

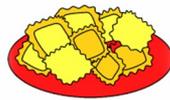
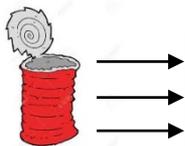
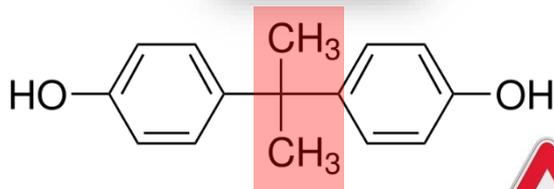
Projets Bisphénols

- **Projet ANR ModelExpo (2013-15)**- Coordinatrice V Gayrard : Développement d'une approche intégrative modélisatrice pour évaluer l'exposition interne foetale humaine à un contaminant, appliquée au Bisphénol A au titre de molécule modèle
- **Projet ANSES BPSFetalExpo (2015-2018)** - Coordinatrice N Hagen-Picard : Développement d'une approche intégrative pour évaluer l'exposition interne foetale humaine au Bisphénol S

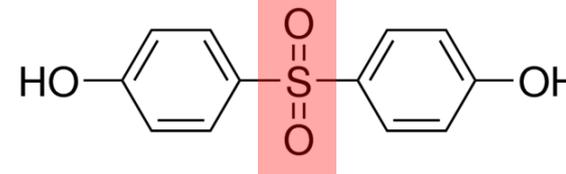
Les Bisphénols : un problème de santé publique



Bisphénol A (BPA)



Bisphénol S (BPS)

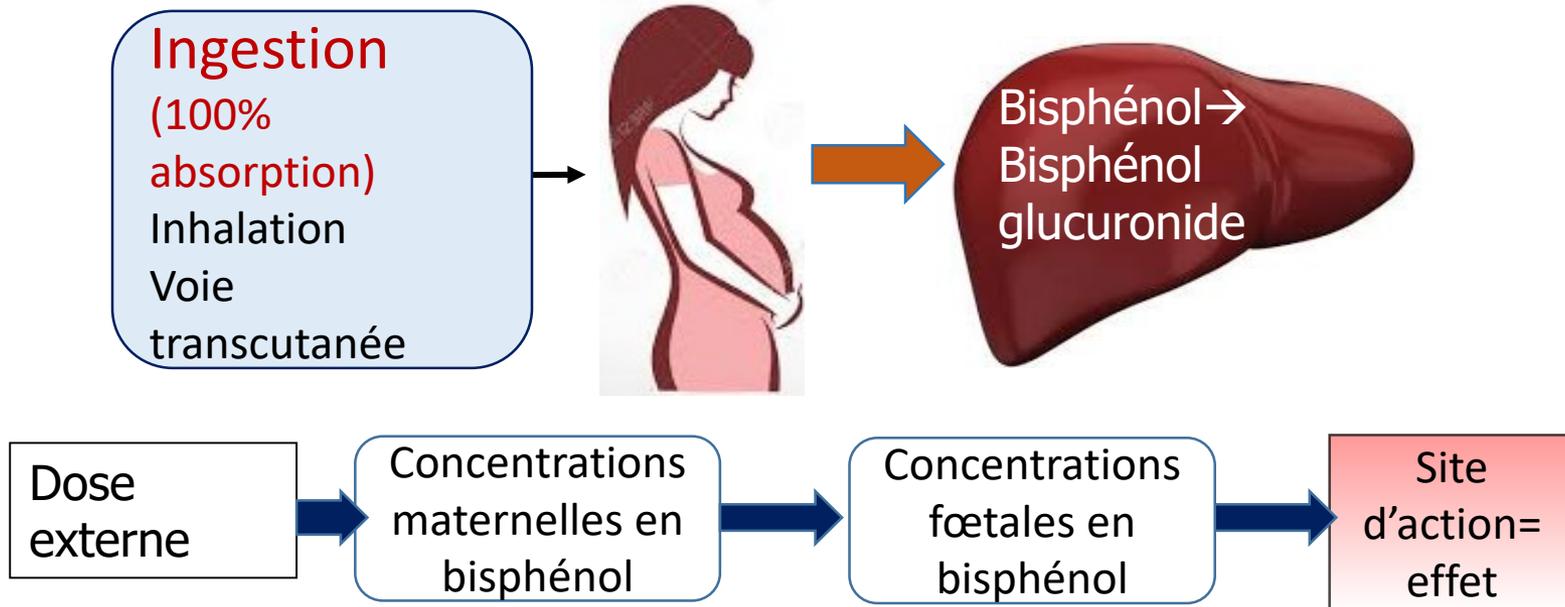


Loi n°2012-1442, 01/01/2015 (France)
Perturbateur endocrinien pour l'homme
et l'environnement (ECHA) en 2017 et
2018

