



uOttawa

Impact du Bisphénol A sur la Régulation Hormonale de l'Oxytocine et la Testostérone des Rats mâles et Femelles : Examen systématique et synthèse narrative

Michele Sandra Mbaza

Dirigée par Helene Plamondon PhD

Présentée à l'Université d'Ottawa

en vue de l'obtention du diplôme de la

Maitrise en Science de la Santé Interdisciplinaire

École Interdisciplinaire des Sciences de la Santé

Université d'Ottawa, Canada

Interdisciplinary School of Health Science

University of Ottawa, Canada

Résumé

La population mondiale est exposée à un nombre croissant de perturbateurs endocriniens, le Bisphénol-A (BPA) étant un des plus connus. Ce dernier, synthétisé en 1891 à partir du caoutchouc, a de nombreux avantages, y compris la résistance au choc. Les humains absorbent du BPA via des aliments emballés dans des matières plastiques, cette substance étant libérée en concentration plus grande lors de réchauffement d'aliments dans des récipients en plastique (Santé Canada, 2013). Parmi de nombreux effets, le BPA affecte le fonctionnement de l'hypophyse, qui régule la sécrétion de la testostérone et de l'ocytocine. Sa consommation est associée à une réduction du poids et de la taille de l'épididyme et de la sécrétion hormonale masculine. Toutefois, les résultats des études semblent dépendants de différentes variables qui influencent les effets du BPA. Ce travail de recherche propose un examen systématique de la littérature scientifique évaluant l'ensemble des études reliées à ce sujet spécifique (Moher, 2001). Aucun examen systématique n'existe concernant l'impact du BPA sur la régulation hormonale (Testostérone et Oxytocine) au niveau des études précliniques effectuées chez les rats mâles et femelles. Le but principal de notre analyse narrative permettra de combler cette lacune en mettant à jour les données et informations scientifiques récoltées via des critères établis, permettant un examen rigoureux des doses et intervalles de l'administration du BPA perturbant ou non les deux hormones concernées aux trois stades de développement ciblés soit les stades gestationnel/périnatal, postnatal/juvénile et adulte.

Table de Matières

Résumé.....	ii
Liste des figures et tableaux.....	vii
I-INTRODUCTION.....	1
A- Le BPA et le système reproducteur.....	5
A-1 Effets du BPA sur l'Oxytocine.....	8
A-2 Effets du BPA sur la Testostérone.....	8
A-3 Effets du BPA sur la progestérone.....	10
A-4 Effets du BPA sur l'œstrogène	11
A-5 Effets du BPA sur les hormones LH, FSH et l'œstrogène.....	13
A-5-1 Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique.....	13
A-6 BPA et régulation de la sécrétion de l'œstrogène.....	16
B- BPA : Effets sur le comportement et périodes de sensibilité.....	17
C- Examen de la problématique de recherche dans un cadre interdisciplinaire de la santé	18
C-1- Nutrition et effets du BPA.....	18
C-2- Endocrinologie et effets du BPA.....	19
C-3- Neurosciences et effets du BPA.....	19
C-4- Toxicologie et Effets du BPA.....	20
C-5 BPA et Santé publique.....	21
C-6 Exposition environnementale et effets du BPA.....	22
D- Justification du choix d'une revue systématique narrative.....	22

E- Paramètres de l'examen systématique	27
E-1 Objectifs de l'examen systématique	28
E-2 Résultats de l'extraction.....	28
II-Méthodologie et Modèles.....	30
II-1-Rédaction du protocole.....	30
a-Caractéristiques conceptuelles de l'étude.....	30
b-Types d'études.....	31
c- Interventions.....	31
c-1 Caractéristiques des animaux sélectionnés.....	32
c-2 Caractéristiques des interventions, mesures des effets (Résultats escomptés).....	32
d-Variables mesurées et prises en compte.....	33
e- Étiologie et fonctions de la sécrétion hormonale.....	33
f- Paramètres d'Inclusion et d'Exclusion (Tableaux).....	34
g- Sélection des Etudes.....	34
h-Divergeance entre les évaluateurs.....	35
i- Autres paramètres considérés.....	35
j- Évaluation des biais expérimentaux et de la qualité des études.....	35
k- Nomenclature des études.....	38
l- Résultats considérés.....	38
m-Evaluation de l'étude proprement dite.....	38
n- Évaluation du risque de partialité	38

o-Analyses statistiques.....	39
II-2- Recherche et identification des études.....	39
II-2-1 Recherche des Bases de Données.....	39
II-2-1-1 Nos clés de recherche sur les bases de données utilisées incluses.....	40
II-2-1-2 Résultat de la recherche des quatre Bases de Données avec les clés de recherche:	
Exemple Medline.....	40
II-2-2 La question de Recherche.....	40
II-2-3 Première représentation du résultat Medline.....	41
II-2-4 Deuxième présentation du résultat obtenu avec Medline.....	42
II-2-5 Les quatre Bases de Données.....	42
II-3 Méthodes d'extraction des données : utilisation du logiciel Covidence précédée du logiciel Mendeley.....	43
II-3-1 Résultats de l'évaluation des articles.....	43
II-3-2 Évaluation de la qualité.....	43
II-4 Dépistage <<Screening>> avec le Logiciel Covidence.....	44
III- Approche Systématique de l'examen des articles (24).....	45
III-1 Regroupements des Articles selon les différents stades de développement.....	45
III-1-1 Extraction des Résultats selon la période d'ingestion du BPA dans les trois différents stades de développement	47
III-1-2 Liste d'abréviations – tableaux.....	48
III-2 Récapitulatif Analytique des Résultats aux différents stades de Développement.....	49
III-2-1 Caractéristiques des études au stade gestationnel (7articles).....	49

III-2-2 Caractéristiques des études au stade / Postnatal- Juvenile.....	52
III-2-3 Caractéristiques des études au stade Adulte (12 articles).....	54
IV- Analyse des effets du BPA aux trois stades de développement.....	57
V-Discussion.....	58
V-1 Principales observations.....	58
V-2 Analyse des caractéristiques des études.....	59
V-2-1 Période gestationnelle.....	57
V-2-2 Période postnatale /juvénile.....	65
V-2-3 Période Adulte.....	68
V-3 Implication découlant de l'interdisciplinarité de cette recherche.....	71
V-4 Limites de cette analyse narrative.....	72
V-5 Une sélection pouvant influencer les constats des effets du BPA.....	74
VI Conclusion.....	75
VII Remerciement.....	77
VIII Références.....	78

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

TABLEAUX

Tableau 1: Représentation des biais permettant d'établir la validité des articles (Covidence,2016).	37
Tableau 2: Ovid-Medline in process and others No-Indexed Citations and Medline '1946 to present SearchStrategy".....	41
Tableau 3: Récapitulatif de la Recherche dans les 4 Bases de Données: Medline, Embase, CINAHL, Cochrane (2).....	42
Tableau 4: Récapitulatif des Concepts obtenus dans la Recherche des 4 Bases de Données: Medline, Embase, CINAHL, Cochrane(2).....	42
Tableau 5: Schématisation globale des processus évalués via le logiciel Covidence et ayant permis l'extraction de 24 articles répondant à l'ensemble des critères sur un total de 299 articles.....	44
Tableau 6: Les articles retenus groupés selon le stade de développement ou les effets du BPA ont été évalués.....	45,46,47
Tableau 7: Liste des Abréviations	48
Tableau 8: Caractéristiques des études et effets du BPA chez les rats (Mâles et Femelles) participant au gestationnel-(7 articles) retenus.....	49,50,51
Tableau 9: Caractéristiques des études des effets du BPA chez les rats (Mâles et Femelles) participant au Stade Postnatal/Juvénile/5 articles inclus.....	52,53
Tableau 10 : Caractéristiques des études et effets du BPA sur les rats (Mâles et Femelles) du Stade Adulte -12 articles	54,55,56,57

FIGURES :

Fig.1: Schéma présentant la sécrétion hormonale dépendante de l'action de l'hypothalamus sur l'hypophyse et ses répercussions fonctionnelles.....33

Fig.2: Récapitulatif des critères d'Inclusion-Exclusion du Protocole établi pour la revue Systématique.....34

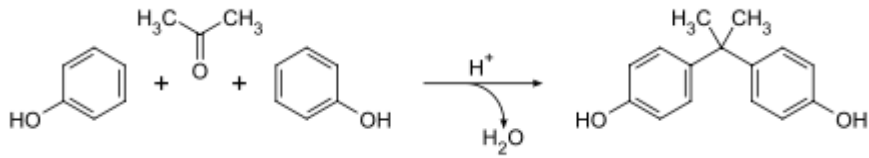
Fig.3: Différents types de Biais de l'article de Hooijmans (2014) pouvaient être identifiés via une série de plusieurs questions permettant pour chaque article scientifique de décerner les facteurs pouvant compromettre l'objectivité et/ou la validité des résultats.....36

I- INTRODUCTION

De nos jours, certains produits chimiques auxquels nous sommes exposés quotidiennement ont des effets toxiques graves affectant la santé humaine et/ou l'environnement (Kasemi et al., 2016). Parmi ces substances, la population mondiale se trouve exposée à une variété grandissante de perturbateurs endocriniens dont fait partie le bisphénol de type A (BPA). Le BPA a originellement été synthétisé en 1891 à partir du caoutchouc. Dans les années 50, ses propriétés de légèreté et de résistance aux chocs lui ont conféré un statut privilégié comme ajout à la production de matières plastiques à base de résine et polycarbonate (Yan et al., 2013 ; Frye et al., 2011). L'industrie de la production plastique et celle des matériaux et prothèses dentaires bénéficient grandement de la flexibilité et la résistance que procure l'ajout du BPA à divers produits. Les plastiques et polymères produits sont omniprésents et entrent dans la fabrication de nombreux objets : panneaux solaires, pare-choc de voiture, dvd, casque d'écoute, etc. Les résines oxydées sont également utiles pour le revêtement anti-érosion et appréciées pour leur élasticité et polyvalence. Ce matériau existe dans les tenues sportives, appareils sanitaires et domestiques de toutes sortes (Burstyn et al., 2013).

Le bisphénol A (BPA) constitue un des plastifiants organiques le plus couramment utilisé. En raison de sa fonction semi-oestrogénique, il est considéré comme un perturbateur stéroïde et xénobiotique (Kasemi, et al., 2016). Le BPA est également présent dans l'air et se révèle nocif pour les humains et les animaux exposés à cette toxine environnementale (Sonnenschein et Soto, 1998 [26]). Depuis peu, de par les recherches démontrant des propriétés de perturbateur endocrinien, le BPA a été remplacé dans certains matériaux plastiques par d'autres dérivés de bisphénol : BPS, BPAF, etc (Yixing, et al., 2012) sur lesquels nous reviendrons plus tard.

Ci-dessous, la formule chimique du BPA : un composé issu de la réaction entre deux équivalents de phénol et un équivalent d'acétone



Le Bisphénol A est un composé oestrogéno-mimétique qui peut interagir avec de multiples récepteurs ayant des effets sur des glandes et hormones (Folia et al.,2017). Par exemple, la sècheresse buccale et la diminution des préférences au sucré induites par le BPA pourraient résulter d'une action sur les glandes salivaires. Malgré que les études actuelles ne permettent pas de mettre en évidence de façon claire des effets chez l'homme, des effets perturbateurs sont fortement suggérés grâce aux recherches animales, in vitro et in vivo. Ainsi, le BPA induit chez l'animal des symptômes fortement associés au phénomène d'altération de l'homéostasie buccale observée chez la personne âgée, un effet qui est similaire à la sensibilité de la sphère buccale aux xénoestrogènes dont fait partie le BPA (Folia et al., 2017). Un autre exemple concerne le cycle hormonal chez la femme, le BPA perturbant l'action du complexe hypothalamo-hypophysaire et les rétrocontrôles exercés par les hormones sexuelles en amont de cette chaîne de sécrétion, ce qui engendre des perturbations des fonctions reproductrices (Poyastro et al., 2007). Le BPA via une capacité d'activer les récepteurs extrogéniques de type ER α et ER β qui se trouvent largement répandus dans l'ensemble du corps humain serait à l'origine,

- d'une puberté précoce chez les petites filles
- d'une altération de la quantité et la qualité du sperme chez l'homme
- de troubles de la fonction sexuelle chez l'homme
- d'une augmentation du risque de fausses couches
- d'un accouchement précoce
- de modifications du comportement émotionnel.
- d'une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires.
- Ainsi que d'un risque accru de surpoids

Ainsi, même si les études ne permettent pas de conclure de façon certaine, il est probable que le BPA présente un réel danger sanitaire. Il apparaît désormais souhaitable d'identifier des alternatives plus sécuritaires permettant de le remplacer.

Le remplacement du BPA dans la production plastique malgré quelques avantages n'élimine toutefois pas les dangers étant remplacé par d'autres sous-types de bisphénol possiblement aussi dangereux que le BPA. À cet égard, les divers types de BPA comptent le BPF : bisphénol de type F, le BPAF : bisphénol de type AF, le BPZ : bisphénol de type Z et le DMBPA soit du 3,3'-diméthyl BPA. Chacun de ces dérivés peut être utilisé dans certains plastiques, le BPS étant notamment utilisé dans l'époxy. Ces remplaçants de par leur similarité structurale sont susceptible d'exercer des effets aussi toxiques que ceux du BPA et, tout comme le BPA, ces analogues sont absorbés et s'accumulent dans les tissus du corps humain. La détection de métabolites et de conjugués de glutathion de BPA permet l'identification de ses analogues (Schmidt et al., 2013). À l'heure actuelle, l'industrie fournit des contenants de plastique portant la mention « sans BPA » ou « BPA Free ». Toutefois, ceux-ci contiennent souvent d'autres composés chimiques de la même famille. On peut donc penser que les profits financiers des grands industriels pour qui ces dérivés sont facilement obtenus et à des coûts raisonnables sont plus importants que la santé de la population, le remplacement demandant une recherche de produits alternatifs et des investissements dans la recherche de ces produits ou dérivés de remplacement.

Parmi les divers types de bisphénols le bisphénol F (4,4'-dihydroxydiphénylméthane, BPF) est un petit composé organique aromatique dont la formule chimique est $(\text{HO}C_6\text{H}_4)_2\text{CH}_2$. Il est lié au bisphénol A par sa structure basique, car tous deux appartiennent à la catégorie des molécules connues sous le nom de bisphénols, qui comportent deux groupes phénol reliés par des molécules de liaison. Le bisphénol AF (BPAF) est un composé organique fluoré lié au bisphénol A dans lequel les deux groupes méthyle sont remplacés par des groupes trifluorométhyle. Alors que de par sa structure le BPA se lie avec le récepteur gamma associé aux œstrogènes humains (ERR- γ), le BPAF ne possède pas cette capacité (Yixing et al., 2012). Le BPAF est

largement utilisé comme matière première dans l'industrie des plastiques. La toxicité potentielle pour les poissons de l'exposition au BPAF dans le milieu aquatique demeure méconnue (Shi et al., 2015; Song et al., 2012; Yang et al., 2012). En outre, Yixing et al (2012) dans l'examen de l'activité perturbatrice endocrinienne du BPAF chez les rats mâles adultes à travers démontrent que le bisphéno AF (BPAF) semble être un perturbateur endocrinien plus dangereux que le BPA (Yixing et al., 2012). Ce groupe de chercheurs confirment que le BPAF joue un rôle inhibiteur dans la production de la testostérone, en compromettant la stimulation pituitaire-gonadale suite à une exposition des tissus séminaux des testicules au BPAF. Le BPAF réduit les niveaux d'expression des gènes stéroïdogéniques, conduisant à une inhibition des protéines testiculaires impliquées dans la biosynthèse du cholestérol, qui est nécessaire à la synthèse de la testostérone pendant la spermatogenèse (Yixing et al.,2012).

Globalement, il existe 15 dérivés de bisphéno (Nicolau et al., 2016):

1. Bisphéno AB
2. Bisphéno AF
3. Bisphéno B
4. Bisphéno BP
5. Bisphéno C
6. Bisphéno DMBPA (3,3'-diméthyl BPA)
7. Bisphéno E
8. Bisphéno F
9. Bisphéno G
10. Bisphéno M
11. Bisphéno S
12. Bisphéno P
13. Bisphéno PH
14. Bisphéno TMC
15. Bisphéno Z

Ces analogues du BPA agissent en autres dans les microsomes du foie humain ou agissent en tant qu'agent de piégeage empêchant diverses actions enzymatiques. Il a

été confirmé que le BPA et ses analogues structuraux forment des métabolites hydroxylés et des espèces électrophiles en raison d'une bioactivation par des enzymes catabolisantes nommées isozymes. Ces résultats ont fourni un aperçu important du devenir métabolique des analogues structuraux BPA in vitro (Folia et al., 2011). Ces études sont importantes en vue de déterminer la durée de vie du BPA et de ses analogues dans l'organisme ainsi que leur dégradation en de possibles métabolites actifs prolongeant les effets de ces composés.

Au niveau de la santé des populations, nous savons que la majorité des Nord-Américains (~90%) ont des concentrations mesurables de BPA dans leurs fluides corporels et le niveau chez l'enfant s'avère relativement supérieur en comparaison de celui de l'adulte. La méconnaissance des effets réels de l'exposition à de faibles doses de BPA est associée à des précautions de la part des instances de la santé publique dans le bannissement complet de ce phénol (Latham, 2011). Ainsi, les recommandations de Santé Canada minimisent les risques potentiels pour la santé de l'exposition au BPA via l'emballage :

Health Canada's Food Directorate has concluded that the current dietary exposure to BPA through food packaging uses is not expected to pose a health risk to the general population, including newborns and infants.

A-LE BPA ET LE SYSTEME REPRODUCTEUR

Cette thèse consiste en un examen des évidences scientifiques relatives aux effets du BPA sur la sécrétion de deux hormones soit la testostérone et l'oxytocine. Tel que mentionné, le BPA est couramment détecté dans l'environnement et des effets oestrogéniques ont été signalés pouvant être nocifs pour le système reproducteur (Gurmeet et al., 2014). Les contaminants environnementaux affectent les fonctions normales des systèmes endocriniens et reproducteurs soit en imitant ou en inhibant les hormones endogènes, soit en modulant la synthèse des hormones (Sonnenschein et Soto, 1998). Comme perturbateur endocrinien, les effets du BPA sur le système reproducteur humain, incluant des effets sur la sécrétion hormonale, sont susceptibles

d'affecter la sécrétion d'hormones telles l'oestrogène, la testostérone, l'hormone folliculaire stimulante (FSH), l'hormone Lutéinisante (LH), l'oxytocine et la progestérone.

La recherche tend à démontrer que le stade de développement (c.f., embryonnaire, fœtal ou juvénile) représente un facteur important dans la sensibilité aux effets des perturbateurs endocriniens ou EDC (Endocrine-Disrupting Chemicals) (Kavlock et al., 1996). Par conséquent, l'exposition aux EDC oestrogénique aux stades pré et post natals peuvent induire une altération du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire conduisant à un système de reproduction dysfonctionnel à l'âge adulte (Gurmeet et al., 2014). Ainsi, Gurmeet et al. (2014) ont démontré que l'administration de BPA par gavage pendant une période de 6 semaines chez les rats Sprague-Dawley (SD) prépubertaires mâles (n = 8 dans chaque groupe) à des doses de 1, 5, 10 et 100 mg / kg BW (poids corporel) induit des effets importants sur le développement des organes reproducteurs et des taux plasmatiques d'hormones sexuelles chez le rat adulte. Ainsi, après 6 semaines d'exposition, les rats recevant le BPA versus ceux recevant la solution contrôle (un véhicule à base de Tween) ont montré une réduction significative de la spermatogenèse. Celle-ci était liée à des dommages des tissus épithéliaux séminifères qui incluaient la rupture des jonctions intercellulaires et la destruction des cellules germinales. En outre, la lumina des tubules séminifères et l'épididyme de ces animaux étaient obstruée de cellules germinales immatures et de débris cellulaires. Ces dommages ont entraîné une réduction significative du diamètre tubulaire séminifère chez les animaux traités. Ces résultats sont associés à la baisse significative des taux plasmiques de testostérone en l'absence de différences significatives du gain de poids corporel, du poids total et relatif des testicules ou du poids de l'épididyme des animaux traités par BPA par rapport aux animaux témoins. Les résultats supportent ainsi certains effets physiologiques néfastes du BPA sur le système reproducteur masculin (Gurmeet et al., 2014).

À ces effets s'ajoutent ceux où l'exposition du fœtus à certains composés oestrogéniques modifient la croissance et le développement des organes reproducteurs pouvant entraîner une infertilité ou un cancer (Naciff et al., 2002, Timms et al., 2005).

Ainsi, Naciff et al. (2002) démontrent que l'exposition au BPA modifie de nombreux gènes dont le nombre s'accroît avec la dose utilisée, modifiant quelques 141, 46 et 67 gènes à des doses de 5, 50 or 400 mg BPA/kg/jour, respectivement. Des analyses globales visant à détecter des gènes uniformément modifiés par un ensemble de produits chimiques ont permis l'identification de quelques 50 gènes dont l'expression est altérée de façon similaire, présentant une courbe dose-réponse comparable quant aux effets sur les changements d'expression génétique induit par chaque produit chimique, le nombre de gènes modifiés de manière significative diminuant conséquemment à une diminution de la dose. Utilisant comme barème l'annotation disponible des changements d'expression génique induits par des agonistes classiques des récepteurs oestrogéniques, les données suggèrent qu'une variété de voies cellulaires sont affectées par l'exposition aux œstrogènes, voies que l'on soupçonne également affectées par les perturbateurs endocriniens comme le BPA. Ces résultats indiquent que l'expression des gènes peut s'avérer utile comme outil diagnostique du mode d'action et, si elles sont évaluées dans le contexte des points finaux toxicologiques traditionnels, ces données peuvent être utilisées pour élucider les caractéristiques dose-réponse (Naciff et al., 2002, Timms et al., 2005).

Par ailleurs, un recensement d'études humaines et animales indique que le BPA est lié à des effets spécifiques selon le sexe (Vom Saal et al., 2005). En effet, ce recensement effectué préalablement à décembre 2004 a permis d'identifier 115 études dont 94 indiquaient des effets significatifs de faibles doses de BPA. Trente-et-une publications rapportaient des effets significatifs obtenus sur des animaux et des organismes invertébrés avec des dosages en dessous de ceux jugés « sécuritaire » ou dits de référence de 50 µg / kg / jour de BPA. Un mode d'action œstrogénique du BPA est également suggéré par des expériences in vitro, qui décrivent la perturbation de la fonction cellulaire à 10-12 µM ou 0,23 ppt. Toutefois, les fabricants de produits chimiques continuent d'omettre ces données, aucune étude financée par l'industrie n'ayant signalé d'effets importants de faibles doses de BPA. Certaines de ces études ont toutefois ignoré les résultats de contrôles positifs, et de nombreuses études ne

signalant aucun effet significatif auraient utilisé une souche de rat moins adaptée à l'étude des effets œstrogéniques (Vom Saal & Hugues, 2005).

A-1 Effets du BPA sur l'Oxytocine

L'oxytocine est un polypeptide endogène synthétisé dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus au niveau du cerveau et libéré dans l'hypophyse postérieure. Parmi les actions physiologiques plus connues de cette hormone est la contraction du muscle utérin lors de l'accouchement. L'oxytocine stimule les contractions utérines et déclenche le travail lors de l'accouchement. Elle exerce aussi des effets protecteurs sur le cerveau du bébé contrant l'hypoxie pendant l'accouchement (Khazipov et al. 2008). Son rôle n'est toutefois pas limité à ces actions.

