

# Effets du bisphénol A et du Di-(2-ethylhexyl) phtalate sur la formation des follicules ovariens dans le modèle souris

Période : décembre 2013 à mars 2014

Véronique Machelon | veronique.machelon@u-psud.fr

CNRS – UMR S 996 – Clamart 92140 – France

Mots clés : bisphénol A, folliculogénèse, ovaire, perturbateurs endocriniens

Les facteurs environnementaux sont suspectés de jouer un rôle non négligeable dans l'infertilité, qui concerne environ 10 % à 15 % des couples en âge de procréer (1). Le bisphénol A (BPA<sup>1</sup>) et les phtalates<sup>2</sup>, très utilisés comme plastifiants, sont largement présents dans l'environnement. Définis comme des perturbateurs endocriniens<sup>3</sup> et, en tant que tels, capables d'interférer avec le fonctionnement du système hormonal contrôlant les fonctions de la reproduction, ils ont été impliqués dans des dysfonctionnements du système de la reproduction et à l'origine d'hypofertilité chez les animaux et dans l'espèce humaine. La détection de ces contaminants environnementaux dans le placenta et dans le lait montre qu'ils peuvent agir non seulement sur la mère mais aussi sur sa descendance. Ainsi, il apparaît particulièrement opportun d'étudier les effets d'une exposition au BPA<sup>1</sup> pendant la période périnatale, puisque c'est le moment où se mettent en place les stades précoces de la folliculogénèse ovarienne. Des études récentes, menées essentiellement sur des modèles animaux, montrent en effet 1) que la chute du taux d'estradiol<sup>4</sup> au moment de la naissance est un facteur contribuant au déclenchement de la rupture du syncytium germinal (germ cell nest breakdown) conduisant à la formation du follicule primordial<sup>5</sup>, 2) qu'une exposition périnatale à des perturbateurs endocriniens oestrogénomimétiques<sup>4</sup> altère les fonctions de la reproduction et induit une diminution de la fertilité.

Les deux études sélectionnées ont été réalisées chez la souris. Elles ont pour objectif d'étudier les effets du BPA<sup>1</sup> et des phtalates<sup>2</sup> sur les stades précoces de la folliculogénèse<sup>5</sup> ovarienne, consécutivement à une exposition pendant la période périnatale, *in vitro* dans le premier cas, *in utero* dans le second cas. Les effets sur les stades ultérieurs de la folliculogénèse<sup>5</sup> et sur la fertilité des souris de première génération ont été évalués pour tenter de relier les effets mis en évidence sur les stades précoces de la folliculogénèse<sup>5</sup> et les effets sur les fonctions de la reproduction. De telles études sont difficiles à envisager chez la femme, pour laquelle les données sont essentiellement des données épidémiologiques, qui mettent en relation la mesure dans le sang et d'autres liquides physiologiques de composés définis comme des perturbateurs endocriniens<sup>3</sup> et les critères de fertilité ou de fécondité (2).

## L'exposition au Di-(2-ethylhexyl) phtalate et au bisphénol A modifie la formation du follicule primordial chez la souris *in vitro*

Zhang T, Li L, Qin, XS, Zhou Y, Zhang X-F, Wang L-Q, De Felici M, Chen H, Qin G-Q and Shen W. Di-(2-ethylhexyl) Phthalate and Bisphenol A impairs mouse primordial follicle assembly *in vitro*. *Environ Mol Mutagen* 2014;55:343-53

### Résumé

L'objectif de cette étude chinoise est d'étudier, sur un stade précoce de la folliculogénèse ovarienne<sup>5</sup>, à savoir la formation du follicule primordial chez la souris, les effets de deux perturbateurs endocriniens<sup>3</sup> largement répandus dans l'environnement, le BPA<sup>1</sup> et le diethylhexyl phthalate (DEHP<sup>2</sup>), tous deux utilisés comme plastifiants dans l'industrie des matières plastiques. Etayée par des études antérieures, montrant que l'exposition au BPA<sup>1</sup> et au DEHP<sup>2</sup> d'ovaires de souris prélevés au moment de la naissance affectait la maturation ovocytaire (3, 4), l'hypothèse de travail des auteurs était la suivante : un effet sur les stades précoces

de la folliculogénèse ovarienne<sup>5</sup> pourrait avoir des répercussions sur les stades ultérieurs et sur la fertilité. C'est un processus qui intervient pendant la période périnatale, soit 22,5 jours post-coït chez la souris, à la faveur de la chute des taux d'hormones. Toute anomalie intervenant à ce stade peut avoir des répercussions sur la fertilité.

