



L'impact de l'exposition prénatale au BPA sur la glande mammaire des rongeurs : évidences en 2016.

Contexte :

Le BPA est une molécule synthétisée en 1891 par Alexandre Dianine, un chimiste russe.

En 1930, on identifie à cette molécule des caractéristiques œstrogénomimétiques.

En 1950, grâce aux caractéristiques chimiques de la molécule, on l'introduit dans l'industrie agro-alimentaire.

La Commission européenne opte pour la réduction de la dose admissible journalière de 0,050 à 0,004 mg/KG/J en attendant les résultats des études animales qui seront disponibles en 2017,

Depuis janvier 2015, la France a édicté une restriction nationale interdisant l'utilisation du BPA dans les matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Au niveau Européen, l'emploi du BPA est autorisé dans des matériaux en contact avec les aliments sauf pour la fabrication de biberons pour nourrissons, Une réévaluation aura lieu en 2017 après le résultat des travaux en cours.

Préat F (1), Simon J-F (1,2,3), K, Crener (1), Frau A (2), Colet J-M (3), Nonclercq D (2)

(1) CHU Ambroise Paré, Boulevard Kennedy 2, 7000 Mons;

(2) Service d'histologie UMONS; (3) Service de Biologie et toxicologie UMONS

Introduction

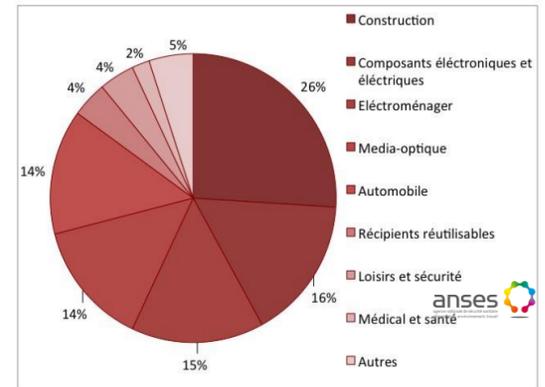
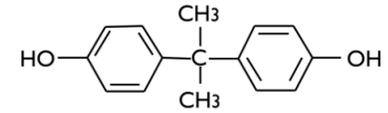
Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique principalement utilisée en association à d'autres substances chimiques pour la fabrication de polycarbonates et de résines epoxy. (1)

Sous l'effet de la chaleur, le BPA sera libéré et pourra alors migrer en petites quantités dans les aliments et les boissons. Le BPA est ainsi ingéré par l'humain et peut alors diffuser dans l'organisme. (2)

Plus de 90 % des humains testés ont des taux de BPA détectables dans leurs organismes supérieurs aux taux admissibles chez l'humain. Par ailleurs, les plus hauts niveaux de BPA sont retrouvés chez les nourrissons et les enfants. (3)

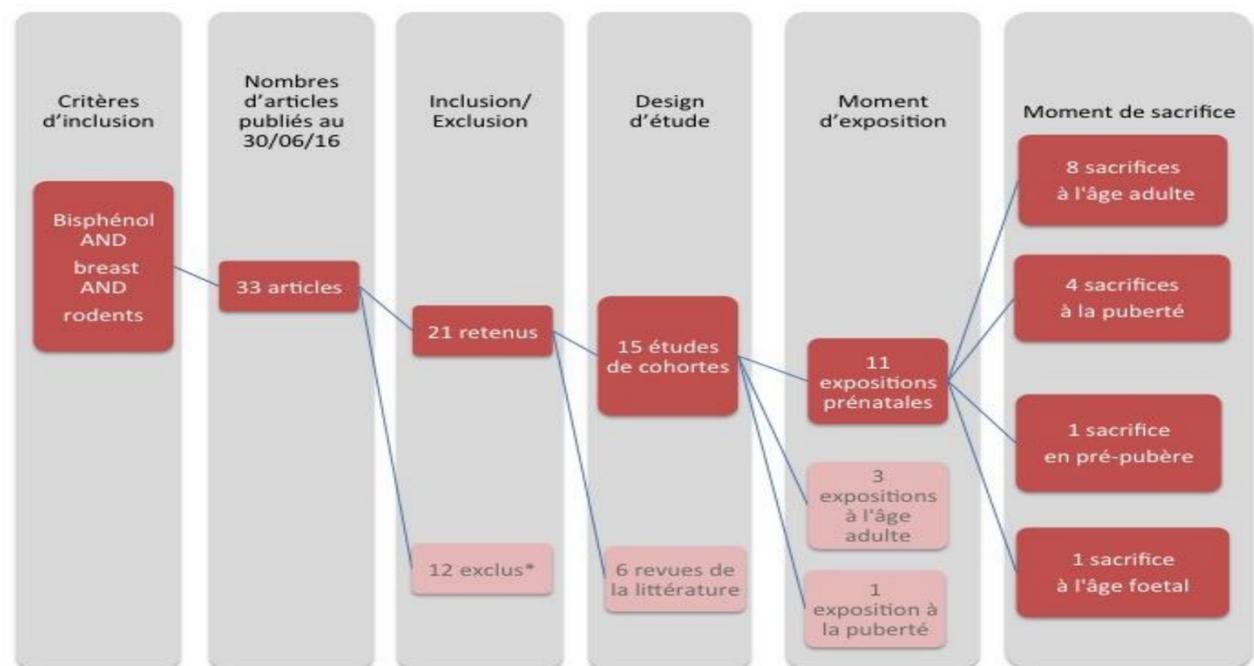
Le BPA a été dosé dans le liquide folliculaire ovarien, le liquide amniotique et le plasma foetal, il semble donc que l'exposition de la femme enceinte conduit inéluctablement à un passage transplacentaire du BPA.

