.
Agriculture	Pesticides, Organochlorés, Insecticides.	DDT, méthoxychlore, dieldrine, lindane, chlordécone.
	Herbicides, Fongicides.	Atrazine, Vinclozoline.
	Phyto-œstrogènes (naturels)	Génistéine, Coumestrol
Usage domestique	Résine, matière plastique	BPA
	Plastifiants	Phtalates
	Cosmétiques	Parabènes
	Retardateurs de flammes	Biphényles polybromés (PBBs)
	Contraceptifs	Œstrogènes synthétiques, DES (diéthylstilbestrol).

III. 1.2. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens :

a. Agoniste ou hormonomimétique :

En imitant l'action de l'hormone et présentant une structure moléculaire suffisamment similaire pour fixer et stimuler le récepteur correspondant (Figure, 04).

Le signal alors émis par ce perturbateur induit des effets similaires, l'effet est donc mimétique. Cependant ces actions dérèglent le système endocrinien (Dagher, 2019).



Figure 04 : Effet agoniste des perturbateurs endocriniens (Chaussinand, 2015).

Partie bibliographique

b. Antagoniste :

Dans ce cas le PE peut prendre la place de l'hormone imitée et ainsi empêcher les interactions entre les hormones et leurs récepteurs (**Figure, 05**).

La substance perturbatrice va se lie aux récepteurs hormonaux naturels mais ne les activera pas. Donc, il ne provoque pas de réponses mais il empêche le complexe hormone-récepteur de fonctionner, en monopolisant l'accès à celui-ci sans permettre à l'hormone naturelle de s'y placer et déclencher la synthèse de protéines nécessaires (**Dagher, 2019**).

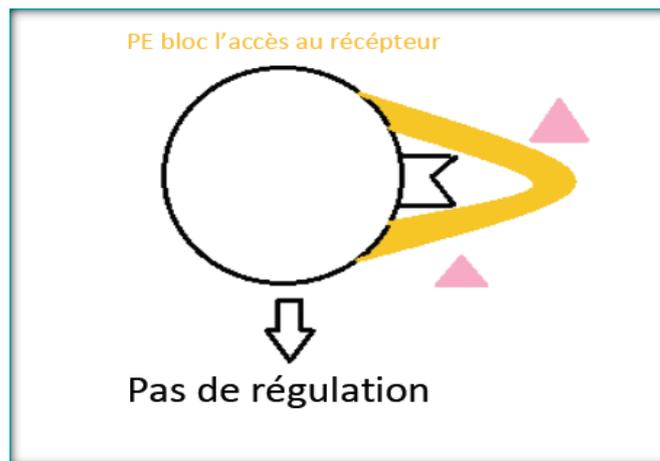


Figure 05 : Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens (**Chaussinand, 2015**).

III. 1.3. Périodes de vulnérabilité :

L'organisme est exposé à des PE de manière non intentionnelle mais ubiquitaire. En fonction de l'âge, l'état physiologique des individus exposés ou du moment de l'exposition, (**Tableau, 03**), les conséquences varieront (**Dagher, 2019**).

Celles-ci peuvent être appelées fenêtres d'exposition qui durant lesquelles certaines populations sont plus sensibles à leurs actions (**Dagher, 2019**).

Tableau 03 : Périodes de danger d'exposition aux perturbateurs endocriniens (modifier) (**Chaussinand, 2015**).

Périodes	Raisons
Vie prénatale	La barrière placentaire n'est malheureusement pas complètement imperméable et de nombreux composés chimiques peuvent la franchir, du fait qu'elle a une très forte intimité entre les circulations sanguines maternelles et fœtale. Une exposition périnatale peut conduire à des altérations persistantes qui peuvent être visibles directement et se maintenir toute la vie, mais peuvent

Partie bibliographique

	aussi être indétectables à la naissance et n'apparaître qu'ultérieurement. (Guignard, 2016).
La petite enfance	La période de croissance de tout l'organisme de l'enfant est contrôlée par des hormones. Les PEs pourraient alors modifier cette phase de croissance et induire différentes pathologies telles que des effets sur la reproduction.
La puberté	La puberté est contrôlée par de hormones sexuelles, mais si des PEs identiques aux hormones naturelles interviennent, l'enfant se retrouve également confronté à différents pathologies telle qu'une puberté précoce ou puberté retardé.

Par ailleurs, les effets des PEs peuvent également concerner la descendance des individus exposés, on parle alors d'effets transgénérationnels (INRS, 2020).

Voici une figure récapitulative des organes cibles potentiels, selon les périodes d'exposition aux perturbateurs endocriniens (Figure, 06).

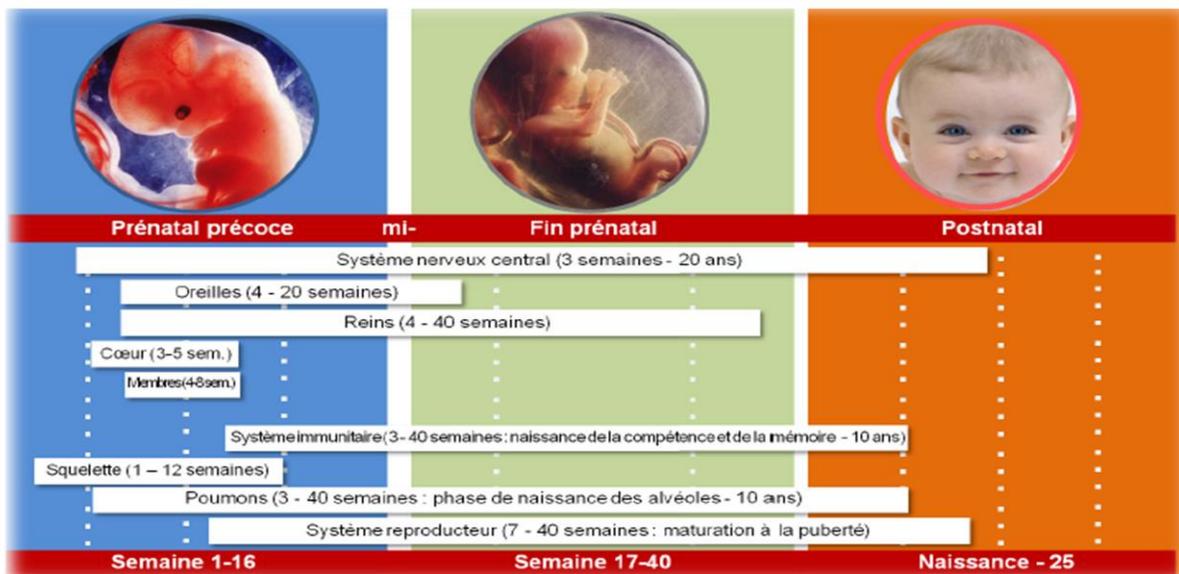


Figure 06 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'être humain (Andrée et Jacquot, 2013).

Partie bibliographique

III. 2. Populations vulnérables :

A. Les femmes enceintes :

Les femmes enceintes sont très vulnérables, courent un grand risque à divers troubles endocriniens car toute substance entrant dans leur organisme expose le fœtus, c'est pourquoi certaines femmes enceintes sont obligées de s'éloigner de leur environnement de travail lorsqu'elles sont fortement exposées aux PE, par exemple les fleuristes, les coiffeuses...etc. Dans ce cas les risques intra-utérins augmentent et entraîne une diminution de la croissance fœtale (**Constantin, 2018**).

Les médicaments doivent être administrés avec modération, et uniquement s'ils sont vraiment nécessaires (**Constantin, 2018**).

B. Le fœtus :

Pendant la grossesse, certaines substances chimiques stockées dans le tissu adipeux de la femme peuvent traverser le placenta et affecter le développement du fœtus et la régulation des gonades et des organes reproducteurs (**Andrea et al., 2014**).

L'exposition d'un adulte et l'exposition d'un fœtus ou d'un enfant n'auront pas les mêmes conséquences ; une perturbation lors de la période du développement de l'appareil génital induira potentiellement des anomalies structurales et/ou fonctionnelles (**Andrée et Yves, 2013**).

III.3. Voies de contamination chez l'être humain :

Les PE ont trouvés de multiples portes d'entrées dans notre organisme :

- **Système digestif** : aliments, boissons, tous ce que nous ingérons, en particulier les fruits et légumes qui sont les sources d'exposition les plus fréquente en raison de la présence des résidus des pesticides, d'engrais.....etc (**Dagher, 2019**).

- **Système respiratoire** : C'est la voie la plus vulnérable de contamination car les PE se déplacent rapidement dans la circulation sanguine à travers l'aire que nous respirons, les poussières, ou même les pesticides (**Dagher, 2019**).

- **La peau** : Certains passent par voie transcutanée, et pénètrent les couches les plus profondes du l'épiderme, puis passent dans la circulation sanguine, et c'est la principale voie d'entrée des parabènes utilisés dans les produits cosmétiques (**Chaussinand, 2015**).

Les PE sont ubiquitaire, présente dans l'eau, l'air les sols, de cette manière ils peuvent polluer notre environnement (**Anteur, 2016**).

IV. Bisphénol A (BPA) :

IV.1. Evolution des substances chimiques :

En 2005, l'OMS avait déjà attiré l'attention sur l'impact des perturbateurs endocriniens sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus (OMS, 2005).

Parmi les PEs qui participent dans les naissances prématurées, le faible poids à la naissance et la mortalité insuffisante, On trouve : le Bisphénol A, les phtalates, les PCBetc (Leclerc, 2013).

Dans ce qui va suivre nous nous intéresserons de plus près à un type particulier des perturbateurs endocriniens qui suscite l'intérêt des communautés scientifiques ces dernières années : il s'agit du Bisphénol A.

Ce perturbant est préoccupant pour deux raisons majeurs. Dans un premier temps, c'est une molécule produite à très grande échelle et dans un deuxième temps, de nombreux effets sur la santé humaine sont suspectés en conséquence de ses caractéristiques oestrogéniques (Leclerc, 2013).

IV .2. C'est quoi le Bisphénol A ?

IV .2.1. Historique :

Le BPA a été découvert en 1897, et a été synthétisé à grande échelle pour la première fois en 1923, par une société allemande comme intermédiaire dans la fabrication des résines époxy (Leclerc, 2013) (Voir annexe 01).

Au début des années 1930 Dodds, un chimiste Britannique, remarqua une similarité entre les formulations du BPA et l'oestrogène, et des études ont ensuite été menées afin d'évaluer la possibilité d'utiliser le BPA dans le rôle des oestrogènes de remplacement (Leclerc, 2013).

Pendant ce temps, la production du Bisphénol A pour l'industrie des plastiques n'a jamais cessée. De nombreuses compagnies ont commencé à le fabriquer jusqu'à ce que la production mondiale atteigne 2,8 millions de tonnes (Leclerc, 2013).

Partie bibliographique

IV.2.2. Définition et caractéristiques chimiques :

1) Définition :

Le Bisphénol A (BPA) est une substance chimique de synthèse issue de la réaction entre deux phénols et une molécule d'acétone (**Figure, 07**) (**Brignon, 2010**).