Propriétés oestrogéniques et anti-
androgéniques
Potentiel perturbateur endocrinien

Problématique et objectifs

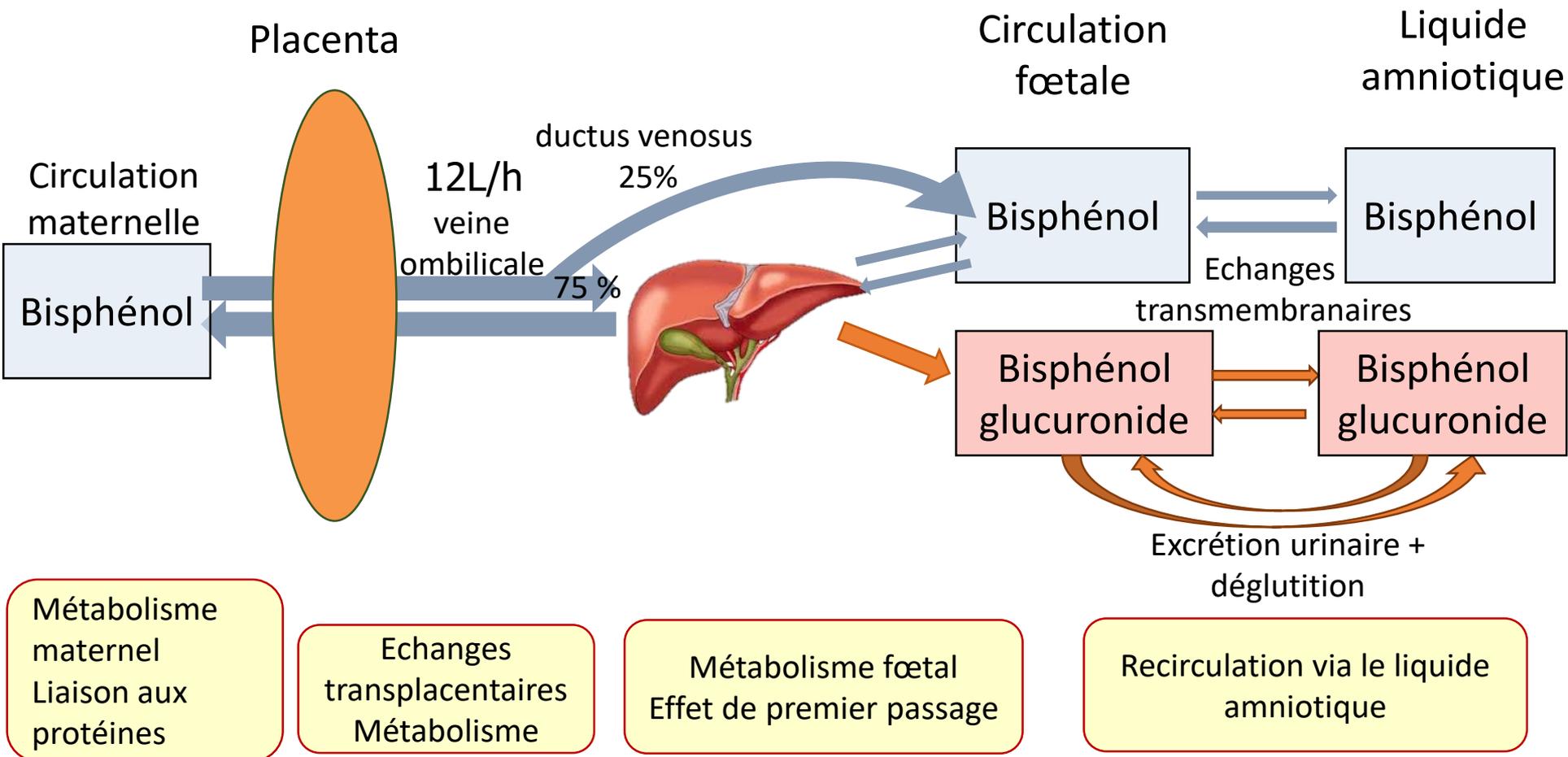
- Gestation : période à risque vis-à-vis de ces perturbateurs endocriniens



- **Objectifs**

- Evaluer le potentiel d'exposition fœtale au BPA
- Le BPS est-il une bonne alternative au BPA?