De plus, les études chez les primates et les rongeurs mettent en évidence que le foie des fœtus et des nouveau-nés a une capacité limitée à métaboliser le BPA, rendant le BPA préjudiciable au cours des étapes critiques du développement. (4)



Méthodologie

Les articles utilisés ont été extraits de la base de données PUBMED, du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2015 par l'intermédiaire des mots clefs suivants: "breast", "bisphénol", "rodents". 21 articles ont été finalement retenus.



Résultats

Deux études se sont intéressées à l'impact de l'exposition prénatale au BPA sur la glande mammaire foetale et pré-pubère.

Chez le foetus, on observe une augmentation de l'intensité du signal de PPARγ dans le stroma péri-canaulaire à 1463 comparé à 618 pour le groupe contrôle pour des doses de 0,00025 mg de BPA/Kg/jour. L'augmentation de l'expression de ce gène a pour résultat une augmentation du nombre d'adipocytes dans le stroma péri-canaulaire (5). L'augmentation d'expression de Fabp4, Ldlr et GPR 81 par rapport au groupe contrôle entraîne également une augmentation du nombre d'adipocytes. L'intensité d'expression de gènes impliqués dans la régulation de l'apoptose, Birc2, Slyn1 et Abl1 est également augmentée par rapport au groupe contrôle. En période pré-pubère, une augmentation significative du nombre de canaux a été observée chez les rats exposés à 0,25 mg/kg/jour de BPA évalué par une distance augmentée entre le mamelon et le bord de la glande mammaire (4022 μm BPA versus 1765 μm groupe contrôle)(6).

Quatre études s'intéressent à l'impact de l'exposition prénatale au BPA sur la glande mammaire à la puberté:

Le nombre ajusté de bourgeons terminaux chez des souris exposées à des doses de 0,003 mg/kg/jour de BPA est augmenté significativement (7 pour le groupe BPA versus 4 pour le groupe contrôle)(7). Pour des doses plus élevées de BPA (2,7 et 100mg/kg/j) Delclos et Al observent une augmentation de l'incidence d'hyperplasie canalaire chez des rats SD exposés par gavage de 30% et 35% (8). Des gènes contrôlés via ER alpha (PR et SLP1), voient leur expression modifiée après exposition au BPA (7). Le BPA perturbe donc la signalisation des œstrogènes dans la glande mammaire pubère avec des effets positifs et négatifs sur la transcription de divers gènes régulés par ER alpha.

Huit articles se sont intéressés à l'impact de l'exposition prénatale au BPA sur la glande mammaire aux glandes mammaires adultes:

Une augmentation de 50% du nombre de cellules mammaires a été observée pour des doses de BPA de 0,006; 0,012; 0,6; 1,2 mg/kg/j par rapport au groupe contrôle (7). L'hyperplasie canalaire simple est augmentée de 18% par rapport au groupe contrôle pour une exposition de 0,25 mg BPA/kg/jour (9). Une augmentation relative de l'aire vasculaire dans le stroma de 1,5 à 3 et de l'expression de VEGF de 4,2 par les cellules épithéliales a également été observée pour des doses de 0,025 et 0,25 mg BPA/Kg/jour (10). Pour des doses de 0,025 mg BPA/Kg/jour on observe 3 fois plus d'expression du Ki 67 dans les cellules mammaires comparé au groupe contrôle (11). L'expression du récepteurs ER alpha est 5 fois plus grande pour une exposition de 0,25 mg BPA/Kg/jour par rapport au groupe contrôle (10). Le pourcentage de cellules PR positive est de 66,5 ± 8,4% (P < 0,00002) pour une exposition de BPA de 0,006mg/KG/jour comparé à 35,6 ± 5,9% pour le groupe contrôle (10). L'expression de gènes associés à la prolifération cellulaire tels que jun,p57, RANKL et Wnt4 et d'un marqueur de la prolifération Ki67 est également augmentée (10). Enfin, une augmentation de EZH2: gène dont la surexpression est associée à un pronostic plus péjoratif (12).

Conclusion :

L'exposition prénatale au BPA pourrait être un promoteur du développement futur du cancer du sein en fonction de l'environnement propre à l'individu.

Objectif :

L'objectif de cette revue est d'évaluer l'impact d'une exposition prénatale au bisphénol sur la glande mammaire des rongeurs.

Perspectives:

D'autres études sont nécessaires pour confirmer les résultats annoncés dans ce travail.

Des études sur les cellules foetales humaines pourraient nous aider à mieux comprendre les mécanismes d'action du BPA au niveau cellulaire chez l'homme.

D'autres études chez les primates pourraient nous aider à mieux comprendre le métabolisme du BPA chez l'homme.

La mesure du taux de BPA sur les pièces opératoires de sénologie pourrait également être une source d'information intéressante.

- Bloom MS, Mok-Lin E, Fujimoto VY. Bisphenol A and ovarian steroidogenesis. Fertil Steril. 2016 Sep 15;106(4):857-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.021. Epub 2016 Aug 18.
- N. Kuroda, Y. Kinoshita, Y. Sun, M. Wada, N. Kishikawa, K. Nakashima, et al., Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent, J. Pharm. Biomed. Anal. 30 (2003) 1743-1749
- Y.J. Lee, H.Y. Ryu, H.K. Kim, C.S. Min, J.H. Lee, E. Kim, et al., Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea, Reprod. Toxicol. 25 (2008) 413-419
- Taylor JA, vom Saal FS, Welshons WV, et al. Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. Environ Health Perspect. 2011; 119:422-30. [PubMed: 20855240]
- Kimata, K., Sakakura, T., Inaguma, Y., Kato, M., & Nishizuka, Y. (1985). Participation of two different mesenchymes in the developing mouse mammary gland: synthesis of basement membrane components by fat pad precursor cells. J Embryol Exp Morphol. 86(1), 243-257
- Kass, L., Durando, M., Altamirano, G. A., Manfroni-Ghibaudo, G. E., Luque, E. H., & Muñoz-de-Toro, M. (2015). Prenatal Bisphenol A exposure delays the development of the male rat mammary gland. Reproductive Toxicology (Eimstford, N.Y.), 54, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.02.004>
- Ayyanan, A., Laribi, O., Schuepbach-Mallepell, S., Schrick, C., Gutierrez, M., Tanos, T., ... Briskin, C. (2011). Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number. Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.), 25(11), 1915-23
- Delclos, K. B., Carnacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M., Latendresse, J. R., Olson, G. R., Thorn, B. T. (2014). Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology, 139(1), 174-97.
- Nicole Acedo, Barbara Davis, Cheryl M. Schaeberle, Carlos Sonnenschein, and Ana M. Soto. EHP - Perinatally Administered Bisphenol A as a Potential Mammary Gland Carcinogen in Rats. (n.d.). Retrieved April 23, 2016.
- Durando, M., Kass, L., Perdomo, V., Bosquiazzo, V. L., Luque, E. H., & Muñoz-de-Toro, M. (2011). Prenatal exposure to bisphenol A promotes angiogenesis and alters steroid-mediated responses in the mammary glands of cycling rats. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 127(1-2), 35-43.
- Vanderberg, L. N., Schaeberle, C. M., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2013). The male mammary gland: a target for the xenoestrogen bisphenol A. Reproductive Toxicology (Eimstford, N.Y.), 37, 15-23.
- Dhimolea, E., Wadia, P. R., Murray, T. J., Settles, M. L., Treitman, J. D., Sonnenschein, C., ... Soto, A. M. (2014). Prenatal exposure to BPA alters the epigenome of the rat mammary gland and increases the propensity to neoplastic development. PloS One, 9(7), e99800.