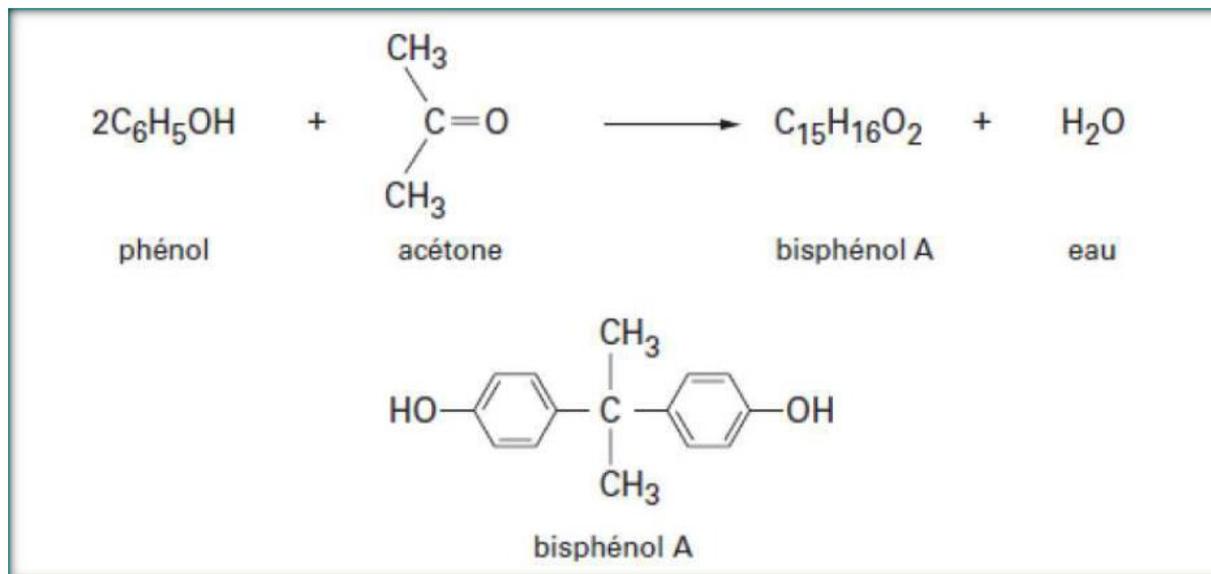


Figure 07 : Réaction de la formation du BPA (**Brignon, 2010**).

Sa nomenclature scientifique est : 2,2-Bis-(4-hydroxyphenyl) propane ou le 4,4'-isopropylidendiphenol (**Factsheet, 2016**).

2) Caractéristique du BPA :

Tableau 04 : Caractéristiques générales du Bisphénol A (**C.E, 2003**).

Substance chimique	Masse moléculaire	Densité	Forme	N°CAS
Bisphénol A C₁₅H₁₆O₂ (CH₃)₂C(C₆H₄OH)₂	228,3 g/mol	1,2	Solide Blanc (Dans les conditions ambiantes habituelles).	80-05-7

Sa structure chimique est proche de celle des œstrogènes naturels, notamment par la présence de groupement phénol (**figure, 08**).

Cette structure lui confère une activité oestrogène-mimétique et donc la capacité à se lier aux récepteurs aux œstrogènes (**Levret-Corjon, 2011**).

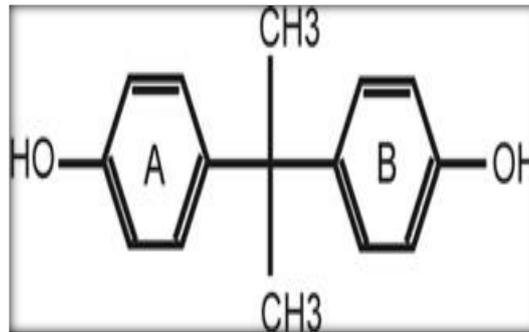


Figure O8 : Structure chimique du Bisphénol A (Formule semi-développée) (Anger, 2011).

Le BPA est utilisé notamment dans la fabrication industrielle des plastiques de type polycarbonates dans le but de les rendre rigides et difficilement cassable, et celle des résines époxy pour préserver le goût et d'éviter la contamination biologique (Druelle, 2016).

Il est actuellement classé en tant que substance reprotoxique de catégorie 3, C'est-à-dire substance inquiétante pour la fertilité des être humains (Benghali, 2020).

L'exposition des consommateurs par les aliments survient à la migration du BPA à partir des matériaux en contact avec des denrées alimentaires (INFOSAN, 2009).

C'est le chauffage des contenants qui va favoriser la libération des BPA dans l'eau et les aliments (Druelle, 2016).

IV.2.3. Sources, production et utilisation du Bisphénol A :

1. Source :

Le BPA est une substance uniquement anthropique, c'est principalement un monomère (utilisé dans la synthèse des polymères), un additif destiné à rendre les corps plus durs et transparents (Vandenberg *et al.*, 2007 ; AFSSA, 2008), ainsi qu'un révélateur utilisé dans les papiers thermiques. Citons également les propriétés ignifugeantes de certains dérivés du BPA comme le tétra-bromo-BPA (Fürhacker, 2000 ; FDA, 2010).

Le BPA est majoritairement utilisé dans la fabrication du polycarbonate et de résines époxyphénoliques (ou résines époxydes), mais également dans la fabrication de résines polyesters insaturés, de résines polyarylates quelque soient les usages du BPA, cette substance est utilisé lors de la fabrication de nombreux produits ayant de multiple usages, aussi bien dans la sphère domestique que dans la sphère industrielle (INERIS, 2010).

2. Production :

Le BPA est une substance chimique produite en grande quantité (High Production volume), selon les données fournies par l'industrie (plastic Europe), la production mondiale est supérieure à 3 millions de tonnes par année (INSERM, 2010).

Partie bibliographique

En 2006, cette capacité de production a atteint 4 milliards de kg (S.C., 2008 ; INERIS, 2010).

3. Utilisations :

Le Bisphénol A est l'élément de base de plusieurs composés et largement utilisé dans les biens de consommations courants. Le tableau suivant donne un aperçu des nombreuses utilisations du BPA (Tableau, 05) (Factsheet, 2016).

Tableau 05 : Les différents domaines d'utilisation du Bisphénol A (Factsheet, 2016).

Utilisation :	Où :
Plastique (polycarbonate,...)	Certaines bouteilles et récipients alimentaires, biberons, CDs, DVDs, téléphones portables, divers dispositifs médicaux ou certains jouets. Le BPA peut être présent dans les plastiques portant le code d'identification 3 ou 7.
Résine époxy.	Revêtements internes des boîtes de conserves et des canettes de boissons...
Révélateurs de couleurs.	Papier thermiques (tickets de caisse, billets de transports, reçus bancaires.....
Autres.	Additifs dans les plastiques PVC, composants des résines pour les soins dentaires....

IV.3.Toxicocinétique du Bisphénol A:

1) Absorption :

- a) **Voie orale :** Les études menées chez différentes espèces montrent que le BPA est absorbé rapidement et largement (INRS, 2010).

Chez l'être humain, une exposition a des doses faibles (0,025 à 5 mg total) montre que le BPA est totalement et rapidement absorbé par la voie digestive (Volkel et al., 2002; Tsukioka et al., 2004; Volkel et al., 2005).

- b) **Voie cutanée :** La manipulation de produits d'usage courant qui contiennent du BPA peut aussi être à l'origine d'une contamination des êtres vivants, c'est le cas des tickets thermiques manipulés par les agents de caisses ou les consommateurs (Puthon, 2015).

Partie bibliographique

c) **Voie respiratoire** : Actuellement, il n'existe pas de données sur la Toxicocinétique du BPA après une exposition respiratoire (C.E, 2010).

Cette contamination est due à la présence directe dans l'environnement du BPA, c'est notamment l'exposition par inhalation d'air, ingestion de poussières (Puthon, 2015).

❖ Contamination chez la femme enceinte :

Comme le présente la **figure 09**, les voies de contamination de la femme enceinte par le BPA sont : l'alimentation pour près de 84%, l'air à raison de 12%, et enfin les poussières dans une moindre mesure (Anses, 2013).

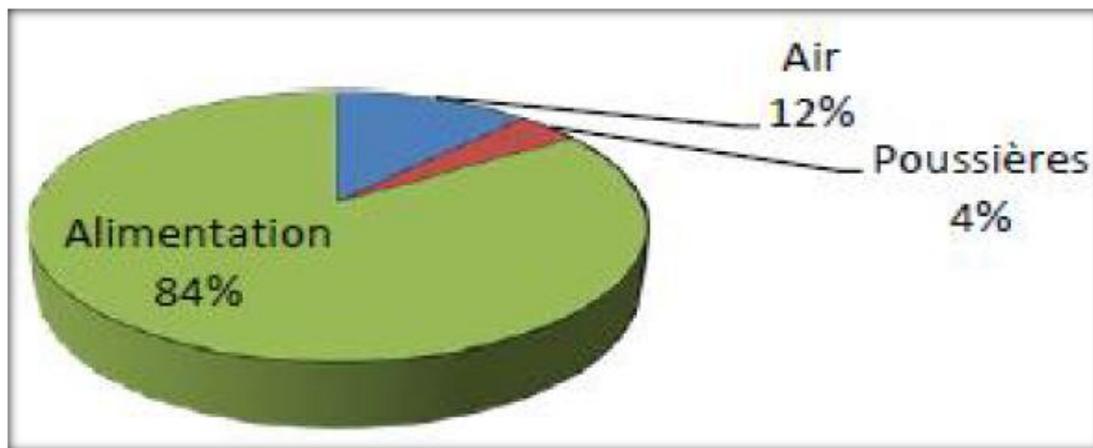


Figure 09 : Contribution de différentes voies d'exposition aux BPA pour les femmes enceintes (Anses, 2013).

Les données épidémiologiques suggèrent que les concentrations circulantes en BPA chez les femmes enceintes sont plus importantes que celles des femmes non-enceintes, en effet, les concentrations en BPA sont particulièrement élevés dans le sang maternel au moment de l'accouchement entre 0,3 et 18,9 ng/ml (Schonfelder et al., 2002).

2) Métabolisme :

Après son absorption le BPA est pris en charge par les enzymes de biotransformations intestinales et hépatiques principalement celles responsable de la conjugaison du BPA (Inserm, 2010).

La voie métabolique majoritaire est la conjugaison du BPA à l'acide glucuronique pour former le BPA-glucuronide (BPA-G) qui est représenté dans la **figure 10**, Cette conjugaison à lieu principalement dans le foie et à moindre mesure dans l'intestin (Melzer et al., 2010).

Partie bibliographique

Le processus de conjugaison permet de réduire la concentration de la forme libre du BPA dans le sang, mais ce processus n'est pas parfaitement complet et de ce fait une certaine quantité reste libre dans la circulation sanguine (**Anteur, 2016**).

D'autres métabolites ont également été identifiés chez les adultes qui apparaissent avec des proportions différentes (9,5% de BPA libre, 69,5% de BPA-G et 21% de BPA sulfate BPA-S) (**Ye et al., 2011**).