Facteurs déterminants l'exposition fœtale



Modèle intégratif physiologique

Exposition foetale humaine au Bisphénol A et au Bisphénol S

- Approche intégrative sur le modèle de la brebis gravide
- Approche *ex vivo* sur le modèle de placenta humain perfusé
- Construction du modèle toxicocinétique appliqué au Bisphénol A

Modèle du fœtus ovin cathétérisé

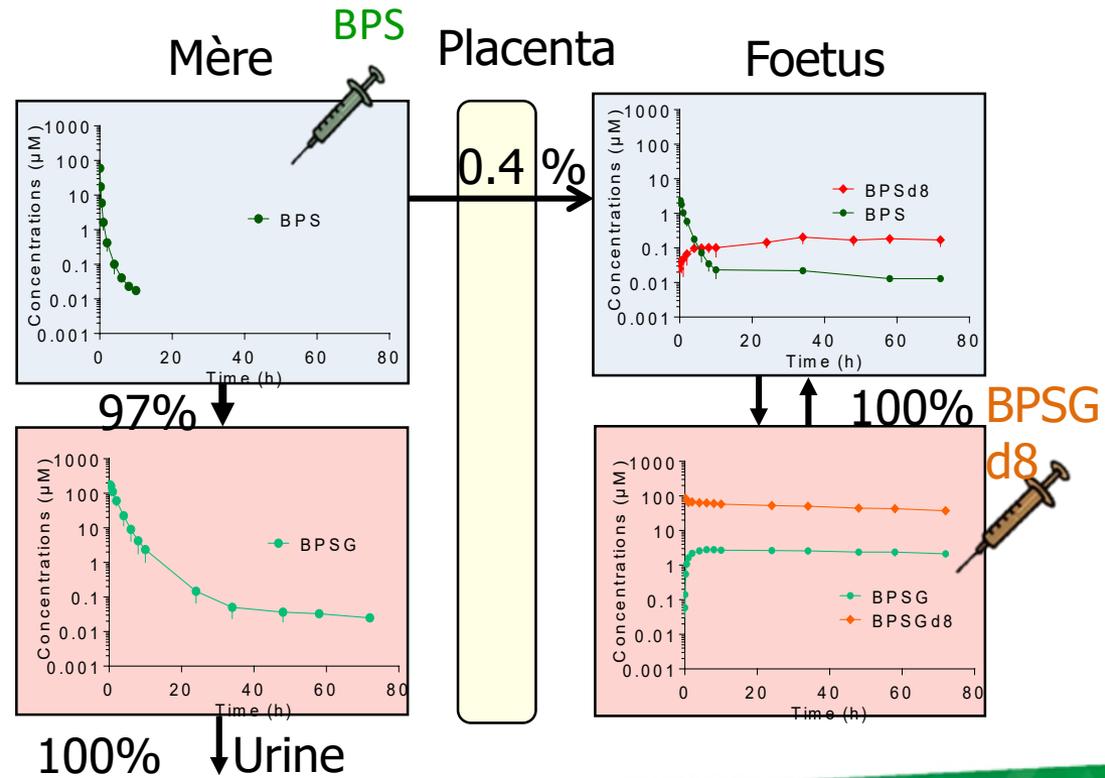
Cathétérisation d'une veine jugulaire et d'une artère carotide



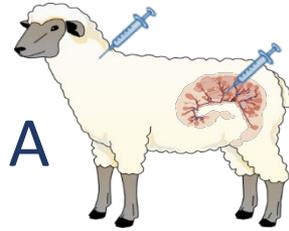
Administrations IV et prélèvements de sang maternel et fœtal et de liquide amniotique



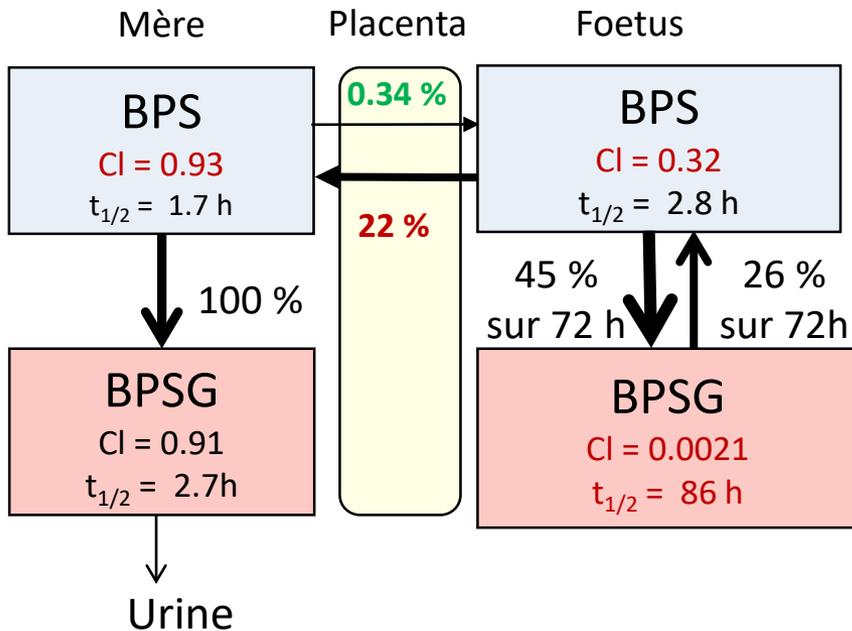
- Détermination de la disposition du BPA et du BPS et de leur métabolite dans l'unité materno-foeto-placentaire



