

Symposium :

“HEALTH : QUESTIONNING EXPERTISE .

Déficient evaluation and conflict of interests”

***The case of au Bisphenol A
(BPA)***

Le cas du Bisphénol A (BPA)

André CICOLELLA INERIS



Gouvernement du Canada

Government of Canada

Canada



Substances chimiques

une initiative d'écoACTION



English

Accueil

Contactez-nous

Aide

Recherche

canada.gc.ca

Accueil > Le Défi

Vendredi le 27 fév 2009Mardi le 13 jan 2009

Substances chimiques au Canada

Politique du Canada à l'égard des substances chimiques

La Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999

Catégorisation

Qu'est-ce que la catégorisation?

Comment les substances ont-elles été catégorisées?

L'évaluation des risques

Qu'est-ce que l'évaluation des risques?

La gestion des risques

Qu'est-ce que la gestion des risques?

De quelles substances le Canada assume-t-il déjà la gestion?

Glossaire

Acronymes

Divulgateur proactive

Bisphénol A

Fiche de renseignements



Le bisphénol A (BPA) est un produit chimique industriel utilisé dans la fabrication d'un plastique dur transparent, soit le polycarbonate, que l'on trouve dans de nombreux produits de consommation, dont les bouteilles d'eau réutilisables et les biberons. On retrouve également du bisphénol A dans les résines époxy, utilisées comme couche protectrice dans les boîtes de conserve métalliques pour aliments et boissons.

Le gouvernement du Canada prend des mesures

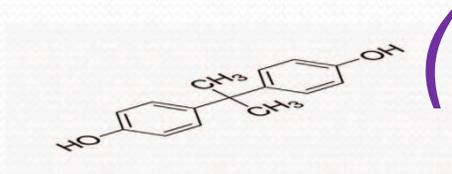
Le Canada est le premier pays au monde à prendre des mesures à l'égard du bisphénol A dans le cadre de son Plan de gestion des produits chimiques. Ce plan a été lancé en 2006 dans le but d'examiner l'innocuité des produits chimiques utilisés à grande échelle depuis de nombreuses années et d'améliorer nos connaissances sur ces produits. Grâce aux progrès scientifiques, nous sommes maintenant au courant de certains effets potentiellement nuisibles qu'il était impossible de détecter auparavant.

Questions d'intérêt pour la santé

Les recherches actuelles indiquent que le grand public n'a pas lieu de s'inquiéter. En règle générale, la

Interdiction des biberons au BPA, mais DJA inchangée 25 µg/kg/j

Le Bisphénol A



(BPA)

3 millions de tonnes produites annuellement

Qu'est-ce que le bisphénol A ?

- C'est une substance chimique utilisée dans la composition de certaines matières plastiques, principalement polycarbonate (65% des usages) et polyépoxy (30% des usages).*

Où le trouve-t-on ?

- 1. Usages alimentaires : biberons, récipients plastiques pour micro-ondes, certaines bouteilles d'eau réutilisables, revêtement des boîtes de conserve et des cannettes de boisson. On le trouve dans les plastiques identifiés n°7 et, dans une moindre mesure, n° 3(PVC) et n° 6 (Polystyrène). Films étirables en PVC.*
- 2. Usages non alimentaires : pare-choc, lunettes, casques, raquettes, CD, papier thermique ...mais aussi ciments dentaires, jouets bébé...*

Comment est-on exposé au BPA ?

- ◆ *A plus de 95% par la voie alimentaire, par migration depuis plastiques, augmentée par la chaleur*

Qui est exposé ?

- ◆ *93 % de la population américaine est imprégnée; prématurés > enfants > adultes (F > H)*
- ◆ *On le trouve dans le lait, le sérum, la salive, le liquide amniotique.*

Le Bisphénol A est-il stocké dans l'organisme ?

- ◆ *Très peu, mais retrouvé dans le tissu adipeux. Il est rapidement éliminé par les urines*
→ *l'exposition est donc chronique.*

Impact sanitaire du BPA

38 scientifiques (USA, Japon, Allemagne, Espagne, GB, Italie)

Déclaration de la Conférence de Chapel Hill (NIEHS,EPA) :

sur la base des données expérimentales, le BPA est suspecté d'être impliqué dans les grands problèmes de santé actuels : cancer du sein, cancer de la prostate, diabète de type 2 et obésité, atteinte de la reproduction, problèmes neuro-comportementaux

Source : Reproductive Toxicology 24 (2007) 131–138

115 études sur mammifères au

31/12/04

Vom Saal EHP 2005

- 82 % études positives (96% sans études sur rat CD-SD, souche peu sensible aux oestrogènes)
- 31 études Dose < DJA(EFSA/FDA) 50 µg/kg/j

Table 1. Biased outcome due to source of funding in low-dose *in vivo* BPA research as of December 2004.

Source of funding	All studies		CD-SD rat studies		All studies except CD-SD rats	
	Harm	No harm	Harm	No harm	Harm	No harm
Government	94 (90.4)	10 (9.6)	0 (0%)	6 (100)	94 (96)	4 (4)
Chemical corporations	0 (0)	11 (100)	0 (0%)	3 (100)	0 (0)	8 (100)

Values shown are no. (%).

• Effets observés chez le rat et la souris

exposition < DJA = 50 µg/kg/j Vom Saal, EHP, 2005

Croissance postnatale (males et femelles) (gestation)	2.4 - 500 µg/kg/j
Avancement de la maturité sexuelle chez les femelles (gestation)	2.4 et 500 µg/kg/j
Modification des niveaux hormones steroïdiennes dans le plasma (gestation)	2 µg/kg/j
testotérone dans le plasma chez les males (gestation)	2 µg/kg/j
Taille de la prostate dans la descendance male (gestation)	2 et 50 µg/kg/j
Production sperme quotidienne et fertilité chez les mâles (gestation ou adulte)	0.2 et 20 µg/kg/j
Stimulation du développement de la glande mammaire chez la femelle (gestation)	0.025 µg/kg/j
Rupture de l'alignement des chromosomes	15 et 70 µg/kg/j
Mortalité des embryons (gestation)	25 µg/kg/j
Rupture du cycle (oestrus) chez la femelle (gestation)	100 et 500 µg/kg/j
Alteration de la fonction immunitaire (gestation)	2.5 et 30 µg/kg/j
Enzymes antioxydants (adulte mâle)	0.2 µg/kg/j
Modification des recepteurs hormonaux dans le cerveau (adultes)	5, 40, 400 µg/kg/j
Troubles du comportement (hyperactive, - agressivité, réactivité à la douleur ou à la peur, difficulté d'apprentissage) perinatale (gestation+ post natale)	2-100 µg/kg/j
Modifications différences de comportement sexuel (gestation)	30 µg/kg/j
Modifications comportement maternel, modification du jeu et autres conduites socio-sexuelles (gestation)	10- 40