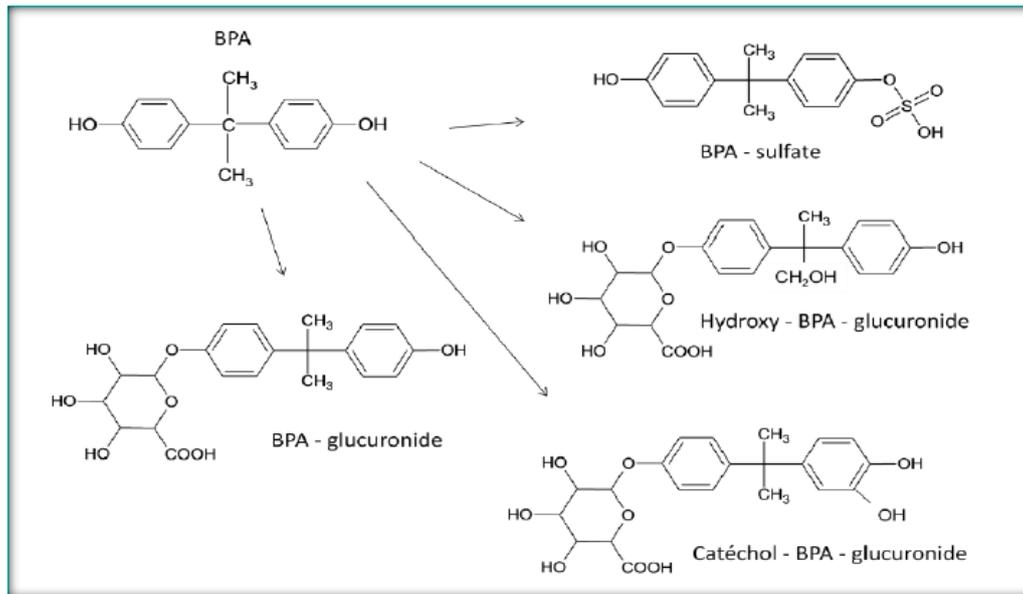


Figure 10 : Voies métaboliques majeures du BPA chez les mammifères (la forme conjuguée retrouvée majoritairement chez l'être humain est le BPA-G) (**Inserm, 2011**).

3) Elimination :

Le BPA est rapidement et complètement éliminé sous forme de BPA-G principalement (environ 90%) mais également sous forme de BPA-S (**Kurebayashi et al., 2002** et **Volk et al., 2002**).

IV.4. Mode d'action du BPA :

Le BPA se retrouve dans le sang et l'urine de la quasi-totalité des populations. Bien que rapidement éliminé, le BPA est présent à niveau constant dans l'organisme du fait de l'exposition continue des êtres humains (**Inserm, 2010**).

Le BPA est un agoniste faible des œstrogènes : il possède deux noyaux phénoliques qui lui permettent de se lier aux récepteurs à l'œstrogènes ER α et β de façon similaire à l'œstradiol. Il active alors une réponse qui a été largement considérée comme la source de ses effets indésirables lors d'études animales. L'affinité du BPA pour ces récepteurs est toutefois 10 000 fois forte qu'avec l'œstradiol (**Kuiper et al., 1998**).

Partie bibliographique

▪ Fixation au récepteur membranaire des œstrogènes :

Des études récents, ont montré que le BPA pouvait avoir des effets à des concentrations bien inférieures à celles auxquelles il se lie aux récepteurs ER α et β nucléaire, et qu'il pouvait agir de façon rapide (quelques secondes à quelques minutes). Ceci exclut une action médiée par des récepteurs nucléaires, et oriente vers une liaison aux récepteurs membranaires aux œstrogènes (Adlanmerini *et al.*, 2015) (figure, 11).

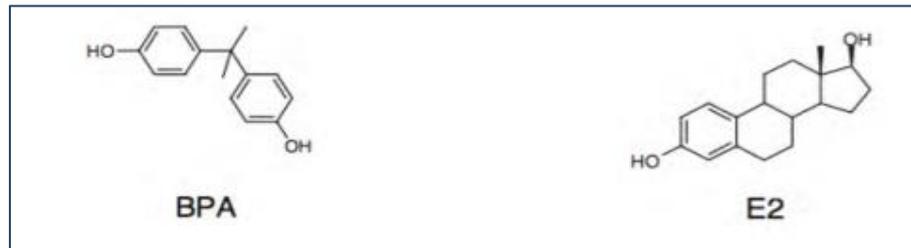


Figure 11 : Structure chimique du Bisphénol A (BPA) et de l'œstradiol (E2) (Guy-Verger, 2016).

▪ Fixation au récepteur des androgènes :

Contrairement aux récepteurs des œstrogènes, le BPA présente une activité antagoniste pour les récepteurs aux androgènes (effets anti-androgéniques) (Sun *et al.*, 2006).

Cependant, les preuves d'effets anti-androgéniques *in vivo* chez l'animal sont rares ou absentes (Kobayashi *et al.*, 2002 ; Howdeshell *et al.*, 2008).

L'affinité du BPA pour ces récepteurs est modeste (Guy-Verger, 2016).

Les effets à faibles doses du BPA pourraient être expliqués par une action synergique agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes et antagoniste sur les récepteurs aux androgènes (Guy-Verger, 2016).

IV.5. Effets sanitaires du Bisphénol A sur la santé des femmes enceintes et leurs fœtus :

- Altération de la méiose ovocytaire (Machtiger et Orviet o, 2014).
- Une diminution de la réserve ovarienne et des échecs répétés d'implantation (Mok-Lin *et al.*, 2010; Fujimoto *et al.*, 2011).
- Les fausses couches ou avortements spontanés (FCS) sont des événements assez fréquents chez la population féminine en âge de procréer (LeJeune, 2010 ; LePage *et al.*, 2015).
- L'altération du processus de décidualisation de l'endomètre qui survient au cours de la nidation menant ainsi à un échec d'implantation (Forte *et al.*, 2015).

Partie bibliographique

- L'exposition périnatale au BPA a conduit au développement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'âge adulte (**Fernandez et al., 2010 ; Aghajanova et Giudice, 2011**).
- Une exposition à faible dose au BPA, peut induire un effet cancérigène sur le tissu mammaire y compris : une altération de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et du développement de la glande mammaire en générale (**Gao et al., 2014 ; Seachrist et al., 2015**).
- Les fœtus pourraient compter parmi les premières victimes du Bisphénol A. (**Delrue, 2013**)

En effet, ce perturbateur endocrinien viendrait troubler le développement de l'enfant, et augmenterait les risques de développer une tumeur mammaire (**Delrue, 2013**).

- 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 (**Buttke DE et al., 2012**).

IV.6 Avis scientifique sur le Bisphénol A :

En se basant sur de nouvelles données et de nouvelles méthodologies disponibles, l'EFSA (L'Autorité Européenne de sécurité des aliments « European Food Safety Authority ») a abaissé le niveau de sécurité estimé, connu sous le nom de dose journalière tolérable (DJT), de 50ug/Kg/J à 4ug/Kg/J (**EFSA, 2015**).

Sur la base d'études sur les animaux, le BPA à hautes doses (plus de 100 fois supérieures à la DJT) est susceptible d'entraîner des effets indésirables pour les reins et le foie (**EFSA, 2015**).

Pour cela le Bisphénol A est désormais interdit dans la majorité des pays dans le monde entier (**Voir annexe 02**).

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I. Matériel et méthodes :

A cause de la pandémie Covid 19, on n'a pas pu faire une étude pratique, donc on a fait une étude synthétique des résultats de différentes études dans la bibliographie.

1. Matériel :

▪ Matériel biologique :

- Echantillons du sang et des urines des femmes enceintes (sont des caissières exposées directement aux Bisphénol A pendant leurs travaux).
- Echantillons des liquides folliculaires ovariens et amniotiques.
- Testicules fœtaux des humains (récupérés suite aux avortements des femmes exposées aux BPA) et des rongeurs.

▪ Matériel non-biologique :

❖ Les éléments constituant le kit ELISA pour le test sanguin :

Chaque kit comprend les éléments suivant (**Figure, 12**) :

- **Plaque de micro-titration (Precoated plate)** : Comprend 96 puits coatés qui sont organisés en 12 barrettes sécables ;
- **Labeled BPA ou conjugué enzymatique** : Solution de molécules de BPA (Ag) couplées à une enzyme de type peroxydase.
- **Standard ou Etalon** : Ensemble de solutions contenant des antigènes de BPA de concentration connues : 0 ng/mL ; 0,3ng/mL ; 1 ng/mL ; 3 ng/mL ; 10 ng/mL ; 30 ng/mL ; 100 ng/mL ;
- **Anti-BPA antisérum** : Préparation d'anticorps primaires monoclonaux dirigés spécifiquement contre les antigènes de BPA ;
- **Chromogène** : Solution de TMB : Tétraméthylbenzidine, il s'agit d'un substrat chromogène émettant un signal coloré si la réaction avec la peroxydase est positive ;
- **Stop Solution** : Solution d'acide sulfurique (1N H₂SO₄) permettant l'arrêt de la réaction ;
- **Wash buffer** : Il s'agit d'un tampon phosphate salin ou PBS permettant le lavage de la plaque de micro-titration.



Figure 12 : Éléments constituant le kit ELISA IBL pour le dosage sanguin du BPA (1 : plaque de micro-titration à 96 puits, 2 : BPA Conjugué, 3 : Standards, 4 : Anti-BPA antisérum, 5 : Chromogène, 6 : Solution Stop, 7 : Wash buffer) (Anteur, 2016).

❖ Matériel utilisé dans l'étude sur les testicules fœtaux :

- Bisphénol A diluée,
- Milieux de cultures organotypiques,
- Microscope et loupe binoculaires,
- Hématoxyline, liquide de Bouin, éthanol, cire paraffine,
- Lames.

2. Méthodes :

Notre méthode est basée sur l'étude des effets du Bisphénol A sur les femmes enceintes et leurs fœtus.

2.1. Les échantillons des urines et du sang des femmes enceintes.

a) Mesure du BPA dans le sang :

D'après les études menées par plusieurs équipes de recherche, les tests d'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), sont utilisés pour le dosage du BPA dans les échantillons sanguins des patientes.

Partie expérimentale

L'exposition humaine au BPA est presque omniprésente, d'après l'étude menée par National Health and Nutrition Examination Survey-USA (NHNES-USA), le BPA a été détecté dans les urines de plus de 90% des participantes (**Calafat et al., 2008**).

- **Prélèvement sanguin :**

Prélèvement de 5 ml de sang pour chaque patiente à l'aide d'une épicrotine stérile. Le sang est collecté dans des tubes avec un anticoagulant de type EDTA (**Anteur, 2016**).

- **Préparation des échantillons :**

Centrifugation du sang prélevé à 4000 tours pendant 5 min afin de séparer le culot du plasma, le quel sera décanté puis conservé dans des tubes secs à très basse température de l'ordre de -23° C jusqu'au moment de l'analyse (**Anteur, 2016**).

La plage de dosage était de 0,5 à 5000 ng/ml de BPA (**Kodaira et al., 2000 ; Takeuchi et Tsutsumi, 2002**).

b) Mesure du BPA dans les urines :

Dans l'étude réalisée par **Larsson et al. (2014)**, en Suède, les échantillons d'urines ont été obtenus auprès des couples mères-enfants exposés aux Bisphénol A quotidiennement, l'analyse du BPA dans les urines a été réalisée par LC-MS/MS (La chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem) au cours d'une période d'un mois.

