

Les mécanismes d'action du Bisphénol A

Sakina Mhaouty-Kodja (CNRS UMR 8246, Inserm U1130, Université Pierre et Marie Curie)

Marika Nosten-Bertrand (UPMC)

De 2010 à 2013

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique de synthèse, utilisée dans la fabrication de polycarbonates et de résines. Sa production mondiale était en 2003 de 2,2 millions de tonnes, avec une estimation de croissance de la demande de l'ordre de 6 à 10% par an. Les ¾ de cette production massive sont destinés à la fabrication de contenants alimentaires (ex. boîtes de conserve, canettes, biberons).

L'exposition au BPA se fait essentiellement par la consommation de nourriture contaminée au contact de polycarbonates et de résines. Elle concerne, dans les pays industrialisés, la majeure partie de la population ; cette substance a été détectée dans 95% des échantillons d'urine analysés et retrouvée dans le liquide amniotique, le plasma fœtal et maternel, le placenta et le lait maternel.

Cette ubiquité suggère que le BPA peut affecter la santé humaine. On pense notamment, aux fonctions de reproduction femelle et mâle, le BPA ayant été décrit comme un composé œstrogénique ou anti-androgénique. Or, chez le mâle, la testostérone, *via* l'activation des récepteurs des androgènes et des œstrogènes, joue un rôle critique dans l'organisation et l'activation des fonctions centrales. Pendant la période périnatale, elle organise et masculinise les circuits neuraux, renforçant les comportements typiques des mâles. À l'âge adulte, elle est impliquée dans le maintien des comportements masculins et la régulation des fonctions émotionnelles et cognitives.

Si plusieurs études ont été consacrées aux effets de l'exposition périnatale au BPA sur le

cerveau, on connaît encore mal les mécanismes moléculaires qui les sous-tendent. Cela est dû à la complexité et à la multiplicité des voies de signalisation que cette substance pourrait altérer et à l'absence de modèles génétiques appropriés. À partir de modèles murins¹¹⁰, ce projet a permis de caractériser les effets de faibles doses de BPA sur le système nerveux central, en ciblant les comportements mâles, émotionnels et cognitifs et en distinguant l'exposition périnatale de l'exposition adulte. Puis, pour comprendre les mécanismes d'action du BPA, on a travaillé sur trois lignées de souris pour lesquelles les récepteurs des hormones sexuelles ont été invalidés¹¹¹. La comparaison des résultats semble privilégier la piste d'un effet anti-androgène du BPA dans le circuit neural sous-tendant l'expression du comportement sexuel mâle¹¹².

Publications issues de ce projet

Marie-Luce C, Raskin K, Bolborea M, Monin M, Picot M, Mhaouty-Kodja S. Effects of neural androgen receptor disruption on aggressive behavior, arginine vasopressin and galanin systems in the bed nucleus of stria terminalis and lateral septum. *General and Comparative Endocrinology*. 2013;188:218-225.

doi: [10.1016/j.ygcen.2013.03.031](https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.03.031)

Naulé L, Picot M, Martini M, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Keller M, *et al.* Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. *Journal of Endocrinology*. 2014;220(3):375-388.

doi: [10.1530/joe-13-0607](https://doi.org/10.1530/joe-13-0607)

Picot M, Naule L, Marie-Luce C, Martini M, Raskin K, Grange-Messent V, *et al.* Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol a in male mice. *Endocrinology*. 2014;155(2):502-512.

doi: [10.1210/en.2013-1639](https://doi.org/10.1210/en.2013-1639)

Raskin K, Marie-Luce C, Picot M, Bernard V, Mailly P, Hardin-Pouzet H, *et al.* Characterization of the spinal nucleus of the bulbocavernosus neuromuscular system

¹¹⁰ Souris C57BL6.

¹¹¹ Lignées invalidées pour l'AR (récepteur des androgènes), l'ERβ et l'ERα (récepteurs des œstrogènes).

¹¹² La voie de signalisation ERα étant fortement impliquée pendant la période périnatale.

in male mice lacking androgen receptor in the nervous system. *Endocrinology*. 2012;153(7):3376-3385.
doi: 10.1210/en.2012-1001 