Dans cette étude, les auteurs ont mis des ovaires de souris nouveau-nées en présence de 10 ou 100  $\mu$ M de BPA<sup>1</sup> et DEHP<sup>2</sup> *in vitro*.

Ils ont observé une nette augmentation du nombre de nids germinaux et une diminution des follicules, après exposition au DEHP<sup>2</sup> ou au BPA<sup>1</sup>.

Ils ont également observé une augmentation du nombre d'ovocytes en apoptose<sup>6</sup>, caractérisée par l'augmentation de l'expression du gène pro-apoptotique *Bax*<sup>6</sup> mais pas du gène anti-apoptotique *Bcl-2*<sup>6</sup>.

Concernant un autre gène, le *Lhx8*<sup>8</sup>, les auteurs ont montré en parallèle qu'il y avait un niveau élevé de sites méthylés<sup>8</sup> dans les ovocytes exposés au BPA<sup>1</sup> et DEHP<sup>2</sup>.

Associant une étude *in vivo* aux études *in vitro* qui viennent d'être décrites, les auteurs ont complété le travail par des expériences de transplantation des ovaires dans des capsules rénales de souris. Ces expériences ont permis d'étudier l'évolution des follicules à des stades ultérieurs et de montrer une inhibition partielle ou totale de la croissance folliculaire dans les ovaires exposés *in vitro* au BPA<sup>1</sup> ou au DEHP<sup>2</sup>. De l'ensemble de leurs résultats, les auteurs retiennent essentiellement que le BPA<sup>1</sup> et le DEHP<sup>2</sup> altèrent la formation du follicule primordial<sup>5</sup> de souris *in vitro* et modifient profondément la folliculogénèse des ovaires transplantés. Il est à noter que ces deux perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'avoir des effets épigénétiques (méthylation du gène *Lhx8*<sup>8</sup>), ce qui suggère que ce type de mécanisme, potentiellement associé aux effets des perturbateurs endocriniens<sup>3</sup>, pourrait intervenir dans le contrôle de la folliculogénèse ovarienne.

### Commentaire

Dans la mesure où le BPA<sup>1</sup> et le DEHP<sup>2</sup> ont des propriétés œstrogéniques<sup>4</sup>, on s'attend à ce que l'exposition à ces deux perturbateurs endocriniens inhibe la formation des follicules primordiaux<sup>5</sup>, à l'instar de l'œstradiol<sup>4</sup>. C'est en effet ce qu'observent les auteurs de cette étude. En revanche, ils observent également une augmentation du nombre d'ovocytes apoptotiques, phénomène classiquement associé à la formation du follicule primordial<sup>5</sup>. Peut-on pour autant lier ces deux observations qui semblent contradictoires ?

Ce lien est complexe. Des études précédentes (5, 6) avaient bien établi un lien direct entre la formation du follicule primordial<sup>5</sup> et la survie des cellules germinales, en s'appuyant sur le fait que les souris n'exprimant pas le gène *Bax*<sup>6</sup> ont un nombre plus élevé d'ovocytes et montrent un retard de la rupture du nid germinale<sup>5</sup>. En revanche, une autre étude montre que l'œstradiol<sup>4</sup> et la progestérone<sup>9</sup> inhibent la formation du follicule primordial<sup>5</sup>, sans affecter la survie des ovocytes (7).