L'exposition néonatale au BPA perturbe le développement de régions hypothalamiques sexuellement dimorphes et critiques pour la reproduction (Heather, et al., 2011). Précisément, l'exposition du BPA pendant la période néonatale interfère avec l'organisation sexuelle spécifique de l'hypothalamus chez la rate, principalement les zones hypothalamiques densément peuplées de récepteurs œstrogéniques (ER), influençant la régulation du cycle menstruel, l'accouplement ou les comportements maternels (Adewale et al., 2011). Les effets sur l'oxytocine sont donc possibles mais demeurent méconnus. Aucun recensement de l'effet du BPA sur ce peptide n'a encore été effectué.

A-2- Effets du BPA sur la Testostérone

La testostérone représente l'hormone sexuelle masculine principale bien qu'elles soit aussi sécrétée en faibles concentrations par les ovaires. Elle contribue entre autres fonctions à réguler le désir sexuel (libido), le niveau d'énergie et les réponses émotionnelles (notamment l'agressivité). Ces effets sont liés à des actions directes de la testostérone sur les récepteurs des androgènes (AR) et indirectes sur les récepteurs oestrogéniques (ER) (Handa et al., 1994). Pour masculiniser le corps, la testostérone

se lie d'abord à ces récepteurs, puis ce complexe stéroïde-récepteur se lie à L'ADN, où il module l'expression des gènes et favorise la différenciation masculine. Si le gène Sry est absent (comme chez les femmes, qui reçoivent un X chromosome du père), la gonade se développe comme ovaire, et le corps, non exposé aux hormones testiculaires, développe une configuration féminine. Les organes génitaux ne répondront aux hormones testiculaires qu'au cours de périodes développementales ciblées. En dehors de ces périodes malléables, un traitement hormonal à l'âge adulte aura des effets marginaux sur la morphologie génitale. Parmi les deux hormones gonadiques qui masculinisent le corps, la testostérone est celle qui masculinise également le cerveau. Les scientifiques ont d'abord démontré ceci en exposant les cobayes féminins à la testostérone in utero, ce qui entravé la tendance des animaux lorsque devenus adultes à montrer des comportements reproducteurs féminins. Par contre, traiter des animaux d'âge adulte avec la testostérone avait un effet comportemental transitoire, ou pas d'impact du tout (Morris et al., 2004).

Plusieurs articles scientifiques font état de l'implication des récepteurs AR et ER dans la régulation par la testostérone du comportement sexuel chez le rat mâle, démontrant un rôle de ces récepteurs dans l'expression de paramètres physiologiques anormaux lors d'analyses de sperme, accompagnés ou non de problème de libido et d'érection éjaculatoire (Manfo et al 2014 ; Kuiper et al 1997). À ce titre, des associations entre les concentrations urinaires de BPA ont été établies avec celles des hormones de reproduction chez les jeunes hommes (n= 308) ainsi qu'avec le volume et la qualité du sperme. Les résultats indiquent que 98% des jeunes hommes avaient des niveaux défectueux de BPA dans leur urine (0.59–14.89 ng/ml avec une médiane 3.25 ng/ml) (Garcia et al, 2014). Les individus dont les concentrations de BPA urinaire se situaient dans le quart de concentrations les plus élevées présentaient en moyenne des augmentations de 18% de testostérone, 13% d'estradiol, 22% d'hormone lutéinisante (LH) sériques comparé au quart d'individus présentant les plus faibles concentrations de BPA urinaire. Les spermatozoïdes de ceux-ci étaient également moins motiles. Les auteurs suggèrent des propriétés régulatrices du BPA sur les mécanismes de rétroaction de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadal, possiblement liées à une

inhibition compétitive au niveau des récepteurs permettant la rétroaction négative de la sécrétion hormonale (Lassen, et al, 2014). L'exposition au BPA est aussi associée à plusieurs défauts de l'embryon, notamment la féminisation des fœtus mâles et une atrophie des testicules et de l'épididyme liés à des problèmes de libido, d'érection et/ou d'éjaculation réduite à une augmentation de la taille de la prostate chez les adultes et une modification des paramètres du sperme (par exemple, le nombre de spermatozoïdes, la motilité et la densité). En outre, les effets globaux du BPA sur la reproduction masculine semblent être plus nocifs lors de l'exposition in utero (Manfo et al, 2014).

A-3 Effets du BPA sur la progestérone

Les ovaires maintiennent la santé du système reproducteur féminin. Ils sécrètent deux hormones principales : œstrogène et progestérone. La progestérone est une hormone libérée par les ovaires. La progestérone, hormone sécrétée par le système reproducteur féminin qui fonctionne principalement pour réguler l'état de la doublure interne (endomètre) de l'utérus. La progestérone est produite par les ovaires, le placenta et les glandes surrénales. Dans les ovaires, le site de la production de progestérone est le corpus luteum (Heffner and Schust, 2010). Elle est également nécessaire pour l'implantation de l'ovule fécondé dans l'utérus et le maintien de la grossesse ; la progestérone prépare le corps à la grossesse dans le cas où l'ovule est fertilisé. Lorsque l'ovule est fertilisé, la progestérone stimule la croissance des vaisseaux sanguins qui assure la doublure de la membrane utérine (endomètre) et stimule les glandes dans l'endomètre à sécréter des nutriments qui nourrissent l'embryon (Budak, 2006).

Un dérèglement des niveaux de progestérone peut contribuer à promouvoir des périodes menstruelles anormales et des symptômes de la ménopause (Carlson, 2012). De plus, l'exposition environnementale au BPA constitue une menace importante pour la santé du système reproducteur. En outre, une étude récente démontre que l'exposition prolongée à une dose importante de BPA perturbe les fonctions utérines

règlementées par le récepteur de la progestérone, affectant la réceptivité utérine à l'implantation embryonnaire et la morphogenèse (Quanxi Li et al., 2017)

A-4 Effets du BPA sur l'œstrogène

L'existence des œstrogènes est connue depuis la fin du XIXe siècle grâce à Butenandt, un biochimiste Allemand (Gaudillière, 2008). Les œstrogènes (ou estrogènes) membres de la famille des hormones stéroïdiennes ont de nombreux rôles incluant une participation dans l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires lors de la puberté, dans les changements hormonaux associés au cycle menstruel ainsi que dans diverses réactions métaboliques. Leurs divers rôles physiologiques font de l'estrogène une hormone introduite en contraception, en oncologie et dans la gestion de la production maternelle de lait (Rogol et al., 2002). La puberté étant une période de développement dynamique marquée par des changements rapides de la taille, de la forme et de la composition du corps, l'estrogène est au cœur de changements observés chez la jeune femme tels le développement des seins et des glandes mammaires, le dépôt de tissu adipeux localisé chez la femme, l'épaississement de la paroi vaginale et la stimulation de la sécrétion des muqueuses vaginales. L'estrogène est également impliqué dans la santé de la peau et contribue à la protection contre les maladies cardiaques. Comme hormone sexuelle, elle régule de nombreux aspects du comportement reproducteur, participant à la puberté à des changements d'un certain nombre de systèmes neuronaux modulant les changements dans les comportements sociaux, les comportements à risque et la fonction cognitive à l'adolescence (Parent et al., 2008).

Le BPA possède la capacité d'interagir avec les sous-types de récepteurs œstrogéniques $Er\alpha$ et $Er\beta$. Ces cibles de l'œstrogène sont connues depuis les années 1930, époque où la première proposition d'effets perturbateurs androgènes est mentionnée (citée dans Yang et al., 1998). Les études indiquent que le BPA s'avère jusqu'à 10 000 fois moins puissant que le 17β -estradiol lorsque testé pour ses propriétés d'induction de l'expression génique indigène dans des lignées cellulaires

cultivées sensibles aux œstrogènes (Cha et al., 2012, Ma et al., 2003), dans des tests de stimulation de gènes rapporteurs (Han et al., 2014, Zhu et al., 2007) et dans les tests de liaison aux récepteurs oestrogéniques (Li et al., 2011). Cette puissance réduite du BPA par rapport aux effets de l'estradiol a conditionné la détermination de niveaux d'exposition environnementale concernant les effets néfastes sur la santé humaine (Singleton et al., 2003).

Les œstrogènes exercent une influence considérable pouvant affecter de manière permanente la fonction neuroendocrine ainsi que le contrôle endocrinien de la reproduction et le développement des tissus des voies de lactation et les glandes mammaires (Rubin et al., 2001). À cet effet, les premières études sur les effets oestrogéniques mimétiques du BPA soulèvent des inquiétudes pour la santé humaine, en particulier lorsque l'exposition se produit à la période gestationnelle ou pendant la période néonatale de la vie (Sharpe et al., 1995). Ainsi, malgré une exposition au BPA limitée, l'exposition périnatale à des composés oestrogéniques exogènes semble davantage susceptible de produire des effets organisationnels irréversibles que ceux induits par une exposition à l'âge adulte (Newbold et McLachlan 1995; Bern, 1992). Des données épidémiologiques suggèrent qu'une augmentation de l'exposition aux œstrogènes augmente le risque de cancer du sein (Ekobom et al., 1992; Thompson et al., 1996) et ce même lors d'exposition plus tard durant le développement, soutenant un rôle complexe des hormones stéroïdiennes, incluant les œstrogènes. Ainsi du fait d'un besoin de protéine de transport parcourant le sang et traversant la membrane de la cellule ciblée, l'œstrogène se fixe à une autre protéine de transport afin de migrer vers l'intérieur de la cellule et du noyau et ainsi s'allier avec un récepteur intracellulaire. Ce duo se fixe ensuite sur l'ADN puis déclenche la transcription (la fabrication au niveau du noyau, d'une molécule d'ARN à partir d'un gène) de différents gènes en fonction de la cellule considérée.

Quant au BPA, agissant comme un œstrogène de synthèse (Tanaka et al., 2000), il se lie avec deux principaux récepteurs ER α et ER β auxquels se fixe l'hormone naturelle (17 β -œstradiol). L'œstradiol se lie également aux récepteurs des androgènes

(AR) qu'il semble bloquer ainsi qu'à un récepteur ERR γ dont la fonction demeure méconnue et à un troisième récepteur des œstrogènes plus récemment découvert, le GPR30 (Filardo et al., 2007). Ces nouvelles découvertes illustrent que la science est en constante évolution et qu'on semble loin d'une connaissance de l'ensemble des composantes fonctionnelles du système hormonal. Par conséquent, le récepteur GPR30, un récepteur à sept trans-membranes (7TMR) couplé à la protéine G30 est associé à une signalisation rapide des protéines G et des oestrogènes. Toutefois le site sous-cellulaire de l'action GPR30 n'est toujours pas désigné (Filardo et al., 2007). Les actions possibles du BPA sur ce type de récepteurs ne sont donc pas connues.

Cette complexité systémique indique plusieurs sites et actions physiologiques possibles du BPA pouvant expliquer pourquoi il possède des effets perturbateurs même lorsqu'on l'utilise à de faibles doses, alors que son affinité pour les récepteurs ER α et ER β sont bien plus basse que celles des œstrogènes naturels.

A- 5 Effets du BPA sur les hormones LH, FSH et l'oestrogène

A-5-1-Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique

L'activité endocrine de l'hypophyse est contrôlée par l'hypothalamus via la tige pituitaire. L'hypothalamus agit comme 'glande maitresse' libérant plusieurs facteurs de libération hormonal dont le facteur de libération de la gonadotropine (GnRH), et le facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) qui stimulent et régulent la sécrétion pulsatile d'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse. Chez la femme, ces deux hormones circulent par voie sanguine jusqu'aux ovaires et stimulent la sécrétion d'œstrogènes, principalement l'œstradiol. Les œstrogènes libérés vont en retour exercer un contrôle sur la sécrétion subséquente de FSH et LH via un rétrocontrôle sur l'hypothalamus (McCann et al.,1998). Ce mécanisme de rétrocontrôle conduit à une diminution ou une augmentation des taux d'hormones dans le sang selon les besoins corporels. Ainsi, si la concentration des œstrogènes est inférieure à 200pg/ml le rétrocontrôle négatif ne

s'exerce pas laissant la production d'hormones se perpétuer (Singleton & Khan, 2003). Lorsque la concentration dépasse 200pg/ml, le follicule est mature et une décharge prolongée et massive de GnRH à l'origine du pic de la sécrétion d'œstrogène ayant lieu avant l'ovulation (Singleton & Khan, 2003).

Comme perturbateur endocrinien, des effets du BPA sont liés à certaines composantes du système reproducteur incluant des effets sur la sécrétion de l'œstrogène, de la testostérone, de l'hormone folliculaire stimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'oxytocine (Canivenc-Lavier, 2011), principalement répertoriés à partir des années 90. Ils sont associés à une diminution de la fertilité masculine et une augmentation des cancers hormonaux chez l'Homme depuis une cinquantaine d'années dans les pays industrialisés. L'exposition au BPA est liée à des phénomènes de reprotoxicité (tout phénomène de toxicité induit par des substances ou radiations pouvant altérer la fertilité de l'homme ou de la femme) observés en laboratoire et parallèlement sur la faune sauvage dans les zones chimiquement polluées (Patisaul et Adewale, 2009; Guillette et al., 1995; Guillette et al., 2001). Ces altérations physiologiques s'apparentent le plus souvent à des effets œstrogéniques et/ou anti-androgéniques (Canivenc-Lavier, 2011).

Les fonctions physiologiques de l'utérus de mammifères sont régies par les actions concertées par des hormones stéroïdes 17β -œstradiol (E) et de la progestérone (P) (Quanxi Li et al., 2017). Le BPA est couramment détecté dans l'environnement et a été signalé pour exercer des effets œstrogéniques qui peuvent être nocifs pour le système reproducteur (Gurmeet et al., 2014). Par exemple, les hormones de nature peptidique, en particulier les hormones folliculostimulantes (LH, FSH), sont affectées par les perturbateurs endocriniens, le plus souvent de manière indirecte via la régulation de leur expression génique. Ces effets indirects sont communs à ceux de nombreux xénobiotiques sur la synthèse, le métabolisme et le transport des hormones, et d'autres cibles cellulaires (Canivenc-Lavier, 2011). Les contaminants environnementaux affectent aussi les fonctions normales des systèmes endocriniens et

reproductifs soit en imitant ou en inhibant les hormones endogènes, soit en modulant la synthèse des hormones (Sonnenschein et Soto, 1998).

Certains stades de développement (embryonnaire, fœtal et juvénile) semblent plus sensibles aux perturbateurs endocriniens dans leur ensemble (Kavlock et al., 1996). Par conséquent, l'exposition à ces composés chimiques peut provoquer une altération du fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyso-testiculaire entraînant un système de reproduction dysfonctionnel à l'âge adulte (Gurmeet et al., 2014). Gurmeet et al. (2014) démontrent des effets de l'administration orale de BPA sur le développement des organes reproducteurs et des taux plasmiqes d'hormones sexuelles chez les rats Sprague-Dawley (SD) prépubertaires mâles. Ces auteurs constatent que ces rats prépubertaires (n = 8 dans chaque groupe) ayant reçu du BPA à des doses de 1, 5, 10 et 100 mg / kg par gavage pendant une période de 6 semaines démontre une réduction significative de la spermatogenèse comparée à celle de rats contrôles recevant une solution véhicule. Cette attrition de la production est liée entre autres facteurs à des effets délétères sur les tissus épithéliaux séminifères, incluant la rupture des jonctions intercellulaires et la destruction des cellules germinales. En outre, on retrouve dans la portion lumineuse des tubules séminifères et dans l'épididyme de ces animaux des amas de cellules germinales immatures et des débris cellulaires. Ces dommages entraînent une réduction significative du diamètre tubulaire séminifère chez les animaux recevant le BPA. Ces effets sont associés à la baisse significative des taux plasmiqes de testostérone et de 17β -œstradiol en l'absence de différences concernant le gain de poids corporel, le poids total et le poids relatif des testicules ou de l'épididyme des animaux traités avec le BPA par rapport aux animaux témoins. Les résultats fournissent donc des preuves supplémentaires des effets néfastes du BPA sur le système reproducteur masculin. De tels effets s'avèrent d'autant préoccupants que l'appellation de PE englobe aujourd'hui une large gamme de composés d'origine industriel (polluants atmosphériques, pesticides, détergents, dérivés plastiques, vernis, etc), cosmétiques (paraben), pharmaceutiques (hormones de synthèse, médicaments, produits vétérinaires) et naturelles (phyto-estrogènes, mycotoxines, etc) ainsi que des métaux lourds (Zinc, plomb, Molybdène) susceptibles d'exacerber les effets du BPA

ainsi que de produire en synergie des combinaisons polluantes possédant une toxicité accrue (Canivenc-Lavier, 2011).

A-6 BPA et régulation de la sécrétion de l'œstrogène

Chez la femme, l'œstrogène joue un rôle majeur dans le passage du stade pubertaire au stade adulte en stimulant la croissance des glandes mammaires, en ciblant le dépôt des graisses, en épaississant la paroi vaginale et en favorisant la stimulation de la sécrétion des muqueuses. La baisse des niveaux d'œstrogènes et une cessation définitive de la menstruation (Davison et al., 2005) entraîne la ménopause, un phénomène inévitable qui se produit naturellement chez chaque femme vers l'âge de 50 ans, et caractérisé par la fin de la durée de la vie reproductrice des femmes. À long terme, la déficience en œstrogènes affecte la densité osseuse (McClung et al., 2003) et le système cardiovasculaire (Yang et al., 2011).

L'œstrogène régule de nombreux aspects du comportement hormonal reproducteur. Les composés œstrogéniques environnementaux qui se lient au récepteur des œstrogènes (ER) peuvent bloquer ou altérer les fonctions endogènes des œstrogènes dans les étapes de la reproduction et du développement (Hong et al., 2006). Via la méthode de la réaction en chaîne par polymérase (PCR), les niveaux d'expression des gènes représentatifs, notamment ceux liés à la protéine de liaison au calcium (calbindine-D9k ou CaBP-9k; une protéine de liaison au calcium dépendante de la vitamine D) et à l'ocytocine pour n'en nommer que deux ont été confirmés présents dans les tissus et influencés par le cycle menstruel féminin. Les niveaux d'ARNm de ces gènes apparaissent augmentés à la phase folliculaire lorsque le niveau d'œstradiol (E2) augmente durant le cycle reproducteur des rates adultes. Ces connaissances dans l'identification de l'expression de gènes dont l'expression est régulée par les œstrogènes est essentielle pour comprendre comment les composés œstrogéniques présents dans l'environnement tels les perturbateurs endocriniens régulent la physiologie utérine et la pathologie au niveau cellulaire, les niveaux d'œstradiol

endogène, ainsi que les changements observés dans les tissus utérins de rates juvéniles (Hong et al., 2006).

B- BPA : Effets sur le comportement et périodes de sensibilité

Parmi les périodes développementales, la période juvénile est caractérisée par de nombreux changements hormonaux et une maturation neuronale des régions frontales du cerveau qui influence grandement le comportement. Ces changements sont susceptibles d'affecter une multitude de réponses comportementales, incluant la réponse au stress (Romeo et McEwen, 2006; Mendola et al., 2002). Chez le rongeur, la période dite juvénile correspond à la période postnatale s'échelonnant entre le 25^{ème} et le 48^{ème} jour de vie. Elle est caractérisée par une accentuation de comportements associés à la recherche de nouveauté (Doremus-Fitzwater et al., 2012). Les résultats expérimentaux supportent une impulsivité accrue chez les rats adolescents mâles et femelles. Les comportements associés chez les mâles se traduisent par une augmentation de l'impulsivité et des propensions plus élevées à adopter des comportements de dépendance lorsqu'exposés à la drogue ou l'alcool (Doremus-Fitzwater et al., 2012). Un manque d'auto contrôle, d'inhibition et d'impulsivité contribuent à la propension des adolescents à s'engager dans des comportements à risque ou dangereux. Les régions cérébrales (en particulier le cortex préfrontal) sont impliquées dans le contrôle de l'impulsivité via l'action des hormones. En outre, des recherches suggèrent que les effets de l'exposition au BPA sur le système GABAergique des adolescents semblent contribuer aux effets comportementaux observés, un effet qui semble toutefois réversible (Zhou et al., 2013). Ces constatations suggèrent la possibilité d'effets possiblement plus sérieux du BPA lors de périodes de maturation hormono-dépendantes telle que l'adolescence.

Le BPA peut également affecter le comportement émotionnel via des changements affectant l'oxytocine (Palanza et al, (2008). Au niveau cérébral, l'interaction dynamique de ce peptide avec de nombreuses autres molécules, notamment la dopamine (Freeman et al. 2014) et les opioïdes (Burkett et al. 2011),

régule les comportements sociaux (Lee et al., 2009). L'oxytocine, hormone liée à l'attachement chez l'humain, favorise les liens de confiance et est impliquée dans la majorité des contacts interindividuels (Kosfeld et al, 2005). Elle serait également impliquée dans les troubles anxieux (Cryan et Sweeney, 2011) et aurait des effets différentiels selon le sexe (Chen et al., 2014). Des différences dans les actions de l'oxytocine et la vasopressine en début de vie semblent à l'origine de différences fondamentales sur la réponse comportementale subséquente (Carter, 2014). L'oxytocine module la réponse des neurones de l'hippocampe et la synthèse de l'oxyde nitrique chez le rat, un phénomène impliqué dans les comportements anxieux liés au stress. À ce titre, son implication peut être examinée via les modèles animaux qui permettent d'étudier la neurobiologie reliée à l'expression des troubles anxieux (Cryan et Sweeney, 2011). Il est ainsi possible que le BPA s'il exerce un l'impact sur la sécrétion d'oxytocine puisse engendrer des troubles émotionnels.

C- Examen de la problématique de recherche dans un cadre interdisciplinaire de la santé:

Notre étude implique une interdisciplinarité entre six disciplines qui sont : la nutrition, la recherche biologique et l'endocrinologie, la santé publique, la neuroscience, l'environnement et la toxicologie. Toutes ces sciences collaborent à dépeindre/étudier différents aspects de l'impact du BPA dans un environnement où l'évolution technologique rapide augmente la présence des produits et matières dont les effets sur la santé demeurent méconnus. Le BPA est une de ces substances.

C-1- Nutrition et Effets du BPA

Le BPA se retrouve parmi la liste des produits chimiques dont l'utilisation est la plus répandue à travers le monde, sa présence étant marquée dans un large éventail de produits destinés à la consommation humaine incluant les bouteilles d'eau, contenants alimentaires et biberons, les conduites d'eau, les boîtes de conserve et canettes, de même qu'en tant que revêtement de certains emballages de papier ou

carton (Vessey et al., 1983 ; Sujuan et al., 2013). Dans le but de contrer l'exposition à certains microbes ou bactéries, la plupart des aliments frais ou séchés vendus dans les supermarchés sont emballés dans des plastiques contenant du BPA. Les recherches scientifiques démontrent que l'humain absorbe une faible concentration de BPA lors de la consommation alimentaire de produits emballés dans de tels contenants dont une portion est convertie en un sucre inactif que nous évacuons via l'urine (Frye et al., 2011). La toxicité du BPA des matières plastiques est augmentée par une exposition à la chaleur ou un contact avec des aliments ou produits acides et basiques (Vandenberg et al, 2013). Au niveau cardiovasculaire, l'exposition au BPA peut augmenter la durée des arythmies lors d'accidents vasculaires (Yan et al., 2013). Combiné aux concentrations d'œstradiol (E2), il augmente la durée de la fibrillation ventriculaire chez la rate et atténue l'ampleur de la zone infarctée grâce à l'action protectrice des œstrogènes sur le myocarde (Gabel et al., 2005 ; Murphy et Steenbergen, 2007). La présence du BPA dans le cerveau à différents stades développementaux (périnatal, néonatal et à l'adolescence) induit des perturbations sur l'équilibre de la signalisation des récepteurs œstrogéniques ER α et ER β . Les hormones gonadiques jouant un rôle crucial dans la différenciation sexuelle via l'action des œstrogènes et de la testostérone engendrant des comportements distincts chez les rats femelles et mâles (Cao et al., 2013 ; Kim et al, 2004).