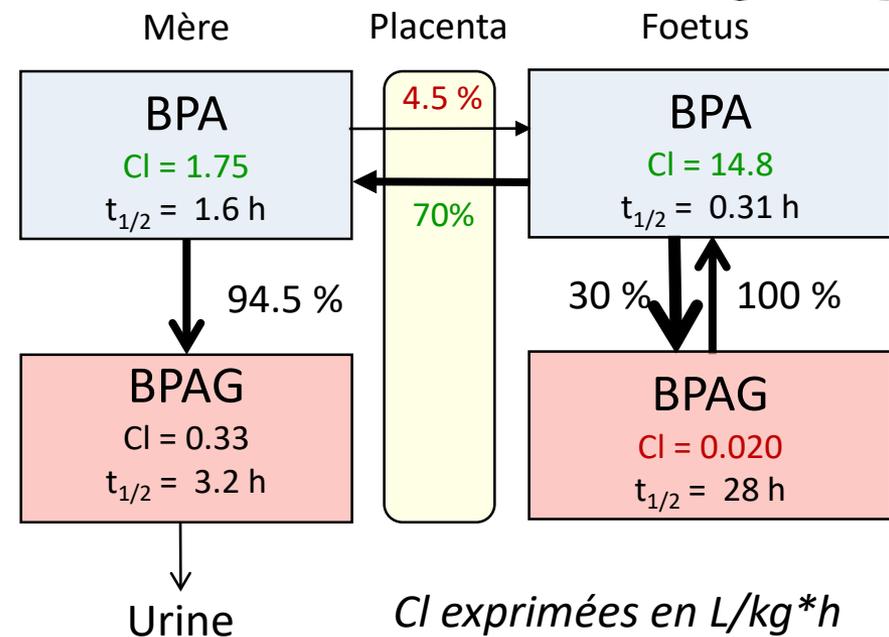
Comparaison de la disposition du BPS et BPA dans l'unité materno-foetale