µg/kg/j

• **Effets < 1mg/kg** (15 Avril 2008 Site TEDx). 361 études **40-300 µg/kg/j**

In vivo : 156 (Mammifères) + 78 (Autres) ; In vitro: 127

• **49 études** Mai-Déc 2009 , 1 seule étude négative

Quelques extraits d'études récentes

- *Données épidémiologiques chez l'homme:*
 - *enfants 2 ans (USA): lien taux BPA urinaire maternel 16^{ème} sem et troubles du comportement (Braun et al., EHP, 2009)*
 - *ouvriers exposés professionnellement (Chine) : exposition BPA et troubles de la sexualité (Li et al., Hum Repro, 2009)*
 - *femmes ménopausées : inflammation et stress oxydant (Yang et al. Environ Res, 2009)*
 - *adultes: étude nord-américaine NHANES, taux urinaire BPA associé au risque cardiovasculaire (+35%) (Lang IA et al. JAMA 2008; Melzer D et al. PlosOne 2010) et au diabète (Lang IA et al. JAMA 2008)*
 - *Femme : Diminution efficacité de la fécondation in vitro selon imprégnation en BPA (Mok-Lin et al Int J Androl. 2009)*

Troubles du comportement chez l'Homme

- ❑ *Braun et al. Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. EHP, 2009.*
- *249 mères et leurs enfants de 2 ans, Cincinnati, USA.*
- *Lien entre imprégnation maternelle en BPA mesurée à divers stades de la grossesse (16^{ème} , 26^{ème} semaines et naissance) et troubles psychiques évalués par le test BASC-2.*
- *Résultats plus marqués pour la 16^{ème} semaine chez les 2 sexes et seulement pour les filles à la 26^{ème} semaine.*
- *Confirmation du lien entre exposition au BPA et troubles du comportement largement documenté à partir de l'expérimentation animale*

Troubles du comportement chez le singe

Nakagami et al. Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) during early suckling period. Psychoneuroendocrinology. 2009 Sep;34(8):1189-97.

(+ 29 autres études universitaires sur les troubles du comportement à des doses généralement de 10 µg/kg/j Cf synthèse dans Palanza et al Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environmental Research 108, 2, 2008, pp 150-157).

- *Exposition prénatale au BPA (10 µg/kg /j)*
- *Modification du comportement des mâles (féminisation du comportement)*
- *“These results suggest that BPA exposure affects behavioral sexual differentiation in male monkeys, which promotes the understanding of risk of BPA exposure in human”.*

Quelques extraits d'études récentes

Données expérimentales chez l'animal

- Exposition souris génération F0 (1,2 et 2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de 12^{ème} j gestation à 21j post-natal F1) => Effets sur la spermatogénèse de la génération F3 (profils d'expression des récepteurs stéroïdiens + Fertilité + qualité du sperme) (3 études de Salian et al Life Sc 2009)
- Imprégnation périnatale BPA chez le rat (<50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) responsable altérations fonction intestinale (perméabilité, immunité) chez la descendance femelle (Braniste et al. PNAS 2010)
- BPA (25 et 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) + DMBA souris => cancer glandes mammaires (Jenkins EHP 2009)
- BPA (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) Atteintes cérébrales (défaut de jonctions synaptiques) sur le singe de même nature que chez le rat (Leranth PNAS 2008)
- BPA (0,23 $\mu\text{g}/\text{kg}$) cellule cancéreuse testiculaire humaine (séminome) (Bouskine EHP 2009)

Quelques extraits d'études récentes

- *Données obtenues à partir de cellules humaines in vitro:*
 - *Cellules glandes mammaires :*
 - 1) *transformation néoplasique de cellules MCF-10F (Fernandez et al., CTP, 2009)*
 - 2) *Baisse efficacité du traitement par le cisplatine (La Pensée et al. Cancer Lett., 2009)*
 - *Cellules placentaires : (Benachour, Tox. Appl. Pharmacol., 2009)*
➔ *apoptose + nécrose au niveau d'imprégnation mesuré dans le sérum de femmes enceintes hypertension de la femme enceinte (prééclampsie, restriction de la croissance intra-utérine et risque d'avortement) ?*
 - *Ovocyte (Granulosa) : Perturbation hormonale (Kwintkiewicz, EHP, 2009)*

Bonnes pratiques en *Evaluation des*

Risques (*Académie des Sciences USA 1983, 1994 ; Règlement 793/93 UE...*)

1. *Prise en compte des effets survenant aux doses plus faibles → Effet critique*
2. *Application de Facteurs de Sécurité :*
 - 10 : *Animal-Homme*
 - 10 : *Variation au sein de l'espèce humaine*
 - 10 : *selon nature des données*
 - *Pas de dose sans effet*
 - *Effet tératogène*
 - *Qualité des données*

Quels Risques ? → Quelle

DJA ?

- Effets sur le comportement (Palanza ER 2008): *DMENO* 10 µg/kg/j
→ **DJA = 0,01 µg/kg/j (10 ng/kg/j)**
- Baisse production sperme et fertilité 0,2 µg/kg/j (Vom Saal, TIH 1998)
→ DJA = 0,2ng/kg/j 1,2 µg/kg/j (Salian, Life Sc 2009) → **DJA = 1,2 ng/kg/j**
- Altération glande mammaire foetale 0,025 µg/kg/j (Munoz-deToro, End 2005) ⇒ **DJA 0,025 ng/kg/j**
- Effets in vitro à partir de 1pg/kg (Wozniak, EHP 2005) = 0,001ng/kg
- *Dose Journalière Moyenne* : Nourrisson:1,6 µg/kg/j ; Enfants: 1,2 µg/kg/j; Adultes:0,4 µg/kg/j (EFSA 2002)
- *Exposition nourrisson (1 an , 9kg) : Consommation 500 ml/j*
 - Biberons chauffés à 70 °C, la migration varie de 228 to 521 µg/L
 - ⇒ **DJ Max 28,9 µg/kg/j**

Afssa

(Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)

- 2008 : Absence de risque pour le consommateur (id EFSA, FDA)
- 29 Janvier 2010 : Nouvelles études : « *la méthodologie de ces études ne permet pas d'interprétation formelle des données qui remettrait en cause les précédentes évaluations du risque sanitaire* ».
- « *Effets subtils sur le comportement des jeunes rats après exposition in utero* »
- Rappelle aux consommateurs d'« *éviter de chauffer à très forte température l'aliment s'ils utilisent des biberons ou des récipients en polycarbonate* »

Industrie des plastiques

<http://www.bisphenol-a-europe.org/> au 2/3/10

Faits

« Le BPA est utilisé en toute sécurité depuis plus de 50 ans. C'est l'une des substances chimiques les plus largement testées et étudiées. Se basant sur un grand nombre de résultats scientifiques avérés, les autorités sanitaires du monde entier ont conclu que les objets et matériaux à base de BPA sont sans danger dans leurs usages prévus, à la fois pour les consommateurs et les applications industrielles... »

Three-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD Sprague-Dawley Rats

R. W. Tyl,*¹ C. B. Myers,* M. C. Marr,* B. F. Thomas,* A. R. Keimowitz,* D. R. Brine,* M. M. Veselica,* P. A. Fail,*
T. Y. Chang,* J. C. Seely,† R. L. Joiner,‡ J. H. Butala,§ S. S. Dimond,‡ S. Z. Cagen,¶
R. N. Shiotsuka,|| G. D. Stropp,||| and J. M. Waechter|||

*RTI, Research Triangle Park, North Carolina; †EPL, Inc., Research Triangle Park, North Carolina; ‡GE Plastics, Pittsfield, Massachusetts;
§Aristech Chemical Corp., Pittsburgh, Pennsylvania; ¶Shell Chemical Co., Houston, Texas; ||Bayer Corp., Stihwell, Kansas;
|||Bayer AG, Wuppertal, Germany; and |||The Dow Chemical Co., Midland, Michigan