C-2- Endocrinologie et Effets du BPA

Les endocrinologues savent que les concentrations d'œstrogène et d'autres hormones naturelles peuvent avoir des effets non négligeables sur le développement utérin et la santé humaine et les dysfonctions même marginales, en particulier chez les fœtus, peuvent avoir des répercussions. Bien qu'à faibles doses les perturbateurs endocriniens comme le BPA ne soient pas associés à des effets importants sur l'ensemble de l'organisme, les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'engendrer des perturbations marginales mais à long terme. Celles-ci peuvent avoir un impact fonctionnel significatif (Cone, 2012). Conformément à la définition de l'OMS d'un

perturbateur endocrinien, un problème clé est la « fonction (s) altérée (s) du système endocrinien ». De telles fonctions altérées peuvent résulter de différentes interactions chimiques (Bourguignon, 2013). On pense généralement que la perturbation endocrinienne est limitée à un mode d'action endocrinien direct, c'est-à-dire la perturbation de l'activation d'un type de récepteur hormonal par son ligand naturel. Les mécanismes demeurent toutefois largement méconnus.

C-3- Neurosciences et Effets du BPA

Lier le codage sensoriel et le comportement est une question fondamentale en neurosciences (Wolstenholme et al., 2011). Par exemple, dans une expérience des espèces de rongeurs à humains, l'exposition au développement des Composés perturbateurs Endocriniens (EDC) affecte l'apparition de comportements sexuellement dimorphes sensibles aux effets organisationnels des hormones stéroïdes (Frye et al., 2011) L'exposition périnatale au composant plastique Le bisphénol A (BPA) modifie les comportements socioculturels et anxieux chez les rongeurs (Wolstenholme et al., 2011) et les primates non humains (Nakagami et al., 2009).

C-4- Toxicologie et Effets du BPA

Les risques sur la santé humaine liés au bisphénol A, les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008 concernant les recommandations toxicologiques. Le BPA peut nuire à la fertilité et peut irriter les voies respiratoires tout en provoquant des lésions oculaires graves, ainsi qu'une allergie cutanée. Des données de dépistage de haute toxicologie du 21^{ème} siècle (Tox21) ont également été considérées comme un moyen d'évaluer les voies cellulaires potentielles et générer des hypothèses pour tester quels et comment certains produits chimiques pourraient perturber les processus biologiques dans ce projet de l'exposition des sujets au BPA (Thayer et al., 2012).

C-5 BPA et Santé publique

Le BPA est associé à divers problèmes de santé affectant le fonctionnement cérébral ainsi que le système endocrinien et l'appareil reproducteur masculin sur lequel notre recherche s'est davantage penchée. Considérant ces effets, il est important d'évaluer le continuum d'effets de plusieurs doses de BPA, afin de déterminer les niveaux d'exposition résultant en des signaux alarmants pour la santé publique (c.f., évaluation de la durée de l'exposition, chronicité nécessaire ou effets sporadiques possibles, évaluation de multiples paramètres de santé avec des doses environnementales et continuum dose-réponse). Nous connaissons l'impact de doses toxiques mais que savons-nous réellement des effets du BPA aux doses qui sont susceptibles d'affecter la santé humaine et le fonctionnement cérébral ? Ces questions demeurent très importantes et cet examen de la littérature démontre que nos politiques sont établies à partir de peu d'évidences scientifiques rigoureuses. Nous n'avons extrait que 17 articles qui évaluent trois stades distincts d'administration, ce qui semble peu pour colliger (c.f., synthétiser) les recommandations de santé publique.

Le BPA induit des changements de la réactivité au stress et comportements anxieux chez les enfants. Chez le rat, l'exposition au BPA périnatale modifie la réponse au stress chez la progéniture via des mécanismes qui demeurent méconnus (Kitraki et al., 2015). Parmi eux, le BPA semble être lié à des modifications épigénétiques affectant le gène des récepteurs glucocorticoïdes et son régulateur FKBP5 dans l'hypothalamus et l'hippocampe de la progéniture exposée (Kitraki et al. 2015).

Bien que le système immunitaire ait certaines propriétés permettant de contrecarrer certains effets du BPA chez l'adulte, les effets de cette exposition chez les jeunes demeurent méconnus (Menard et al, 2014). Certaines périodes développementales pourraient être plus susceptibles aux effets délétères de la consommation de BPA considérant, entre autres facteurs, l'immaturation des fonctions immunitaires.

C-6 Exposition environnementale et Effets du BPA

Avec le développement de l'économie, de plus en plus de produits chimiques synthétiques sont devenus présents dans la vie des gens. Les expositions chroniques et combinées à de faibles doses de produits chimiques multiples sont maintenant la voie principale d'exposition aux polluants environnementaux rencontrés par les humains (Diamanti et al., 2009; Jiang et al., 2016). Notre contribution se fonde sur le désir de mieux identifier les enjeux de la santé liés à un environnement de plus en plus pollué et envahi par la présence de matières plastiques (résine polycarbonate) contenant du BPA. Une meilleure connaissance des impacts permet de mieux prendre en compte et évaluer avec rigueur la présence d'éléments inquiétants pour la santé publique et de les transférer avec les avantages de matières comme le BPA dans la production de plusieurs biens matériels auxquels il confère entre autre effets, l'élasticité et la résistance aux chocs ainsi que les besoins de ces matériaux dans plusieurs sphères de la vie humaine.

D- Justification du choix d'une revue systématique narrative

Plusieurs constats mentionnés ci-dessous supportent la nécessité de faire une ré-évaluation des risques sanitaires associés au BPA. Parmi ceux-ci,

- a) la littérature actuelle souligne des effets indésirables chez les animaux à des doses inférieures à la dose de référence actuelle ;
- b) le taux élevé de lixiviation du BPA et de ses dérivés dans les contenants alimentaires et les boissons, entraînant une exposition humaine généralisée ;
- c) le fait que le niveau médian de BPA dans le sang et les tissus humains, y compris dans le sang fœtal humain, s'avère plus élevé que le niveau lié à des effets indésirables chez la souris ;
- d) les preuves épidémiologiques récentes suggérant que le BPA est lié à des affectations touchant davantage le sexe féminin (Vom Saal et al., 2005). Par exemple, Rubin et al. (2006) ont observé une diminution significative du nombre de cellules TH

positives (cellules T auxiliaires-positives) dans la population féminine et aucune différence chez les hommes (Rubin, et al., 2006).

e) la nécessité d'inclure les effets du BPA durant le développement pubertaire du système reproductif qui demeurent encore peu étudiés (Gurmeet et al., 2014).

e) la prévalence d'infertilité et la mauvaise réponse ovarienne aux traitements de fertilisation in vitro (FIV) décrits chez les femmes ayant des concentrations de BPA plus élevées, qui sont associés à des effets sur la qualité des ovocytes et la fonction ovarienne chez les femmes. Les expériences animales soulignent également des altérations par le BPA de la différenciation sexuelle cérébrale, des effets sur la pulsativité de la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GNRH), et l'apparition avancée de la puberté, comme en témoigne une ouverture vaginale précoce (Monje et al., 2010 ; Patisaul et al., 2005). Toutefois, chez les femmes, l'influence du BPA sur la pathogenèse de la puberté prématurée n'a pas été confirmée. Certains auteurs ont trouvé une corrélation entre les stades pubertaires et le taux sérique de BPA (Wolff et al., 2008), tandis que d'autres ont observé des résultats contradictoires (Xi et al., 2011).

L'évaluation des risques toxicologiques et des effets potentiels sur la santé humaine repose principalement sur des études expérimentales qui devraient être méthodologiquement robustes et fournir des informations sur les voies d'exposition et les niveaux pertinents pour les humains, mais aussi sur les études épidémiologiques, lorsqu'elles sont disponibles (Talsness et al., 2009).

La présente thèse s'inscrit dans cette démarche d'exploration approfondie des résultats des études de laboratoire effectués chez les rongeurs et analysant les effets de l'administration de BPA à divers stades de développement.

L'analyse narrative permet de documenter les effets de l'administration du BPA chez les rongeurs mâles et femelles et sur la fluctuation des hormones de reproduction (la testostérone et l'oxytocine) induits à trois stades développementaux distincts. Cette première tentative de définition des effets du BPA sur la testostérone et l'oxytocine à

divers stades développementaux se prête bien à un examen narratif dont le but est d'extraire les résultats de la recherche systématique. L'utilisation de cet outil permet de déterminer à l'aide de critères rigoureux la qualité des études produites sur le sujet quant à la conception de l'étude, aux biais de sélection, et aux méthodes de collecte de données (Popay et al., 2006). Dans le cadre de ce travail sur le BPA, l'analyse narrative a été privilégiée au lieu d'une méta-analyse en raison de l'hétérogénéité des données fournies par la littérature et les divers stades développementaux étudiés (Arai et al., 2007; Dennison et al., 2009). De plus, nous avons opté pour cette approche qualitative en raison des variables précliniques identifiées comme pertinentes mais qui varient dans l'ensemble des études retenues (c.-à-dire, une grande variabilité présente au niveau de l'âge et des souches de rongeurs (souris et rats), l'inclusion de la variable sexe, une grande hétérogénéité quant aux dosages de BPA lors des interventions ainsi qu'aux modes d'administration multiples du BPA ainsi que de la différence des solutions véhicules utilisées) représentant des facteurs susceptibles d'influencer considérablement les résultats des études retenues. Dans un tel contexte, l'utilisation d'une méthode narrative est jugée raisonnable considérant que plusieurs facteurs rendent la méthode de la méta-analyse inappropriée (Popay et al., 2006). A cet effet, un avantage des méthodes interprétatives (telle la méthode d'analyse narrative) réside dans le fait qu'elles permettent de rendre compte de la recherche qualitative, laquelle est souvent exclue par les auteurs de synthèses en raison de son prétendu manque de structure et de rigueur (St-Amand et Saint-Jacques, 2013).

Après l'extraction des articles (24) selon des critères d'inclusion et d'exclusion basés sur la présence ou l'absence de biais de sélection prédéfinis, il est important d'élaborer une synthèse des connaissances, une démarche scientifique permettant de localiser, analyser et synthétiser (ou intégrer) les connaissances relatives à notre question ou champ de recherche particulier (St-Amand et Saint-Jacques, 2013) traitant dans notre cas de l'impact du BPA sur la régulation hormonale (testostérone et oxytocine) chez les rats mâles et femelles.

Malgré la popularité de l'analyse narrative, peu de documentation sur sa conception et la façon de la réaliser est présentement disponible (Petticrew et Roberts, 2005). Afin d'extraire les effets du BPA nous avons été guidés par les principes suivants :

1) Les 24 études retenues ont été regroupées en fonction des stades de développement lors de l'administration du BPA, de la durée d'administration et de la dose de BPA reçue. Ce regroupement permet de mieux définir comment et chez qui fonctionne l'intervention (Popay et al., 2006, p.12; A, St-Amand et Saint-Jacques, 2013). Par exemple, est-ce que l'exposition directe ou indirecte (progéniture) du BPA chez les rongeurs (souris ou rats) mâles et femelles occasionne des effets similaires ou non en terme de dysfonction comportementale et de sécrétion hormonale ? L'exposition au BPA induit-elle des effets à un âge ciblé en l'absence d'autres traitements pouvant interférer ? On doit aussi examiner si cette exposition est liée à des observations comportementales spécifiques associées aux fluctuations hormonales (de l'OT et la T). Cette partie a pour but d'élaborer une compréhension des critères (lois) régissant ou permettant d'expliquer un ensemble de faits liés à une intervention. Par exemple, les articles extraits pour une analyse exhaustive doivent respecter différents critères d'inclusion. Dans une analyse narrative, un but demeure, celui d'interpréter les résultats de l'examen systématique quant à leur utilité dans un contexte plus large de l'application de ces résultats à des populations plus élargies (Popay et al., 2006)

2) Nous avons analysé chacune des études en faisant une description narrative de ses résultats autant que possible, de ses qualités dans cette synthèse préliminaire (Popay, et al., 2006). Ceci a pour but d'élaborer initialement une description des modèles utilisés, ayant permis l'extraction de 24 articles répondant à l'ensemble des critères d'inclusion sur un total de 299 articles des bases de données initialement identifiés (Popay et al., 2006). Par exemple, cette organisation des résultats des 24 articles de recherche inclus est issue de la conception d'un protocole et de l'utilisation du logiciel covidence. On détermine pour chaque article inclus, les données suivantes : l'approche méthodologique, les informations sur les participants et les critères d'inclusion,

l'évaluation de l'intervention et du résumé établis des résultats, sans oublier les limitations de l'étude (l'application de cette approche est illustrée dans les Tableaux 7, 8 et 9 concernant les études aux trois stades de développement analysés).

3) Synthétiser les résultats des études en produisant un sommaire général précisant le nombre d'études incluses et décrivant les effets observés d'une étude à l'autre (Popay et al., 2006, p. 12 ; St-Amand, Saint-Jacques, 2013).

3-a) Préalablement à la création de ce sommaire, une étape intermédiaire vise à envisager des relations entre les résultats de l'étude et les pertinents aspects pour mieux comparer nos études (articles) entre eux et face aux autres articles existant dans la littérature scientifique sur des sujets connexes. Ceci inclut également de tenir compte des facteurs expliquant les différences existantes au sein des études incluses (Popay et al., 2006), afin d'élucider les facteurs qui semblent associés aux fluctuations de testostérone induites par l'exposition à une certaine dose du BPA (faible ou élevée). Ainsi on note une sensibilité accrue à une exposition au BPA au stade gestationnelle dans l'ensemble des études à l'exception d'une étude sur une souche de souris (ICR) où les taux de la testostérone demeurent inchangés suite à une période d'exposition gestationnelle de 7 jours (GD11-GD17) de BPA lorsque mesurées à 4, 8 et 12 semaines suivant la naissance des souris (Kawai et al., 2007).

3-b) Une analyse narrative rigoureuse permet d'évaluer la robustesse de la synthèse à travers l'évaluation de la force de la qualité méthodologique des études retenues. Cette analyse des relations entre les articles va créer une évaluation approfondie de la force de la preuve existante dans la littérature scientifique sur un sujet donné et permettre sur la base d'une synthèse narrative de tirer des conclusions (Popay et al., 2006). Ainsi, la robustesse des études demande un jugement unanime de 2 évaluateurs pendant le <<screening>> des articles et juger de l'éligibilité de ces articles avec le Logiciel Covidence qui respecte les critères saisis, basés sur la conception de l'étude, sur le biais de sélection, et de l'aveuglement du chercheur aux traitements induits. Afin d'assurer une méthodologie robuste des études retenues, Covidence vous oblige à

élaborer quant à la qualité des articles via l'outil SYRCLE RoB (Hooijmans et al., 2004) qui permet de déterminer les biais existants dans les expériences animales ciblées à partir de nos critères de recherche.

4) Notre recherche sur les bases de données Medline, Embase, CINAHL une fois les doublons retirés avec le logiciel Mendeley a produit 180 études, puis avec l'analyse basée sur la robustesse a donné 70 études pour l'éligibilité des textes entiers. Vingt-quatre de ces articles ont été retenus une fois les critères d'inclusion et les biais évalués. Ceux-ci inclus 7 articles au stade Gestationnelle-Prénatal, 5 articles au stade Juvénile-Postnatal, 12 articles au stade Adulte.

E- Paramètres de l'examen systématique

La population mondiale est exposée à un nombre croissant de perturbateurs endocriniens, le Bisphénol-A (BPA) étant un des plus connus.

Ce dernier, synthétisé en 1891 à partir du caoutchouc, a de nombreux avantages, y compris la résistance au choc. Les humains absorbent du BPA via des aliments emballés dans des matières plastiques, cette substance étant libérée en concentration plus grande lors de réchauffement d'aliments dans des récipients en plastique (Vandenberg, 2013). Parmi de nombreux effets, le BPA affecte le fonctionnement de l'hypophyse, qui régule la sécrétion de la testostérone et de l'oxytocine. Sa consommation est associée à une réduction du poids et de la taille de l'épididyme et de la sécrétion hormonale masculine. Toutefois, les résultats des études semblent dépendants de différentes variables qui influencent les effets du BPA. Ce travail de recherche propose un examen systématique de la littérature scientifique évaluant l'ensemble des études reliées à ce sujet spécifique (Moher, 2009). Aucun examen systématique n'existe concernant l'impact du BPA sur la régulation hormonale (Testostérone et Oxytocine) au niveau des études précliniques effectuées chez les rats mâles et femelles. Le but principal de notre analyse narrative permettra de combler cette lacune en mettant à jour les données et informations scientifiques récoltées via des critères établis, permettant un examen rigoureux des doses et intervalles de

l'administration du BPA perturbant ou non les deux hormones concernées aux trois stades de développement ciblés soit les stades gestationnel/périnatal, postnatal/juvénile et adulte.

E-1 Objectifs de l'examen systématique :

1- Utiliser une approche rigoureuse dans la sélection d'articles suivant des critères précis d'inclusion et d'exclusion dans l'analyse des données scientifiques permettant l'élaboration d'une revue systématique.

2- Déterminer les effets de la consommation directe et l'exposition indirecte (via l'ingestion par la mère) de BPA sur la régulation de la testostérone et de l'oxytocine.

Une analyse systématique et une synthèse narrative ont été menées afin de mieux définir les effets du BPA sur la sécrétion de la testostérone et de l'oxytocine. Pour l'examen systématique, une recherche exhaustive des bases de données électroniques de la littérature scientifique publiée a été menée. L'examen systématique se compose de quatre éléments :

1) *Rédaction d'un protocole ;*

2) *Utilisation d'une méthodologie rigoureuse et normalisée* permettant d'analyser les données de l'ensemble de la littérature impliquant la détermination des effets de l'exposition directe ou indirecte du BPA et son effet sur l'oxytocine et la sécrétion de la testostérone dans les études précliniques chez les rongeurs

3) *Évaluation de la rigueur des articles selon des critères précis* (cf. présence de Biais)

4) *Évaluation du contenu des études retenues en vue de la formulation de conclusion sur les effets du BPA.*

E-2 Résultats de l'extraction :

Parmi les 299 articles, seules 24 études rencontraient les critères d'inclusion. Dans l'ensemble, ces études permettront de :

1-Déterminer les concentrations de BPA et les moyens d'administration qu'affectaient la sécrétion de la testostérone et d'oxytocine par des actions sur les systèmes nerveux central et périphérique.

2-Distinguer les effets du BPA lorsqu'ils étaient administrés à différents stades de développement et incluaient des observations comportementales associées à des répercussions hormonales et des fluctuations (OT ; T).

-Au stade gestationnel-périnatal, l'administration du BPA opérait de manière directe sur le processus gestationnel de la mère mais avait également un impact indirectement sur la progéniture à naître.

-Au stade postnatal/juvénile, les effets observés étaient soit associés à une administration directe de BPA à cet âge ou découle d'une exposition via la mère lors du processus gestationnel

-Au stade Adulte, les effets observés étaient soit associés à une administration directe de BPA à cet âge ou découlent d'une exposition via la mère lors du processus gestationnel.

Nous désirons évaluer et comparer l'ensemble des effets observés chez des animaux exposés à divers stades développementaux et voir s'ils manifesteront des effets différents de BPA au niveau des déterminants associés à la sécrétion de la testostérone et l'oxytocine. Cette recherche fournira une synthèse plus complète des évidences scientifiques qui pourra être prise en compte par les organismes chargés des normes et politiques et de la législation en matière d'utilisation de BPA dans les produits destinés à la population.

Les gouvernements ont engagé des mesures afin de réduire l'exposition au BPA. Des études ont, en effet, associé la consommation à des risques accrus de développer certaines formes de cancer, de même qu'un accroissement des risques de développer des problèmes d'obésité et de diabète de type II associés au mode de vie (Sujuan et al., 2013 ; Diamanti et al., 2009).

Un examen de ces effets est susceptible de faire progresser les connaissances en neurosciences comportementales et en psycho-neuroendocrinologie. Nous explorerons la possibilité que ces deux hormones qui exercent des effets différents sur la réponse de stress, l'anxiété et la sécrétion de cortisol/corticostérone soient affectées par l'ingestion de BPA. Il est opportun de procéder à un examen systématique pour évaluer les données disponibles publiées dans la littérature scientifique préclinique concernant notre question de recherche. Cela fournira des conclusions sur la littérature existante pouvant permettre de générer des hypothèses alimentant éventuellement des avenues pour la recherche clinique.

Mots-clés liés à la recherche proposée : Bisphénol A, BPA, Testostérone, Oxytocine, Hormones Reproductrices, Récepteurs - Testostérone, Récepteurs - Oxytocine, critique systématique.

II- METHODOLOGIE ET MODELES

II-1-Rédaction du protocole

a- Caractéristiques conceptuelles de l'étude

La méthodologie de chaque étude examinant l'impact de BPA sur les deux hormones ciblées était examinée, incluant le type d'étude, les variables dépendantes et indépendantes et les groupes de rats ou souris testés (groupes contrôlés et expérimentaux). Nous devons respecter le principe de la NOAEL indiquant le niveau de non effet observé à l'effet négatif. La NOAEL est une partie importante de l'évaluation des risques non cliniques. C'est une opinion professionnelle basée sur la conception de l'étude, l'indication de la drogue via la pharmacologie attendue et le spectre des effets hors cibles, puisqu'il n'a pas de définition standard cohérente (Leisenring et Ryan, 1992). Par exemple avec la méthode de l'évaluation NOAEL, utilise le niveau d'effets indésirables non observé dans le réglage des niveaux d'exposition admissibles pour les points d'extrémité non cancéreux est une source de controverse. Sur la base de

simulations informatiques et d'études empiriques, plusieurs auteurs ont critiqué l'utilisation de la NOAEL en termes de sensibilité à la taille de l'échantillon et de sa grande variabilité d'échantillonnage, de l'expérience à l'expérience.

L'ensemble des biais en rapport à la sélection des groupes seront identifiés et les mesures d'évaluations hormonales (ex : type d'évaluation - biochimique, sanguine, temps et intervalles de l'évaluation, etc) prises en compte.

b- Types d'études

Caractéristiques des sujets : l'ensemble des études incluant des rongeurs mâles ou femelles de tous âges ayant été directement exposés au BPA. La revue systématique incluait également la progéniture ayant été indirectement exposée via l'apport de BPA administré à la mère ainsi que les rongeurs ayant reçu une administration postnatale suivant l'exposition utérine. Les rongeurs sélectionnés ne devaient présenter aucune dysfonction cognitive, émotionnelle ou comportementale et/ou de conditions pathologiques ou d'expositions préalables à d'autres drogues ou substances que le BPA. Les études sélectionnées devaient obligatoirement porter sur les effets du BPA sur la testostérone, ou sur l'oxytocine. Toute étude sélectionnée devrait inclure un groupe témoin recevant une solution véhicule comparable à celle utilisée pour la préparation de la solution de BPA. Nous incluons les études ayant administré le BPA si la durée d'exposition à la drogue est de sept jours minimum.

c- Intervention

Notre exploration ciblait l'ensemble des mesures permettant de vérifier un impact sur le bilan des deux hormones, l'oxytocine et la testostérone, évaluant seule ou en combinaison. Nous conservons l'ensemble des études, nonobstant la méthode d'analyse de la collecte sanguine ou la méthode de prélèvement permettant l'analyse des changements hormonaux.