Bisphénol S



Bisphénol A

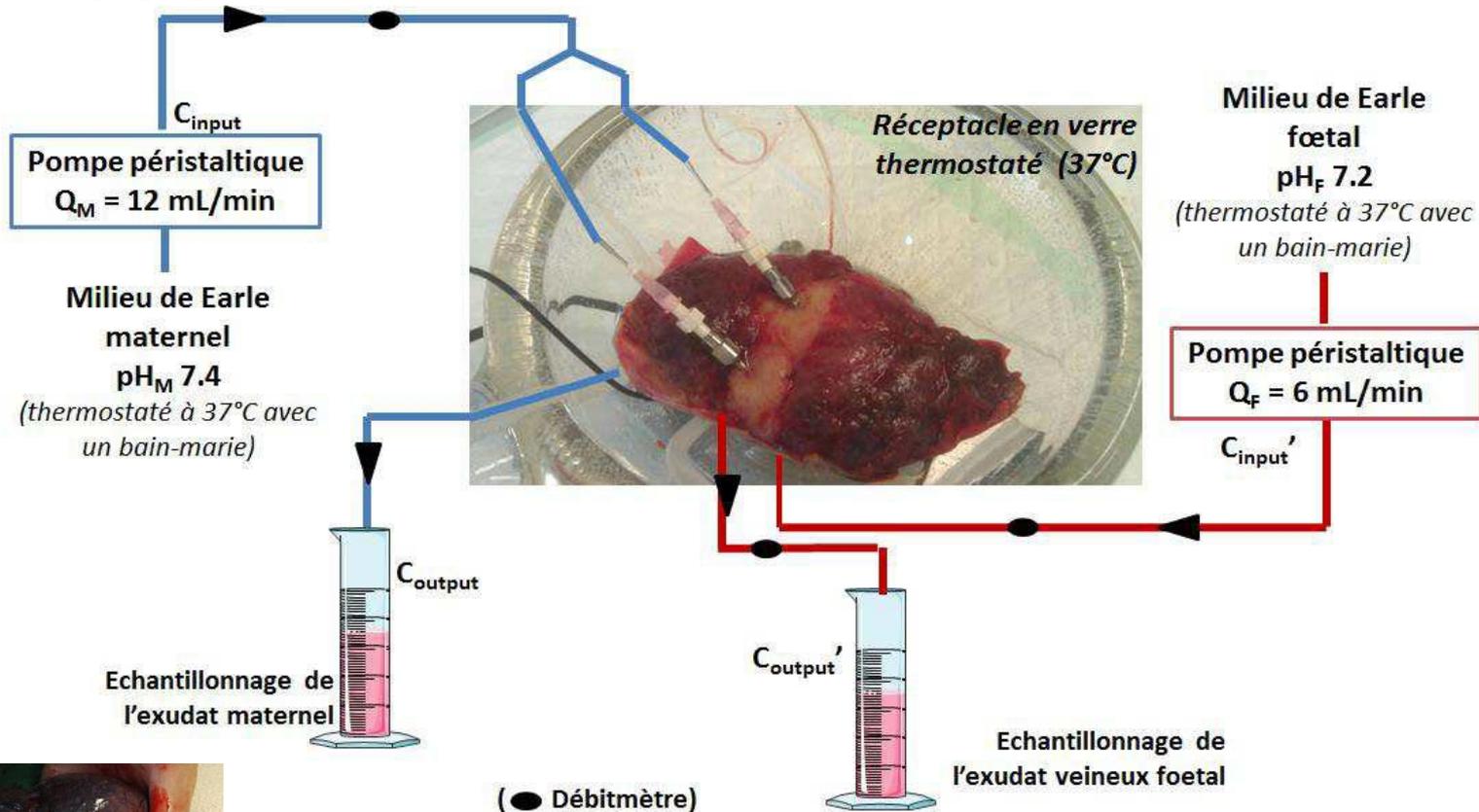


- Faible transfert materno-foetal du BPS par rapport au BPA
- Persistance du BPSG dans le compartiment foetal
- Ré-activation des bisphénols glucuronides en BPA/BPS dans le compartiment foetal
- Exposition foetale au BPS similaire à celle du BPA lors d'exposition chronique

Exposition foetale humaine au Bisphénol A et au Bisphénol S

- Approche intégrative sur le modèle de la brebis gravide
- Approche *ex vivo* sur le modèle de placenta humain perfusé
- Construction du modèle toxicocinétique appliqué au Bisphénol A

Modèle *ex vivo* du placenta humain perfusé

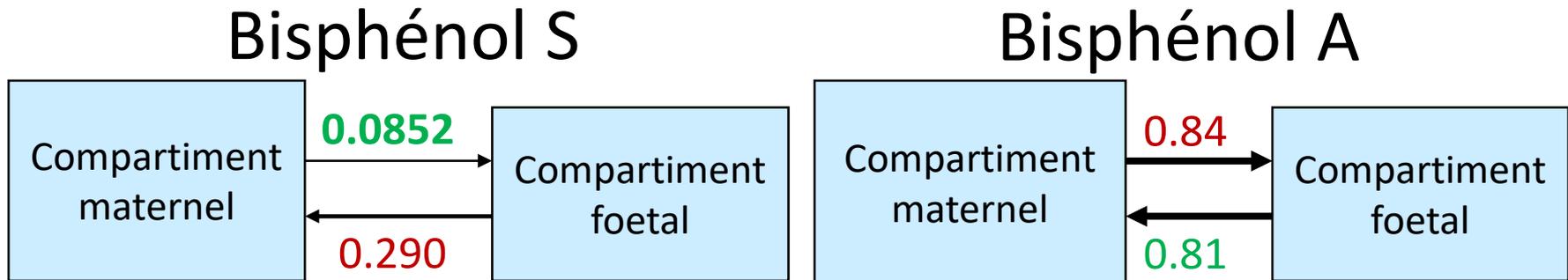


Antipyrine : marqueur de diffusion passive

Collaboration avec l'hôpital universitaire Paule de Vigüé

Corbel et al, *Reprod Toxicol.* 2014; Grandin et al *Chemosphere* 2018

Comparaison BPS et BPA : indices de clairances placentaires



Implication de transporteurs d'efflux?