Cette technique sert à caractériser les molécules du mélange à partir de la mesure de leur masse moléculaire (**El Morhit, 2008**).

- **Prélèvement des échantillons :**

Les premiers échantillons d'urine du matin ont été recueillis dans des tubes, puis ils ont été congelés et transportés vers les laboratoires d'analyse (**Larsson et al., 2014**).

2.2. Etude sur les testicules fœtaux chez l'espèce humaine et murine:

2.2.1. Etude sur les testicules fœtaux humains :

Habert en (2013) a choisi de suivre le protocole expérimental qui consiste à mettre des testicules fœtaux humains dans des milieux de cultures organotypiques avec présence ou absence du Bisphénol A, pour permettre leurs suivis pendant plusieurs jours (**Figure, 13**).

Partie expérimentale

Les fœtus âgés de 6 à 12 semaines de gestation sont issus d'IVG (Interruption Volontaire de Grossesse) (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

Cette période correspond à la période de mise en place des fonctions de masculinisation du testicule (Rouiller-Fabre *et al.*, 2008).

A ce stade de développement apparaissent les cellules de Leydig, qui sécrètent la testostérone, et les cordons séminifères, formés par les cellules de Sertoli et les cellules germinales. Cette fenêtre de développement est donc particulièrement sensible au Bisphénol A (Rouiller-Fabre *et al.*, 2008).

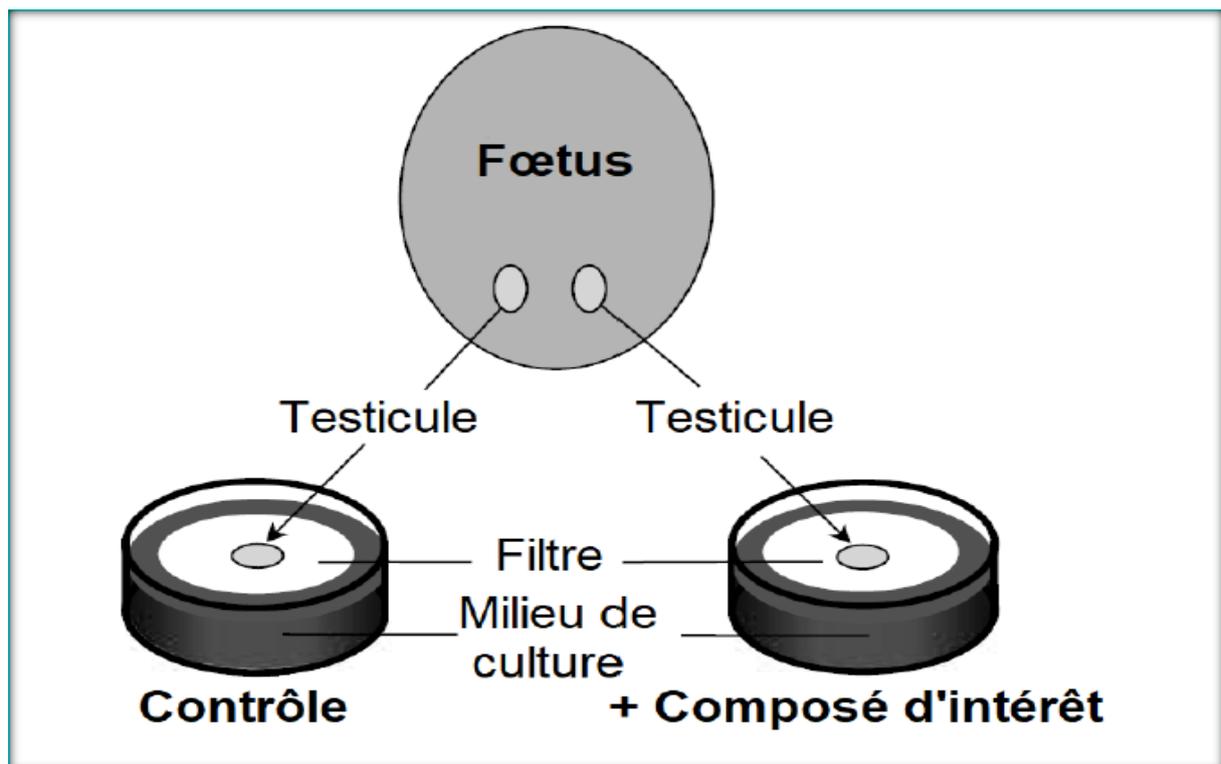


Figure 13 : Culture organotypique de testicules fœtaux (Rouiller-Fabre *et al.*, 2003).

Dans ce but, les testicules fœtaux du 6 aux 11 semaines de gestation (SG), ont été découpés en petits morceaux, puis explantés et cultivés dans un milieu de culture organotypique pendant 1 à 3 jours (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012), avec une production hormonale variable en fonction de la présence ou de l'absence de Bisphénol A (Figure, 14) (Habert, 2013).

Les testicules fœtaux humains utilisés lors de cette étude proviennent du service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Antoine Béchère dirigé par le Pr. Alexandra Benachi (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

Partie expérimentale

Un consentement écrit de chaque patiente pour un prélèvement à but scientifique est requis pour chaque échantillon (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

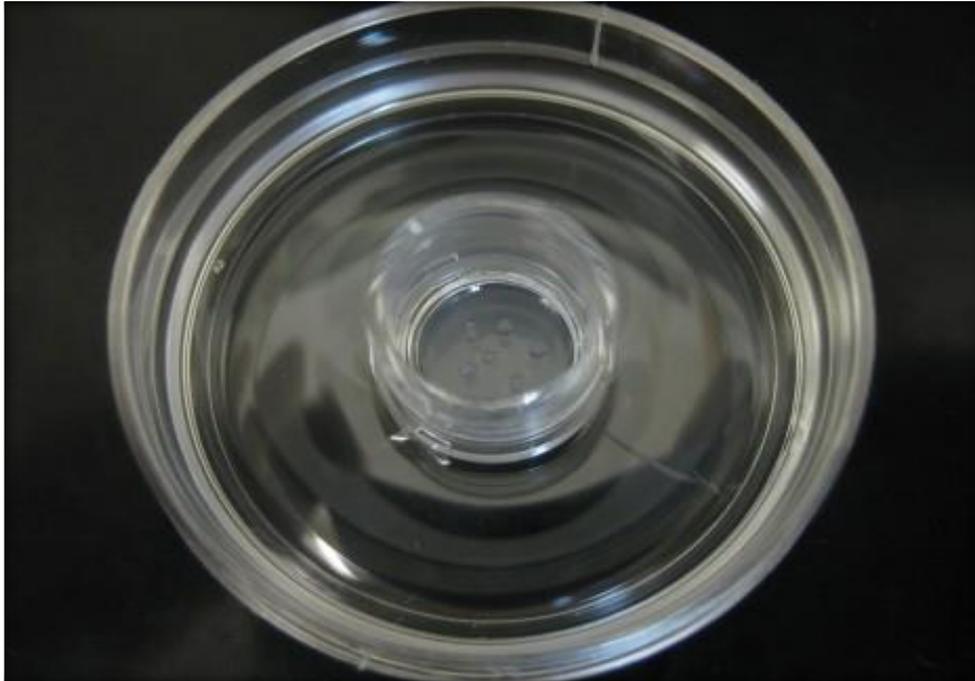


Figure 14 : Système de culture organotypique des testicules humains fœtaux (Habert, 2013).

Les fœtus ont été disséqués sous un microscope binoculaire, l'âge de ces fœtus a été évalué en mesurant la longueur des membres et des pieds, et les gonades dans la substance avortée ont été récupérées à partir d'environ 50% des cas (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

- **Culture des testicules:**

Les testicules fœtaux ont été cultivés juste après le prélèvement, afin de favoriser l'oxygénation des tissus et de limiter les phénomènes de nécrose, les testicules humains sont coupés en morceaux dans des milieux de cultures sous une loupe binoculaire, et le BPA est dilué dans l'éthanol, l'ensemble des milieux de culture ont été changés toutes les 24h (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

Pour évaluer les risques du BPA sur la sécrétion de testostérone, un testicule par fœtus a été utilisé, les explants étaient d'abord cultivés en milieu de culture témoin pendant 24h (J0) puis la culture a été poursuivie pendant 3 jours (de J1 à J3) avec la moitié du BPA et l'autre moitié en milieu basal à servir de témoins (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

Partie expérimentale

- **Préparation des coupes histologiques :**

A la fin de la culture, certains explants ont été fixés pendant 2 h à 4°C de liquide de Bouin. Après déshydratation dans l'éthanol, les morceaux de tissus ont été inclus dans la cire paraffine et sectionnées à 5 mm d'épaisseur (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

Les coupes ont été montées sur lames, déparaffinées, réhydratées et colorées à l'hématoxyline

(N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

- **Dosage radio-immunologique de testostérone :**

La quantité de testostérone sécrétée par les cellules de Leydig fœtales dans le milieu de culture a été mesurée toutes les 24 h par radio-immunodosage (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

2.2.2 Etude sur les testicules fœtaux chez les rongeurs :

- **Protocole expérimentale :**

Afin d'étudier les effets du Bisphénol A sur le développement fœtal, la plupart des expérimentations chez les rongeurs ont été réalisées par gavage de mères gestantes en période de gestation et de lactation (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

Les rates et les souris sont élevées dans une animalerie sous un contrôle photopériodique qui est responsable de l'alternance entre une saison sexuelle et saison de repos sexuelle, qu'il y a une action stimulante et inhibitrice sur l'activité de reproduction (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

- **Prélèvement des testicules :**

L'étude a été effectuée chez les rates et les souris gestantes sacrifiées par dislocation cervicale, sur des testicules de 12,5 jpc (jour post-conception), les rates sont anesthésiées par injection de 4mg/ml de sodium pentobarbital à 14,5 jpc (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

- **Culture des testicules :**

Les fœtus sont rapidement prélevés de l'utérus, disséqués sous loupe binoculaire et sexés par analyse morphologique de la gonade (Livera *et al.*, 2006).

Les gonades sont prélevées et cultivées sans le mésonéphros adjacent (Livera *et al.*, 2006).

Les testicules de souris et de rat peuvent être cultivés entiers (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

II. Résultats et discussion :

A cause de la pandémie Covid 19, on n'a pas pu faire une étude pratique, donc on a fait une étude synthétique des résultats de différentes études dans la bibliographie.

1. Dosages biologiques :

1.1. Résultats :

D'après **Kodaira et al. (2000)**, des échantillons de sang, du liquides folliculaires ovariens et liquides amniotiques, ont été obtenus auprès de :

- 30 femmes pré ménopausées en bonne santé (non enceintes),
- 37 femmes en début de grossesse,
- 37 échantillons de sang maternel (fin de grossesse),
- 32 échantillons de sang de cordon ombilical ont également été obtenus lors de l'accouchement à terme,
- 36 liquides folliculaires ovariens ont été aspirés pendant les procédures de la fécondation in vitro (FIV),
- 32 liquides amniotiques obtenus par amniocentèse en début de grossesse 15-18 semaines de grossesse,
- 38 liquides amniotiques obtenus par amniotomie lors d'une césarienne à terme.