La distinction des effets observés suite à l'administration de BPA à différents stades de développement et l'inclusion des répercussions comportementales ne sont pas visées par notre question de recherche. Cependant, la méthode permettait d'inclure les observations comportementales associées à des fluctuations de nos deux hormones dans la mesure où les auteurs les présentaient comme des répercussions étant reliées à ces changements hormonaux.

c-1 Caractéristiques des animaux sélectionnés

Les critères tels l'espèce de rongeurs, l'âge, la souche, une période de gestation ou non, le poids, le sexe, l'administration in vivo du BPA furent annotés.

c-2 Caractéristiques des interventions/Mesures des effets (Résultats escomptés)

Lors de l'analyse systématique, plusieurs variables étaient prises en compte. Les intervalles d'administration du BPA et la prise des résultats étaient annotés ainsi que l'ensemble des caractéristiques du protocole d'administration du BPA (dose et régime d'administration, route d'administration, temps d'attente avant la collecte de données – effets à court, moyen ou long-termes), etc. Les effets du BPA ont été évalués peu importe le mode sélectionné pour l'administration de BPA (c.f., administration intrapéritonéale, sous-cutanée, via la nourriture ou par gavage). De même, nous avons inclus l'ensemble des études analysant des facteurs liés à l'action des hormones incluant les mesures expérimentales permettant de vérifier les fluctuations endogènes de l'oxytocine et la testostérone et celles de leurs récepteurs et/ou transporteurs ainsi que les effets indirects sur les glandes productrices ou les régulateurs de sécrétion de ces hormones au cerveau (c.f., neurophysine I, gonadolibérine) ou en périphérie (hormone de l'hypophyse – hormone lutéinisante) lorsque ces effets étaient présents, malgré que nos conclusions finales qui ne toucheraient que les deux hormones principales à l'étude.

d- Variables mesurées et prises en compte

- 1) Évaluation des niveaux hormonaux (dans le sang, le plasma ou les glandes endocrines) ;
- 2) Concentrations détectées des deux hormones dans l'urine ;
- 3) Changements des concentrations cérébrale de l'oxytocine ou des précurseurs de la sécrétion de la testostérone et/ ou de leurs récepteurs (densité, affinité, etc.).
- 4) Altérations des récepteurs dans le système périphérique (analyses tissulaires ou cellulaires).

e- Étologie et fonctions de la sécrétion hormonale

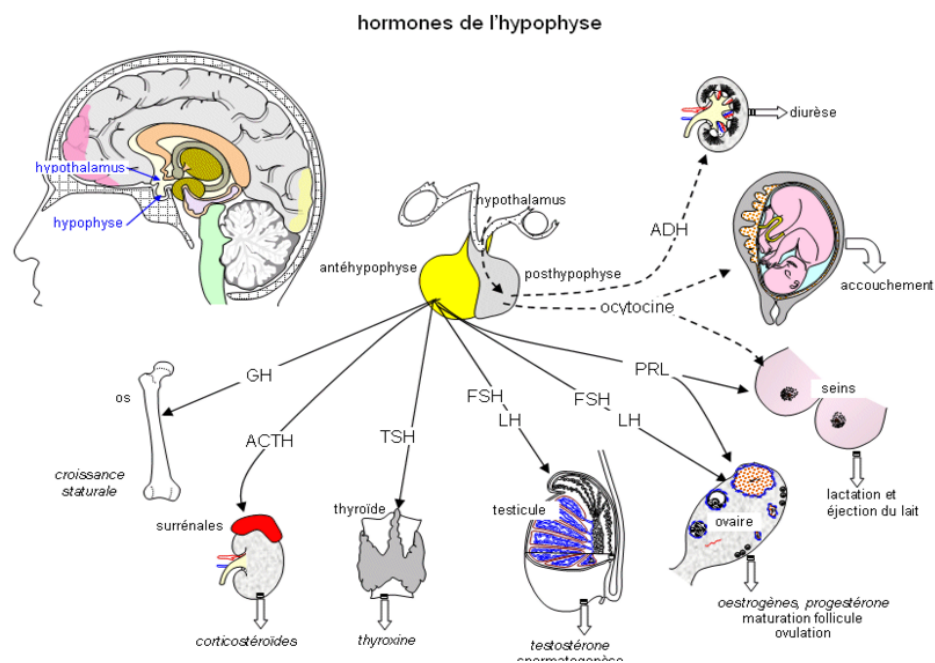


Fig. 1: Schéma présentant la sécrétion hormonale dépendante de l'action de l'hypothalamus sur l'hypophyse et ses répercussions fonctionnelles. (Image des hormones de l'hypophyse tirée de Intellogo.fr)

f- Les critères d'Inclusion et d'Exclusion (tableau):

1	P= Rongeurs mâles ou femelles de tous âges ayant été exposés au BPA
2	I= les sujets ont été <u>directement ou indirectement</u> exposés au BPA sans dysfonction cognitive, émotionnelle-comportementale. C= rats exposition des rats au BPA comparable au groupe de control.
3	La progéniture ayant été <u>indirectement</u> exposée via l'apport de BPA administré à la mère
4	O= résultant des niveaux de Fluctuations affectant l'OXYTOCIN ou la TESTOSTERONE
5	Fluctuation hormonal agissant au cerveau OU en périphérie sont considérés
6	Distinguer les effets du BPA à différents stades de développement
7	Inclure les observations comportementales associées aux répercussions des fluctuations des deux hormones.
8	Les rongeurs des études sélectionnées ne doivent présenter aucunes conditions pathologiques et d'expositions préalables au BPA ou à d'autres drogues.
9	Toute étude sélectionnée doit inclure un groupe témoin recevant une solution véhicule inerte (soit 'Corn oil', 'Sésame oil' ...etc) en remplacement du BPA.
10	Timing PICO= Durée d'exposition directe ou indirecte au BPA d'au moins 7 jours
11	EXCLUSION : Études in vitro si le BPA n'a pas été initialement administré in vivo, les études comportementales ne traitant pas les résultats liés aux effets hormonaux du BPA; Étude: Review, Rapport, Clinique; Langue diffère Anglais-Français, Biais élevé

Fig. 2: Récapitulatif des critères d'Inclusion-Exclusion du Protocole établi pour la revue Systématique.

g- Sélection des études

Les titres et résumés de l'ensemble des articles, furent identifiés par la recherche (**voir le logiciel Covidence**) qui a été examinés par deux évaluateurs indépendants afin de juger de leur éligibilité pour l'inclusion. Lors de ce processus, les évaluateurs ont vérifié le contenu des articles scientifiques pris dans leur entièreté (Full-Text) publiés en Anglais ou en Français (rare). Cette étape du protocole de recherche permettait de valider les variables sélectionnées et peaufiner la recherche. La vérification des articles retenus qui présentaient des mots clés étaient liés à notre sujet (c.f., répondant aux critères de recherche).

h- Divergence entre les évaluateurs:

Les titres et résumés furent examinés par deux évaluateurs. Toute divergence d'opinion entre les évaluateurs a été résolue par une discussion entre les deux évaluateurs principaux ou par l'inclusion d'un troisième évaluateur.

i- Autres paramètres pris en compte

Les effets secondaires ont été notés ainsi que toute attrition de sujets liée à une dose de BPA ou un paradigme expérimental particulier. La suspicion d'effets synergétiques pouvait affecter ou influencer les mesures hormonales d'intérêt qui ont été prises en compte lors de cette analyse afin de maximiser l'analyse d'articles présentant des effets uniquement liés au BPA.

j - Évaluation des biais expérimentaux et de la qualité des études

Les deux évaluateurs principaux ont relevé les biais pouvant réduire la portée ou la généralisation des résultats présentés. Concernant l'évaluation des études animales, ces biais étaient liés au paradigme de la recherche et à la séquence des étapes expérimentales, les mesures d'enrichissement environnemental ou le type de logement des animaux, l'absence de procédures effectuées en double aveugle, les biais induisaient des attritions du nombre d'animaux dans certains groupes, et autres biais étaient mentionnés dans Hooijmans et al. (2014). Une attention particulière fut portée à la présence de détails permettant la réplication des études. Une section de la revue de la littérature avait exposé les biais discutés et approuvés unanimement par les deux évaluateurs. Ceci permettra une ouverture sur une proposition concernant des questions d'intérêt pour les recherches futures.

L'analyse utilisée reposait sur des principes d'évaluation énoncés dans l'article '*SYRCLE's risk of bias tool for animal studies*' (Hooijmans et al., 2014). La méthode SYRCLE RoB, un outil d'évaluation des risques de biais - Risk of Bias de SYRCLE - fut une version adaptée de l'outil Cochrane <<Risk of Bias>> qui faciliterait et améliorerait

l'évaluation critique des données provenant des études chez les animaux. Cet outil proposa des critères permettant l'amélioration des possibilités pour la recherche animale de mieux arrimer les observations dans la pratique clinique. Elle sensibilisait à la nécessité d'améliorer la qualité méthodologique des études chez les animaux.

Différents types de biais à vérifier :

Les Biais furent liés à la sélection des populations (points 1 à 3 du tableau de Hooijmans et al., 2014).

ETAPE 1-B RÉCAPITULATIF EVALUATION 5 BIAIS -OUTIL COCHRANE	
A) Biais liés à la sélection des populations	1) Méthode de répartition des animaux dans les groupes? générer groupes comparables ? 2) Caractéristiques initiales similaires permettant d'extraire l'effet de l'intervention ? (ex : Grpes contrôles # Grpes recevant une intervention) ? 3) Dissimulation caractéristiques apparentes dans les populations comparées par le chercheur ?
B) Biais associés à la performance et à l'évaluation des variables dépendantes	1) Répartition aléatoire des animaux (Randomisation) dans les groupes est essentielle 2) Si le chercheur est aveugle aux conditions expérimentales des animaux (ex : on doit s'assurer qu'aucune information ne permet d'identifier les groupes d'appartenance des animaux)
C) Biais associé à l'attrition	1) Élimination des animaux est discutée? et affecte-t-elle les groupes de façon uniforme ? Est-ce que les données manquantes sont adéquatement justifiées ?
D) Biais lié à la divulgation des résultats	1) Est-ce que l'étude présente un biais dans la sélection des observations présentées ? (Ex : dans la lecture de l'article, il s'agit d'évaluer si le chercheur a dissimulé les résultats qui lui sont non favorables pour privilégier ceux qui le sont)
E) Autres sources de biais	1) Existe-t-il d'autres biais pouvant avoir un impact sur les résultats/conclusions de l'étude ? (Ex: Sponsoring des compagnies pharmaceutique ou groupe militant pro-environnement qui finance l'usage sa drogue dans l'étude faite dans un article).

Fig. 3 : Différents types de Biais de l'article de Hooijmans (2014) pouvaient être identifiés via une série de plusieurs questions permettant pour chaque article scientifique de décerner les facteurs pouvant compromettre l'objectivité et/ou la validité des résultats.

Ces questions étaient formulées lors de l'évaluation de chaque article et répondues par un 'OUI' ou un 'NON' ou un 'peut-être' par les évaluateurs de la revue systématique. Des biais similaires étaient proposés par le 'Cochrane risk of bias tool' (Hooijmans et al., 2014). Pour donner un exemple, si la répartition des groupes était liée à la disponibilité d'une intervention à un moment unique, cela pourrait influencer la

répartition aléatoire des animaux dans les différents groupes de l'étude et influencer les résultats obtenus.

Exemple des biais déterminés lors de la revue des articles scientifiques

Évaluation de la Qualité-Articles / 2 articles						
Liste Articles/Biais	Caractéristique des biais (c.f., Biais présenté au tableau 3)					Justification / Covidence
	BIAIS A	BIAIS B	BIAIS C	BIAIS D	BIAIS E	
Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of follicular ...in rat ovary (Lee, et al.,2013)	1- Méthode de répartition non identifiée ; 2- les conditions expérimentales (température, eau, logis, nourriture) de tous les animaux non conformes. 3- Dissimulation données existante ; Donc= 1 cas présent / 3pts =High	1- Pas de répartition aléatoire alors 2-le chercheur n'est pas aveugle des conditions expérimentales des Rats. Donc= 0 cas présents /2pts =High	1- Il n'y a pas eu une élimination de rats pendant l'expérience ; 2-Les données omises dans les analyses sont non mentionnées dans la discussion ; Donc=0 cas présent /2pts =High	1-pas de randomisation au biais 1er alors pas de biais d'observation; 2-Chercheur a dissimulé informations Donc = 0 cas présent /2 pts =High	1- Les autres biais ne sont pas clairement expliqués Donc= 0 cas présent /1pt = Unclear	* Procéder à l'élimination de cet article =trop de High High = quand les conditions caractérisant le biais énoncés ne sont pas respectées Low =biais non existant car toutes les conditions caractérisant le biais sont respectées. incorporer l'article dans la liste avec aut de 'Low'
Scores= Éliminer l'article	1 High	1 High	1 High	1 High	Unclear	= 4 High =Existence de biais élevée.
Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like	1- Randomisation 2- Groupes d'animaux comparables au départ ; 3-pas de dissimulation de données Donc= 3 pts présent / 3 =Low	1- chercheurs sont aveugles au traitement des animaux (conditions expérimentales). Donc 2pts/2pts	Il n'y a pas eu une élimination de rats pendant l'expérience. - Donc 0 pts /2 car aucun respect	1-oui s'il y a randomisation ; 2- Les chercheurs n'ont pas dissimulé d'animaux Donc 1pt/2	1-Oui Article pas sponsorisé donc existence de biais Donc 0 pt/1	Alors Procéder à l'acceptation de cet article
Scores= Accepter l'article	1 Low	1 Low	1 High	1Low	1 Low	= 4 Low =Moins de biais existant

Tableau 1 : Représentation des biais permettant d'établir la validité des articles (Covidence,2016).

k- Nomenclature des études

Chaque article fut identifié par le nom du 1er auteur et l'année de publication. L'ajout du "**et al.**," avant la date de publication qui indiquait un article à plusieurs auteurs qui était par la suite listé dans la bibliographie via la présentation des trois premiers auteurs suivi du "**et al.**,"

l- Résultats considérés

Les résultats étaient reliés à l'effet du BPA sur les deux hormones soit la testostérone et l'oxytocine / la testostérone ou oxytocine. Le niveau de fluctuation des hormones chez les rats de chaque étude était noté et lié à la concentration de BPA administrée. Si ces changements hormonaux étaient reliés à des changements comportementaux, ceux-ci seraient rapportés. Les aspects spécifiques quant à la mortalité étaient détaillés, soit le nombre de rats morts pendant l'étude, la quantité de BPA occasionnant la mort du rongeur.

m- Évaluation de l'étude proprement dite

L'utilisation des critères d'évaluation de la méthode de SYRCLE (tel que citée ci-dessus). Cette méthode d'évaluation de SYRCLE représente un outil reconnu pour l'examen des biais présents dans les études animales, incluent aussi les critères définis par Cochrane.

n - Évaluation du risque de partialité

Les deux évaluateurs indépendants ont partagé les risques de biais notés dans chaque étude notamment ceux liés à des affiliations avec des organismes susceptibles de prendre parti quant aux résultats d'une étude ou de représenter des intérêts pouvant affecter l'objectivité face aux résultats. Dans le cas où un consensus n'était pas possible, un tiers parti était recruté afin d'obtenir ce consensus.

o - Analyse Statistiques

L'analyse des données a inclut l'examen de statistiques qui fut utilisé par les chercheurs pour extraire les effets. Toutefois cette analyse ne constituant pas une méta-analyse et l'examen des méthodes statistiques demeurait qualitatif.

Les données considérées étaient majoritairement des valeurs continues. Toutefois, il est attendu que les instruments de mesures variaient de même que les caractéristiques de base des animaux (ex : poids, âge, etc.). Lorsqu'il ne serait pas possible de comparer les observations/résultats de différentes études en utilisant les différences de moyennes des groupes (ex: différentes échelles sont utilisées pour la mesure d'une même variable), nous consulterions afin d'établir des moyennes standardisées permettant de comparer les résultats sur une échelle commune. L'interprétation de la différence des moyennes fut standardisée et interprété selon l'échelle proposée par Cohen (1988) (extrait de 'Doing a systematic review', p.107-109).

Dans les études animales, l'effet de grandeur de l'échantillon est différent de celui que considérait les études cliniques. De ce point de vue, au lieu de considérer l'effet de la grandeur de l'échantillon pour déterminer les effets, nous avons plutôt mis l'emphase sur la direction des effets observés et la constance de l'observation des effets, de même que l'exploration de l'hétérogénéité présentée dans l'ensemble des études (Naumann et al. (2015), Systematic reviews, 4 :135).

II-2- Recherche et identification des études

II-2-1 Recherche des Bases de Données

La recherche des bases de données s'est effectuée avec l'aide du bibliothécaire Mish Boutet de la bibliothèque de la santé du Pavillon Roger Guindon. Nous avons décidé avec l'accord de Hélène Plamondon, mon superviseur de recherche, de considérer l'ensemble des documents de recherche publiés en anglais de 1990 et 2016 qui avaient été identifiés par des recherches dans les portails de bases de données

comme : CINHAL (Index cumulatif des sciences infirmières et littéraires alliés) et Ovide. Les bases de données utilisées pour les études primaires sont : Embase, Medline et Cochrane (via OVID), CINHAL. Nous avons vérifié l'existence antérieure d'examen systématiques traitant une question de recherche similaire à celle proposée concernant les effets de la consommation directe du BPA sur la régulation de l'ocytocine et de la testostérone chez les rongeurs. Le constat fut négatif. Aucune analyse systématique n'a été identifiée. Le travail consistait donc à évaluer le nombre et les types d'études scientifiques originales et pertinentes à ce sujet, via la sélection des articles respectant les critères d'inclusion et d'exclusion.

II-2-1-1 Nos clés de recherche sur les bases de données utilisées incluses :

Le terme bisphénol et/ou son abréviation BPA dans les titres ou résumés d'articles scientifiques furent réalisés in vivo sur des populations de rongeurs ainsi que la recherche des effets du bisphénol sur l'ocytocine, la testostérone ou les deux ensembles : l'ocytocine et la testostérone.

-L'ensemble des termes de recherche incluait les clés et les thèmes conjugués : OR, AND, figuraient dans les deux tableaux suivants.

II-2-1-2 Résultat de la recherche des quatre Bases de Données avec les clés de recherche : Exemple de Medline

Le premier résultat présentait les clés de recherche utilisées dans les 4 bases de données. L'exemple de Medline (résultat=128 articles) était présenté par rapport à la concordance des clés dans la question de recherche.

II-2-2) La question de recherche :

L'impact du perturbateur endocrinien Bisphénol A (BPA) sur la Régulation Hormonale : Effets sur la Testostérone et l'OT chez les Rats mâles et Femelles.

II-2-3 Première présentation du Résultat Medline

1. bisphenol a.ti, ab. (5789)
2. BPA.ti,ab. (4879)
4. receptors, oxytocin/ (1797)
5. oxytocin/ (17644)
6. reproductive hormon*.ti,ab. (2329)
7. testosterone*.ti,ab. (68895)
8. testosterone/ (63084)
9. testicular hormones/ (1061)
10. pituitary hormones/ (5053)
11. hypothalamic hormones/ (1412)
12. pituitary hormones, anterior/ (3443)
13. posterior pituitary hormone*.ti,ab. (240)
14. oxytocin.ti,ab. (18898)
15. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (121534)
16. 3 and 15 (214)
17. exp rodent/ (2871540)
18. rat.ti,ab. (787366)
19. rats.ti,ab. (736502)
20. mouse.ti,ab. (505339)
21. mice. ti,ab. (716659)
22. rodent*.ti,ab. (88682)
23. 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (3099951)
24. 16 and 23 (128)

Tableau 2: Ovid-Medline® In process and others No-indexed Citations and Medline ®<1946 to present <Search Strategy>

II-2-4 Deuxième présentation du Résultat obtenu avec Medline

1.	bisphenol a.ti, ab. (5789)
2.	BPA.ti,ab. (4879)
3.	1 or 2 (8644)
4.	receptors, oxytocin/ (1797)
5.	oxytocin/ (17644)
6.	reproductive hormon*.ti,ab. (2329)
7.	testosterone*.ti,ab. (68895)
8.	testosterone/ (63084)
9.	testicular hormones/ (1061)
10.	pituitary hormones/ (5053)
11.	hypothalamic hormones/ (1412)
12.	pituitary hormones, anterior/ (3443)
13.	posterior pituitary hormone*.ti,ab. (240)
14.	oxytocin.ti,ab. (18898)
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (121534)
16.	3 and 15 (214)
17.	exp rodent/ (2871540)
18.	rat.ti,ab. (787366)
19.	rats.ti,ab. (736502)
20.	mouse.ti,ab. (505339)
21.	mice.ti,ab. (716659)
22.	rodent*.ti,ab. (88682)
23.	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (3099951)
24.	16 and 23 (128)

Tableau 3 : Récapitulatif de la Recherche dans les 4 Bases de Données : Medline, Embase, CINAHL, Cochrane (2)

II-2-5 Les Quatre Bases de données

	Medline	Embase	Cochrane	CINAHL (portail# de Ovid)
CONCEPT 1	bisphenol a.ti,ab. BPA.ti,ab.	bisphenol a.ti,ab. BPA.ti,ab.	"bisphenol a":ti,ab BPA:ti,ab	TI "bisphenol a" OR AB "bisphenol a" TI BPA OR AB BPA
CONCEPT 2	receptors, oxytocin/ oxytocin/ testosterone/ testicular hormones/ pituitary hormones/ hypothalamic hormones/ pituitary hormones, anterior/ reproductive hormon*.ti,ab. testosterone*.ti,ab. (90400) posterior pituitary hormone*.ti,ab. (405) oxytocin.ti,ab.	Oxytocin receptor/ Oxytocin/ Testosterone/ Testis peptide hormone/ hypophysis hormone/ hypothalamus hormone/ adenohypophysis hormone/ reproductive hormon*.ti,ab. testosterone*.ti,ab. posterior pituitary hormone*.ti,ab. oxytocin.ti,ab.	[mh "receptors, oxytocin"] [mh oxytocin] [mh testosterone] [mh "testicular hormones"] [mh "pituitary hormones"] [mh "hypothalamic hormones"] [mh "pituitary hormones, anterior"] "reproductive hormon*":ti,ab testosterone*:ti,ab "posterior pituitary hormone*":ti,ab oxytocin:ti,ab [mh ^rodent]	(MH "Oxytocin") (MH "Testosterone") (MH "Pituitary Hormones+") (MH "Hypothalamic Hormones") TI "reproductive hormon*" OR AB "reproductive hormone*" TI testosterone* OR AB testosterone* TI "posterior pituitary hormone*" OR AB "posterior pituitary hormone*" TI oxytocin OR AB oxytocin (MH "Rodents+")
CONCEPT 3	exp rodent/ rat.ti,ab. rats.ti,ab. mouse.ti,ab. mice.ti,ab. rodent*.ti,ab.	Exp rodent/ rat.ti,ab. rats.ti,ab. mouse.ti,ab. mice.ti,ab. rodent*.ti,ab.	Rat:ti,ab rats:ti,ab mouse:ti,ab mice:ti,ab rodent*:ti,ab	TI rat OR AB rat TI rats OR AB rats TI mouse OR AB mouse TI mice OR AB mice TI rodent* OR AB rodent*
Date searched	Sept 17, 2016	Sept 26, 2016	Sept 26, 2016	Sept 26, 2016
Number of results	128	169	0	2

Tableau 4 : Récapitulatif des Concepts obtenus dans la Recherche des 4 Bases de Données : Medline, Embase, CINAHL, Cochrane (2)

II-3 Méthode d'extraction des données : utilisation du logiciel Covidence précédée du logiciel Mendeley :

II-3-1 Résultat de l'évaluation des articles

Les résultats des titres d'articles identifiés par les différentes bases de données de recherche ont été fusionnés en une seule base de données permettant d'évaluer la rencontre des critères d'inclusion évalués par les deux évaluateurs indépendants. Ce travail culmine par la création d'un fichier final contenant tous les manuscrits des articles retenus. Suivant l'évaluation des résumés des études retenues, on débute l'évaluation du texte entier en appliquant des critères plus stricts comme ceux évaluant la fiabilité des mesures et la validité constructive des études.