Received March 20, 2001, accepted February 11, 2002

Bisphenol A (BPA) was evaluated at concentrations of 0, 0.015, 0.3, 4.5, 75, 750, and 7500 ppm (~ 0.001, 0.02, 0.3, 5, 50, and 500 mg/kg/day of BPA) administered in the diet *ad libitum* to 30 CD[®] Sprague-Dawley rats/sex/dose for 3 offspring generations, 1 litter/generation, through F3 adults. Adult systemic toxicity at 750 and 7500 ppm in all generations included: reduced body weights and body weight gains, reduced absolute and increased relative weanling and adult organ weights (liver, kidneys, adrenals, spleen, pituitary, and brain), and female slight/mild renal and hepatic pathology at 7500 ppm. Reproductive organ histopathology and function were unaffected. Ovarian weights as well as total pups and live pups/litter on postnatal day (PND) 0 were decreased at 7500 ppm, which exceeded the adult maximum tolerated dose (MTD). Mating, fertility, gestational indices; ovarian primordial follicle counts; estrous cyclicity; precoital interval; gestational length; offspring sex ratios; postnatal survival; nipple/areolae retention in preweanling males; epididymal sperm number, motility,

Bisphenol A (BPA) is a high production volume chemical used principally as a monomer in the manufacture of numerous chemical products, including polycarbonate plastics and epoxy resins. Industrial exposure during the manufacture and use of the monomer is variable, depending on the use and duration of exposure. Consumer exposure to BPA may be possible from migration of BPA from dental sealants or from polycarbonate or epoxy-lined food and drink containers. Although it had been known for decades that BPA has weak estrogen-like activity *in vivo* by sc injection (Dodds and Lawson, 1936), there has been recent, renewed interest in its potential for estrogen-like activity. Krishnan *et al.* (1993) discovered that BPA leaching from polycarbonate flasks during autoclaving induced an estrogen-like response in yeast cultures. Gaido *et al.* (1997) confirmed its estrogen-like activity *in vitro*, calculating BPA as approximately 15,000-fold less potent than 17 β -estradiol (E2). Kuiper

Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice

Rochelle W. Tyl,^{*1} Christina B. Myers,^{*} Melissa C. Marr,^{*} Carol S. Sloan,^{*} Nora P. Castillo,^{*} M. Michael Veselica,^{*} John C. Seely,[†] Stephen S. Dimond,[‡] John P. Van Miller,[§] Ronald N. Shiotsuka,[¶] Dieter Beyer,^{||} Steven G. Hentges,^{|||} and John M. Waechter, Jr^{|||}

^{*}Health Sciences Unit, RTI International, Research Triangle Park, North Carolina 27709; [†]Experimental Pathology Laboratories, Inc., Research Triangle Park, North Carolina 27709; [‡]SABIC Innovative Plastics, Pittsfield, Massachusetts 02101; [§]Toxicology/Regulatory Services, Inc., Charlottesville, Virginia 22911; [¶]Bayer Material Science, Pittsburgh, Pennsylvania 15205; ^{||}Bayer Healthcare AG, Wuppertal, Germany D-42096; ^{|||}American Chemistry Council, Arlington, Virginia 22209; and ^{|||}The Dow Chemical Co., Midland, Michigan 48674

Received January 21, 2008; accepted April 15, 2008

Dietary bisphenol A (BPA) was evaluated in a mouse two-generation study at 0, 0.018, 0.18, 1.8, 30, 300, or 3500 ppm (0, 0.003, 0.03, 0.3, 5, 50, or 600 mg BPA/kg/day, 28 per sex per group). A concurrent positive control group of dietary 17 β -estradiol (0.5 ppm; 28 per sex) confirmed the sensitivity of CD-1 mice to an endogenous estrogen. There were no BPA-related effects on adult mating, fertility or gestational indices, ovarian primordial follicle counts, estrous cyclicity, precoital interval, offspring sex ratios or postnatal survival, sperm parameters or reproductive organ weights or histopathology (including the testes and prostate). Adult systemic effects: at 300 ppm, only centrilobular hepatocyte hypertrophy; at 3500 ppm, reduced body weight, increased kidney and liver weights, centrilobular hepatocyte hypertrophy, and renal nephropathy in males. At 3500 ppm, BPA also reduced F1/F2 weanling body weight, reduced weanling spleen and testes weights (with seminiferous tubule hypoplasia),

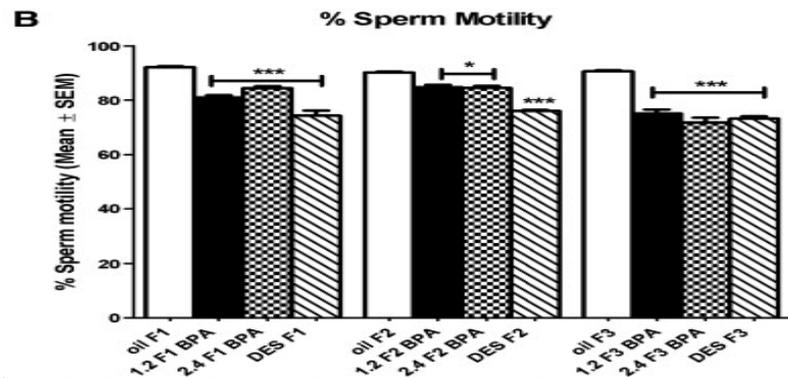
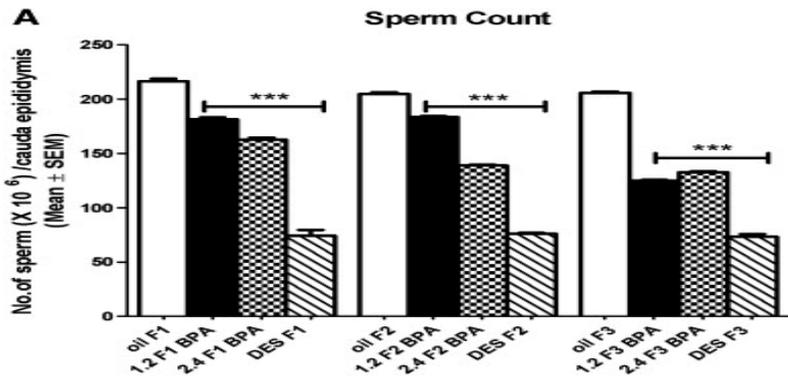
Bisphenol A (BPA) is a high-production volume chemical used primarily in manufacturing polycarbonate plastics/epoxy resins. Human exposure to low doses of BPA occur mostly through food contact uses, with polycarbonate plastics and epoxy resins used in plastic bottles and coatings of food and beverage containers (the “European Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food” [EFSA, 2006]). There is scientific debate over whether BPA is able to cause reproductive or developmental effects in animal studies, other than effects at high doses that have been associated with parental systemic toxicity.