Diffusion passive

- **Propriétés physico-chimiques des molécules**
 - **Liposolubilité** : $\text{Log } P_{\text{BPS}}=1.65$ $\text{BPS} < \text{Log } P_{\text{BPA}}=1$.
 - **Degré ionisation**: BPS ½ ionisé et BPA non ionisé

Le placenta humain protège le fœtus de l'exposition au BPS, mais risque d'accumulation du BPS

Très faible transfert placentaire des glucuronides

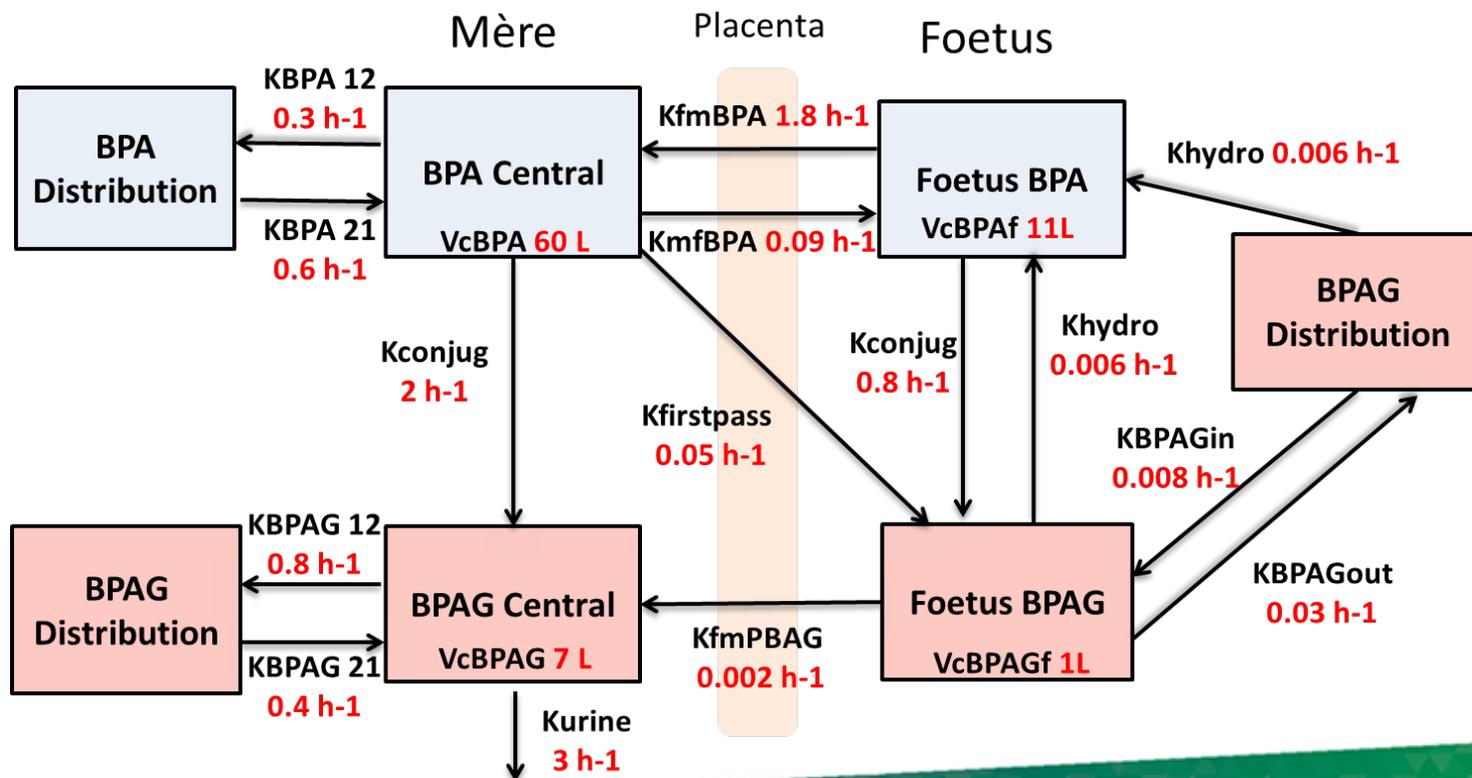
Risque d'accumulation du BPSG dans le compartiment foetal

Exposition foetale humaine au Bisphénol A et au Bisphénol S

- Approche intégrative sur le modèle de la brebis gravide
- Approche *ex vivo* sur le modèle de placenta humain perfusé
- Construction du modèle toxicocinétique appliqué au Bisphénol A