II-3-2 Évaluation de la qualité

Le projet efficace et pratique en santé publique utilise l'outil d'évaluation de la qualité des études quantitatives pour évaluer la qualité méthodologique (Thomas et al., 2004). On peut également utiliser le logiciel Covidence pour évaluer les études qualitatives et quantitatives (essais randomisés et non randomisés) sur six composantes : biais de sélection, conception de l'étude, facteurs de confusion, aveuglement, méthodes de collecte de données, retraits et décrochages. Chaque étude est jugée « forte », « modérée » ou « faible » sur chacun de ces composantes. Une note globale est ainsi attribuée à chaque étude avec des études classées comme « fortes » (au moins quatre notes fortes sans note faible), « modérées » (moins de quatre notes fortes et une note faible) ou « faible » (deux ou plus de notes faibles) (Mougharbel et Deonandan, 2016).

II-4 Dépistage <<Screening>> avec le Logiciel Covidence

Le schéma qui suit présente le cheminement global de la portion évaluation (<<screening>>) effectuée à l'aide du logiciel Covidence.

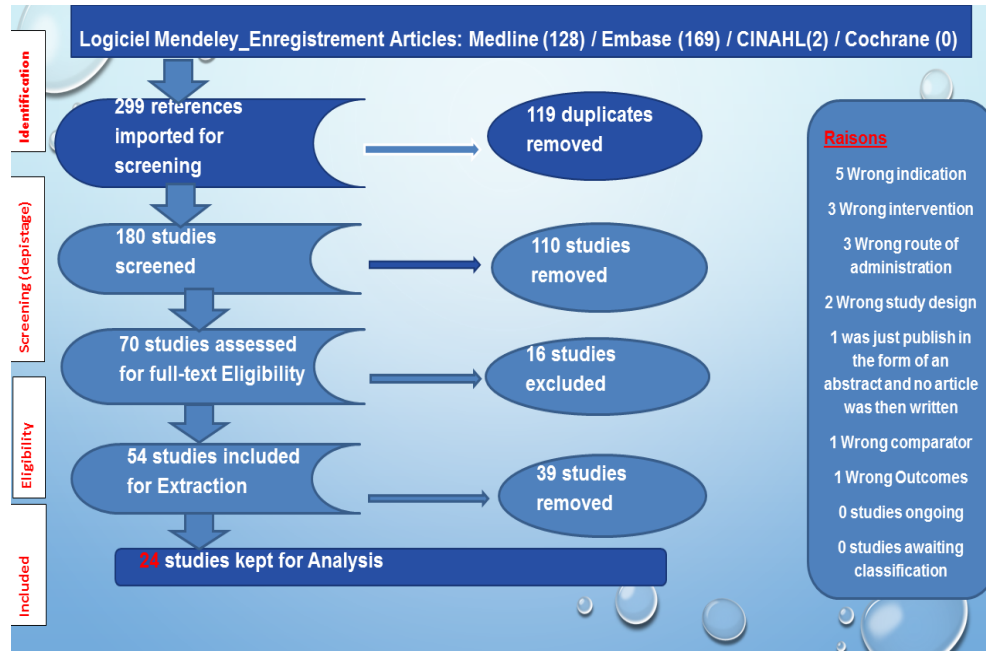


Tableau 5 : Schématisation globale des processus évalués via le logiciel Covidence et ayant permis l'extraction de 24 articles répondants à l'ensemble des critères sur un total de 299 articles.

III- Approche Systématique de l'examen des articles (24)

III-1 Regroupements des Articles selon les différents stades de développement

STADE1 Administration Gestationnelle Périnatale (7)	STADE 3 Administration BPA au Stade Juvénile (5)	STADE 3 Administration BPA au Stade Adulte (12)
<p>-1- Sex differences in the adult HPA axis and affective behaviors are altered by perinatal exposure to a low dose of bisphenol A (Chen, F. et al., 2014).</p> <p>2- The industrial chemical bisphenol A (BPA) interferes with proliferative activity and development of steroidogenic capacity in rat Leydig cells (Nanjappa, M. K et al., 2012)</p> <p>3-Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. (Akingbemi, B.T. et al., 2004)</p> <p>4-Longitudinal changes in offspring body weight, fat mass and sex hormone levels according to maternal bisphenol A exposure during gestation and lactation (Lee, H.A. et</p>	<p>1-Estrogenic chemicals at puberty change ERalpha in the hypothalamus of male and female rats (Ceccarelli, I. et al., 2007)</p> <p>2- Bisphenol A induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. (Ramos, J.G. et al., 2003)</p> <p>3-Detrimental effects of bisphenol A on development and functions of the male reproductive system in experimental rats. (Gurmeet, K.S.S. et al., 2014);</p> <p>4-Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian</p>	<p>1-Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like behaviors in adult mice (Xu, X. et al., 2015)</p> <p>2-Therapeutic effects of quercetin against bisphenol A induced testicular damage in male Sprague Dawley rats (Jahan, S. et al., 2016)</p> <p>3-Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol A) in F344 rats (Takahashi, O. et al., 2001);</p> <p>4-Histopathology and Histomorphometric Investigation of Bisphenol A and Nonylphenol on the Male Rat Reproductive System (Kazemi, S. et al., 2016);</p> <p>5-Low-dose and combined effects of oral exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on the male reproductive system in adult Sprague-Dawley rats (Jiang X. et al., 2016).</p> <p>6-Pubertal exposure to</p>

<p>al., 2013)</p> <p>5- Imbalance of testosterone level in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol A (Watanabe, S., et al., 2003).</p> <p>6- Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. (Kawai, K. et al., 2003).</p> <p>7-Changes in estrogen receptors alpha and beta expression in the brain of mice exposed prenatally to bisphenol A (Kawai, K. et al.,2007).</p>	<p>syndrome in adult rats (Fernandez, M. et al., 2010);</p> <p>5- Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats (Kato, H. et al., 2006).</p>	<p>estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats (Della Seta, D. et al., 2013);</p> <p>7- Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5α-reductase isozymes in rat prostate. PLoS One, 8(2), e55905. (Castro, B., et al., 2013).</p> <p>8-Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A (Qiu, L.L. et al., 2013)</p> <p>9- Increase in the expression of inducible nitric oxide synthase on exposure to bisphenol A: A possible cause for decline in steroidogenesis in male mice (Chouhan, S., et al.,2015)</p> <p>10- Chronic High Dose Intraperitoneal Bisphenol A (BPA) induces substantial histological and gene expression alterations in rat penile tissue without impairing erectile function. (Kovanecz, I., et al., 2013).</p> <p>11- No androgenic/anti-androgenic effects of bisphenol-A in Hershberger assay using immature castrated rats (Kim et al., 2002)</p> <p>12- Bisphenol A exposure</p>
--	---	--

		and healing effects of <i>Adiantum capillus-veneris</i> L. plant extract (APE) in bisphenol A-induced reproductive toxicity in albino rats (Yousaf, et al., 2016).
--	--	--

Tableau 6 : Les articles retenus groupés selon le stade de développement ou les effets du BPA ont été évalués.

III-1-1 Extraction des Résultats selon la période d'ingestion du BPA dans les trois différents stades de développement

Les chercheurs ont analysé les effets du BPA à différents stades de développement, incluant les périodes prénatale (ou gestationnelle), postnatale/juvénile et adulte. La testostérone à laquelle est exposé le fœtus durant la gestation et celle libérée pendant la période périnatale, joue un rôle crucial dans l'organisation permanente du système nerveux (SN) chez le mâle (Picot et al., 2013). À l'âge adulte, la testostérone joue un rôle activationnel permettant l'expression du phénotype masculin et des fonctions sexuelles chez l'homme. Dans le SN, la testostérone agit en activant directement le récepteur des androgènes (AR) ou indirectement les récepteurs œstrogéniques (ER α et ER β), après la conversion en œstradiol (Picot et al., 2013). Plusieurs articles s'intéressent à l'implication relative de ces récepteurs dans la régulation du comportement sexuel par la testostérone chez le mâle (Picot et al., 2013).

Les articles retenus pour notre revue narrative systématique ont tous des groupes expérimentaux (doses et unités) accompagnés d'un groupe de contrôle doté d'un véhicule qui le plus souvent consiste en de l'huile d'olive, d'arachide, de castor, de sésame, de ricin, de l'eau, ou de l'éthanol dans lequel est dissous le BPA dans l'étude donnée. Les 25 études conservées utilisent différents modes d'administration du BPA (soit par gavage ou par injection) aux stades de développement qui seront énumérés successivement.

III-1-2 Liste d'abréviations – tableaux

<p>BPA : bisphenol A T : testostérone ; OXT : oxytocine Pop. Rat ou souris : population des rats ou de souris ; Testi. : testiculaire, testicules ; Gr / grp : groupe ; Ctrl : groupe de contrôle ; Rand. : randomisation ; Vs. : versus (contre); [T] : concentration de la testostérone gt : groupe de traitement ; Reduc. : réduction ou réduire; pd : pendant ; Adm. : administration ; Comportm : comportement ; Inter : intervalle ; Toxic. : toxique ou toxicité; Vehic. : véhicule de contrôle; Vesc. Seminale : vesicule seminale;</p>	<p>Jr/jrs : jour(s) au pluriel; grt : groupe de traitement; Pquoi : pourquoi Progenit. : progéniture e : entre sem. : semaine signific : significative vs. : versus BW : Body Weight = poids corporel i.p. : intraperitoneal ug : microgramme mg : milligramme ml : millilitre kg : kilogramme</p>
---	--

Tableau 7 : liste des abréviations

III-2 Récapitulatif Analytique des Résultats aux Différents Stades de Développement

III-2-1 Caractéristiques des études au Stade Gestationnel (7 articles)

Évaluation Auteurs & Titre Article	Animaux Souche (sexe/ nombre) Randomisation (Rand.)	Age (Jours) Début	Variables Observées	Période Exposition au BPA	Mode Administration	Dosages BPA et Solutions contrôle	Résultats Testostérone (T) et Oxytocine (OXT)	Statistiques	*Limitations Facteurs non contrôlés
1. Sex differences ...HPA axis... (Chen, F., et al.,2014)	Rats Sprague-Dawley Progéniture : Mâles/11 Femelles/12 (Rand.)	GD10	1-Examiner comportement affectif 2-Examiner influence testostérone sur affections sexuelles spécifiques	GD10-PND7 -via lactation	Intra-péritonéale (i.p.)	BPA 2ug/kg- Ctrl- 'Olive oil'- 0ug/kg	At PND 80 ↓ taux testostérone Femelles démontrent une ↓ de l'anxiété (aire ouverte) Mâle ↑ immobilité dans le test de nage forcée (dépression) Aucun impact sur le comportm. sexuel (P<0,005)	- Anova à 2 facteurs + Méthode Bonferroni post hoc	-Environm. non contrôlé ex : Plexiglas = BPA additif / BPA administré
2- Aggressive behavior..to bisphénol A (Kawai, K. et al., 2003).	Souris CD-1 Progéniture mâle (Rand.)	GD11	Testostérone. Agressivité (à 8 et 12 semaines)	GD11-17	Orale	BPA 2ng/g ; 20ng/g; Ctrl- 'Corn oil'	↓ taux Testostérone Diminution à 2 et 20 ng/kg à 8 sem. (pas significatif) ↑ Aggressivité (2 et 20ng/g) à 8 sem. (p<0,01) Pas lié à la testostérone. -Aucune diff. signific. à la 12 ^e semaine.	ANOVA A une dimension et Corrélation Spearman	Effet environm. = BPA additif / BPA administré Données manquantes Ratio poids testicules/poids corporels n'est pas indiqué
3- Imbalance of testosteron e.....to bisph-enol A. (Watanabe S. et al., 2003)	Rates gestantes CD (SD) IGS Progéniture mâles et femelles (Rand.)	GD6	Testostérone, LH et FSH chez la progéniture mâle à 9 et 36 sem.	GD6 au 20 ^e jour lactation	Gavage	BPA 4mg/kg ; 40mg/kg 400 mg/kg; Ctrl- 'corn oil'	↑ taux Testostérone à 9 sem avec 4mg/kg et 40mg/kg ↑ T à 36 sem. non Significative	One-way ANOVA Followed by Dunnett's test	- Additif BPA via environm. non contrôlé ; Femelles mentionnées mais AUCUN résultats indiqués pour ces groupes

4-Changes in estrogen receptors alpha and beta to bisphenol A (Kawai, K., et al.,2007)	36 Souris ICR Gestantes (Rand.) progénit. mâle âgées de 9, 13 et 17 (n=8-18/grps) Selon les tests	GD11	-Testostérone - Immuno-réactivité cellules sérotonine (5-HT) et transporteur 5HT - Récepteur oestrogéniques α et β , dans le noyau Raphé dorsal (DRN)	GD 11- GD17 7jrs	Orale (Micropipette dans la bouche)	BPA 2ng/g Ctrl- 'Corn oil'	Aucun changement sign. de la testostérone A 4, 8 et 12 semaines postnatales - \uparrow ER α et β de 5 à 13 sem par le BPA -neurones serotonergiques non atteints	ANOVA à deux facteurs (drogue et âge) sur chacun des temps analysés suivi de Student's Test t.	- additif BPA via environnement non contrôlé Aucune interaction pour les ANOVA entre âge et le traitement.
5-The industrial chemical bisphenol A..... Rat leydig Cellules (Nanjappa, M.K. et al. 2012)	Rates Long-Evans (Rand.) males Progéniture PND 21, 35 et 90	GD12	Évaluation des caractéristiques de la différenciation cellulaire de Leydig: la prolifération et la production d'hormones stéroïdes et les récepteurs estrogéniques	GD12- PND21	Orale	BPA 2,5 et 25 ug/kg -grp Ctrl 'olive oil'	- \downarrow production de Testostérone par les cellules de Leydig au deux doses de BPA à PND 21, 35 et 90 (P<0,05) -MAIS aucun changement sign. De la testostérone sérique.	Anova à un facteur suivi d'un test Dunnett P<0,05 significatif	Aucune valeur F n'est donnée pour les ANOVA et il est difficile de contrôler pour l'attrition de données
6-Inhibition of Testicular Steroidogenesisin rat Leydig cells (Akingbemi, B.T. et al., 2004)	Rates Long Evans 5 gr en expériences (Rand.)	GD12	* in vivo : -Hormone lutéinisante et Testostérone -poids vésicule et poids prostate *In vitro- production cell. Leydig -analyse prod. cell leydig, Testostérone et estradiol (E2)	GD12 à PND21	Orale	BPA; 2,4ug/kg ; 10ug/kg ; et 100 et mg/kg, une dose vraiment plus élevée	- \downarrow Testostérone adulte à la faible dose 2,4ug/kg dans tissus interstitiel - \uparrow sécrétion LH réduit dans tissu intestinal	Anova à un facteur suivi du test de Duncan pour identifier les #ces entre les groupes	-Exposition in vivo suivi d'analyses in vitro le BPA au périnatal sensible car -BPA=un oestrogène faible car son affinité de liaison pour l'ER est très faible
7-Longitudinal changes in offspring exposure during gestation and lactation (Lee H.A, et al.,2013)	44 Rats Sprague-Dawley (non Rand.) Progénit. mâles et femelles	GD7	-Évaluer maturation sexuelle – et niveaux hormones Sexuelles à PND 15,30, 45 60. -poids corporels	GD7- PND21 (sevrage)	Gavage	BPA 0.05mg/kg et 50 mg/kg Ctrl- sésame oil'	\uparrow Testostérone avec BPA (faible dose/Ctrl) = pas signific. -Dose 0.05mg/kg =puberté plus rapide pour les deux sexes. - \uparrow BW à 0.05mg/kg	-Analyse avec log SAS-Proc Mixed (multilevel modeling) Facteurs groupes (BPA et âge). Aussi, (sexe * l'âge * BPA) -Mesures répétées pour les âges et ANOVA	Positif : l'étude couvre une longue période et analyse plusieurs paramètres au-delà de la testostérone (DHEA, estradiol, analyses tissulaires, début de la puberté, etc)

	males de la naissance à 37 sem.	unidirectionnelle pour les données numériques. + le test Kruskal - Wallis pour les données non paramétriques
--	---------------------------------	--

Tableau 8 : Caractéristiques des études et effets du BPA chez les rats (Mâles et Femelles) participant au Stade gestationnel - (7 articles) retenus.

III-2-2 Caractéristiques des études au Stade Postnatal/Juvénile

Évaluation Auteurs &Titre Article	Animaux Souche (sexe/ nombre) Randomisati on (Rand.)	Age (Jours) Début	Variables Observées	Période Exposi- tion au BPA	Mode Admi- nistra- tion	Dosages BPA et Solutions contrôle	Résultats Testosterone (T) et Oxytocine (OXT)	Statistiqu es	*Limitation s Facteurs non contrôlés
1-Estrogenic chemicals at puberty changefemale rats (Ceccarelli, I, et al.,2007).	84 rats Sprague-Dawley mâles et femelles Progéniture de 16 mères.	PND23	Effets à court et long termes du BPA et EE (17-éthynyl-estradiol) -Détermination expression ER- α et T	8 jrs PND23 a PND30	Gavage	BPA-40 μ g/kg; EE-0.4 μ g/kg ; Ctrl - 'peanuts oil'	BPA (40 μ g/kg) \uparrow taux T (0,06ng/ml) chez le groupe le plus âgé PND90 avec -Puberté établie lel PND28 et PND42	ANOVA à deux facteurs, (Sexe et traitement (huile, BPA, EE))	-Effet de BPA additif à cause des cages-rats en plexiglas et de l'eau du robinet contenant du BPA.
2-Bisphenol A induces both transientin prenatally exposed male rats. (Ramos, J. G. et al., 2003).	120 rats (males et fem.) dont 7 à 9 rates/gr de traitement (Non Rand.)	15 jours Post-natal	-Évaluer la perturbation histofonctionnelle de la prostate ventrale du rat exposée de manière précoce au BPA. - Évaluer l'action du BPA sur l'axe hypothalamique hypophysaire gonadique male	45 jours	Gavage	25 μ g/kg et 250 μ g/kg BW/jrs ; Ctrl-DMSO	- \uparrow taux T transitoire 25 μ g/kg (faible dose) des rats au 30 ^e jrs /Ctrl) - \uparrow taux T toujours à 120 jrs - Pas de #ce lel taux LH-rats exposés et le gr Ctrl -Pas #ce significatives - de la prostate ventrale lel rat BPA et contrôles de tous âges.	- Anova à un facteur ou tests Kruskal-Wallis, Test Post-Hoc avec Dunn. p<0,05	-Pas d'effet BPA dans l'eau car bouteilles en verre + cages en acier inoxydable
3-Detrimental effects of bisphenol A on reproductive system in experimental rats (Gurmeet, K.S.S et al., 2014);	32 Rats Sprague-Dawley prépubertaires (PND21) (Rand.)	Oui PND21	-Évaluer les effets de l'administration orale de BPA sur le développement des organes génitaux -Évaluer taux plasmatiques T chez les mâles prépubertaires Sprague-Dawley	Oui 63 jrs	Injection intrapé-ritonéale	5mg/kg et 100 mg/kg BPA/BW ; -Ctrl (Tween-80) dans l'eau distillée	- \downarrow taux de la T et estradiol avec la dose (5mg/kg) -Effets non significatifs avec BPA 100mg/kg -Effets sur la spermatogénèse significatifs a la dose (5mg/kg)	Anova à un facteur P<0,05.	La solution de Tween80 administrée in vivo -- solution non neutre un polysorbate = agent tensioactif non ionique comparés aux huiles couramment utilisées .

4-Neonatal exposure to bisphenol A ... in adult rats (Fernandez, M. et al., 2010);	Rats Sprague-Dawley femelles adultes	PND1	-Etudier les effets de l'exposition néonatale de BPA sur l'axe reproducteur de rates femelles adultes	9 jrs (PND1-PND10)	Injection intrapéritonéale (directement dans le sang)	BPA 5 ug/kg ; 50 ug/kg ; 500ug/kg; Ctrl-'Castor oil'	-↓ des taux de T (BPA 50 et 500ug/kg) qui s'accroît avec la dose	Anova unidirectionnelle p <0,05 -test d'homogénéité établi	-Pas de nombre d'animaux d'expérimentations dans le texte. - Adm.intrapéritoneal # de Adm. Sous cutanée
5- Effects of bisphenol A given neonatally male rats (Kato, H. et al., 2006)	56 rats mâles Sprague-Dawley	PND0 a PND10	-Effets sur les paramètres de la reproduction/ rats mâles	9jrs	Injection intrapéritonéale	24 ng/kg ; 120 ng/kg ; 600 ng/kg avec Ctrl-'corn oil'	-Aucun changement des taux de T car le BPA administré tôt à la période néonatale n'affecte pas la fonction reproductrice des mâles. - les groupes mâles exposés- BPA indiquent des paramètres de reproduction normaux.	N/A	- BPA testé sur la progéniture dès la naissance (seule étude). - Résultats indiquent que le BPA administré tôt à la période néonatale n'affecte pas la fonction reproductrice des mâles.

Tableau 9 : Caractéristiques des études et des effets du BPA chez les rats (Mâles et Femelles) participant au Stade Postnatal/Juvenile / 5 articles inclus.