Reviews by Gray *et al.* (2004), Goodman *et al.* (2006), EFSA (2006), Rhomberg *et al.* (2007), the Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR, 2007), and Willhite *et al.* (2008) examined the BPA mammalian toxicology literature

Une norme EFSA/FDA/EPA basée sur une déontologie discutabile

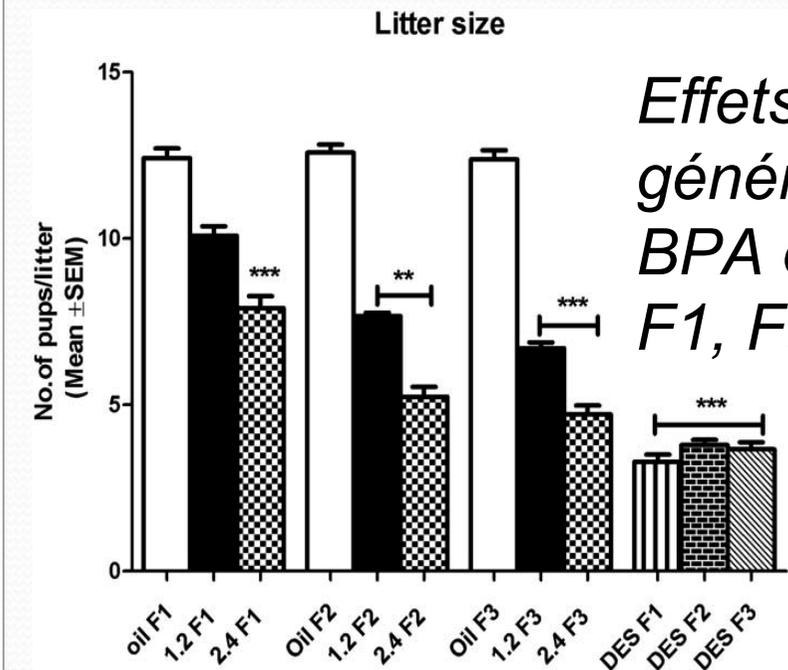
DJA basée sur 2 études issues du même laboratoire travaillant pour l'industrie chimique (RTI International) Tyl (2002, 2008).

- *Ne retient que les études de type Good Laboratory Practices (GLP) Distinction entre études pour la réglementation et études pour la recherche .*
- *Tyl 2002 : Etude sur le rat **CD-SD**, souche peu sensible aux oestrogènes Reproduction sur 3 générations*
 - *DMENO = 50 mg/kg/j Prise de poids*
 - *DSENO = 5 mg/kg → **DJA 50 µg/kg/j***
- *Tyl 2008 : Etude sur souris **CD-1** (2 générations type GLP) Effet reproduction 50 mg/kg/j → **DJA 50 µg/kg/j***

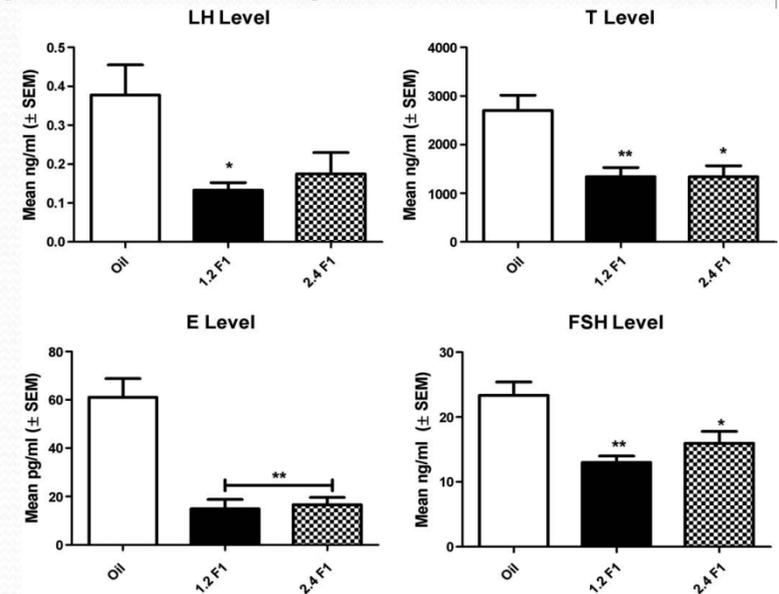


Salian S et al Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. Life Sci 2009 Oct 15

Effets transgénérationnels (BPA et impact sur qualité du sperme F1,F2,F3)



Effets trans-générationnels BPA et fertilité F1, F2, F3



Effets hormonaux BPA sur génération F1

BPA et perturbations métaboliques

Origines développementales de l'obésité

- *Somm E. et al. 2009, EHP. Rates Sprague-Dawley gestantes exposées à 70 µg/kg/j BPA du J6 fécondation jusqu'à fin de la lactation.*

Poids de naissance plus élevé (mâles et femelles): +7.3% en moyenne

Au sevrage, seules les femelles présentent un poids plus élevé (+12%)

A l'âge adulte les souris présentent un poids plus élevé surtout sous régime gras+BPA. Effet + marqué chez les femelles (+7%) = effet persistant du BPA chez la descendance.

- *Rubin B.S. and Soto A.M. Mol Cell Endocrinol. 2009; 304:55-62.*

Souris CD1 gestantes traitées avec BPA à 0.25 , 2.5, 25µg/kg/j BPA entre (J8 post-fécondation) et J16 lactation : prise de poids dépendante de la dose de BPA

Une norme EFSA/FDA basée sur une déontologie discutabile

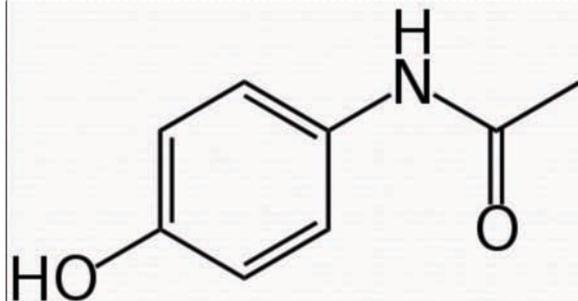
- Myers et 29 autres scientifiques ayant publié sur le BPA selon les critères des National Institutes of Health (NIH) (EHP Mars 2009) : “Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A”.
- *Critique des études de Tyl* :
 - “Flawed prostate dissection”; “Aberrant insensitivity of mouse to estrogens” Résultats différents de ceux obtenus habituellement sur cette souche ; poids prostate animaux témoins: Age réel des animaux 5 mois au lieu de 3 (“erreur” reconnue par Tyl)
- *Critique du modèle GLP*
 - Référentiel datant de 1978 « outdated »
 - Non conçu pour mettre en évidence l'impact des Perturbateurs endocriniens (1991: Déclaration de Wingspread sur les PE) Par ex : troubles du comportement “a **glaring omission**” , transformation précancéreuse des cellules mammaires,

Une norme européenne basée sur une déontologie discutable (Doc. 9/7/2008)

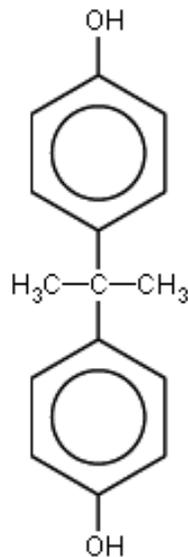
le nouveau-né moins sensible que l'adulte sur la base d'une assimilation

