



HAL
open science

Étude pharmacocinétique comparée de 13 bisphénols

Théo Fargues

► **To cite this version:**

Théo Fargues. Étude pharmacocinétique comparée de 13 bisphénols. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03788813

HAL Id: dumas-03788813

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03788813v1>

Submitted on 27 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ETUDE PHARMACOCINETIQUE COMPAREE DE 13 BISPHENOLS

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

FARGUES Théo, Clément

Directrice de thèse : Mme Véronique GAYRARD

JURY

PRESIDENT :
M. Roger LEANDRI

Professeur à l'Université Paul SABATIER de TOULOUSE

ASSESEURES :
Mme Véronique GAYRARD
Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Roger LEANDRI,

Professeur au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse,
Biologiste de la reproduction

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Véronique GAYRARD-TROY,

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie

Qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour sa disponibilité et son aide précieuse,
Profonde gratitude.

A Madame le Professeur Nicole HAGEN-PICARD,

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie de la reproduction,

Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury de thèse.
Sincère reconnaissance.

Tables des matières

Tables des matières.....	1
Table des illustrations	3
Liste des abréviations.....	5
Introduction générale.....	7
Partie 1 : Étude bibliographique	9
I. Choix des différents bisphénols de l'étude	9
II. Utilisations et caractéristiques des différents bisphénols étudiés.....	9
A. Les bisphénols.....	9
B. Bisphénol A	10
C. Les autres bisphénols.....	11
III. Cadre règlementaire des bisphénols	15
A. BPA.....	15
B. Substituts du BPA.....	16
IV. Exposition humaine	17
A. BPA.....	17
1. Exposition externe au BPA	17
a. Voie orale	18
b. Voie cutanée	19
c. Voie respiratoire.....	20
2. Exposition interne au BPA.....	20
3. Controverse sur l'estimation de l'exposition de la population humaine au BPA.....	22
B. Les autres bisphénols.....	23
1. L'exposition humaine externe.....	23
a. Voie Alimentaire	23
b. Voie cutanée.....	25
c. Exposition par l'air.....	25
2. L'exposition humaine interne	27
a. BPS.....	27
b. Autres bisphénols	28
C. Estimation de l'apport quotidien de bisphénols totaux	31
V. Paramètres pharmacocinétique	31
A. BPA.....	32
1. Absorption et biodisponibilité	33
a. Voie orale	33
b. Voie cutanée.....	34
c. Par inhalation.....	34
2. Distribution	34
3. Clairance	35
4. Métabolisme et excrétion.....	36
5. Temps de demi-vie.....	36
B. Autres bisphénols	37
1. Étude in vitro.....	37
2. Absorption cutanée sur un modèle ex vivo	37
3. Données toxicocinétiques in vivo chez des modèles animaux.....	37
4. Étude allométrique	38
5. Données toxicocinétiques chez l'homme	39

Partie 2 : Matériel et Méthodes.....	40
I. Matériel testé	40
A. Identification du matériel testé	40
B. Préparation du matériel testé	41
1. Méthode de préparation	41
2. Contrôle des solutions administrées.....	42
II. Système biologique	42
A. Description.....	42
B. Lieux d'origine.....	42
C. Conditions d'hébergement au cours de l'étude	43
III. Méthodologie expérimentale	43
A. Procédures expérimentales	43
B. Modalités d'administration des solutions	44
C. Modalités de collectes des échantillons	45
D. Modalités d'analyse des échantillons	46
V. Analyse des données obtenues	46
Partie 3 : Résultats	48
I. Validation de l'approche cocktail	48
II. Excrétion urinaire des bisphénols.....	48
III. Exposition interne aux bisphénols.....	50
Partie 4 : Discussion	56
Conclusion.....	59
Partie 5 : Références Bibliographiques	60

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Présentation des caractéristiques chimiques, de l'utilisation industrielle et de la production ou importation de chacun des 13 bisphénols de l'étude	12
Tableau 2 : Récapitulatif de deux études qui estiment les apports alimentaires journaliers moyens en bisphénols dans différentes populations.....	24
Tableau 3 : Récapitulatif de deux études qui quantifient la concentration de différents bisphénols dans les poussières intérieures. ND = Non Détectable	26
Tableau 4 : Estimation d'apports journaliers médian par ingestion de poussières (ng/kgpc/j) de bisphénols pour divers groupes d'âges aux États-Unis (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).....	27
Tableau 5 : Récapitulatif d'études sur la concentration moyenne en bisphénols dans différentes matrices en fonction de l'étude (plasma, globule rouge, lait, urine.....)	30
Tableau 6 : Estimation de l'apport quotidien de bisphénols par la mesure de l'exposition interne (urine, sang.....)	31
Tableau 7 : Tableau regroupant les bisphénols de l'étude, leur N° CAS, la formule chimique et des caractéristiques physico-chimiques importantes pour l'étude	40
Tableau 8 : Composition de la solution administrée en IV	41
Tableau 9 : Groupe VO : Dose 200 µmoles/kg soit 2 mL/kg	42
Tableau 10 : Paramètres toxicocinétiques moyens (± ET) des 13 bisphénols chez le porcelet. Les paramètres toxicocinétiques sont calculés selon un modèle non compartimental. Un mélange de bisphénols comprenant soit le BPA, le BPAF, le BPB, le BPF, le BPM, le BPZ, le 3-3 BPA ou comprenant le BPS, le BP4-4, le BPAP, le BPP, le BPFL, le DHDPE a été administré par voie IV, à une dose nominale de 6 µmol/kg de poids corporel. Un mélange de 13 bisphénols a été administré par voie orale à la dose nominale de 200 µmol/kg de poids corporel.....	53