III-2-3 Caractéristiques des études au Stade Adulte (12 articles)

Évaluation Auteurs & Titre Article	Animaux Souche (sexe/ nombre) Randomi sation (Rand.)	Age (Jours) Début	Variables Observées	Période Exposi- tion au BPA	Mode Admi- nistra- tion	Dosages BPA et Solutions contrôle	Résultats Testostérone (T) et Oxytocine (OXT)	Statistiques	*Limitation s Facteurs non contrôlés
1-Bisphenol A Exposure during Adulthood in Rat Prostate (Castro, B. et al., 2013)	40 Rats mâle (Rand.)	Rats mâles adultes pesant (260-280g)	-Évaluer les effets du BPA sur la prostate	4 jours	Injection intrapéritonéale	25µg/Kg ; 50µg/Kg ; 300µg/Kg ; ou 600µg/Kg ; Ctrl-0.2 ml	-↓ T - estradiol vs. Ctrl150mg/kg-BPA	Anova à sens unique donne + méthode Turkey contrôle l'erreur pendant la comparaison multiple	N/A
2- Therapeutic effects of quercetin rats (Jahan. S, et al.,2016)	Rats mâles Sprague Dawley (Non Rand)	Rats adultes	-Évaluer les effets protecteurs de la quercétine contre le BPA induisant la toxicité testiculaire chez les rats mâles Sprague Dawley	52 jrs	Gavage	BPA 50mg/kg Ctrl-0.5% Ethanol/saline	↓ T significatif (p<0.001) vs. Ctrl car isolé des traitements d'avec le quercétin -Pas de poids testic. Changement des organes sexuels -déficience fonctionnelle	Les statistiques évaluent un traitement à facteur unique avec différents médicaments et, par conséquent, les tests Post-hoc (Turkey) peuvent isoler les effets de BPA par rapport à la solution de contrôle.	-Quercétin ↑ le taux de la T contrairement vs. BPA à considérer unique au résultat seul de l'administration de BPA. -BPA cause 1desequilibre + une toxicité perturbant bon déroulement de la spermatogénèse
3-Pubertal exposure to estrogenic ...male rats. (Della Seta, D. et al., 2013)	78 rats mâles Sprague-Dawley (non Rand.)	PND23 Rats immatures (progéniture Mâles et Femelle)	-Évaluer BPA/EE sur le développement sociale et sexuelle	8 jrs	Gavage	-40 µg/kg-BPA gt /Ctrl-huile d'arachide	-↓ T a PND37 -Exposition au BPA/EE puberté affecte la T/comportm sexuel adulte a (P <0.05) par rapport à l'huile vs BPA)	Anova à sens unique appliqué à chaque facteur sur l'estradiol et la T significativ es a (p<0.005)	N/A
4-Low-dose and combined effects of oral	56 adultes males (Rand.)	Rats Adultes	-Évaluer les effets de la faible dose sur la reproduc-	14 jours	Gavage	0.5mg/kg/jr-BPA ; 5 mg/kg/jr-BPA	↓ T + FSH vs. Ctrl-'corn oil'	-Anova + test post hoc de Bonferroni	N/A

system in adult Sprague-Dawley rats (Jiang, X. et al., 2016)		tion male				Ctrl-'corn oil'		donne une probabilité significative de la T P<0,05 vs les rats témoins.	
5- Histopathology and Histomorphometric Investigation of BisphenolReproductive System (Kazemi, S. et al., 2016);	Rats (non Rand.)	Rats Adultes	-Évaluer effet du BPA sur la reproduction male	35 jrs	Gavage	BPA 5 µg/kg-BPA ; 25 µg/kg-BPA ; 125 µg/kg-BPA ; Ctrl-'Olive oil'	↓T a la dose 125 ug/kg ↓FSH a 125ug/kg à cause de la contrainte du la toxicité du BPA. Et cette dose indique une différence significative par rapport aux 2 autres, groupes, Sauf le Ctrl	Anova montre significative la diminution sensible du poids des rats après traitement de BPA et par rapport au groupe témoin (P <0,05)	-Cerveau fonctionne bien = stabilité de FSH et LH -Pd que l'adm. BPA se prolonge les taux de FSH et LH varient.
6- Decreased androgen receptorof bisphenol A (Qiu, L.L. et al., 2013)	56 souris (Rand.)	Mâles Adultes	-Évaluer les effets d'une faible dose de BPA sur la reproduction male	8 sem.	Gavage	BPA : 0.0005mg/kg ; 0.5 mg/kg ; Ctrl-'corn oil' (0,1ml/100g de poids).	-↓T avec la numération et la mobilité des spermatozoides a la dose avec une probabilité (P <0.05) -↓T crée dommage a la Spermatogenèse.	ANOVA analyse à sens unique pour évaluer traitement des données du poids de l'organe reproducteur, des stéroïdes, le niveau sérique T comparant au gr Ctrl.	
7-Testicular toxicity of dietary in F344 rats (Takahashi, O. et al., 2001)	32 rats F344/Du Crj	Mâles Adultes	-Évaluer les effets de BPA et sa pertinence dans son mode d'administration (orale ou sous-cutané) chez les rats mâles	44 jrs	Gavage et injection intrapéritonéal	avec Ctrl- 0mg/kg 235 466 et 950mg/kg via la diète	Pas de changements de T dans le sérum à aucune des doses -↓BW, et des poids des testicules et de la prostate qui est significatives avec les 2 doses les + élevées.	Dans toute l'analyse statistique, la significativité de la différence est de (P<0,05)	La dose de BPA par voie diététique est moins toxique pour les organes reproducteurs et sexuels que l'administration sous-cutané.
8 -Sex-specific effects of long term..... behaviors in	40 Rats (5 mâles et 5 femelles) Males	rats Adulte	-Évaluer les effets du BPA à long terme sur les compor-	12 sem.	Gavage	BPA doses: 0.04 mg/kg; 0.4 mg/kg; 4 mg/kg;	- ↓T à 0,4 mg/k/ jour significative dans le sérum du gr traité	Anova à sens unique évalue les données du poids des	-12% de BPA n'affectait pas le cerveau ni

adult mice (Xu, X. et al., 2015)			tm avec l'implication de la T.			40 mg/kg ; Ctrl -'Peanut oil'	avec (P<0,05) -Pas de variation dans le 'BW'-rats - ↓T dans le cerveau a la dose 0,4 ; 4 ; 40 mg/kg avec (P <0.05 et P <0.01)	organes et les niveaux des stéroïdes et le niveau de T sérique p/r avec le contrôle masculin	le sérum des femelles ni le poids relatif de l'utérus ni des testicules bilatéraux des souris femelles mais affecte ces paramètres chez les males.
9-Increase in the expression of inducible... to bisphenol.in male mice (Chouhan, S. et al., 2015)	40 souris males Adultes Swiss albino mice (Rand)	Souris adulte	-Effets sur la T -déterminer Quantité de Sperme + toxicité sur organes sexuels	60 jrs de	Injection Intrapéritonéale	BPA 0.5, 50 et 100 ug/kg grp ctrl-0,9% (solution saline) *the 50ug/kg = tolerable daily intake (TDI) chez les humains	-↓ T à toutes les doses Mais qui est sign + importante à la faible dose (P<0.001) -↓ du poids des testicules, des vésicules séminales et des volumes de sperme (éttes les doses)	Anova : la signification des données Obtenu a été évalué en utilisant le test Student-Newman-Kules. Les valeurs de P inférieures à 0,05 ont été considérées comme signific.	-Anova n'a aucune valeurs -Dissimulation de la nature du logie souris -Eau contient BPA -niv. Temp et lumière absent
10-No androgenic / antiandrogenic effects of ... castrated rats (Kim, H.S. et al., 2002)	Rats males Sprague Dawley Castrés (Rand.)	Castration à 6 sem.	-Évaluer sur les effets anti-androgènes du BPA sur la Testostérone	7jrs à partir de la 6ième sem.	Gavage pour BPA IP pour T ou Flutamide de	-50 mg/kg-BPA -100 mg/kg-BPA -250 mg/kg-BPA ; - 500 mg/kg-BPA ; -Ctrl-0mg/kg-'Corn oil'	-Le BPA n'a eu aucune influence sur la grosseur de la prostate, des vésicules séminales et du pénis Le BPA ne compromet AUCUN des effets de la T sur les rats castrés	Anova unidirectionnelle pour des données signific. de la mesure du poids des rats. Ainsi que l'analyse traitements pertinents suite à la variance de l'hétérogénéité	-Effet de BPA additif provenant des cages plastiques et eau du robinet (moindre car mis en verre).
11-Bisphenol A exposure and healing effects of Adiantum in albino rats (Yousaf, B. et al., 2016).	25 Rats males Albinos (Rand.)	Rats adultes 6 a 6 8 sem.	Expérimenter des rats castrés exposés oralement aux doses de BPA citées associant 1 antagoniste et une T additive	15 jrs	Gavage	-100 mg/ kg/jr-BPA -Ctrl-0.2 ml-'Olive oil' /rat/jr /pd 15 jrs.	-↓ T - gt-BPA en raison exposition périnatale et postnatale chronique-BPA - ↓'BW'.testic et la sécrétion	Anova unidirectionnelle pour le comparer histologiquement avec les paramètres quantita: 'Post hoc Turkey test' qui	Les effets supplémentaires de la plante Adiantum est curative et réduit la toxicité du BPA quand ils sont mélangés mais ici

							LH et la stéroïdogénèse des cellules de Leydig.	identifie la différence entre les gr de comparaison sans données affichées = faiblesse de l'article	nous considérons l'effet seulement du BPA.
12- Chronic high dose intraperitoneal bisphenol A (BPA) erectile function (Kovanecz, I. et al., 2013).	344 Rats Fischer (non Rand.)	Rats adultes 2 mois ½	-Évaluer le traitement de BPA sur les fonctions érectiles des rats par rapport à la variation de la T et du 'BW'.	87 jrs	Injection intrapéritonéal-BPA	25 mg/kg- BPA Ctrl 'corn oil'	↓ T et du poids corporel gt-BPA -↑ BPA dans sérum, urine, pénile tissu = mais aucun effet sur les fonctions érectiles vs. gr Ctrl	Comparaison statistique le le gt et le gr-Ctrl -Alors ici le taux T est signific. et réduit avec (P<0,01) dans le gt-BPA vs. gr Ctrl	Insuffisance de détails sur les procédures expérimentales – réplication de l'étude difficile - ex : Pquoi 3 mois pour mesurer la fonction érectile. -Beaucoup d'autres articles nécessaires pour répliquer les mesures de l'étude.

Tableau 10 : Caractéristiques des études et effets du BPA sur les rats (Mâles et Femelles) du Stade Adulte (12 articles).

IV Analyse des effets du BPA administré aux trois stades de développement

Pour chaque article retenu aux trois différents stades développementaux, la fluctuation du taux de la Testostérone et de l'oxytocine était analysée par la suite à établir une comparaison des articles à l'intérieur d'un même stade avant de faire une comparaison plus globale des changements inter-stades observés considérant ces différents aspects suivant :

- 1-Comparaison de l'impact des différentes doses de BPA
- 2-Contrôles environnementaux lors des expérimentations avec le BPA
- 3-L'impact du BPA sur le comportement social et émotionnel
- 4- Effets des concentrations de BPA administrées sur la spermatogénèse, les niveaux de testostérone, et l'histopathologie des testicules.
- 5-Statistiques

V-DISCUSSION

V-1 Principales observations

Au Stade gestationnelle (7 articles dont 6 études randomisées et 1 non randomisée) : plusieurs études récentes effectuées sur la période gestationnelle (parfois impliquant une exposition prolongée lors de la lactation postnatale) avec une exposition au BPA à des doses faibles mettent en évidence des effets sur la reproduction (modifications des taux d'hormone, du nombre et la qualité des spermatozoïdes, retard à la copulation). Dans l'ensemble, les effets via l'exposition des mères gestantes ou lactantes à de faibles doses conduisent à des déficiences dans la fertilité de leurs lignées germinales mâles non directement exposés. Ces travaux sont pertinents dans l'optique ou ils peuvent servir à prédire des effets similaires pour l'homme chez qui l'exposition est continue (Determe, 2016). Ces effets liés à des faibles doses s'apparentent à l'impact observés au stade Adulte (12 articles dont 7 seulement sont randomisés) ou les analyses tendent à supporter que l'administration de faibles doses de BPA diminuent davantage les concentrations de testostérone.

En dépit des limites et conditions expérimentales, il ressort trois (3) grands points de ces cinq études du stade Juvénile (5 articles dont 3 études randomisée et 2 non randomisées). 1) D'abord une différence des effets obtenus selon la route d'administration du BPA apparait importante, les effets du BPA par gavage conduisant à une augmentation des taux de testostérone alors que par voie intrapéritonéale, le BPA diminue la testostérone. Ces informations sont intrigantes et intéressantes à la fois sachant que la voie intrapéritonéale s'avère plus toxique que la voie orale sur le système de reproduction (Takahashi et al., 2001). 2) En plus des difficultés évidentes inhérentes à toute comparaison entre espèces, l'interprétation des études précliniques réalisées se complique davantage lorsqu'elle utilise des voies d'administration chez les animaux (i.p.) qui ne se font pas chez l'humain qui sont susceptible d'une exposition au BPA principalement par voie orale. L'injection à l'intérieur du péritoine touche de près des organes internes des rats et peut présenter certains risques de toxicité pour les

organes reproducteurs et sexuels que le BPA administré par voie orale ou gastrique ne présente pas (Takahashi et al., 2001). 3) Les routes intragastriques et intrapéritonéales influencent aussi différemment la biodisponibilité centrale des médicaments et influencent les différences dans les effets neurochimiques et comportementaux (Gerasimov et al., 2000). L'effet de BPA additif provenant des cages plastiques et l'eau du robinet (moins lorsque des bouteilles en verre sont utilisées) demeure un enjeu dans plusieurs études où ce facteur n'est pas contrôlé. Ceci est particulièrement un enjeu lorsque des effets significatifs sont observables avec de faibles doses de BPA comme c'est le cas de certaines études.

V-2 Analyses des caractéristiques des études

V-2-1 Période gestationnelle

Au niveau de l'analyse des caractéristiques des rats (Mâles et Femelles) au stade gestationnelle (7 articles), six études gestationnelles sont clairement identifiées comme randomisées chez les rongeurs de souches différentes : rats ou rates Long Evans, rat ou rates IGS, rats ou rates Sprague Dawley et d'autres chez les souris ICR (Akingbemi et al., 2004; Watanabe et al., 2003; Nanjappa et al., 2012; Kawai et al., 2003; Kawai et al., 2007) alors que parmi les 7 études de cette catégorie, cette mention n'est pas précisée pour l'étude de Lee et al. (2013). Les doses varient considérablement de la faible dose s'approchant des valeurs d'exposition humaine à des doses plus élevées et supra-physiologiques. Ainsi, certains auteurs comme Kawai et al (2007) ont étudié la progéniture mâle de souris issus de 36 mères gestantes, ayant reçu une dose orale de BPA (2ng/g ou 20ng/kg) pendant 7 jours durant la période gestationnelle, une dose considérée proche des concentrations environnementales auxquelles peuvent être exposés les humains. Leurs études comprennent plusieurs variables dépendantes dont la testostérone, et des mesures des effets du BPA sur les cellules sérotonergiques (5-HT) et l'expression du transporteur 5HT. Ils ont également déterminé l'expression des récepteurs oestrogéniques α et β dans le noyau Raphé dorsal (DRN) (Kawai et al., 2007). Quinze souris mâles ont été choisies au hasard pour

former le groupe contrôle, alors que 4-5 mâles des litières BPA furent choisis au aléatoirement pour composer les groupes de males expérimentaux. De plus, sept femelles ont été traitées dans chacun des groupes BPA et 9 dans le groupe contrôle. Les forces de cette étude sont manifestes dans l'évaluation de plusieurs paramètres hormonaux importants ainsi que la mesure de sérotonine. Toutefois, l'omission de l'inclusion des résultats chez les femelles sans mention des raisons justifiant ce retrait induit un biais dans la sélection des animaux, une faiblesse de cet article. Il est difficile de comprendre ce retrait considérant la richesse de l'inclusion des deux sexes quant à l'examen de vecteurs tels les récepteurs oestrogéniques et la sérotonine dont l'expression diffèrent souvent entre mâles et femelles. Les mesures dépendantes incluent toutefois les variations de la testostérone sanguine analysées chez la progéniture mâle à 4, 8 et 12 semaine postnatales. On observe aussi une augmentation de l'expression des ER α et β de 5 à 13 semaines sans impact sur les neurones serotonergiques (Kawai et al., 2007). Malgré une diminution observée à 9 semaines, l'étude ne démontre pas de baisse significative des niveaux de testostérone. Toutefois, à 13 semaines, les deux doses de BPA sont liées à une diminution significative du ratio des poids testicule (mg)/ poids total corporel (g). Cette étude demeura unique dans les questions qu'elle aborde et en général elle est très bien contrôlée. Les résultats demeurent importants du point de vue des répercussions de l'administration de BPA sur la transmission neuronale au cerveau. Ces résultats démontrent que le comportement agressif activé temporairement par le bisphénol A chez la souris à l'âge de 8 semaines ne peut influencer la variation de la testostérone (Patisaul et al., 2008; Kawai et al 2003). Cependant le mécanisme qui a activé ce comportement agressif ne dépendait pas de la concentration élevée de la testostérone. Cela dépend de la faible dose 2ng/kg de bisphénol A qui entravait le développement normal des organes reproducteurs qui entrainerait une réduction de la production de la testostérone (Kawai et al., 2003). Statistiquement, cet auteur utilise des Anovas à 2 facteurs (drogue et âge pendant les temps analysés suivi de la méthode Student's Test t., ce qui semble adéquats bien que les chercheurs ne précisent pas de contrôle effectués lors de multiples comparaisons avec les Test t, un élément important pour éviter des erreurs liées à l'acceptation de résultats faussement significatifs.

Dans une autre étude gestationnelle, Chen et al (2014) ont examiné le comportement affectif et l'influence de la testostérone sur les affections sexuelles utilisant aussi une faible dose de 2 ng/kg de BPA, par voie intrapéritonéale (Chen et al., 2014). Les résultats de cette étude quant à l'impact sur la testostérone et la spermatogenèse indiquent une réduction du taux de la testostérone à PND80 avec cette faible dose de BPA (2ug/kg). L'injection intrapéritonéale (i.p.) a été administrée pour une durée considérablement plus longue (19 jours) que les 7 jours (11-17) de l'administration par gavage de l'étude de Kawai et al (2007). Cette différence du régime d'administration du BPA a entraîné une baisse plus appréciable des niveaux de testostérone dans cette étude, et celle-ci a induit chez le mâle des dysfonctions émotionnelles liées à une augmentation des comportements de type dépressifs chez le rat (test de nage forcée) qui ne sont pas apparues chez les rates. Les différences au niveau du mode d'administration du BPA se définissent par une absorption plus lente dans le tractus gastro-intestinal après une exposition orale (gavage), versus une injection intrapéritonéale qui rejoindra les organes cibles plus efficacement et plus et en concentrations plus importantes. Par voie orale, le pic d'expression des molécules radiomarquées de BPA dans le sang est atteint après environ 15 minutes pour des fortes doses et la concentration maximale augmente linéairement avec la dose. Les taux de BPA diminuent ensuite, avec un rebond à 3 heures avec les fortes doses ou 6 heures suivant l'ingestion avec les faibles doses en lien avec le cycle entéro-hépatique (INRS, 2010). Le bisphénol A pénètre également rapidement par la peau (Cho et Yoon, 2017).

Ainsi, ces deux études supportent que de faibles doses du BPA peuvent réduire la testostérone et affecter la spermatogenèse (Vanderberg, 2012). En relation avec ce constat, les scientifiques indiquent que les faibles doses de BPA ne peuvent pas être ignorées puisqu'elles semblent liées à des troubles affectant le système reproducteur masculin (Cone, 2012). Il est également proposé que même faibles, de l'ordre de celles auxquelles est exposée la population générale, le BPA peut avoir un impact sur la production de testostérone pendant la période de masculinisation du fœtus (Quesnot, 2014).

L'étude de Nanjappa et al (2012) évalue quant à elle les caractéristiques de la différenciation des cellules de Leydig et de la prolifération et la production d'hormones stéroïdes et des récepteurs oestrogéniques (Nanjappa et al.,2012). Cette expérimentation a été réalisée sur la progéniture de rates Long-Evans aux jours postnataux (PND) 21, 35 et 90, soit trois intervalles postnataux, ce qui fournit une meilleure définition de la durée des effets du BPA. Les cellules testiculaires Leydig sont un élément important pour l'évaluation des effets du BPA car elles représentent la source prédominante de sécrétion de l'hormone stéroïde sexuelle testostérone qui soutient le phénotype mâle (Picot et al., 2012 ; Tostain et al., 2004; Nanjappa et al., 2012). Les résultats indiquent que le taux de la testostérone est réduit chez les rats exposés au BPA aux deux doses de BPA gestationnel soit 2,5 et 25 mg/kg aux jours postnataux 21 (juste après la naissance), 35 (âge juvénile) jusqu'à 90 soit à l'âge adulte. Les données de cet article sont toutefois limitées (Nanjappa et al., 2012), surtout au niveau de la divulgation des données reliées aux ANOVAs. Ces omissions ne permettent pas de vérifier de possibles attritions dans les données soumises aux analyses statistiques et aucune mention n'est faite à ce sujet. Toutefois, le protocole d'administration quotidien du BPA entre 7h et 8h du matin avec un groupe témoin recevant seulement de l'huile de maïs montre une préoccupation du chercheur à contrôler les facteurs diurnes pouvant affecter le métabolisme de la drogue, ce qui est aussi illustré via d'autres précisions procédurales détaillées fournis dans l'article. L'affectation aux différents dosages du BPA est effectuée de manière aléatoire dans les groupes mères Long-Evans gestantes (recevant le BPA du GD12 au PND21). Akingbemi et al (2004) utilise le même protocole d'administration randomisées durant la même période (GD12-PND21) sur des groupes de femelles gestantes de souche Long Evans. Ces chercheurs proposent des examens effectués in vivo ou ils évaluent les hormones LH (Hormone lutéinisante), la testostérone et le poids vésiculaire et de la prostate et des examens in vitro, ou est évaluée la production des cellules leydig, les concentrations d'hormones testostérone et estradiol (E2) suivant l'administration de BPA aux doses de 2,4ug/kg, 10ug/kg ; ainsi qu'une dose significativement plus élevée de 100 mg/kg. Cette administration diffère largement du choix des doses des autres

chercheurs pour cette période gestationnelle qui ont privilégié des doses plus progressives et faibles (Watanabe et al., 2003).

Pour sa part, l'étude de Lee et al (2013) comprenant 44 rates de souche Sprague Dawley et leurs progénitures mâles et femelles, évalue les effets du BPA sur la maturation sexuelle et des niveaux d'hormones sexuelles. Les résultats de ces études suggèrent que l'exposition au BPA (à la dose de 50mg/kg - doses élevées) au cours de la période gestationnelle et de lactation a un effet significatif sur l'homéostasie de la testostérone chez les mâles qui indique cette fois une augmentation (et non pas une diminution de la testostérone) à cette dose plus concentrée de BPA. De plus, le fait que la testostérone soit augmentée, et non l'œstradiol chez les femelles, peut suggérer une éventuelle modification de l'activité enzymatique de l'aromatase (Determe, 2016). Les aspects positifs de relève d'une couverture des effets sur une longue période au début de la puberté incluant plusieurs paramètres au-delà de la testostérone (c.f., DHEA, estradiol, analyses tissulaires) (Lee, et al., 2013). Les résultats obtenus sont congruents avec ceux de Watanabe et al. (2003) qui suggèrent une augmentation de la testostérone chez la progéniture mâle de 9 semaines d'âge exposée à des doses de 4 et 40 mg/kg de BPA par gavage de la mère du 6^{ième} jour gestationnel au 20^{ième} jour postnatal.

Au niveau de l'analyse des résultats, la majorité des études au stade gestationnel avaient utilisées la méthode d'analyse statistique Anova unifactoriel (à un facteur) ou bifactoriel (à deux facteurs : sexe et âge). Toutefois, certains chercheurs comme Watanabe et al. (2003) n'indiquaient pas le modèle statistique utilisé, malgré un rapport de l'absence de différences significatives dans le taux de la testostérone aux doses 4mg/kg et 40mg/kg par rapport au groupe de contrôle. Ces chercheurs qui ont également fait un examen des femelles ne rapportent aucun résultat concernant la variable sexe. Nanjappa et al. (2012) mentionne avoir utilisé une Anova bifactorielle mais aucune valeur de F n'est donnée pour les Anovas déclarant uniquement le suivi effectué avec un test Dunnett significatif a ($p < 0.05$) (Nanjappa et al., 2012). De même Kawai et al (2007) indique un Anova bifactoriel significatif ($p < 0,04$) sans valeur F associées. Par ailleurs les analyses de Chen et al. (2014) semblent solides utilisant la

méthode de Bonferroni pour contrôler le taux d'erreur lors de la comparaison à posteriori multiples suivant les ANOVAs (Baccini, 2010). On constate des données manquantes tels l'omission de rapporter les ratios poids testicules par rapport au poids corporels (Kawai et al., 2003 ; Watanabe et al.,2003). De même, les expériences de Kawai et al (2003) avec ANOVA et deux facteurs ne dévoilent pas les données relatives aux interactions entre les facteurs âge et le traitement (Kawai et al., 2007). En outre dans l'étude d'Akingbemi et al (2004), l'ANOVA unifactoriel n'identifie pas la probabilité associée au facteur traité avant d'appliquer les tests de Duncan ou de Dunnett identifiant les différences spécifiques entre les groupes et confirmer la probabilité associée aux effets mesurés. Lee et al. (2013) a utilisé le logiciel SAS-Proc Mixed (multilevel modeling) pour analyser la contribution des facteurs sexe, âge et traitement (BPA ou solution véhicule). En procédant à des mesures répétées pour les âges, le chercheur a utilisé une ANOVA à mesure répétée sur un facteur auquel il a associé le test Kruskal-Wallis lors d'analyses de données non paramétriques.