No information on the biotransformation of BPA in human neonates is available....qualitative conclusions on the biotransformation of BPA in human neonates may be drawn from toxicokinetic data such as the paracetamol" ==> Meilleure détoxification du Foetus/Adulte

paracétamol



BPA



Or Enzyme hépatique UGT

- 1/5 foetus/adulte (Cappiello, EJDP 2000)
- Aucune activité UGT foie foetus homme (Strassburg, Gut 2002) foetus rat (Matsumoto EHP 2002) ==> « This means that a fetus can face a higher risk from BPA than adult » (Kang, Tox 2006)

Une norme européenne basée sur une déontologie discutabile

- ◆ *l'homme moins sensible que le rat* ("rats would therefore be more susceptible to BPA-induced toxic effects than humans")= *Elimination urinaire sous forme de BPA conjugué (non PE) plus élevée (mais non totale) chez l'homme que chez le rat .*

Mais :

- ◆ *Urine → Hommes BPA 29,1%, BPA-Sulfate 4,8% BPA-Gluc 66,2% → Femmes BPA 33,4% BPA-Sulfate 33,5% BPA-Gluc 33,1%* (Kim , Tox Let 2002)
- ◆ *conjugaison/déconjugaison intestin*
- ◆ *fecés 56-82% BPA libre* (Kang,Tox 2006)
- ◆ *BPA libre présent dans le lait maternel jusqu'à 7,3µg/L* (Calafat, 2006)

Impact des PE chez l'homme : Le cas du Distilbène

- *Médicament 100 µg/kg > Années 50-70 pendant la grossesse*
- ➔ *Impact sur la descendance: malformations génitales, infertilité, cancer (vagin)*
- *Bilan Comparaison Souris/Homme*
- (Newbold EHP1995) ➔
- *Excès K sein 2ème génération (Palmer,CEB 2006)*
- *Effet sur la 3ème génération (Titus-Ernstoff ,Epid 2008)*

Table 1. Comparative developmental effects of prenatal exposure to DES in the female offspring of humans and mice.

Developmental effect	Observed in	
	Mouse	Human
Immune dysfunction	+	+
Mammary tumors	?	?
Ectopic pregnancy	?	+
Subfertility and infertility	+	+
Uterine tumors	+	?
Anatomical masculinization	+	+
Ovarian cysts	+	?
Ovarian tumors	+	?
Elevated serum testosterone levels	?	+
Elevated testosterone secreted by the ovary	+	?
Salpingitis isthmica nodosa of oviduct	+	+
Structural abnormalities of the uterus	+	+
Malformed cervical canal	+	+
Cervical and vaginal hood and polyps	+	+
Vaginal adenocarcinoma	+	+
Vaginal adenosis	+	+
Persistent vaginal cornification	+	?

Table 2. Comparative developmental effects of prenatal exposure to DES in male offspring of humans and mice.

Developmental effect	Observed in	
	Mouse	Human
Subfertility	+	+
Sperm abnormalities	+	+
Decreased sperm counts	+	+
Epididymal cysts	+	+
Hypoplastic and cryptorchid testes	+	+
Testicular tumors		+
Interstitial cell tumors	+	?
Seminoma	+	+
Rete tumors	+	+
Anatomical feminization	+	+
Microphallus	+	+
Hypospadias	+	+
Retention of Müllerian duct remnants	+	+
Tumors in retained Müllerian duct remnants	+	?
Seminal vesicle tumors	+	?
Prostatic inflammation	+	+
Prostatic tumors	+	?
Immune dysfunction	+	?
Skeletal changes	+	?

A Clash of Old and New Scientific Concepts in Toxicity, with Important Implications for Public Health

John Peterson Myers,¹ R. Thomas Zoeller,² and Frederick S. vom Saal³

¹Environmental Health Sciences, Charlottesville, Virginia, USA; ²Biology Department, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts, USA; ³Division of Biological Sciences, University of Missouri, Columbia, Missouri, USA

BACKGROUND: A core assumption of current toxicologic procedures used to establish health standards for chemical exposures is that testing the safety of chemicals at high doses can be used to predict the effects of low-dose exposures, such as those common in the general population. This assumption is based on the precept that “the dose makes the poison”: higher doses will cause greater effects.

OBJECTIVES: We challenge the validity of assuming that high-dose testing can be used to predict low-dose effects for contaminants that behave like hormones. We review data from endocrinology and toxicology that falsify this assumption and summarize current mechanistic understanding of how low doses can lead to effects unpredictable from high-dose experiments.

DISCUSSION: Falsification of this assumption raises profound issues for regulatory toxicology. Many exposure standards are based on this assumption. Rejecting the assumption will require that these standards be reevaluated and that procedures employed to set health standards be changed. The consequences of these changes may be significant for public health because of the range of health conditions now plausibly linked to exposure to endocrine-disrupting contaminants.

CONCLUSIONS: We recommend that procedures to establish acceptable exposure levels for endocrine-disrupting compounds incorporate the inability for high-dose tests to predict low-dose results. Setting acceptable levels of exposure must include testing for health consequences at prevalent levels of human exposure, not extrapolations from the effects observed in high-dose experiments. Scientists trained in endocrinology must be engaged systematically in standard setting for endocrine-disrupting compounds.

KEY WORDS: biphasic, bisphenol A, dose–response curve, inverted U, low dose, nonmonotonic, regulatory toxicology. *Environ Health Perspect* 117:1652–1655 (2009). doi:10.1289/ehp.0900887 available via <http://dx.doi.org/> [Online 30 July 2009]

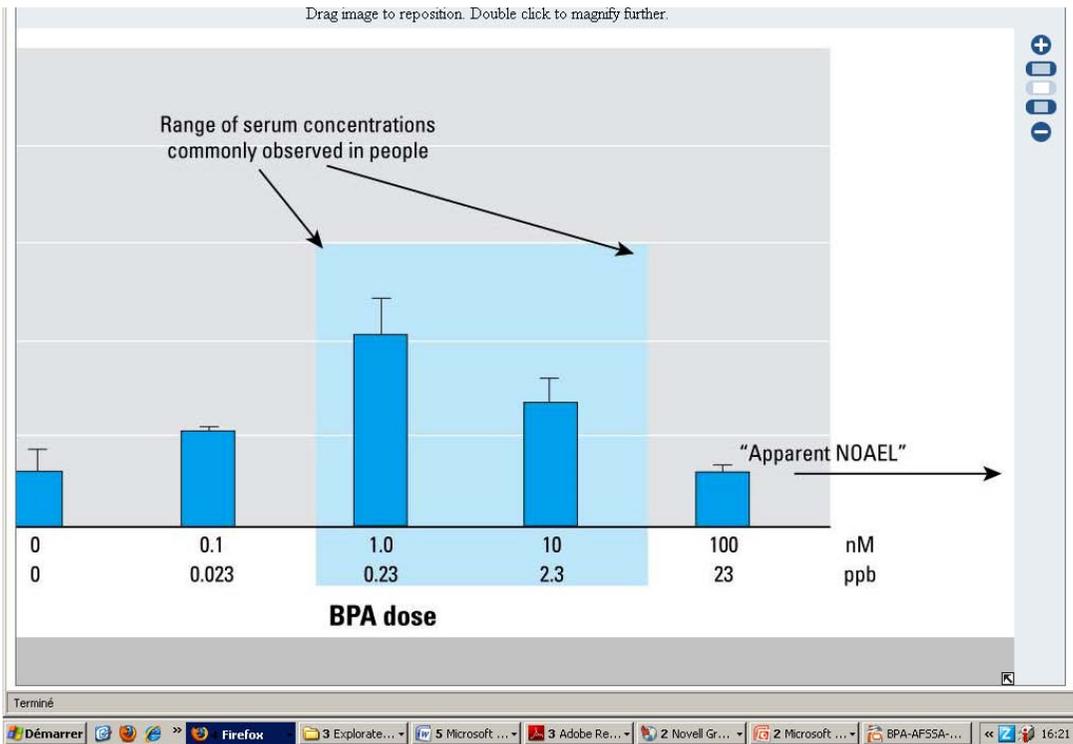
hormonally active compounds have dose–response curves in which low doses can cause effects opposite to those at high doses. This issue is so central to hormone action that it is a critical component of determining the dose required for hormonally active drugs. Two well-known examples are Lupron [used to treat reproductive disorders in women and men (Garner 1994)] and tamoxifen [used to treat breast cancer (Mortimer et al. 2001)], in which low doses stimulate whereas high doses inhibit disease. Specifically, for both of these drugs, a phenomenon known as low-dose “flare” occurs, during which there is stimulation of the response that the drug inhibits when the blood level of the drug reaches the high clinically effective dose range (e.g., for Lupron, testosterone secretion in men with prostate cancer; and for tamoxifen, proliferation of mammary tissue in women with breast cancer).