Aucune anomalie chromosomique n'a été trouvée chez ces fœtus, les résultats sont illustrés dans la **figure 15**.

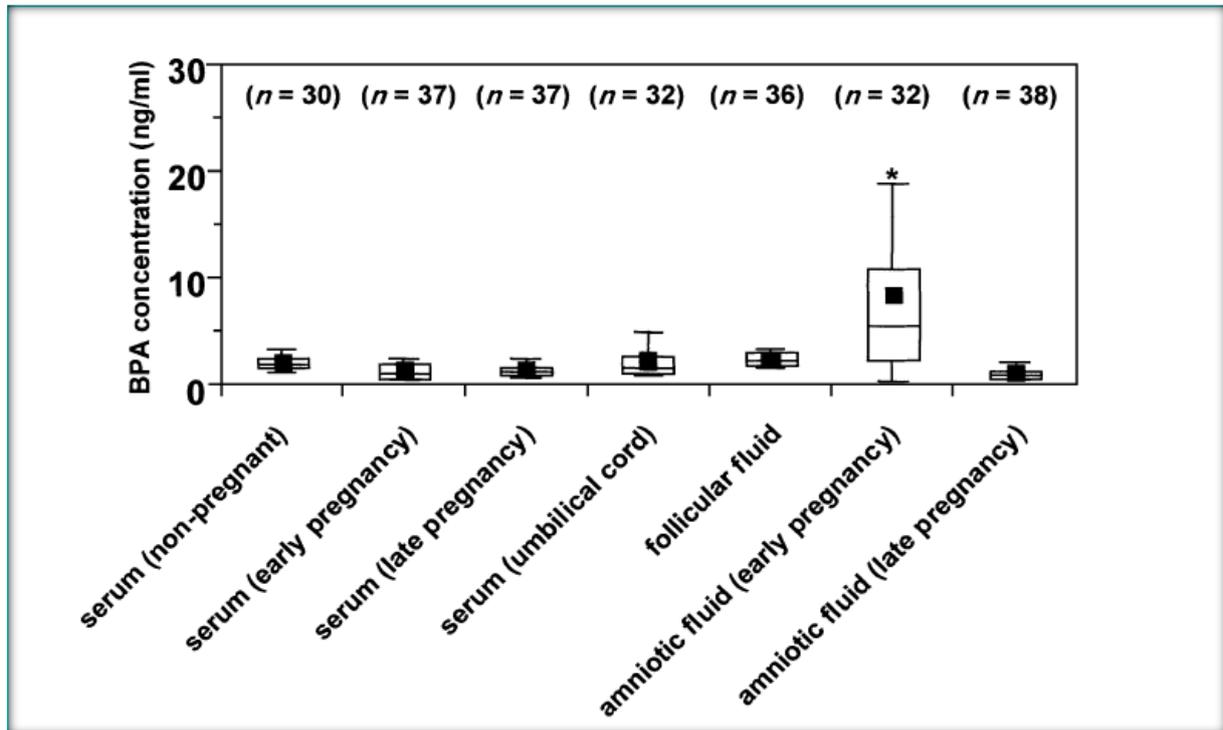


Figure 15 : Concentrations de BPA dans les fluides biologiques humains (**Kodaira et al., 2000**).

1.2. Discussion :

Il y avait une différence d'environ 5 fois dans les concentrations de BPA entre le liquide amniotique obtenu à 15-18 semaines de grossesse et autres fluides (**Kodaira et al., 2000**).

Ces résultats ne confirment pas qu'il y a une corrélation significative entre la concentration sériques maternelles et fœtales, suggérant que le BPA peut être partiellement métabolisé chez le fœtus (**Kodaira et al., 2000**).

Pour vérifier les résultats d'ELISA, des valeurs de BPA dans les échantillons des liquides amniotiques obtenus par test d'ELISA, ont été comparées avec celles de l'analyse conventionnelle par chromatographie liquide haute performance HPLC (High Performance Liquid Chromatography) qui consiste à la séparation analytiques des molécules présentent dans un mélange.

D'après **Kodaira et al., (2000)**, l'origine du liquide amniotique dans la première moitié de la grossesse est probablement la transsudation du liquide du plasma maternel à travers les membranes qui recouvrent le placenta et le cordon, car dans sa composition, le liquide est presque identique à la composition du plasma.

Partie expérimentale

Dans la seconde moitié de la grossesse, il y a mélange progressif d'urine fœtale, de ce point de vue dans la première moitié de grossesse, le BPA est transféré du plasma maternel au liquide amniotique et s'accumule dans la cavité utérine en raison de la faible clairance métabolique du BPA (**Ikezuki et al., 2002**).

D'après **Yokota et al. (1999)**, un fœtus est exposé à une grande quantité du BPA, et son métabolisme peut se faire par une enzyme hépatique UGT (l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase).

Des niveaux significativement plus élevés de BPA dans le liquide amniotique indiquent une accumulation et une exposition ultérieure au BPA, et peuvent s'expliquer par une fonction hépatique immature, y compris l'activité UGT (**Kodaira et al., 2000**).

Dans la seconde moitié de la grossesse, un fœtus peut avaler une grande quantité de liquide amniotique et conjuguer le BPA de manière concomitante à la maturation de la fonction hépatique, étant donné que le BPA retourne via le placenta du fœtus à la mère ou est dilué par l'urine fœtale les niveaux du BPA dans le liquide amniotique peuvent diminuer (**Pottenger et al., 2000**).

En effet, l'analyse HPLC a révélé que le pourcentage de BPA glucuronidé dans le liquide amniotique était inférieur à la moitié de celui dans les autres liquides biologiques humains (**Pottenger et al., 2000**).

2. Dosage urinaire :

2.1. Résultats :

Les résultats de l'étude menée par **Larsson et al. (2014)**, montrent que le BPA urinaires a été détecté avec des concentrations très élevés, les niveaux du Bisphénol A étaient significativement corrélés entre les mères et leurs enfants.

L'âge était corrélé aux niveaux urinaires de BPA chez les mères et ses enfants, les enfants plus jeunes (de la naissance jusqu'à 3 ans) avaient des niveaux supérieurs par rapport aux enfants plus âgés (4-8 ans), et les femmes en âge de procréer (de 20 à 37 ans) avaient des concentrations plus élevées par rapport aux femmes ménopausées (à partir de 45 ans) (**Calafat et al., 2008 ; Larsson et al., 2014**).

Les mères qui mangeaient souvent du poisson ou de la restauration rapide avaient des niveaux plus élevés du BPA (**Larsson et al., 2014**).

2.2. Discussion :

L'alimentation est la principale source d'exposition au BPA, donc il y'a des associations entre les niveaux de Bisphénol A dans les urines et certaines habitudes alimentaires chez les femmes (**Larsson et al., 2014**).

Le BPA urinaire à été détecté avec des niveaux très élevés chez les jeunes enfants, cette population étant susceptible de porter les objets à leur bouche et étant souvent au sol ou en contact de la poussière (**Calafat et al., 2008**).

D'après **Coa et al. (2001)**, Ces niveaux très élevés du Bisphénol A dans les urines des femmes est due à la consommation des aliments contaminés par des matériaux d'emballage alimentaire en particulier les aliments en conserve qui sont connus pour contenir des concentrations élevés de BPA

L'étude menée par **Casas et al. 2013**, à montré une corrélation positive entre la consommation de poisson et les niveaux de BPA dans les urines des femmes en âge de procréer, cette association peut s'expliquer par la consommation de poisson en conserve en particulier le thon.

3. Effet du BPA sur les cellules leydig fœtales :

L'étude de Habert réalisées en 2011, donne les résultats suivants :

3.1. Résultats :

Les testicules fœtaux humains lorsqu'ils sont exposés aux BPA, même si à des faibles doses, produisent moins de testostérone (**N'Tumba-Byn et al., 2012**).

D'autre part, en présence de BPA, la production de testostérone à été réduite, celle d'une autre hormone INSL3, nécessaire à la descente des testicules dans les bourses au cours du développement fœtal (**N'Tumba-Byn et al., 2012**).

3.2. Discussion :

○ Effet du BPA sur la stériodogenèse des testicules fœtaux humains :

Pour déterminer si des faibles doses de BPA pourraient affecter l'activité des cellules de leydig fœtaux humaines, des cultures organotypiques de testicules fœtaux (de 6,5 à 10,5 semaines de gestation) ont été exposés à diverses concentrations de BPA de (10^{-12})

Partie expérimentale

à (10^{-5})Mol pendant trois jours et la sécrétion des testostérone dans le milieu à été quantifiée (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

La sécrétion de testostérone n'a pas été affectée par (10^{-12}) Mol de BPA, à l'inverse une concentration en BPA aussi faible que (10^{-8})Mol était suffisante pour diminuer significativement de 20% la sécrétion de testostérone au cours de premier jour d'exposition (J1) avec un effet maximale dès le deuxième jour (J2) à partir de 23% (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012) (Figure, 16).

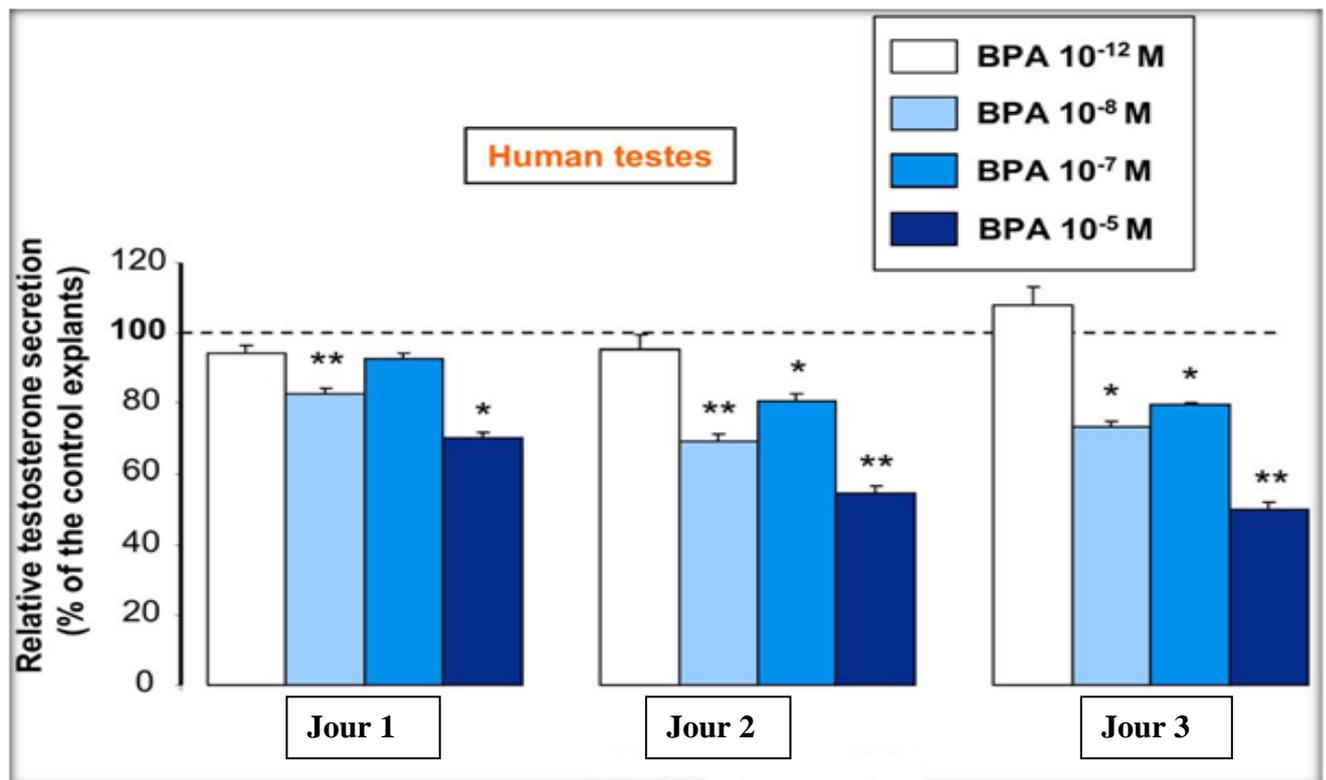


Figure16 : Effet du BPA sur la sécrétion de testostérone par les testicules fœtaux humains (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

D'après N'Tumba-Byn *et al.* (2012), le traitement avec la Bisphénol A, a une corrélation significative avec la chute de la production de testostérone et d'INSL3, et donc l'apparition de la cryptorchidie.