Les auteurs tentent d'expliquer leurs résultats en argumentant que les gènes dont ils ont analysé l'expression sont à la fois impliqués dans la survie des ovocytes et la folliculogénèse ovarienne<sup>5</sup>. La modification de leur expression par le BPA<sup>1</sup> et le DEHP<sup>2</sup> est donc susceptible d'influer à la fois sur la folliculogénèse et le nombre d'ovocytes en apoptose<sup>6</sup>, sans qu'il y ait pour autant un lien de cause à effet. Ce raisonnement paraît en effet cohérent, bien que le nombre de gènes analysés reste assez restreint. Les auteurs suggèrent aussi que les altérations observées dans les stades ultérieurs de la folliculogénèse<sup>5</sup> dans les ovaires traités et transplantés seraient une conséquence de la modification de gènes ciblés par le BPA<sup>1</sup> et le DEHP<sup>2</sup> à l'instar des quelques gènes qu'ils ont analysés. Cela reste en effet à prouver. S'appuyant sur le fait que le BPA<sup>1</sup> et le DEHP<sup>2</sup> sont susceptibles de modifier la méthylation du gène *Lhx8*<sup>8</sup>, les auteurs suggèrent aussi que le contrôle de la folliculogénèse<sup>5</sup> ovarienne peut faire intervenir des mécanismes épigénétiques<sup>8</sup> ciblés par les polluants de l'environnement. Là aussi, une étude étendue à un nombre plus élevé de gènes s'impose.

## L'exposition au bisphénol A *in utero* empêche la rupture du syncytium de cellules germinales et diminue la fécondité chez la souris, avec des effets s'accroissant avec l'âge.

Wang W, Hafner KS, Flaws JA. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014, **276**(2):157-64

### Résumé

Dans ce travail réalisé par une équipe américaine, les auteurs ont bâti leur protocole expérimental en réalisant dans un lot de quarante souris des expositions au BPA<sup>1</sup>, à doses croissantes allant de 0,5 µg/kg/jour à 50 µg/kg/jour. Ces expositions ont commencé au 11<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'à la naissance, période qui couvre le début de la formation des follicules primordiaux<sup>5</sup> (ce processus s'achève six jours après la naissance chez la souris et il est fortement dépendant des modifications hormonales, en particulier la chute des taux d'œstradiol<sup>4</sup>, survenant à la naissance).

Les auteurs ont ensuite analysé les conséquences de cette exposition sur les tout premiers stades de la folliculogénèse ovarienne<sup>5</sup> qui conduisent à la formation des follicules primordiaux<sup>5</sup>, qui constituent la réserve ovarienne<sup>5</sup>. Ils ont tenté de corrélérer ces effets avec l'observation d'altérations et/ou du vieillissement précoce des fonctions de la reproduction sur des souris de trois, six et neuf mois, normalement en âge de se reproduire.

Les effets sur la folliculogénèse ovarienne<sup>5</sup> ont été analysés par des études histologiques de coupes d'ovaires et l'étude des profils de transcriptomes<sup>7</sup> réalisés par PCR<sup>10</sup>, sur les souris de première génération (F1), quatre jours après la naissance.

Le cycle a été analysé quotidiennement pendant 30 jours après le sevrage. Les femelles de trois à dix mois ont ensuite été soumises à des tests de reproduction avec des males non traités.

Les résultats montrent clairement que l'exposition *in utero* au BPA<sup>1</sup> fait que le nombre de follicules primordiaux<sup>5</sup> est diminué, ce qui suggère que la rupture des nids germinaux est inhibée, au moins en partie.

Parallèlement à ces observations histologiques, l'expression dans les ovaires prélevés cinq jours après la naissance, d'un certain nombre de gènes liés à l'apoptose<sup>6</sup> a été mesurée par PCR<sup>10</sup>. Les résultats obtenus montrent que l'exposition *in utero* au BPA<sup>1</sup> modifie l'expression de différents facteurs pro-apoptotiques et anti-apoptotiques<sup>6</sup>, en fonction des doses d'exposition.

- à la dose la plus faible de 0,5 µg/kg/jour, on remarque surtout une diminution du facteur pro-apoptotique *Bax*<sup>6</sup> ;
- à la dose moyenne de 20 µg/kg/jour, ce sont les facteurs pro-apoptotiques *Bax*<sup>6</sup> et *Bak1*<sup>6</sup> qui sont diminués, en association avec une augmentation du facteur anti-apoptotique *Bcl-2/16* ;
- à la dose la plus élevée de 50 µg/kg/jour il y a une diminution du facteur pro-apoptotique *Bak16* et une augmentation des facteurs anti-apoptotiques *Bcl2/16* et *Bcl2*<sup>6</sup>.

Toutefois, quelle que soit la dose, on observe toujours une modification de la balance en faveur des facteurs anti-

apoptotiques<sup>6</sup> qui va dans le sens d'une diminution de la mort programmée et se traduit donc par une diminution de l'entrée en apoptose<sup>6</sup> des cellules.