Nonmonotonic Dose–Response Curves

Nonmonotonic dose–response curves result from multiple mechanisms. Hormones and

The very public debate about potential

The approach of using very high-dose test-



BPA et croissance cellules de cancer de la prostate
JP Myers EHP, 2009

BPA et croissance cellules cancer du testicule
Bouskine EHP 2009

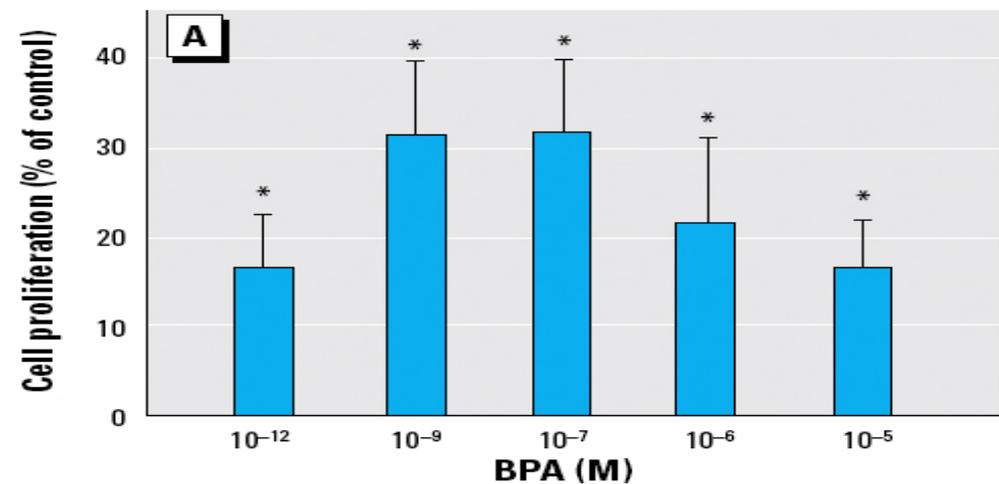


Figure 1. Stimulation of JKT-1 cell proliferation by 24-(B) E_2 (10^{-9} M), E_2 -BSA (10^{-9} M), or DDT (10^{-9} M). Values compared with control (steroid-free medium containing D estrogens) given as the mean \pm SE of three independent experiments. * $p < 0.05$.

Impact des PE chez l'homme :

Nouveau paradigme

- Ancien paradigme (Paracelse **1493-1541**) :
« C'est la dose qui fait le poison »
- Nouveau paradigme (Theo Colborn 1996
“Our stolen future” “L'homme en voie de
disparition”)
 - La période fait le poison : sensibilité de la
période de gestation
 - Relation dose-effet non linéaire: effet plus fort
à faible dose qu'à forte dose
 - Coexposition → Amplification de l'impact
 - Ne pas attendre d'avoir la preuve
épidémiologique pour agir



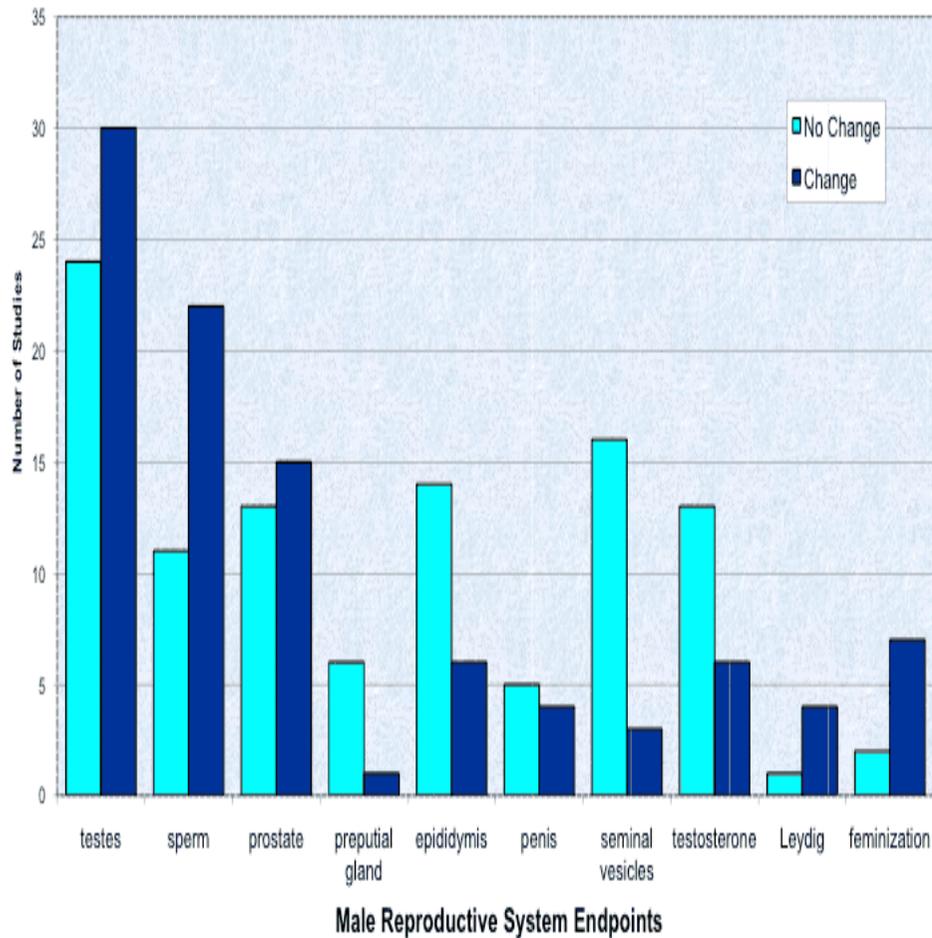
Effets < 1mg/kg : In vivo : 156 (Mammifères)