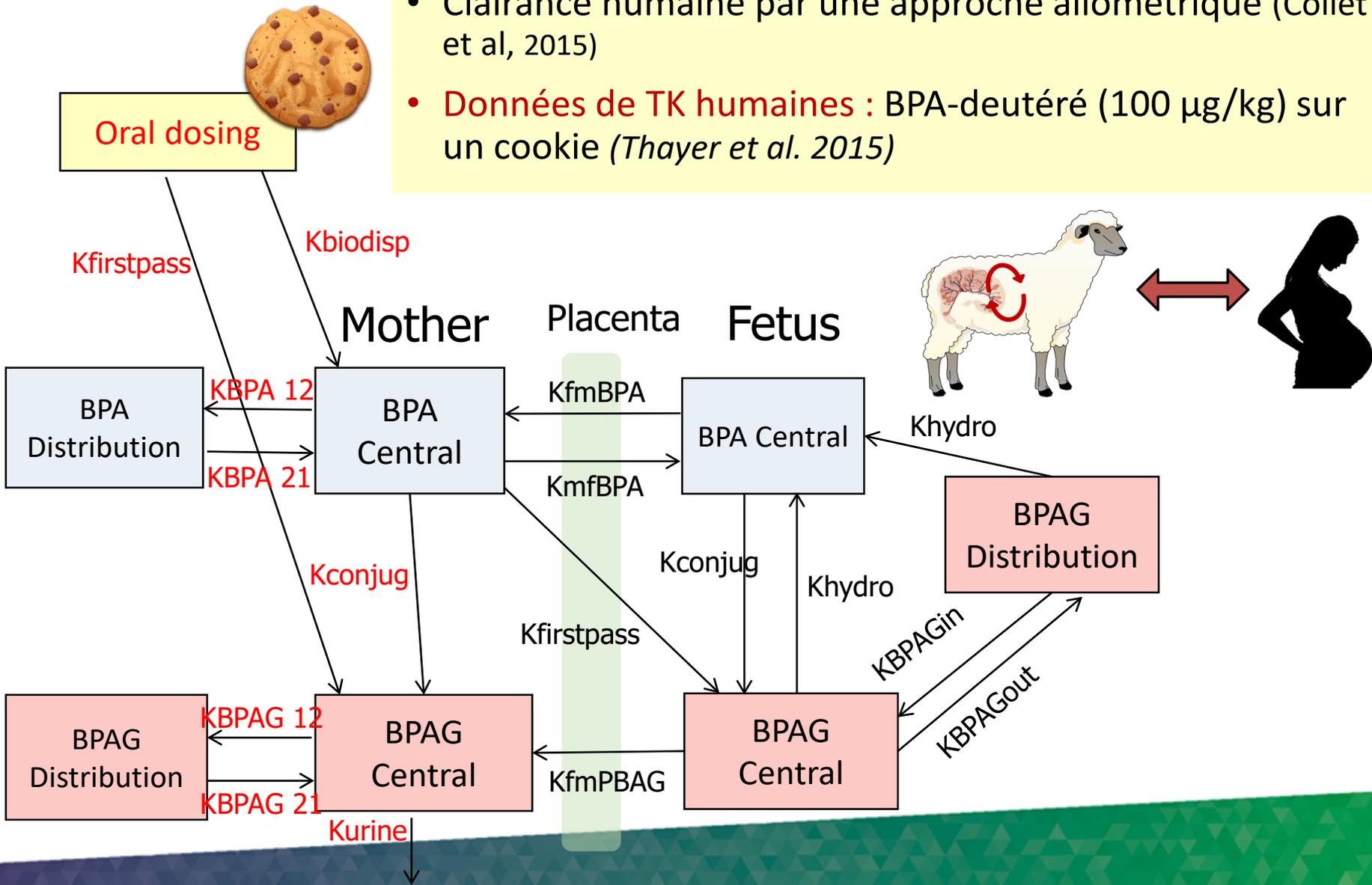
Modèle compartimental de la disposition du BPA et du BPAG dans l'unité materno-foetale

- Modélisation toxicocinétique avec le logiciel Phoenix NLME sur le modèle ovin (n=54)