○ Effet du BPA sur les testicules fœtaux des rongeurs :

3.3. Résultat :

D'après N'Tumba-Byn *et al.* (2012), le test des testicules fœtaux des rongeurs sont altérés en présence de concentration élevée « 10^{-5} Mol » du Bisphénol A dans le milieu de culture, cette altération est traduite par la chute de la production de la testostérone (Figure, 17).

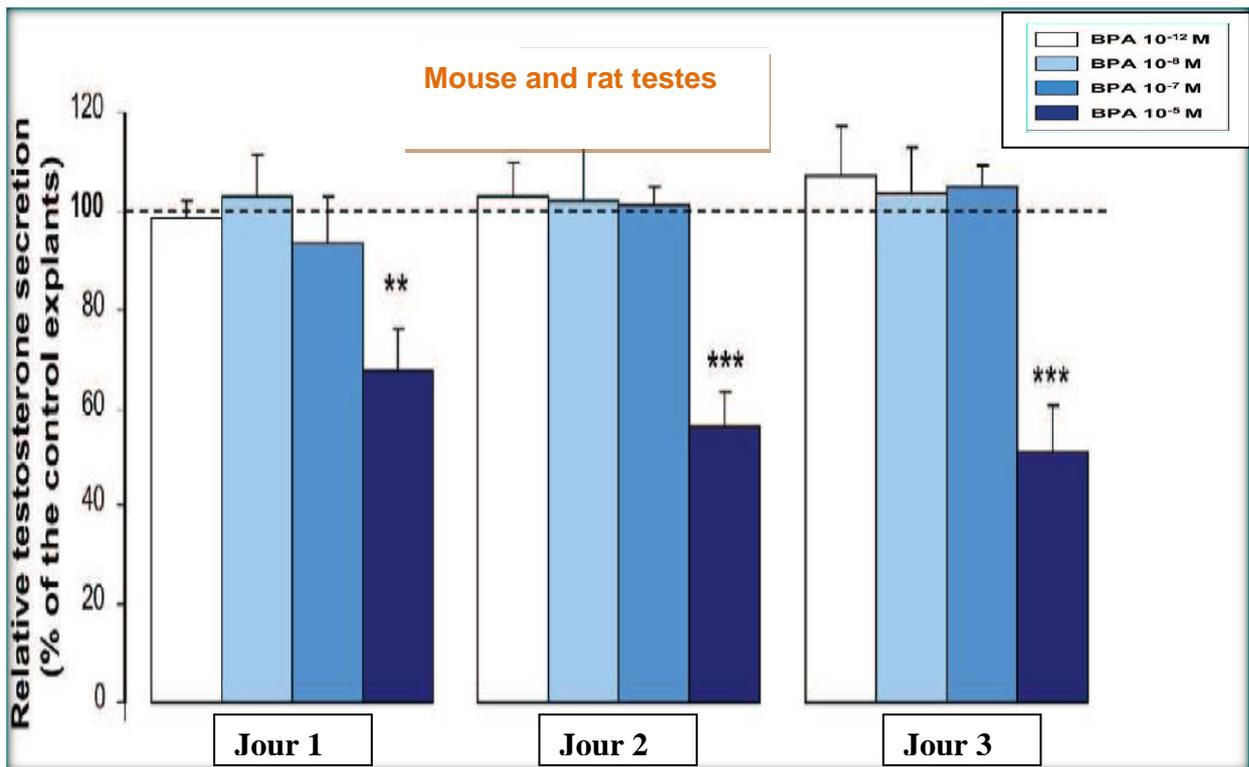


Figure17 : Effet du BPA sur la sécrétion de testostérone par les testicules fœtaux des rongeurs (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

3.4. Discussion :

Le traitement du Bisphénol A, altère la fonction stéroïdogénèse des testicules fœtaux humains avec concentration de 10^{-12} Mol, par contre chez les rongeurs 10^{-5} Mol de BPA était suffisante pour altérer la fonction stéroïdogénèse dans l'espèce murine (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

○ Effet du BPA sur l'histologie des testicules fœtaux :

Après la préparation des coupes histologiques des testicules fœtaux (des humains et des rongeurs) en présence du BPA avec une concentration de 10^{-5} Mol, l'histologie des testicules n'a pas été changée (**Figure, 18**), la morphologie des testicules et les cellules de sertoli qui entourent les cellules germinales dans le cordon séminifère n'ont pas été altérés par le traitement du BPA avec absence de signe de nécrose ou des zones désorganisés dans le tissu (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

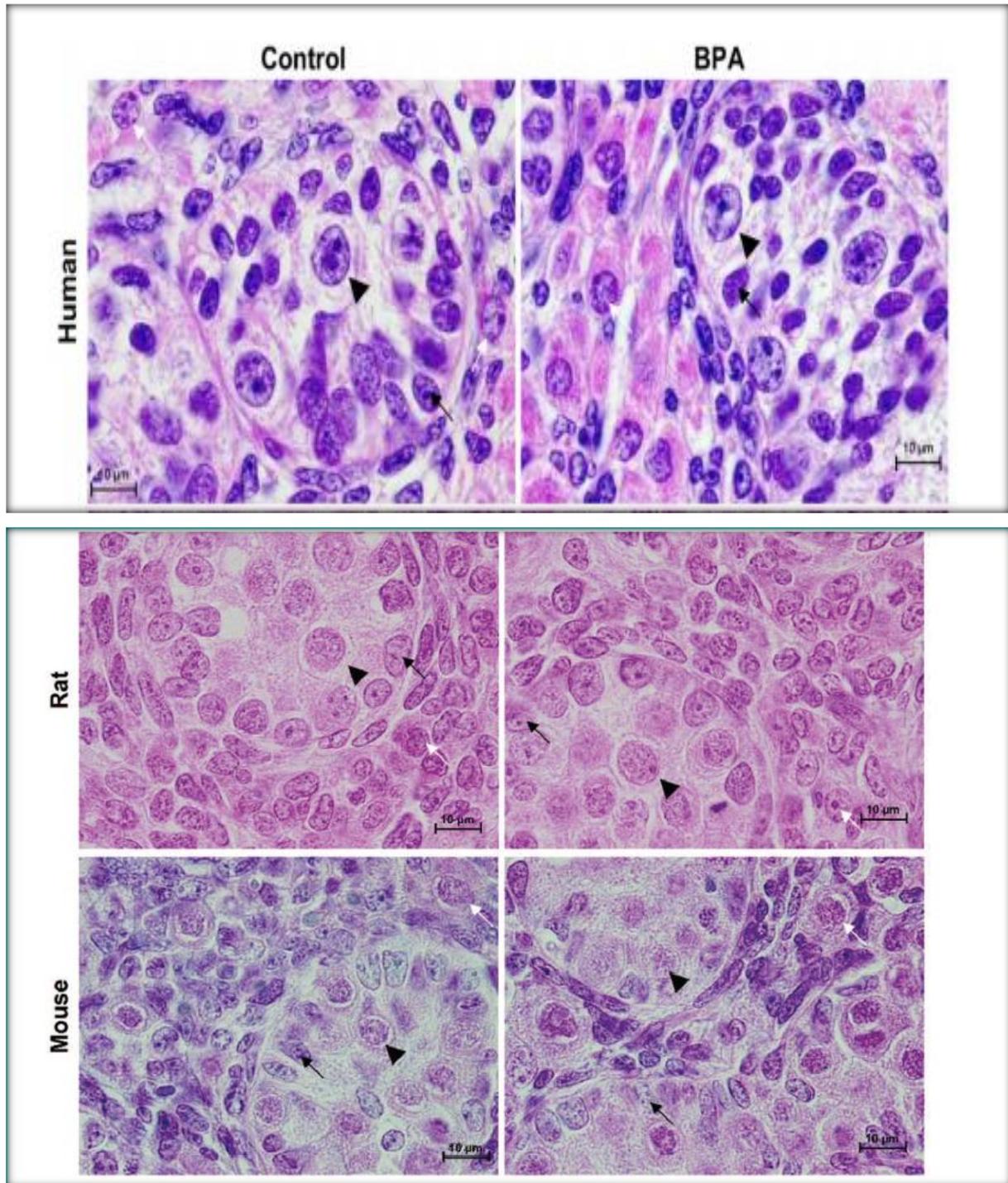


Figure 18 : Effet du traitement du BPA sur l’histologie des testicules fœtaux des humains et des rongeurs (flèche blanche : cellule de leydig ; flèche noire : cellule de sertoli ; tête de flèche noire : gonocyte) (N’Tumba-Byn *et al.*, 2012).

4. Discussion générale :

D'après notre étude bibliographique, et les résultats précédentes on constate qu'il y'a des concentrations élevées du Bisphénol A trouvé dans le fœtus qui confirme la transformation du Bisphénol A de la mère a son fœtus par le placenta.

Ces données concernant le liquide amniotique et le sang de cordon ombilical montrent que le BPA libre traverse la membrane placentaire et alors le fœtus est exposé à des concentrations du Bisphénol A relative à l'exposition de la mère.

Les taux urinaires élevés du Bisphénol A, chez les couples mères-enfants sont généralement associées à la consommation alimentaire, qui est censé d'être la source d'exposition la plus dangereuses pour les femmes enceintes.

Ce fait peut être expliqué par la transmission transplacentaire de ce contaminant.

L'effet négatif du BPA sur la production de testostérone et l'expression d'INSL3 au cours de la vie fœtale, observé ici pendant la « fenêtre de programmation de la masculinisation », peut avoir plusieurs conséquences car il peut nuire à la masculinisation des organes génitaux internes et externes.