+ 78 (Autres) ; In vitro: 127

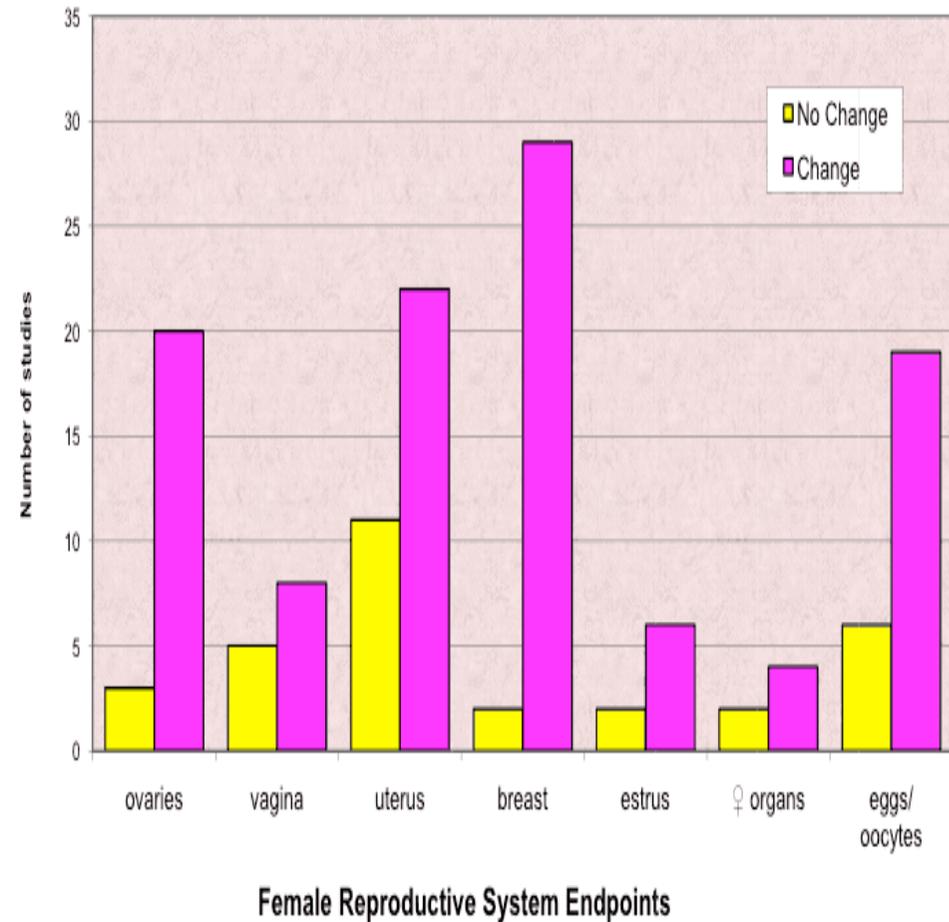
April 15, 2008

Site TEDX

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



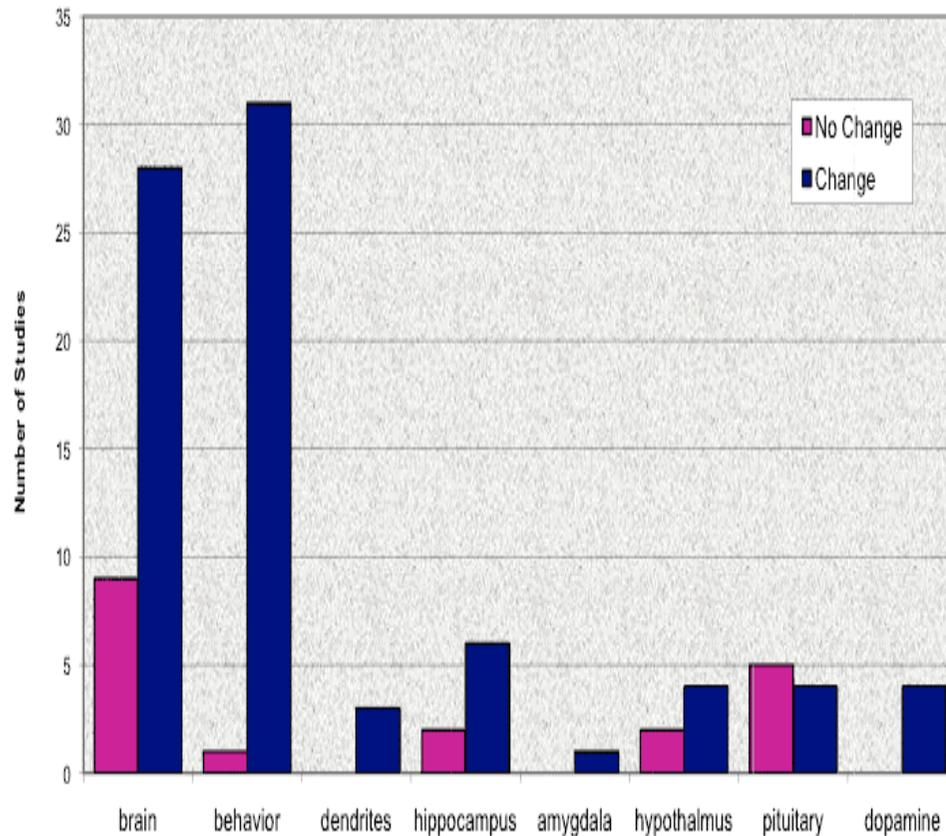
Effets < 1mg/kg . *In vivo* : 156 (Mammifères)