En conclusion, l'administration débutant au stade gestationnel met en évidence des effets sur la reproduction qui implique des modifications des taux d'hormones gonadiques, du nombre et la qualité des spermatozoïdes, avec un retard des comportements sexuels de copulation. Dans l'ensemble, les effets via l'exposition des mères gestantes ou lactantes à de faibles doses, conduisent à des déficiences dans la fertilité de leurs lignées mâles non directement exposés. Ces travaux sont pertinents dans l'optique où ils peuvent servir à prédire des effets similaires pour l'homme chez qui l'exposition est continue (Determe, 2016). La question de la toxicité des faibles doses de BPA demeure pertinente à la lueur des résultats observés (Vandenberg, 2009). Il ressort que les faibles doses, de l'ordre de celles auxquelles sont exposées la population générale, peuvent avoir un impact sur la production de la testostérone pendant la période de masculinisation du fœtus (Quesnot, 2014). Dans ces études, les auteurs ont analysé les effets des concentrations allant de la plus faible dose à la plus élevée sur la fonction de cellules de Leydig fœtales. Ils ont pu démontrer que la période de développement fœtal est particulièrement critique et sensible au BPA en regard aux effets sur une autre hormone produite par les cellules de Leydig (<<Insulin-like>> hormone 3) qui est responsable de la descente des testicules dans le scrotum.

V-2-2 Période postnatale/juvénile

Au niveau de l'analyse des effets du BPA chez les rongeurs mâles et femelles au stade postnataux pré-juvénile et juvénile, cinq études ont répondu à l'ensemble des critères de sélection (Ceccarelli et al., 2007; Ramos et al., 2003; Gurmeet et al., 2014; Fernandez et al., 2010; Kato et al., 2006). À ce stade, les différentes doses de BPA démontrent des effets variés sur les taux de testostérone secrétés. Deux des recherches ont utilisé le gavage comme mode d'administration, tandis que trois autres ont utilisé l'injection intrapéritonéale. Les recherches qui ont utilisé le gavage ont enregistré une élévation du taux de testostérone, contrairement à ceux qui ont utilisé l'injection intrapéritonéale. Ainsi, parmi les groupes qui ont utilisé le gavage, Ceccarelli et al (2007) ont observé une puberté précoce entre la période PND28 et PND42 chez les rats exposés au BPA, suggérée associée à une accélération des effets des œstrogènes sur la sécrétion d'hormone de croissance et du facteur de croissance dépendant de l'insuline (IGF-I) au début de la puberté (Delclos et al., 2014). Par ailleurs, Ramos, et al (2003) n'ont noté quant à eux aucun impact significatif au niveau des paramètres fonctionnels de la prostate. Il est intrigant que ce groupe aient utilisé le DMSO plutôt qu'une huile utilisé dans la majorité des études, le DMSO pouvant présenter une certaine toxicité qui pourrait être évité dans ce type d'étude toxicologique. Une différence additionnelle de ces études est l'effet de BPA additif qui peut jouer un rôle dans les effets avec l'utilisation par Ceccarelli et al (2007) de cages en plexiglas versus un contrôle de ces variables par l'usage des bouteilles en verre et des cages en acier inoxydable par Ramos et al. (2003).

Parmi les groupes qui ont utilisé l'injection intrapéritonéale, Kato et al (2006) n'ont démontré aucun changement des taux de testostérone alors que Gurmeet et al. (2014) et Fernandez et al (2010) ont détecté une diminution significative des taux de testostérone. La diminution des taux de testostérone et d'estradiol, ainsi que des effets significatifs sur la spermatogenèse par Gurmeet et al (2014) ont été notés uniquement avec la plus faible dose de BPA (5 mg/kg). Les effets sur la testostérone sont par ailleurs non significatifs avec les doses les plus élevées dans l'ensemble des études

juvéniles, même celles utilisant une dose de 100 mg/kg. À cet égard, la diminution de la testostérone enregistrée avec l'administration de doses plus faibles de 50 ug/kg et 500 ug/kg dans les tests effectués par Fernandez et al (2010) indique que la sécrétion de testostérone est particulièrement réduite avec la faible dose 50 ug/kg mais également influencée par la dose de 500ug/kg. Ceci est important considérant que la dose élevée 100mg/kg qui n'a pas eu d'impact significatif sur la réduction de la testostérone dans l'étude de Gurmeet et al (2014).

Ces observations soutiennent des effets possiblement plus importants avec des doses faibles à modérées de BPA sur la réduction de la testostérone par rapport aux doses élevées, les faibles doses affectant la spermatogenèse et la fonction reproductive (Vom Saal, 2012). Dans l'ensemble, ces études suggèrent que des doses de 50ug/kg et 5mg/kg ont vraisemblablement un impact sur la production de la testostérone pendant la période de masculinisation du fœtus (Quesnot, 2014). Par contre, Kato et al. (2006) rapportent l'absence d'effets au niveau de la sécrétion de testostérone avec l'usage de concentrations de 24 ng/kg, 120 ng/kg, et 600 ng/kg de BPA. Ces résultats suggèrent une courbe dose-réponse ne présentant pas des effets linéaires mais ne réagissant toutefois pas non plus comme une courbe en U inversé. Il existe toutefois certaines limites dans chacune de ces trois études utilisant une injection intrapéritonéale. D'abord, Gurmeet et al (2014) utilise une dissolution du BPA avec le Tween-80 dans l'eau distillée. Le Tween-80 est un polysorbate qui est un agent tensioactif non ionique connu et très fréquemment utilisé en chimie et en biologie (Chen et al., 2017). Toutefois, cette substance risque d'avoir des effets qui diffèrent de ceux des huiles habituellement utilisées par les chercheurs dans leurs différentes études pour diluer le BPA. Cette solution peut présenter également certains risque lorsqu'administrée in-vivo à répétition. Il en va de même pour Fernandez et al (2010) qui ont utilisé l'huile de Castor pour dissoudre le BPA, une substance identifiée comme étant potentiellement toxique pour les cellules (Ellis et al., 2002). De plus, ces auteurs ne fournissent pas les valeurs statistiques permettant de vérifier le nombre d'animaux conservés dans les analyses afin de tirer des conclusions solides par rapport au nombre de vrais positifs. Quant à l'étude de Kato et al. (2006), elle représente la seule étude vérifiant l'influence du BPA sur la progéniture lorsqu'administré dès la naissance (de PND0 à PND9), ce

qui représente une contribution singulière à un moment où le bilan hormonal est différent de celui observé au stade juvénile.

En dépit des limitations et conditions expérimentales, il ressort trois (3) grands points de ces cinq études. 1) D'abord une différence des effets obtenus selon la route d'administration du BPA apparaît importante, les effets du BPA par gavage conduisant à une augmentation des taux de testostérone alors que par voie intrapéritonéale, le BPA diminue la testostérone. Ces informations sont intrigantes et intéressantes à la fois sachant que la voie intrapéritonéale s'avère plus toxique que la voie orale sur le système de reproduction (Duff et al., 1956 ; Takahashi et al., 2001). 2) En plus des difficultés évidentes inhérentes à toute comparaison entre espèces, l'interprétation des études précliniques réalisées se complique davantage lorsqu'elle utilise des voies d'administration chez les animaux (i.p.) qui ne se font pas chez l'humain qui sont susceptibles d'une exposition au BPA principalement par voie orale. 3) Les routes intragastriques et intrapéritonéales influencent aussi différemment la biodisponibilité centrale des médicaments ce qui peut avoir des répercussions différentes dans les effets neurochimiques et comportementaux (Gerasimov et al., 2000).

Une limite importante des études retenues à ce stade tient au fait que l'administration de BPA dans certaines études débutait durant le stade juvénile pour se terminer au stade adulte comme cette étude <<Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats (Della Seta et al., 2013)>>. Ce type d'administration chevauchée ne permet pas de déterminer si les effets à plus long-terme du BPA résultent d'effets prédominants durant un des deux stades développementaux impliqués (juvénile ou adulte). Une analyse produite par Patisaul et al. (2011) met en évidence une sensibilité accrue aux fluctuations hormonales lors des périodes de développement infantile et pubertaire par rapport au stade adulte entraînant durant ces périodes une vulnérabilité aux perturbations endocriniennes (Patisaul et al., 2011). En outre, cette étude s'est basée sur les aspects du développement néonatal chez les rongeurs (avant et immédiatement après la naissance). Elle a montré que l'exposition périnatale au BPA pouvait modifier le développement reproductif et

influencer le potentiel de la reproduction à long terme dans la vie, d'où l'émergence d'un concept appelé « base fœtale des maladies de l'adulte » (FEBAD) (Heindel, 2005 ; Heindel et Levin, 2005 ; Patisaul et Adewale, 2009 ; Vandenberg et al., 2009). Des études sur le BPA ciblant des stades uniques plutôt que le chevauchement de l'administration sur ces divers stades, permettra de dresser un bilan plus exhaustif des effets de l'exposition au BPA et engendrer une meilleure compréhension de la vulnérabilité à ce perturbateur endocrinien sur les hormones reproductives.

V-2-3 Période Adulte

Au niveau de l'analyse des caractéristiques des rats (mâles et femelles) au Stade Adulte (12 articles), sept études ont clairement indiqué une randomisation des rongeurs dans les différents groupes (Yousaf et al., 2016 ; Kim et al., 2002 ; Xu et al., 2015; Qiu et al., 2013; Jiang et al., 2016; Beatriz et al., 2013; Chouhan et al., 2015), alors que la mention de randomisation n'est pas précisée pour cinq études (Jahan et al., 2016 ; Della et al., 2013 ; Kazemi et al., 2016 ; Takahashi et al., 2001 ; Kovanecz et al., 2013). Des rongeurs de plusieurs souches sont testés incluant des Souris Swiss Albinos, rats ou rates Sprague-Dawley, Fisher (F344/DuCrj) et les modes d'administration de BPA ainsi que les doses varient entre les études. La faible dose est considérée proche des concentrations environnementales auxquelles peuvent être exposés les humains (soit 50ug/kg/jour) sachant que les cellules humaines sont plus sensibles que les cellules de rongeurs (INRS-Bisphenol-A, 2013). Les études comprennent plusieurs variables dépendantes et les effets de faibles doses de BPA sont évaluées sur le système reproductif et sexuel incluant la toxicité testiculaire chez les rats mâles, les effets du BPA sur le développement sexuel, les effets sur la testostérone sérique par rapport aux différents modes d'administration (gavage, diète ou injection intrapéritonéale). Sept études utilisent l'administration de BPA par gavage (orale) ou via la diète. Ces études testent des doses progressives de BPA, la plus faible étant de 5ug/kg (Kazemi et al., 2016) aux plus élevées soit 950 mg/kg intégré à la diète (Takahashi et al. 2001) ou de 100 mg/kg via gavage (Yousaf et al., 2016).

De façon inattendue, 8 des 17 études indiquent que le BPA administré soit à faible dose par gavage (en microgramme) et à plus fortes doses (en milligramme) réduit significativement les taux de testostérone, ce qui diffère des effets plus contrastés observés à la période juvénile. Ainsi, Kazemi et al (2016) évaluant les effets du BPA sur les paramètres liés à la production aux doses 5, 25 et 125 ug/kg démontrent une réduction du taux de la testostérone à la dose de BPA la plus élevée testée qui est de 125 ug/kg et une réduction de l'hormone folliculo-stimulante agissant sur les testicules. De plus, Yousaf et al (2016) avec une dose beaucoup plus importante de 100mg/kg montre également une réduction de la testostérone à l'âge adulte suite toutefois à une exposition prénatale et postnatal chronique de BPA, incluant pour ces animaux une réduction du poids des testicules et de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH).

Après avoir souligné au stade postnatal/juénile que des doses, soit très faibles ou très élevées (100 mg/kg) de BPA demeuraient sans effet sur le taux de la testostérone, les résultats de Yousaf et al. (2016) soulèvent la présence d'effets différents à l'âge adulte ou une dose de 100 mg/kg de BPA a des effets supprimeurs importants sur le taux de la testostérone. Ces scientifiques stipulent que ces changements sont liés à des effets contrastant lors d'exposition à des taux inférieurs versus à des concentrations fortes de BPA sur le fonctionnement des enzymes stéroïdiens et des protéines porteuses, ces altérations affectant les niveaux plasmatiques de LH ou FSH. Par exemple, avec des doses élevées comme 200 mg/kg de BPA, on observe des changements de l'expression de l'ARN messager (ARNm) du récepteur α des œstrogènes qui est liée à une diminution du nombre de cellules de Leydig (cellules interstitielles) dans les testicules. Ces vecteurs endogènes contrôlant le développement et le maintien des caractères sexuels primaires et secondaires, et jouant un rôle dans le fonctionnement de l'appareil génital masculin et le comportement sexuel, cette diminution des taux de la FSH et LH plasmatiques, des récepteurs œstrogéniques et enzymes stéroïdiens entraîne une diminution des taux de testostérone (Nakamura et al., 2010; Kazemi et al 2016; Youssaf et al., 2016).

Parmi toutes les études, peu importe le mode d'administration, la méthode de répartition et la souche de l'animal, plusieurs ont constaté la réduction du taux de la testostérone avec de plus faibles doses chez la progéniture mâle (Qiu et al., 2013; Kazemi et al., 2016; Jiang et al., 2016; Jahan et al., 2016) ; Chouhan et al., 2015; Kovanecz et al., 2013). Le BPA fut administré à des doses de 5ug/kg à 50mg/kg, inférieure à la dose de 100mg/kg de Yousaf et al (2016) dont on a précédemment discuté. Ainsi, l'étude de Kazemi et al (2016) utilisant des doses de BPA – 5, 25 et 125 µg/kg - note une diminution de la testostérone induisant une perte de poids significative des rats adultes ($P < 0,05$), qui réduit leur masse musculaire et osseuse. Pour sa part, Jahan et al. (2016) démontre également une réduction de la testostérone par le BPA sous-jacente à une déficience fonctionnelle malgré que le poids des testicules et des organes sexuels des rats demeurent non affecté (Jahan et al., 2016). Deux études ont combiné l'administration de gavage (orale) à celle par injection. Toutefois, seule l'injection intrapéritonéale de BPA s'est étendue sur une longue période : pendant 60 jours pour Chouhan et al. (2015) résultant en une baisse significative de la sécrétion de testostérone avec une faible dose 5ug/kg chez les souris adultes et, pendant 87 jours (à une dose de 25 mg/kg) pour Kovanecz et al. (2013) dont les traitements de BPA induisent des dysfonctions érectiles associées à une baisse du taux de la testostérone et du poids corporel. Leurs résultats indiquent que ces troubles s'aggravent avec l'augmentation des taux de BPA dans le sérum, l'urine et les tissus gonadiques perturbant les fonctions érectiles. Il faut toutefois demeurer vigilant dans l'interprétation des résultats lors de comparaisons d'effets par voie orale et parentérale. Chez les adultes (12 articles), toutes les études ont établi des statistiques par l'utilisation d'ANOVAs uni-factoriel ou multi-factoriels. Ces analyses sont dans l'ensemble rapportées de manière complète incluant les valeurs F et elles mènent aux conclusions générales que les concentrations de testostérone sont affectées même lors d'administration de faibles doses de BPA alors que les changements sont parfois absents avec de fortes doses. Ceci suggère des mécanismes physiologiques distincts modulant la réponse du BPA selon la dose.

V3 Implication découlant de l'interdisciplinarité de cette recherche

Cette recherche a été importante et m'a permis d'apprendre beaucoup sur les manifestations de BPA, comme perturbateur endocrinien et ses effets sur le système reproducteur masculin, qui sont pertinentes dans tous les pays où l'utilisation du plastique domine les marchés. En outre, dans le cas de la dégradation de BPA provenant des filtres plastiques dont on se sert pour emballer les aliments et dont les propriétés toxiques augmentent en présence de la chaleur. L'utilisation invasive des plastiques et ces propriétés méconnues peuvent présenter certains risques tel que le sous-tend cet examen narratif aux différents stades de développement (prénatal, néonatale, postnatal-juvénile, adulte).

La recension de la littérature a identifié un nombre considérable d'articles (299) qui une fois soumis aux critères de l'examen systématique ont été réduits à 24 articles. Ces articles m'ont permis de constater diverses procédures sur les tissus gonadiques permettant l'examen des manifestations de la toxicité de BPA dans l'organisme via la consommation orale ou intrapéritonéale (rats ou souris mâles et femelles).

Cet examen systématique m'a appris à appliquer une méthode d'investigation rigoureuse de la littérature et de la lire avec un esprit critique. J'ai pu me faire une idée de ce qu'est une bonne étude dans ce domaine. J'ai rencontré plus de bonnes découvertes que de peine, bien que le processus d'apprentissage fut laborieux et j'ai pu parfaire ma connaissance de la langue anglaise et de la rédaction scientifique puisque l'ensemble de la littérature rencontrée est écrite en anglais. Et j'ai eu à apprivoiser la signification de plusieurs variables observées dans les études et les substrats biologiques et fonctionnels ainsi que les corrélats qui permettent d'étudier la fonctionnalité de ces systèmes physiologiques (ex : les cellules de Leydig et la spermatogénèse, les paramètres permettant de détecter des effets toxiques comme l'augmentation des radicaux libres cellulaires mesurées par certaines études puisque les effets du BPA se manifestaient plus au niveau des gonades y sont liés, etc).

Ce travail m'a initiée à la recherche approfondie et j'ai pu évaluer les nombreux avantages que présente la recherche animale qui contribue à fournir des réponses aux problèmes scientifiques et médicaux que rencontre la population.

Un exemple de sujet de recherche qui pourrait me permettre de développer sur ces questions de toxicité environnementale serait d'évaluer d'autres sources d'exposition environnementales qui sont négligées. Par exemple dans les pays développés, la flotte de voitures et camions en circulation a toujours été plus importante mais les émissions ambiantes de BPA sont méconnues. Par exemple, est-ce que les concentrations de BPA variaient significativement pendant le temps de la canicule, où la libération de la toxicité de BPA provenant des pneus des voitures roulant sur l'asphalte chaud risquerait d'être accrue. Que sait-on des comparaisons entre les pays développés et ceux en développement à ce sujet ? Comment isoler cette source de pollution environnementale des autres produits chimiques présentant une toxicité ? L'ensemble de la population inhale ce BPA. Ce sujet n'avait pas été notre préoccupation mais il serait intéressant que les scientifiques et les décideurs politiques s'y penchent pour évaluer l'importance de la multiplicité des sources environnementales de BPA et proposer des moyens de remédier à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

V4 Limites de cette analyse narrative

1-Nous nous sommes vite aperçus dans l'élaboration de l'examen systématique que la testostérone est l'hormone la plus étudiée, et non l'oxytocine dans la liste de nos articles inclus. La littérature isolée via les critères de notre protocole a mis au jour plusieurs aberrations fonctionnelles qu'avait induit le BPA dans le système reproducteur chez les males par rapport au groupe de contrôle ou aux femelles qui lorsqu'inclues dans les études ne présentaient pas de mesures de la testostérone pouvant être rapporté.

2-Dans ma section de l'analyse narrative des trois stades : gestationnel, Juvénile et adulte, des remarques très importantes sur les limitations ont été révélées pertinentes, on constatait :

Peu d'études dans chacun des stades avec deux modes d'administration (Orale et Intrapéritonéale). Le stade gestationnel concernait 7 études, le stade Juvénile concernait 5 études et le stade adulte avait 12 études.

3-Certaines études chevauchaient une administration à différents stades. Parfois, on débutait l'administration durant la gestation et cela se terminait durant la période postnatale. Alors c'est difficile et voir impossible de savoir si les effets observés à court ou à long terme résultait des effets sur le fœtus ou des effets après la naissance. Ces chevauchements sur divers stades développementaux rendent ambiguë les conclusions quant à la sensibilité accrue d'une période sur une autre ainsi qu'à l'attribution des effets observés.

4-Extrapolation ambiguë de certains modes fut difficile chez l'humain, car passer de l'expérience d'une espèce, par exemple chez les souris, les rats à l'humain pouvaient occasionner une difficulté d'extrapoler les résultats directement à l'humain. Ce qui peut présenter une sensibilité différente au BPA.

5- L'injection intrapéritonéale de BPA était certes plus rapide mais possiblement plus toxique que le gavage qui présentait toutefois lui aussi des limites liées au stress qu'il occasionnait sur les rongeurs. Ce qui peut aussi avoir un impact sur les niveaux de testostérone.

6- Si les doses de BPA pouvaient être conforme d'une espèce à l'homme alors on pourrait directement traduire les effets de cette espèce à l'espèce humaine. Toutefois plusieurs chercheurs incluant Cho et Yoon (2017) révèlent la difficulté de l'adaptation humaine de mode d'administration intrapéritonéal utilisé chez les rats.

7- Une limitation environnementale générale dans l'ensemble des études couvrant le stade gestationnel fut associée à la présence de BPA provenant des cages plexiglas et de l'eau du robinet.

8- Il est aussi encore difficile de connaître les effets de l'accumulation du BPA dans l'organisme au cours de toute une vie ou du moins pour des périodes prolongées. C'est ce que les études animales lorsque bien planifiées et contrôlées peuvent permettre d'évaluer.

V5 Une sélection pouvant influencer les constats des effets du BPA

Les critères utilisés au moment de la recherche nous sont apparus comme les plus légitimes et importants. Toutefois, advenant des critères d'inclusion et d'exclusion permettant l'inclusion de mesures in vitro, cela aurait permis d'inclure trois articles sur des effets du BPA sur l'OT répertoriés dans la liste des bases de données. C'est ainsi que nous avons plusieurs raisons par rapport au respect de la rigueur de nos critères qui au début ne nous avait pas permis d'apercevoir cette limitation dans nos études, mais comment faire si notre examen systématique imposait des directives spécifiques à suivre comme le dit le chercheur Moher (2001). Ceci faisait partie des limites de notre investigation concernant ces articles que nous avons éliminés via le logiciel Covidence : [(Salleh et al., 2015) avec le titre <<Bisphenol A, Dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT) and Vinclozolin Affect ex-vivo Uterine Contraction in Rats via Uterotonin (Prostaglandin F2alpha, Acetylcholine and Oxytocin) Related Pathways>>; (Hong et al., 2006) avec le titre <<Identification of estrogen-regulated genes by microarray analysis of the uterus of immature rats exposed to endocrine disrupting chemicals>>; (Rosenfeld et al.,2015) avec le titre <<Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors>>]. Alors les articles étaient éliminés soit pour des raisons suivantes :

-5 articles avaient une mauvaise indication ou orientation de l'expérience non sur la fluctuation de l'Oxytocine lors de l'expérience mais s'intéressaient aux comportements sociaux comme dans l'étude de Rosenfeld (2015).