Concernant l'impact sur la fertilité, les effets du BPA<sup>1</sup>, ont été classés en trois groupes suivant le moment où ils sont observés, à l'ovulation, pendant la période de gestation et à la fin de la gestation. Concernant le cycle, l'exposition au BPA<sup>1</sup> avance l'âge du premier estrus<sup>11</sup>, raccourcit le temps où les souris restent en œstrus<sup>13</sup>, et augmente le temps du metestrus<sup>11</sup> et du diestrus<sup>11</sup>. Pour une exposition à de faibles doses de BPA<sup>1</sup> on observe une altération des fonctions de reproduction et un pourcentage plus élevé de souriceaux mort-nés dans les descendance, ces altérations augmentant avec l'âge.

#### Commentaire

Cette étude s'appuie sur un protocole expérimental rigoureux, et elle est étayée par une analyse histologique et moléculaire minutieuse et approfondie. Comme pour la première étude, les résultats révèlent un effet sur un certain nombre de gènes connus pour leur effet pro ou anti-apoptotique. Ici les auteurs montrent que les gènes modifiés diffèrent selon les doses d'exposition, mais toujours dans le sens d'une diminution de la mort programmée (6) des cellules.

Ce processus intervient consécutivement à certaines modifications hormonales au moment de la naissance, notamment la chute du taux d'œstradiol<sup>4</sup> (8). *A contrario*, la modification de la balance entre facteurs pro- et anti-apoptotiques<sup>6</sup> dans le sens d'une diminution de la mort programmée<sup>6</sup> pourrait retarder la rupture du nid germinale et la formation du follicule primaire<sup>5</sup>.

Un autre point important à relever concerne les effets retard du BPA<sup>1</sup>. Les auteurs de cette étude montrent clairement que les effets d'une exposition pendant la phase de gestation peuvent se prolonger pendant la période post-natale. Par ailleurs, les effets observés sur les stades précoces de la folliculogénèse<sup>5</sup> pourraient expliquer les effets sur les stades ultérieurs de la folliculogénèse et les fonctions de la reproduction, effets qui semblent augmenter avec l'âge. On peut supposer que la diminution de la réserve ovarienne<sup>5</sup> représentée par le pool de follicules primordiaux<sup>5</sup> est une cause de stérilité qui s'aggrave avec l'âge.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Obtenus à partir de protocoles expérimentaux un peu différents, une exposition des ovaires *in vitro* dans le premier cas, *in utero* dans le second cas, les résultats issus des deux études réalisées chez la souris, convergent pour montrer que l'exposition périnatale (période où la production endogène d'œstrogènes ovariens est très réduite) à des perturbateurs endocriniens<sup>3</sup> comme le BPA<sup>1</sup> ou les phtalates<sup>2</sup> inhibe la rupture des nids germinaux, à l'origine de la formation des follicules primordiaux, aux stades précoces de la folliculogénèse<sup>5</sup>, avec pour conséquence une diminution de la réserve ovarienne<sup>5</sup>. Ces effets sont associés à une modification de la balance entre facteurs pro et anti-apoptotiques<sup>6</sup> dans les cellules ovariennes et les ovocytes.

La question se pose alors de savoir si ces effets sont directement extrapolables à l'espèce humaine. Un article publié récemment par une équipe française montre les limites du modèle souris et révèle que seul 1/3 des réponses aux perturbateurs endocriniens<sup>3</sup> présentent des similitudes entre l'espèce humaine et la souris (9). Un autre article publié par une équipe américaine montre, à partir de données cliniques recueillies dans une cohorte de plus de cinq cents couples jeunes avec l'intention de procréer, que les concentrations en BPA<sup>1</sup> et en phtalates<sup>2</sup> dosées dans les urines des femmes ne sont pas corrélées au temps qui s'écoule entre leur intention de procréer et le moment où elles sont enceintes, alors que les quantités de phtalates<sup>2</sup> dans les urines des hommes sont associées à une diminution sensible de la fertilité masculine (2). L'ensemble de ces données suggère que l'on poursuive les études cliniques chez la femme, et qu'on les complète dans la mesure du possible par des études *in situ*, pour tenter de confirmer les résultats obtenus chez les rongeurs et déterminer avec précision les mécanismes moléculaires des effets du BPA<sup>1</sup> et des phtalates<sup>2</sup> sur les fonctions de la reproduction chez la femme et les risques induits par l'exposition à ces deux facteurs largement présents dans l'environnement.