+ 78 (Autres) ; In vitro: 127

April 15, 2008

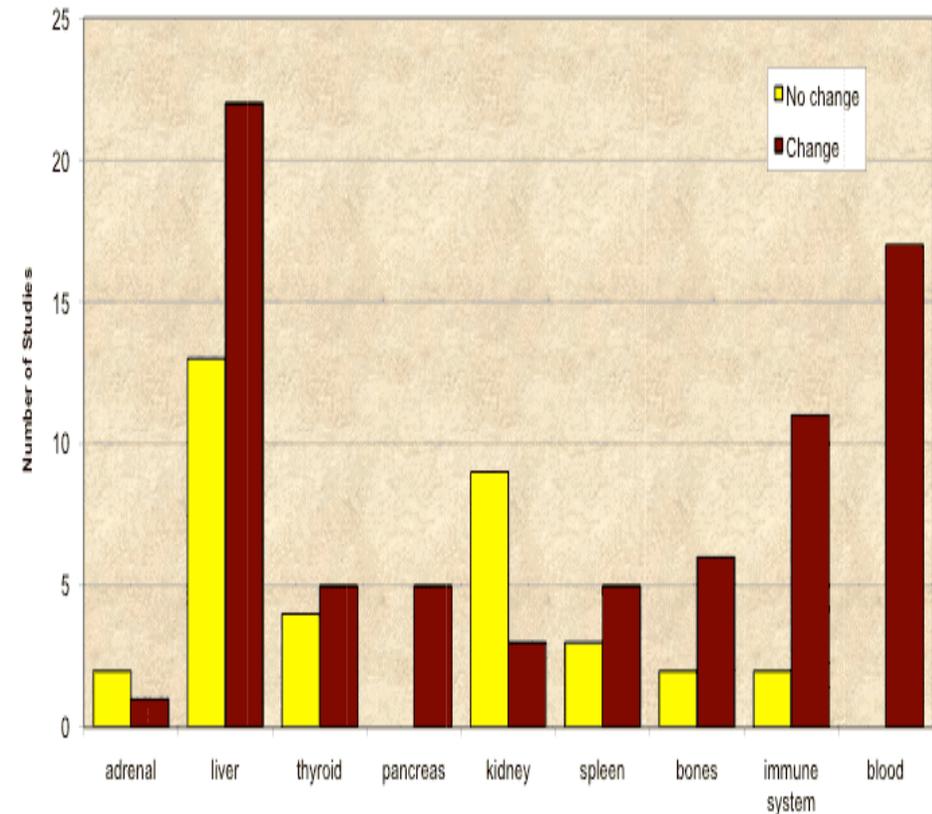
Site TEDX

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Brain & Behavior Endpoints

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Organ/System Endpoints

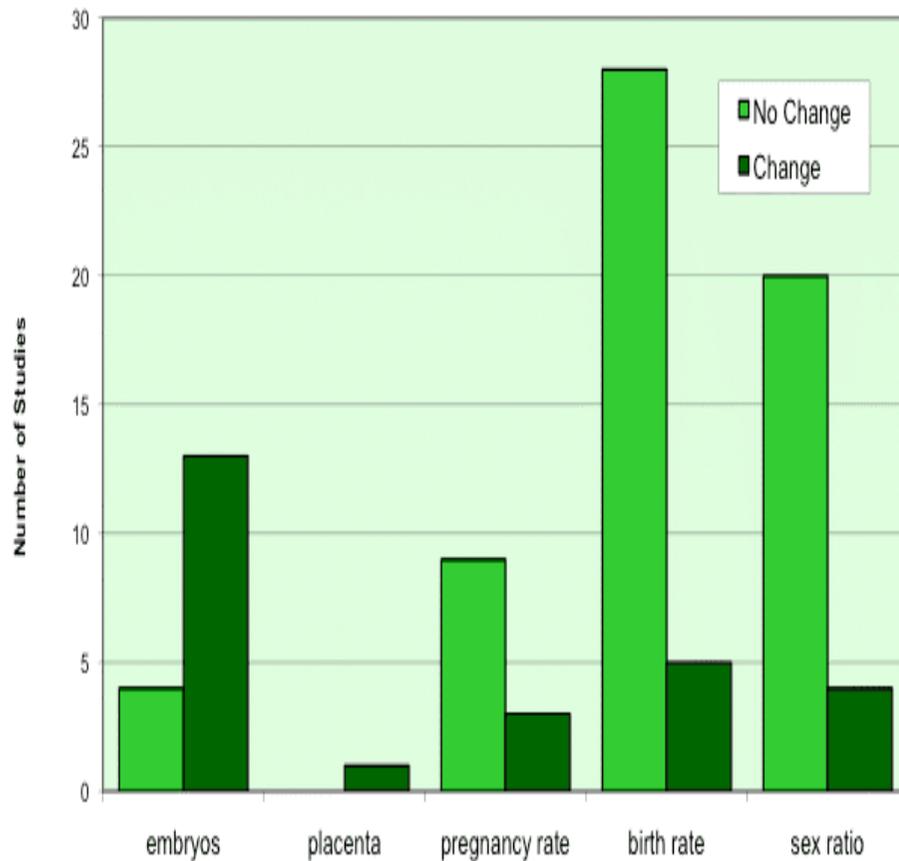
Effets < 1mg/kg : In vivo : 156 (Mammifères)

+ 78 (Autres) ; In vitro: 127

April 15, 2008

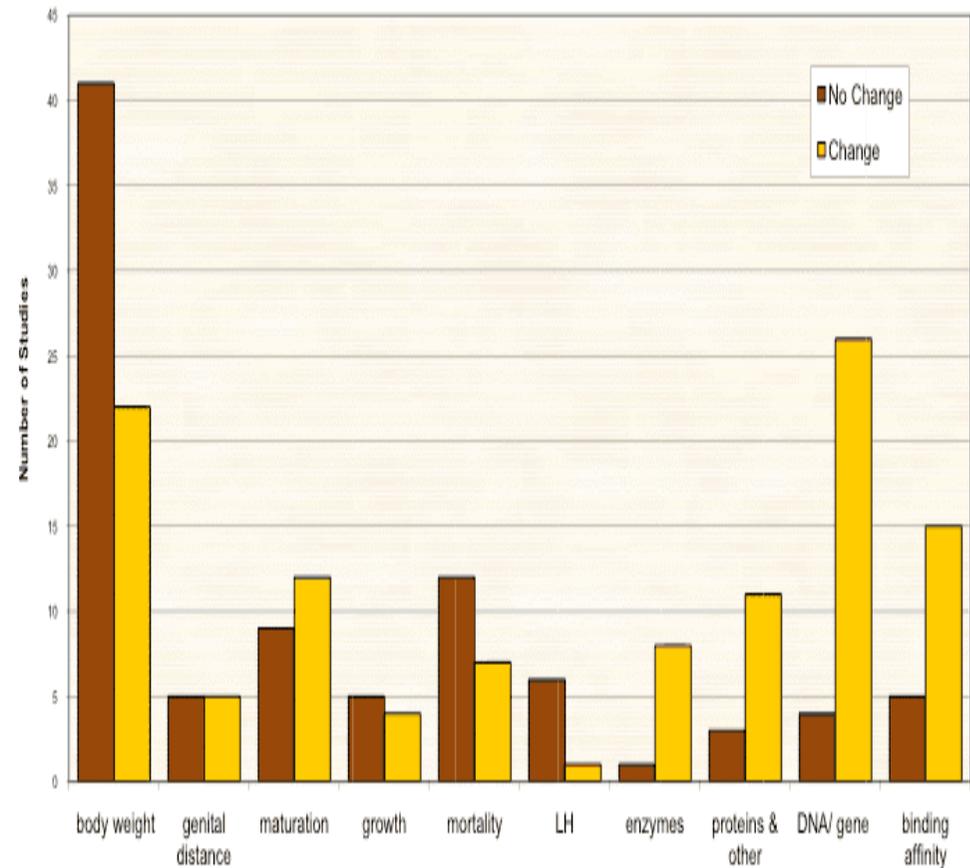
Site TEDX

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Early Offspring Endpoints

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Miscellaneous Endpoints

Bisphenol^A

European Information Centre on Bisphenol A



Rss Feed Print this page Home

Search :



"An adequate margin of safety exists for BPA at current levels of exposure from food contact uses"

US Food and Drug Administration

[Home](#) | [What is Bisphenol A?](#) | [Benefits](#) | [Safety](#) | [Myths](#) | [Science](#) | [News](#) | [Legislation](#) | [e-Library](#) | [FAQs](#)

/ News

[News Releases](#)

[Media Responses](#)

[Articles of Interest](#)

[Media Registration](#)

Bisphenol-A News

New OECD guideline study concludes no effects from Bisphenol A on the nervous system

18/02/2010

New OECD guideline study concludes no effects from Bisphenol A on the nervous system

This new study, which exposed pregnant rodents to a range of Bisphenol A (BPA) dietary doses from low to high, concluded that BPA had no effects on brain development or behaviour in their offspring that had been exposed to BPA in utero and throughout development. [\(Read\)](#)