L'exposition environnementale au BPA pendant la grossesse semble influence sur la distance anogénitale à la naissance. De plus, la réduction de la production de testostérone fœtale induite par le BPA peut avoir des conséquences à long terme, notamment chez les enfants avec l'apparition de la cryptorchidie, hypospadias, ou les cancers à l'âge adulte tel que le cancer de la prostate.

Bien que la masculinisation du cerveau et le début des comportements sexuels commencent au cours de la seconde moitié de la grossesse, nous ne pouvons pas exclure que la réduction de la production de la testostérone par le fœtus induite par le BPA, pendant le premier trimestre de la grossesse peut influencer ces paramètres.

Ces résultats indiquent que la fonction stériodogenèse des testicules fœtaux humains est plus sensible au traitement du Bisphénol A par rapport aux testicules fœtaux des rongeurs.

Concernant la sécrétion de testostérone, nous observons qu'après traitement au BPA à 10^{-5} Mol, la sécrétion de testostérone est significativement diminuée dans les 3 espèces, dès le premier jour de culture. En revanche, à la dose de 10^{-8} Mol, plus proche des concentrations environnementales, la sécrétion de testostérone est altérée uniquement dans le testicule fœtal humain.

Partie expérimentale

D'autre part, les mesures du niveau d'expression de l'INSL3, protéine sécrétée par les cellules de Leydig fœtales, et impliquée dans les processus de masculinisation, comme la testostérone. A la faible dose de 10^{-8} Mol, l'expression de l'INSL3 est significativement plus faible en présence de BPA chez l'espèce humaine, mais pas chez les rongeurs.

Conclusion et recommandations

Conclusion et recommandations

Conclusion :

Le Bisphénol A est un xénobiotique oestrogéno-mimétique issu de la plasturgie. A ce titre, il est capable d'interférer avec la fonction de reproduction.

Le BPA est principalement utilisé en tant que monomère pour la fabrication de polycarbonates et de résines époxydes. Il est également utilisé dans la mise en œuvre de produits tels que le PVC et le papier thermique ou les matériaux dentaires en tant que plastifiant, antioxydant, liant ou durcisseur.

La polémique autour du Bisphénol A ne cesse d'enfler, notamment en ce qui concerne l'exposition des femmes enceintes, et la contamination de leurs fœtus, mais il existe encore très peu d'études épidémiologiques fiables et précises n'ont évalué à court et à long terme ses effets sur la reproduction humaine. Il n'y a donc pas de certitude sur la toxicité du BPA, mais des signaux d'alerte dont il faut tenir compte.

Les données expérimentales montrent que les effets délétères du Bisphénol A, sur le développement testiculaire et la masculinisation du tractus génital ont lieu pendant le développement foetal et néonatal. Ce perturbateur peut induire des anomalies sur le développement testiculaire, responsables des altérations observées chez l'adulte.

Etant donné que la barrière placentaire ne suffit pas de protéger le fœtus du Bisphénol A, donc il faut protéger les femmes surtout au cours de leurs grossesses.

Par conséquent, actuellement il convient de rester prudent et d'éviter au maximum toute substance plastique par principe de précaution.

Conclusion et recommandations

Recommandations :

Par mesures de précaution il faut adopter des gestes pour limiter l'exposition quotidienne des femmes enceintes et leurs enfants aux bisphénol A

1. Pour les femmes enceintes et allaitantes :

- Efforcer de réduire l'exposition au bisphénol A, pendant toute la grossesse, mais également pendant l'allaitement,
- Eviter d'utiliser de la vaisselle et des récipients en plastiques et polycarbonates pour la conservation des aliments et des boissons ainsi que le réchauffage aux micro-ondes, pour éviter la libération de molécules du BPA dans l'alimentation,
- Ne verser pas de boissons ou d'aliments très chauds dans les récipients en polycarbonates,
- Adopter une alimentation équilibré et variée et privilégier les produits frais,
- Eviter l'achat des canettes et de conserve,
- Continuer à allaiter normalement les bébés : les bénéfices de l'allaitement sont plus importants pour lui que le risque potentiel lié à la présence de bisphénol A dans le lait maternel.
- Acheter de préférence des aliments dans des bocaux en verre plutôt que dans des boîtes de conserve.
- Pour les électro-ménagers rechercher la mention : « Sans Bisphénol A » sur l'emballage.

2. Pour les nourrissons :

- Veiller à l'achat des biberons sans Bisphénol A,
- N'utiliser plus les biberons et de vaisselles en polycarbonate ;
- Eviter de chauffer des aliments et des boissons dans leur conditionnement d'origine,

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Adlanmerini M., Aurélie F., Frédéric B., Élodie R., Coralie F., Henrik L, Pierre G., Françoise L et Jean-François Arnal., 2015. Effet membranaire du récepteur alpha des œstrogènes. *J Steroid Biochem Mol Biol*.
2. AFSSA : Agence Française de sécurité sanitaire des aliments., 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif au Bisphénol A dans les biberons en polycarbonate susceptibles d'être chauffés au four à microondes. Maison Alford.
3. Aghajanova L., Giudice L.C., 2011. Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro. *Reprod Biomed Online*; 22(3):249-56.
4. Andrea C., Crews D., Loretta L., Merrill ML, Healthier P., Ami Z MS., 2014. Introduction aux perturbateurs du system endocriniens par les substances chimiques, *UN guide pour les organizations d'intéret public ET décideurs*, 21-22.
5. Andrée M., Yves J., 2013, Faut-il avoir peur du Bisphénol A, l'actualité chimique - octobre-novembre 2013 - n° 378-379.
6. Anteur HY., 2016. Effets du Bisphénol A (BPA) chez les femmes en âge de procréation dans l'ouest Algérien : étude épidémiologique, clinique et biologique. *J Appl Environ Biol Sci*, 6(3), 1-8.
7. Anger JP., 2011. Le Bisphénol A (BPA) : le prochain scandale sanitaire pourra-t-il être évité ? Bisphenol A (BPA): can the next health scandal be avoided? *Ann Toxicol Anal*; 23(1): 1-5. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 281-5.
8. Aghajanova L., Giudice L.C., 2011. Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro. *Reprod Biomed Online*; 22(3):249-56.
9. Barbier, G., 2011. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. *Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques*, 765.
10. Bennetau PC., Canivec LM., 2002. Phyto-œstrogènes perturbateurs endocriniens naturels. *Cahiers de Biothérapie*, 2011, vol. 1, p. 42-55.
11. BENGHALI SMA., 2020. Toxicologie de la reproduction. *Journal sud-asiatique de biologie expérimentale*, 11 (1), 8-14.
12. Blanc B., 2004. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique.
13. Borson- Chazot F et Caron P., 2017. Thyroïde et grossesse. *Médecine Clinique endocrinologie & diabète n*.
14. Brignon J-M., 2010. Polycarbonate Botlle Use and Urinary Bisphenol A Concentrations." *Environmental Health Perspectives* **117**: 1368-1372.

Références bibliographiques

15. **Buttke DE., Sircar K., Martin C., 2012.** Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environ Health Perspect.*
16. **Calafat AM., Xiaoyun YE., Wong L-Y., John A., Larry L., Needham L., 2008.** Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect.*, 116, 39-44.
17. **Casas . M., Damaskini V., Noélia L., Ballesteros-Gomez. A., Anne-Elie C., Marieta F., Fernandez S., Michelle AM., Jordi S., Soledad R., Martine V., 2013.** Déterminants alimentaires et sociodémographiques des concentrations urinaires de Bisphénol A chez les femmes enceintes et les enfants. *Elsevier Ltd.*
18. **C.E (Comité Européenne) 2003.** Reference Document on Best Available Techniques in the Production of Polymers, n°76: 314.
19. **C.E (Comité Européenne) 2010.** European Union Risk Assessment Report: 4,4' isopropylidenediphenol (BISPHENOL-A),
20. **Chaussinand L., 2015.** Les perturbateurs endocriniens. DESS de Cosmétologie. Université de Québec à Chicoutimi.
21. **Chapman IM., 2019.** MBBS, PhD, University of Adelaide, Royal Adelaide Hospital. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 104 (12), 6201-6206.
22. **Constantin E., 2018.** Santé environnementale, grossesse et nouveau-né : évaluation des connaissances et pratiques des médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens et pédiatres de Pau et son agglomération, médecine humaines et pathologie. P : 202
23. **C.P.P (Comité de la prévention et de la précaution), 2003.** Les perturbateurs endocriniens, Quels risques ?
24. **DAGHER C., 2019.** Evaluation de la disposition des médecins généralistes des Bouches-du-Rhône à utiliser une fiche d'information et de conseils dans la prévention contre les perturbateurs endocriniens. P : 124.
25. **Desbiolles A., Gallot J., 2019.** Les perturbateurs endocriniens. *Frontiers in Marine Science*, 6, 722.
26. **Delrue M., 2013.** Bisphénol A : Ses dangers pour les fœtus encore pointés du doigt. *European Journal of Human Genetics* , 21 (6), 602-612.
27. **Diezi J., 2009.** Perturbateurs endocriniens : considérations générales et exemples du Bisphénol A et des phtalates. Vol :20 / p : 62-63.

Références bibliographiques

28. **Druelle M., 2016.** Perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : quels impacts chez les générations futures ? Gynécologie et obstétrique. *Oncotarget*, 7 (42), 67699.
29. **EL Morhit M., 2014.** Couplage Chromatographie liquide – Spectrométrie de masse (LC - MS). Thèse de doctorat.
30. **Factsheet – F., 2016.** Le Bisphénol A (BPA) : Expositions humaines au bisphénol A, au bisphénol F et aux dérivés chlorés du bisphénol A et fonction thyroïdienne. *PloS un* , 11 (10), e0155237.
31. **FDA : Food and Drug Administration, (2010).** "Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications U.S.
32. **EFSA (European Food Safety Authority), 2015.**
33. **Fernandez H., Azoulay C., Rostoker G., 2005.** Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. *J Gynecol Biol Reprod*; 34 : 360-405.
34. **Fudvoye J., 2014.** La perturbation endocrinienne : entre enjeux de recherche, enjeux de santé publique et enjeux de pratique quotidienne. *Revue Médicale de Liège*.
35. **Fuerhacker M., 2003.** Bisphenol A emission factors from industrial sources and elimination rates in a sewage treatment plant. *Sciences et technologies de l'eau* , 47 (10), 117-122.
36. **Fujimoto VY., Kim D., vomsaal FS., Lamb JD., Taylor JA., Bloom MS., 2011.** Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*; 95:1816–1819.
37. **Guignard D., 2016.** Impact d'une exposition prénatale au Bisphénol A sur la fonction thyroïdienne et le métabolisme du système nerveux central fœtal.
38. **Guy-Verger M., 2016.** Le Bisphénol A : Des hépatocytes aux odontoblastes. Thèse de doctorat Université Toulouse Faculté chirurgie dentaire. (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
39. **Gao H., Yang B-J., Li N., Feng L-M., Shi X-Y., Zhao W-H., Liu S-J., 2014.** Bisphenol A and hormone-associated cancers : current progress and perspectives. *Medecine*; 94(1) : e211.
40. **Habert R., Lejeune H., Saez JM., 2001.** Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol* 2001 ; 179 : 47-74.
41. **Habert R., Devif M., Gangnerau L. Lecerf B., 2013.** Ontogénèse de la réponse in vitro des testicules de rat à la gonadolibérine. *Mol Cell Endocrinol* ; 332 : 281-5.