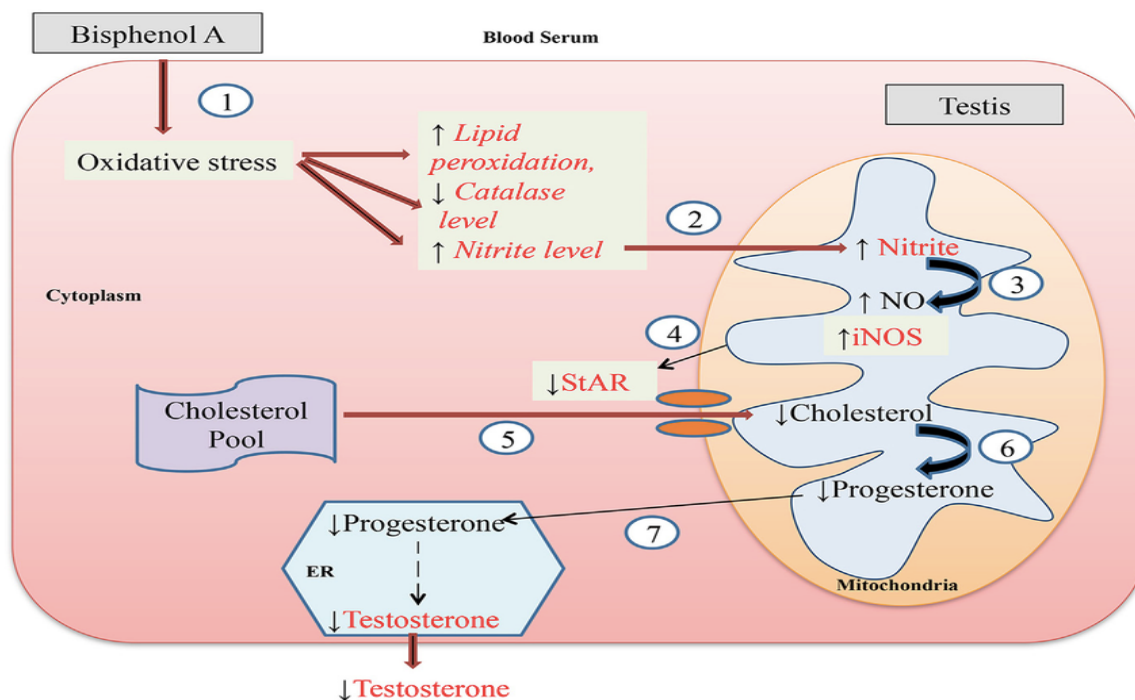
-3 articles avaient une mauvaise intervention différente de l'intervention de BPA.

VI Conclusion

Ces études chez les animaux (rongeurs) ouvrent de nouvelles fenêtres de réflexions dans l'évaluation des dangers et des risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens dont fait partie le BPA. Elles vont compléter les connaissances actuelles et lever les doutes planant sur les effets du BPA au Canada et partout dans le monde concernant les effets sur plusieurs générations qui pourraient affectés la lignée germinale (Lautre, 2010). Toutefois, ces quelques articles tendent à démontrer que de faibles doses peuvent avoir un impact sur les stades de développement qui représentent un facteur important à considérer dans l'examen des effets induits par le BPA. Puisque ceux-ci ne semblent pas uniformes selon l'âge ou le BPA est présenté. Par contre chez l'homme exposé au BPA, les études récentes sur le développement embryonnaire et le comportement des enfants ont mis en évidence des altérations au niveau des cellules placentaires et des dysfonctionnements sexuels (Lautre, 2010).

Par ailleurs, des effets observés dans les générations suivantes chez les rongeurs suggèrent une action du BPA sur la lignée germinale mâle et des changements épigénétiques, conduisant à des déficiences dans la fertilité des descendants mâles même non exposés au BPA. Cependant, la pertinence de ces travaux pour prédire le danger pour l'homme chez lequel l'exposition est continue, reste relative (Determe, 2016). La période juvénile apparaît comme une période négligée (seulement 5 articles sur des pour ce stade, dont un évalue la période postnatale précédent l'âge juvénile). Toutefois, elle représente une période critique pour la maturation cérébrale et celle du système hormonal gonadique (Sisk et Zher, 2005), et du développement des mécanismes d'action permettant à la testostérone d'avoir ses effets sur la reproduction (Picot et al, 2013). Ainsi, il semble important d'étudier en profondeur la période de puberté mâle et femelle, puisque la recherche démontre une vulnérabilité accrue à plusieurs facteurs environnementaux dont le stress à cette

période, qui est associée aux changements durables dans les circuits neuronaux ainsi qu'au niveau comportemental. Ces constatations s'appliquent directement à plusieurs espèces de mammifères, y compris les humains (Sisk et Zher, 2005).



Représentation schématique de l'action préjudiciable du BPA dans les cellules stéroïdes du testicule (Chouhan et al., 2015).

Cette figure illustre les mécanismes sous-jacents aux effets du BPA sur la sécrétion de testostérone. 1) Le BPA induit un stress oxydatif à la source de la production de radicaux libres et de la peroxydation lipidique de de l'augmentation des niveaux d'oxyde nitrique responsables de dommages cellulaires et tissulaires et affectant la survie des cellules dont celles des testicules (2). L'augmentation d'oxyde nitrique dans sa forme active (iNOS) (3) a un effet indirect pour diminuer les taux de cholestérol (4 et 5) qui sont nécessaires à la synthèse de toute hormone stéroïde, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de la progestérone dans les testicules (6) qui se traduit par une diminution de la sécrétion de testostérone (7), cette hormone ayant besoin de la progestérone comme précurseur à sa synthèse.

VII Remerciements

Pendant 2 ans, mon directeur, professeur Helene Plamondon qui n'a jamais hésité à suivre de très près l'évolution de la réalisation de cette thèse. Elle a toujours su m'écouter, transmettre, conseiller, tempérer et montrer de l'intérêt à mon sujet de thèse. Ses explications lumineuses et ses remarques constructives m'ont éclairée tout au long de ma recherche. Je ne saurais lui exprimer suffisamment ma profonde reconnaissance. Mon remerciement pour le soutien permanent de, madame la directrice Frédérique Tesson, madame Pierrette Bolongo, assistante de monsieur le directeur de la faculté des sciences de la sante et monsieur Jeff Jutai son directeur, monsieur Raywat Deonandan, professeur d'épidémiologie de la faculté et de mesdames Stéphanie Brau Godwin, assistante adjointe du directeur, madame Karuna Aubeeluck, assistante qui m'ont accordé leur confiance et leurs encouragements. Je recevais aussi l'aide précieuse de mes évaluateurs Joëlle Machaalani, Schwab. M. Bakombo la faculté de psychologie et des sciences de la sante et mon premier traducteur monsieur Niamey Godfrey, enseignant à Toronto. C'est un hommage particulier que j'adresse à mes filles dont l'ainée B. Précieuse. Y et la cadette B. Merveille. Y sans oublier certains professeurs de l'université d'Ottawa professeurs, Talla Modeste, Dwayne Schindler pour leurs conseils pertinents, leurs critiques avisées et leur soutien infaillible. L'aide précieuse et la présence agréable des collègues-amis comme Phillipe Dumouchel, Joël Sande, Aklile m'a été d'un grand réconfort durant les moments difficiles de ce cheminement. Je remercie aussi mes ami(e)s et mes parents qui n'ont cessé de me soutenir et de me motiver pour accomplir ce travail.

Merci à vous tous.

VIII Références

- Akingbemi, B. T., Sottas, C. M., Koulova, A. I., Klinefelter, G. R., & Hardy, M. P. (2004). Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*, *145*(2), 592-603.
- Bourguignon, J. P., Franssen, D., Gérard, A., Janssen, S., Pinson, A., Naveau, E., & Parent, A. S. (2013). Early neuroendocrine disruption in hypothalamus and hippocampus: developmental effects including female sexual maturation and implications for endocrine disrupting chemical screening. *Journal of neuroendocrinology*, *25*(11), 1079-1087.
- Burkett, J. P., Spiegel, L. L., Inoue, K., Murphy, A. Z., & Young, L. J. (2011). Activation of μ -opioid receptors in the dorsal striatum is necessary for adult social attachment in monogamous prairie voles. *Neuropsychopharmacology*, *36*(11), 2200-2210.
- Cao, J., Rebuli, M. E., Rogers, J., Todd, K. L., Leyrer, S. M., Ferguson, S. A., & Patisaul, H. B. (2013). Prenatal bisphenol A exposure alters sex-specific estrogen receptor expression in the neonatal rat hypothalamus and amygdala. *Toxicological sciences*, *133*(1), 157-173.
- CANO-NICOLAU, Joel, VAILLANT, Colette, PELLEGRINI, Elisabeth, et al. Estrogenic effects of several BPA analogs in the developing zebrafish brain. *Frontiers in neuroscience*, 2016, vol. 10.
- Carter, C. S. (2014). Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annual review of psychology*, *65*, 17-39.

- Castro, B., Sanchez, P., Torres, J. M., Preda, O., Raimundo, G., & Ortega, E. (2013). Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5 α -reductase isozymes in rat prostate. *PLoS One*, 8(2), e55905.
- Ceccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., & Aloisi, A. M. (2007). Estrogenic chemicals at puberty change ER α in the hypothalamus of male and female rats. *Neurotoxicology and teratology*, 29(1), 108-115.
- Chen F, Zhou L, Bai Y, Zhou R, Chen L (2014) Sex differences in the adult HPA axis and affective behaviors are altered by perinatal exposure to a low dose of bisphenol A. *Brain Res.*1571 :12-24.
- Chen, L., Sun, D., & Toh, K. C. (2017). An efficient inexact symmetric Gauss–Seidel based majorized ADMM for high-dimensional convex composite conic programming. *Mathematical Programming*, 161(1-2), 237-270.
- Cho, S., & Yoon, J. Y. (2017). Organ-on-a-chip for assessing environmental toxicants. *Current Opinion in Biotechnology*, 45, 34-42.
- Chouhan, S., Yadav, S. K., Prakash, J., Westfall, S., Ghosh, A., Agarwal, N. K., & Singh, S. P. (2015). Increase in the expression of inducible nitric oxide synthase on exposure to bisphenol A: a possible cause for decline in steroidogenesis in male mice. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(1), 405-416.
- Cone, M. (2012). Long-Awaited Dioxins Report Released; EPA Says Low Doses Risk but Most People Safe. *Environmental Health News*.
- Cryan, J. F., & Sweeney, F. F. (2011). The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1129-1161.

- DAVISON, S. L., BELL, R., DONATH, S., et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, vol. 90, no 7, p. 3847-3853.
- Delclos, K. B., Camacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M., Latendresse, J. R., Olson, G. R., ... & Bryant, M. S. (2014). Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague-Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicological Sciences*.
- Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A. M., Dessì-Fulgheri, F., & Farabollini, F. (2006). Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. *Hormones and behavior*, 50(2), 301-307.
- Determe, G. (2016). Bisphénol A en Odontologie: données actuelles (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ TOULOUSE III).
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342.
- Doan, L. G. (2004). Ricin: mechanism of toxicity, clinical manifestations, and vaccine development. A review. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(2), 201-208.
- Doremus-Fitzwater, T. L., Barreto, M., & Spear, L. P. (2012). Age-related differences in impulsivity among adolescent and adult Sprague-Dawley rats. *Behavioral neuroscience*, 126(5), 735.
- Duff, J. T., Wright, G. G., & Yarinsky, A. (1956). Activation of Clostridium botulinum type E toxin by trypsin. *Journal of bacteriology*, 72(4), 455.

- Ellis, R. J., & Pinheiro, T. J. (2002). Medicine: danger—misfolding proteins. *Nature*, 416(6880), 483-484.
- Faust, J., & Wright, J. H. (2009). Comparing Greenbook and reduced form forecasts using a large realtime dataset. *Journal of Business & Economic Statistics*, 27(4), 468-479.
- Fernández, M., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., & Libertun, C. (2010). Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environmental health perspectives*, 118(9), 1217.
- Freeman, S. M., Walum, H., Inoue, K., Smith, A. L., Goodman, M. M., Bales, K. L., & Young, L. J. (2014). Neuroanatomical distribution of oxytocin and vasopressin 1a receptors in the socially monogamous coppery titi monkey (*Callicebus cupreus*). *Neuroscience*, 273, 12-23.
- Frye, C., Bo, E., Calamandrei, G., Calza, L., Dessì-Fulgheri, F., Fernández, M., ... & Patisaul, H. B. (2012). Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *Journal of neuroendocrinology*, 24(1), 144-159.
- Folia, M., Boudalia, S., Menetrier, F., DECOCQ, L., PASQUIS, B., SCHNEIDER, C., ... & CANIVENC-LAVIER, M. C. (2012). Effets d'une exposition orale en Bisphénol A sur la préférence au sucré et sur la structure de la glande sous-mandibulaire chez le rat mâle adulte. *La Revue de gériatrie*, 37(9), 725-731.
- Gabel, Scott A., Vickie R. Walker, Robert E. London, Charles Steenbergen, Kenneth S. Korach, and Elizabeth Murphy. "Estrogen receptor beta mediates gender differences in ischemia/reperfusion injury" *Journal of molecular and cellular cardiology* 38, no. 2 (2005): 289-297.

- Gerasimov, M. R., Franceschi, M., Volkow, N. D., Gifford, A., Gatley, S. J., Marsteller, D., ... & Dewey, S. L. (2000). Comparison between intraperitoneal and oral methylphenidate administration: a microdialysis and locomotor activity study. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295(1), 51-57.
- Gurmeet, K. S. S., Rosnah, I., Normadiah, M. K., Das, S., & Mustafa, A. M. (2014). Detrimental effects of bisphenol A on development and functions of the male reproductive system in experimental rats. *EXCLI journal*, 13, 151.
- GUILLETTE JR, Louis J. Endocrine disrupting environmental contaminants and developmental abnormalities in embryos. 1995.
- HEFFNER, Linda J. et SCHUST, Danny J. The reproductive system at a glance. John Wiley & Sons, 2010.
- Isidor, F. (2006). Influence of forces on peri-implant bone. *Clinical Oral Implants Research*, 17(S2), 8-18.
- Jahan, S., Ain, Q. U., & Ullah, H. (2016). Therapeutic effects of quercetin against bisphenol A induced testicular damage in male Sprague Dawley rats. *Systems biology in reproductive medicine*, 62(2), 114-124.
- Jiang, X., Chen, H. Q., Cui, Z. H., Yin, L., Zhang, W. L., Liu, W. B., ... & Liu, J. Y. (2016). Low-dose and combined effects of oral exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on the male reproductive system in adult Sprague-Dawley rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, 43, 94-102.
- Kato, H., Furuhashi, T., Tanaka, M., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y., & Iguchi, T. (2006). Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats. *Reproductive Toxicology*, 22(1), 20-29.

- Kawai, K., Murakami, S., Senba, E., Yamanaka, T., Fujiwara, Y., Arimura, C., ... & Kubo, C. (2007). Changes in estrogen receptors α and β expression in the brain of mice exposed prenatally to bisphenol A. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47(2), 166-170.
- Kawai, K., Nozaki, T., Nishikata, H., Aou, S., Takii, M., & Kubo, C. (2003). Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environmental health perspectives*, 111(2), 175.
- Kazemi, S., Feizi, F., Aghapour, F., Joorsaraee, G. A., & Moghadamnia, A. A. (2016). Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol a and nonylphenol on the male rat reproductive system. *North American journal of medical sciences*, 8(5), 215.
- Khazipov, R., Tyzio, R., & Ben-Ari, Y. (2008). Effects of oxytocin on GABA signalling in the foetal brain during delivery. *Progress in brain research*, 170, 243-257.
- Kim, H. S., Han, S. Y., Kim, T. S., Kwack, S. J., Da Lee, R., Kim, I. Y., ... & Park, K. L. (2002). No androgenic/anti-androgenic effects of bisphenol-A in Hershberger assay using immature castrated rats. *Toxicology letters*, 135(1), 111-123.
- Kitraki, E., Nalvarte, I., Alavian-Ghavanini, A., & Rüegg, J. (2015). Developmental exposure to bisphenol A alters expression and DNA methylation of Fkbp5, an important regulator of the stress response. *Molecular and cellular endocrinology*, 417, 191-199.
- Kovanecz, I., Gelfand, R., Masouminia, M., Gharib, S., Segura, D., Vernet, D., ... & Gonzalez-Cadavid, N. F. (2013). Chronic High Dose Intraperitoneal Bisphenol A (BPA) induces substantial histological and gene expression alterations in rat penile tissue without impairing erectile function. *The journal of sexual medicine*, 10(12), 2952-2966.

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673-676.

McCann, U. D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R. F., & Ricaurte, G. A. (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *The Lancet*, 352(9138), 1433-1437.

Lautre, Y. (2010). *Danger des plastiques*. (voir yonne.lautre.fr)

LATHAM, Jonathan. Unsafe at any Dose? Diagnosing Chemical Safety Failures, from DDT to BPA. 2016.

Lassen, T. H., Frederiksen, H., Jensen, T. K., Petersen, J. H., Joensen, U. N., Main, K. M., ... & Andersson, A. M. (2014). Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environmental Health Perspectives (Online)*, 122(5), 478.

Lee, H. A., Shin, J. A., Oh, B. R., Park, S., Jeong, E., Lee, H., ... & Park, H. (2013). Longitudinal changes in offspring body weight, fat mass and sex hormone levels according to maternal bisphenol A exposure during gestation and lactation. *Molecular & Cellular Toxicology*, 9(3), 285-293.

Manfo, F. P. T., Jubendradass, R., Nantia, E. A., Moundipa, P. F., & Mathur, P. P. (2014). Adverse effects of bisphenol A on male reproductive function. *In Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 228* (pp. 57-82).

MAFFINI, Maricel V., RUBIN, Beverly S., SONNENSCHNIG, Carlos, et al. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Molecular and cellular endocrinology*, 2006, vol. 254, p. 179-186.

- Ménard, S., Guzylack-Piriou, L., Lencina, C., Leveque, M., Naturel, M., Sekkal, S., ... & Theodorou, V. (2014). Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. *PLoS one*, 9(11), e112752.
- Mendola, P., Selevan, S. G., Gutter, S., & Rice, D. (2002). Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 188-197.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. *PLoS med*, 6(7), e1000097.
- Murphy, E., & Steenbergen, C. (2007). Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Cardiovascular research*, 75(3), 478-486.
- Nakamura D, Yanagiba Y, Duan Z, Ito Y, Okamura A, Asaeda N, Tagawa Y, Li C, Taya K, Zhang SY, Naito H, Ramdhan DH, Kamijima M, Nakajima T.(2010) Bisphenol A may cause testosterone reduction by adversely affecting both testis and pituitary systems similar to estradiol. *Toxicol Lett*. 2010 Apr 15 ;194(1-2):16-25.
- Nanjappa, M. K., Simon, L., & Akingbemi, B. T. (2012). The Industrial Chemical Bisphenol A (BPA) Interferes with Proliferative Activity and Development of Steroidogenic Capacity in Rat Leydig Cells 1. *Biology of reproduction*, 86(5), Article-135
- Palanza, P., Gioiosa, L., vom Saal, F. S., & Parmigiani, S. (2008). Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental research*, 108(2), 150-157.

- PARENT, Anne-Simone et BOURGUIGNON, Jean-Pierre. Effets des perturbateurs endocriniens au cours du développement: interactions précoces et délais variables de manifestation. *Percentile*, 2008, vol. 13, no 6, p. 213-217.
- Poyastro Pinheiro, A., Thornton, L. M., Plotnicon, K. H., Tozzi, F., Klump, K. L., Berrettini, W. H., ... & Goldman, D. (2007). Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 40(5), 424-434.
- Qiu, L. L., Wang, X., Zhang, X. H., Zhang, Z., Gu, J., Liu, L., ... & Wang, S. L. (2013). Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicology letters*, 219(2), 116-124.
- Quesnot, N., Bucher, S., Fromenty, B., & Robin, M. A. (2014). Modulation of metabolizing enzymes by bisphenol A in human and animal models. *Chemical research in toxicology*, 27(9), 1463-1473.
- Ramos, J. G., Varayoud, J., Kass, L., Rodríguez, H., Costabel, L., Muñoz-de-Toro, M., & Luque, E. H. (2003). Bisphenol A induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology*, 144(7), 3206-3215.
- Romeo, R. D., & McEWEN, B. S. (2006). Stress and the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), 202-214.
- ROGOL, Alan D., ROEMMICH, James N., et CLARK, Pamela A. Growth at puberty. *Journal of adolescent health*, 2002, vol. 31, no 6, p. 192-200.
- Sisk, C. L., & Zehr, J. L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*, 26(3), 163-174.

- Takahashi, O., & Oishi, S. (2001). Testicular toxicity of dietary 2, 2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol A) in F344 rats. *Archives of toxicology*, 75(1), 42-51.
- Thayer, K. A., Heindel, J. J., Bucher, J. R., & Gallo, M. A. (2012). Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental health perspectives*, 120(6), 779.
- Taylor, S. E., Saphire-Bernstein, S., & Seeman, T. E. (2010). Are plasma oxytocin in women and plasma vasopressin in men biomarkers of distressed pair-bond relationships ? *Psychological Science*, 21(1), 3-7.
- Thomas, B. H., Ciliska, D., Dobbins, M., & Micucci, S. (2004). A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 1(3), 176-184.
- Tostain, J., Rossi, D., & Martin, P. M. (2004). Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol*, 14(5), 639-660.
- SHARPE, Richard M., FISHER, Jane S., MILLAR, Mike M., et al. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environmental Health Perspectives*, 1995, vol. 103, no 12, p. 1136.
- Singleton, D. W., & Khan, S. A. (2003). Xenoestrogen exposure and mechanisms of endocrine disruption. *Front Biosci*, 8, s110-s118.
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs Jr, D. R., Lee, D. H., ... & Zoeller, R. T. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews*, 33(3), 378-455.

- Vandenberg, L. N., Ehrlich, S., Belcher, S. M., Ben-Jonathan, N., Dolinoy, D. C., Hugo, E. R., ... & Soto, A. M. (2013). Low dose effects of bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal, and epidemiology studies. *Endocrine disruptors*, 1(1), e26490
- Vandenberg, L. N., Hunt, P. A., Myers, J. P., & vom Saal, F. S. (2013). Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Reviews on environmental health*, 28(1), 37-58.
- Watanabe, S., Rui-Sheng, W. A. N. G., Miyagawa, M., Kobayashi, K., Megumi, S. U. D. A., Sekiguchi, S., & Honma, T. (2003). Imbalance of testosterone level in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol A. *Industrial health*, 41(4), 338-341.
- Xu, X., Dong, F., Yang, Y., Wang, Y., Wang, R., & Shen, X. (2015). Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety-and depression-like behaviors in adult mice. *Chemosphere*, 120, 258-266.
- Yan, S., Song, W., Chen, Y., Hong, K., Rubinstein, J., & Wang, H. S. (2013). Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia–reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology*, 56, 75-80.
- Yang, L., Zhou, B., Zha, J., & Wang, Z. (2016). Mechanistic study of chlordecone-induced endocrine disruption: Based on an adverse outcome pathway network. *Chemosphere*, 161, 372-381.
- Yousaf, B., Liu, G., Wang, R., Qadir, A., Ali, M. U., Kanwal, Q., ... & Abbas, Z. (2016). Bisphenol A exposure and healing effects of *Adiantum capillus-veneris*. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(12), 11645-11657.

Zhou, R., Chen, F., Chang, F., Bai, Y., & Chen, L. (2013). Persistent overexpression of DNA methyltransferase 1 attenuating GABAergic inhibition in basolateral amygdala accounts for anxiety in rat offspring exposed perinatally to low-dose bisphenol A. *Journal of Psychiatric Research*, 47(10), 1535-1544.