## GENERAL CONCLUSION

*Using two different experimental approaches, in vitro exposure in the first case and in utero exposure in the second case, these two publications reveal that maternal exposure during the perinatal period, a critical developmental window when the production of endogeneous oestrogens is minimal, to endocrine disruptors such as BPA<sup>1</sup> and phthalates<sup>2</sup>, alters germ cell nest breakdown<sup>4</sup>, a process required for establishment of the finite primordial pool<sup>5</sup>, that impairs mouse primordial follicle assembly and may cause infertility. These effects are associated to alteration of the balance between pro- and anti-apoptotic factors in ovarian cells and oocytes. The question is to what extent can we extrapolate to humans results in rodents? A recent study published by a French team (9) has revealed that the responses to endocrine disruptors are similar in human and rodent for only one third, raising concerns about the extrapolation of data obtained in rodents to human health risk assessment. Further, an American team has recently shown that clinical data collected in a cohort of more than 500 couples reveal that urinary BPA<sup>1</sup> and phthalate<sup>2</sup> concentrations in women and couple fertility measured by time to pregnancy are not correlated (2). In contrast, male phthalate<sup>2</sup> exposure was associated with reduced fertility. All these data suggest that further studies are still needed to evaluate more precisely the molecular effects of BPA<sup>1</sup> and phthalates on reproductive functions in women, either using animal models or via clinical studies.*

## Lexique

- (1) BPA : bisphénol A, molécule utilisée comme plastifiant, présente dans les emballages alimentaires et les canettes.
- (2) Phtalates et DEHP : produits chimiques dérivés de l'acide phtalique et utilisés comme plastifiants ; DEHP : diethylhexyl phthalate .
- (3) Perturbateur endocrinien : un perturbateur endocrinien est une substance d'origine naturelle ou artificielle capable d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact ou chez ses descendants en mimant, bloquant ou modifiant l'effet d'une hormone.
- (4) Oestradiol/œstrogène/ œstrogénique/œstrogénomimétique: hormone sexuelle qui dérive du métabolisme du cholestérol et essentiellement produite chez la femme par les cellules ovariennes. Les œstrogènes comprennent l'œstradiol et certains dérivés comme l'œstriol et l'œstrone moins actif que l'œstradiol. Une substance œstrogénomimétique mime l'effet de ces hormones.
- (5) Folliculogénèse ovarienne : croissance et maturation du follicule et de l'ovocyte conduisant à l'ovulation. Au début de sa maturation, après la rupture du nid germinal formé d'un syncytium de cellules germinales qui deviendront des ovocytes, l'ovocyte s'entoure d'une couche de cellules aplaties. C'est le follicule primordial, qui mesure 0,05 mm de diamètre. Ces stades précoces, qui surviennent avant la naissance dans l'espèce humaine, conduisent à la formation des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne.
- (6) Apoptose/facteurs pro- et anti-apoptotiques/mort programmée/gènes associés : l'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée par lequel les cellules, en réponse à un stimulus, déclenchent leur autodestruction selon un programme génétique préétabli. Un certain nombre de gènes ont été identifiés comme des gènes contrôlant ce processus. Parmi ceux-ci les gènes *Bax*, *BAK1* sont des facteurs pro-apoptotiques induisant la mort cellulaire tandis que les gènes *Bcl2* et *Bcl2/1* sont anti-apoptotiques et favorisent la survie cellulaire.
- (7) ARN<sub>m</sub>, transcriptome : acide ribonucléique messager, support temporaire de l'information génétique contenue dans l'ADN et nécessaire à la fabrication des protéines par la cellule. Le transcriptome est l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome. Il permet de caractériser le profil en ARN d'un tissu ou d'une cellule et de faire des analyses comparatives.
- (8) Epigénétique et sites méthylés : on entend par épigénétique, les modifications non codées par les séquences d'ADN susceptibles de modifier l'expression des gènes en fonction de l'environnement du gène. Ainsi des réactions enzymatiques comme la méthylation de séquences régulatrices des gènes (sites CpG Cytosine-Guanine) peuvent rendre un gène silencieux et l'empêcher de s'exprimer. C'est le cas du gène *Lhx8* (LIM homeobox 8).
- (9) Progestérone : hormone stéroïdienne principalement sécrétée par les cellules du corps jaune ovarien et impliquée dans le cycle sexuel.
- (10) PCR : de « Polymerase chain reaction ». Réaction de polymérisation en chaîne permettant d'amplifier une séquence définie d'acide désoxyribonucléique (ADN).
- (11) Cycle sexuel, œstrus, metestrus, diestrus : chez la souris, on distingue au niveau du vagin des phases cycliques pré-ovulatoires (pré-œstrus, absence de bouchon vaginal) et œstrus (proche de l'ovulation et de la libération des ovocytes) et post-ovulatoires (metœstrus et dioœstrus, qui est une phase de repos sexuel).