Références bibliographiques

42. **Howdeshell KL., Hotchkiss AK., Thayer KA., 2008.** Exposure to Bisphenol A advances puberty. *Nature* 401, 763–764
43. **INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) 2010.** Rapport d'étude : Le Bisphénol A - mise à jour juin 2010. Ineris, No. DRC-10- 109972-01125C (Ineris, Verneuil-en-Halatte).
44. **INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2010.** Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Bisphénol A, INERIS –DRC-10-102861-01251B, 77.
45. **INFOSAN : Réseau National de Recherche et de sécurité., 2020.** Bisphénol A (BPA) – État actuel des connaissances et actions de l'OMS et de la FAO à l'avenir.
46. **INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité., 2020.** Produits de démoulage des bétons : composition, dangers, mesures de prévention, Aide mémoires technique ED 6017.
47. **INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale .2010.** Bisphénol A effets sur la reproduction, rapport préliminaire d'expertise collective.
48. **Ikezuki Y., Tsutsumi O., Takai Y., 2002.** Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 17, 2839-2841
49. **Kaddar N., Harthe C., Dechaud H., Mappus E., Pugeat M., 2008.** Cutaneous penetration of Bisphenol A in pig skin. *J Toxicol Environ Health A*; 71 : 471-473.
50. **Kuiper GG., Lemmen JG., Carlsson B., Corton JC., Safe SH., van der Saag PT., 1998.** Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology. Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 5925-30.
51. **Kodaira T., Kato I., Li J., Mochizuki T., Hoshino M., Usuki Y., Oguri H., Yanaihara M., 2000.** A novel ELISA for the measurement of Immunoreactive Bisphenol A. *Biomed. Res.*, 21, 117–121.
52. **Kobayashi K., Miyagawa M., Wang R., Sekiguchi S., Suda M., Honma, T., 2002.** Effects of *in utero* and lactational exposure to bisphenol A on somatic growth and anogenital distance in F₁ rat offspring. *Ind. Health*.
53. **Kurebayashi H., Harada R., Stewart RK., 2002.** Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 68(1), 32-42
54. **Larsson KA., Bjorklund KL., Palm BA., Wennberg M., Lennart KC., Bo AG., Berglund Marika., 2014.** Exposure determinants of phthalates, parabens, Bisphenol A

Références bibliographiques

- and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environnement international* , 73 , 323-333.
55. **Leclerc F., 2013.** Evaluation de l'impact des xénobiotiques alimentaires sur la santé materno-fœtale : rôle du Bisphénol A. (Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke).
56. **LeJeune V., 2010.** Fausses-couches spontanées répétées : bilan étiologique et prise en charge des grossesses ultérieures. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*; 395 : F11-F16.
57. **Lepage J., Luton D., Azria E., 2015.** Fausses couches spontanées à répétition. *EMC-Traité de Médecine AKOS* ; 10 (2) : 1-8.
58. **Levret-Corjon AS., 2011.** Mécanisme d'action du Bisphénol A sur la fonction gonadotrope chez la brebis prépubère. Thèse d'exercices, Médecine vétérinaire, Ecole nationale de vétérinaire de Toulouse-ENVT, 59 p.
59. **Livera, G., Delbes, G., Pairault, C., Rouiller-Fabre, V. & Habert, R. 2006.** Organotypic culture, a powerful model for studying rat and mouse fetal testis development. *Cell Tissue Res*, 324, 507-21.
60. **Machtinger R., Orvieto R., 2014.** Bisphenol A, ovocyte maturation, implantation and IVF outcome : review of animal and human data. *Reproductive BioMedicine Online* **29**, 404–410.
61. **Maskaoui I., 2013.** Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale. Thèse de doctorat.
62. **Melzer D., Rais N E., Ceri L., William E., Tamara S., 2003.** Association of urinary Bisphénol A concentration with Heart Disease : *Evidence from NHANES*.
63. **Mok-Lin E., Ehrlich S., Williams P.L., Petrozza J., Wright D.L., Calafat A. M., Ye X., Hauser R., 2010.** Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*; 32:1–9.
64. **N'Tumba-Byn T., 2012.** Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens bisphénol A et phtalates sur le développement du testicule fœtal. *PLoS ONE · December DOI: 10.1371/journal.pone.0051579* .Source: *PubMed* PLoS ONE 7(12): e51579. doi:10.1371/journal.pone.0051579.
65. **Obrowski S., Obrowski M., Starski K., 2016.** Normal pregnancy, A clinical review. *Acad J Ped Neonatol*, 1(1), 555554.

Références bibliographiques

66. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000.** Définition des Perturbateurs endocriniens.
67. **OMS., 2005.** Classifications des Perturbateurs endocriniens.
68. **Planchon P., 2014.** Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé. Sciences pharmaceutiques. *dumas-01081489f*.
69. **Pottenger LH., Domoradzki JY., Markham DA., Hansen C., Cagen Z., Waechter JM., 2000.** The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.*, 54, 3–18
70. **Puthon M., 2015.** Caractérisation de l'élimination du Bisphénol A et de ses formes conjuguées par le fœtus ovin. Thèse d'exercice. Médecine vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse-ENVT, 82p.
71. **Raul AM., 2019.** MD, Saint-Louis University school of medicine. 1931-1931.
72. **Remy A., 2011.** Perturbateurs endocriniens et stérilité masculine, sciences pharmaceutiques. (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
73. **RICARD LE., 2011.** Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé, L'exemple du Phtalates et du Bisphénol A. (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
74. **Rharbaoui A., 2008.** Que se déroule pendant une grossesse normale ? Conseils officinaux à la femme enceinte (Doctoral dissertation).
75. **Rouiller-Fabre V., Levacher C., Pairault C., Racine C., Moreau E., Olaso R., Livera G., Migrenne S., Delbes G., Habert R., 2003.** Development of the foetal and neonatal testis. *Andrologia*, 35(1), 79-83.
76. **Seachrist DD., Bonk KW., Ho S-M., Prins GS, Soto AM., Keri R.A., 2015.** A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A. *Reprod Toxicol*; S0890-6238(15)30024-1.
77. **Schönfelder G., Wittfoht W., Hopp H., Christ E., Talness M., Chahoud I., 2002.** Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal–Fetal–Placental Unit. *Environmental Health Perspectives* 110_A_703.
78. **Sun Y., Miki I., Naoya ., Mitsuhiro W., Naotaka K., Kenichiro Nakashima., 2006.** Determination of Bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. Division of Analytical Research for Pharmacoinformatics, Department of Clinical Chemistry, Course of Pharmaceutical Sciences, Graduate School

Références bibliographiques

- of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan.
- 79. Takeuchi T., Tsutsumi O., 2002.** Serum Bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 291, 76–78.
- 80. Thi Chien Tran., 2016** .impacts des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère. Gynécologie et obstétrique. (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- 81. Tsukioka T., Terasawa J., Sato S., Hatayama Y., Makino T., Nakazawa H., 2004.** Development of analytical method for determining trace amounts of BPA in urine samples and estimation of exposure to BPA. *Journal of Environmental Chemistry*; 17:57-63.
- 82. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV., 2010.** Human exposure to Bisphenol A (BPA). *Article in Environmental Health Perspectives · March 2010*
- 83. Veillerette F., 2016.** Les perturbateurs endocriniens : Un défi pour l'Europe. Perturbateurs endocriniens : rappels historiques, état des lieux et perspectives.
- 84. Volkel W., Bitnner N., Dekant W., 2005.** Quantitation of Bisphenol A and Bisphenol A glucuronide in biological samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(11), 1748-1757.
- 85. Ye X., Pierik FH., Hauser R., 2011.** Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, Bisphenol A, and phtalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the generation R study. *Environmental Research* 108, 260-267
- 86. Yokota H., Iwano H., Endo M., Kobayashi T., Inoue H., Ikushiro S., Yuasa A., 1999.** Glucuronidation of the environmental oestrogen Bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase. UGT2B1, in the rat liver. *Biochem. J.*, 340, 405–409.

Annexes

Annexe 01 :

Evolution chimique de la Bisphénol A :

1891: Découverte du Bisphénol A par le chimiste russe Alexandre Dianin.

1996: Publication du rapport de Frederick Vom Saal mettant en évidence une influence à faible dose du BPA sur les organes reproductifs mâles de souris.

2002: La commission d'évaluation des risques de l'Union européenne statue sur un risque lié à l'utilisation du BPA faible, et estime qu'elle ne nécessite pas de mesure restrictive.

2006: Déposition d'un recours collectif en Californie contre les fabricants et distributeurs de biberons contenant du BPA, mais il est rejeté.

2008: Chauffage de biberons contenant du BPA et présence de BPA dans l'eau jugés en France sans danger par l'Agence de sécurité sanitaire française.

2010: Reconnaissance d'effets potentiels sur le cerveau et la prostate des bébés et des fœtus par la FDA (agence américaine) qui recommande l'utilisation de biberons sans BPA, aux Etats-Unis.

Avril 2010: Entrée en vigueur de l'interdiction du BPA dans les biberons au Canada.

Juin 2010: Adoption de la loi suspendant la commercialisation de biberons au BPA en France jusqu'à avis contraire de l'Agence de sécurité sanitaire française.

Novembre 2010: Décision d'interdiction des biberons au BPA par la Commission européenne.

Janvier 2011: Entrée en vigueur de la loi interdisant l'utilisation de BPA dans les biberons en France.

Mars 2011: Entrée en vigueur de l'interdiction de la production de biberons au BPA dans l'Union Européenne. Etude du CNRS mettant en évidence des anomalies du développement chez des embryons de poisson et d'amphibien exposé au BPA.

Septembre 2011: Avis de l'agence française de sécurité sanitaire préconisant d'éviter l'utilisation du BPA dans les contenants alimentaires à destination des femmes enceintes, des enfants en bas âge et des adolescents.

Octobre 2011: Proposition de loi déposée par le député PS Gérard Bapt visant à interdire l'utilisation du BPA dans les contenants alimentaires en 2013 pour les produits destinés aux enfants et en 2014 pour les autres.

Annexe 02 :

Lois des agences sanitaires :

✓ En juin 2010, la France vote pour l'interdiction de fabrication et de commercialisation des biberons contenant du Bisphénol A.

✓ En septembre 2011, l'Anses recommande une réduction de l'exposition au Bisphénol A des populations les plus sensibles, à savoir les enfants en bas âge ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes.

✓ Le 24 décembre 2012, une loi est votée concernant l'interdiction du BPA pour tous les contenants alimentaires et prévoit ainsi « la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du Bisphénol A ».

✓ Cette interdiction s'étend à l'Europe suite à une directive adoptée par la Commission Européenne, qui est entrée en vigueur en janvier 2013.

En janvier 2014, le projet de réévaluation des risques sur le Bisphénol A initié par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) est rendu public et souligne que l'exposition au Bisphénol A est susceptible d'avoir des effets défavorables sur les reins, le foie et la glande mammaire.