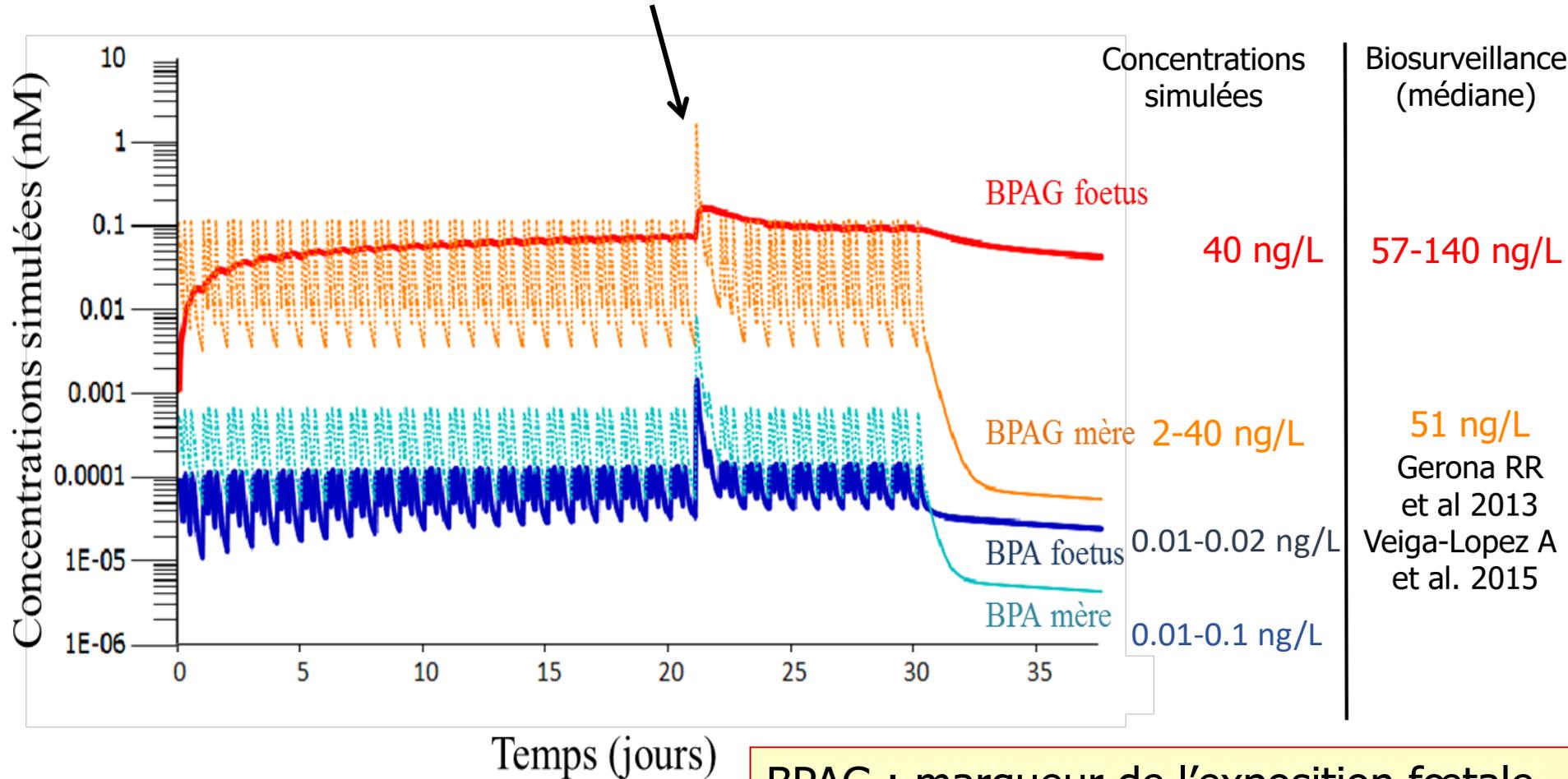
Configuration du modèle ovin avec les paramètres humains

- Clairance humaine par une approche allométrique (Collet et al, 2015)
- **Données de TK humaines** : BPA-deutééré (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) sur un cookie (Thayer et al. 2015)



Prédiction de l'exposition foetale humaine

- 1 mois d'exposition journalière : dose moyenne = 36 ng/(kg.j) (EFSA 2015), 3 fois par jour par voie orale
- 4 semaines ; forte dose 182 ng/kg (95^e centile, EFSA 2015)



BPAG : marqueur de l'exposition foetale

Conclusion

- Intérêt des **approches intégratives physiologiques** pour évaluer l'exposition fœtale humaine aux xénobiotiques
- Considérer les **glucuronides** dans l'évaluation du risque lié à l'exposition aux **bisphénols**
- Le **BPS n'est pas une bonne alternative au BPA en termes de potentiel d'exposition foetale**
- **Perspectives**
 - Modèle QSAR prédictif des paramètres toxicocinétiques des bisphénols
 - Outil de criblage des substitués du BPA



- TOXALIM, E3 Gestation, Perturbateurs Endocriniens
 - *N. Picard-Hagen*
 - *V. Gayrard*
 - *F Grandin, G Gauderat, T Corbel, C Gély*
 - *C. Viguié*
- INTheres
 - *M. Lacroix*
- CHU Toulouse
 - *M Berrebi*
 - *C Vayssières*
 - *M Morin*