## Publications de référence

- (1) **ACOG Committee Opinion No 575.** Exposure to toxic environmental agents ? *Fertil Steril* 2013;**100** (4):931-4
- (2) **Louis GMB, Sundaram R, Sweeney A, et al.** Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity : the longitudinal investigation of fertility and the environment (life) study. *Fert Steril* 2014;**101**:1359-66
- (3) **Zhang HQ, Zhang XF, Zhang LJ, et al.** Fetal exposure to

bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Mol Biol Reprod* 2012;**39**:5651-57

- (4) **Zhang XF, Zhang LJ, Li L, et al.** Diethylhexyl phtalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ Mol Mutagen* 2013;**54** (5):354-61
- (5) **Perez GI, Robles R, Knudson CM, et al.** Prolongation of ovarian lifespan into advanced chronological age by Bax-deficiency. *Nat Genet* 1999;**21**:200-3
- (6) **Greenfeld CR, Pepling ME, Babus JK, et al.** BAX regulates follicular endowment in mice. *Reproduction* 2007;**133**:865-76
- (7) **Chen Y, Jefferson WN, Newbold RR, et al.** Estradiol, progesterone and genistein inhibit oocyte nest breakdown and primordial follicle assembly in the neonatal mouse ovary *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology* 2007;**148**(8):3580-90
- (8) **Naulé L, Picot M, Martine M, et al.** Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. *Journal of Endocrinology* 2014;**220** (3):375-88
- (9) **Habert R, Muczynski V, Tiphany G, et al.** Concerns with the widespread use of rodent models for human risk assee of endocrine disruptors. *Reproduction* 2014;**147** (4):R119-29

*pas de différences significatives avec le reste de la population.*

**Liu T, Li N, Zhu Jet al.** Effects of di-(2-ethylhexyl) phtalate on the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in adult female rats. *Reprod Toxicol* 2014;**46C**:141-47

*Cette étude chinoise a été réalisée sur la rate et concerne l'exposition au DEHP et ses effets au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire*

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

n'avoir aucun conflit d'intérêts ;

avoir un ou plusieurs conflits d'intérêts.

## Revue de la littérature

**Richards JS and Pangas SA.** The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest* 2010;**20** (3): 963-72

**ACOG Committee Opinion No 575.** Exposure to toxic environmental agents ? *Fertil Steril* 2013;**100** (4): 931-34

## Autres publications identifiées

**Naderi M, Wong MY, Gholami F.** Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to bisphenol-S impairs subsequent reproduction potential and hormonal balance in adults. *Aquat Toxicol* 2014;**148C**:195-203

*Cette étude réalisée sur le poisson zèbre montre que le bisphénol-S, substitut du bisphénol-A altère de façon sensible chez le mâle et la femelle, la production hormonale et le développement.*

**Naulé L, Picot M, Martine M, et al.** Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. *Journal of Endocrinology* 2014;**220** (3):375-88

*Cette étude française réalisée sur le modèle souris montre qu'une exposition au BPA (faibles et fortes doses) pendant la période périnatale ne modifie pas sensiblement le comportement sexuel des souris (pas de signe de masculinisation ou de déféminisation).*

**Arbuckle TE, Davis K, Marro L, et al.** Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada - Results from the MIREC study. *Environ Int* 2014;**68C**:55-65

*Cette étude concerne une cohorte de deux mille femmes canadiennes dont on a mesuré le taux de BPA et de onze métabolites des phtalates dans les urines pendant le premier trimestre de gestation pour évaluer les risques d'exposition dans une fenêtre d'exposition particulièrement sensible. Elle ne révèle*