Figure

Figure 1 : Domaine d'utilisation des polycarbonates et des résines époxydes dans le secteur industriel (ANSES 2013)	10
Figure 2 : Schéma expliquant le déroulement de la procédure expérimentale en 3 périodes ..	44
Figure 3 : Évolution au cours du temps du taux cumulé de bisphénol total récupéré par rapport à la dose administrée par voie IV pour les 13 bisphénols de l'étude	49
Figure 4 : Évolution au cours du temps du taux cumulé de bisphénol total récupéré par rapport à la dose administrée par voie orale pour les 13 bisphénols de l'étude.....	50
Figure 5 : Évolution temporelle des concentrations plasmatiques moyenne (\pm Écart Type (ET)) en bisphénol obtenues après une administration IV à 8 porcelets d'une solution comprenant soit le BPA, le BPAF, le BPB, le BPF, le BPM, le BPZ, le 3-3BPA ou une solution comprenant le BPS, le BP4-4, le BPAP, le BPP, le BPFL et le DHDPE à une dose nominale de $6\mu\text{mol}/\text{kg}_{\text{pc}}$. Les valeurs moyennes ont été calculées aux périodes pour lesquelles les concentrations plasmatiques étaient supérieures à la LOQ chez au moins 6 porcelets.....	51
Figure 6 : Évolution temporelle des concentrations plasmatiques moyennes (nmol/mL) de chaque BP après l'administration orale du mélange de 13 bisphénols à la dose nominale de $200\mu\text{mol}/\text{kg}$ de poids corporel. Les valeurs moyennes ont été calculées aux périodes de temps pour lesquelles les concentrations plasmatiques étaient supérieures à la LOQ chez au moins 6 porcelets.....	52
Figure 7 : Paramètres toxicocinétiques moyens (\pm ET) des 13 bisphénols chez le porcelet. Les paramètres toxicocinétiques sont calculés selon un modèle non compartimental. Un mélange de bisphénols comprenant soit le BPA, le BPAF, le BPB, le BPF, le BPM, le BPZ, le 3-3 BPA ou comprenant le BPS, le BP4-4, le BPAP, le BPP, le BPFL, le DHDPE a été administré par voie IV, à une dose nominale de $6\mu\text{mol}/\text{kg}$ de poids corporel. Un mélange de 13 bisphénols a été administré par voie orale à la dose nominale de $200\mu\text{mol}/\text{kg}$ de poids corporel.....	54

Liste des abréviations

BPA : Bisphénol A

BPS : Bisphénol S

BPAF : Bisphénol AF

BPAP : Bisphénol AP

BPB : Bisphénol B

BPF : Bisphénol F

BPP : Bisphénol P

BPZ : Bisphénol Z

BP4-4 : Bisphényl-4,4'-diol

3-3BPA : 3,3'-dimethylbisphenolA

BPM : Bisphénol M

DHDPE : 4,4'-Dihydroxydiphenyl Éther

BPFL : Bisphénol FL

BPE : Bisphénol E

PK : Pharmacocinétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NC : Non communiqué

ND : Non détectable

ECHA : Agence Européenne des Risques Chimiques

DJT : Dose journalière tolérable

Kg_{pc} : kilogramme de poids corporel

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

UE : Union Européenne

SVHC : Substances of Very High Concern

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

BPSG : Bisphénol S glucuronide

LOQ : Limite de quantification

AUC : Aire sous la courbe

BPAG : Bisphénol A glucuronide

V_{ss} : Volume de distribution à l'équilibre

BPAS : Bisphénol A sulfate

BPSS : Bisphénol S sulfate

F_{ue} : Excrétion urinaire fractionnée

IV : Intra-veineuse

IVA : Solution administrée par voie intra veineuse contenant un mélange de 6 bisphénols

IVB : Solution administrée par voie intra veineuse contenant un mélange de 8 bisphénols

DMSO : Diméthylsulfoxyde

VO : Voie Orale

Introduction générale

Les bisphénols sont des substances chimiques de synthèse principalement utilisées dans la production de polycarbonates et de résines époxy qui ont des utilisations industrielles très larges. Le bisphénol A (BPA) reste le bisphénol le plus présent, mais avec les restrictions réglementaires d'utilisation, les industriels utilisent maintenant d'autres bisphénols comme substitut du BPA.

Aujourd'hui, les bisphénols sont omniprésents dans l'environnement humain et l'exposition humaine est ubiquitaire. Plusieurs études de biosurveillance ont permis d'évaluer l'exposition humaine aux bisphénols, en termes de dose d'exposition, au travers de leurs concentrations urinaires.

Le BPA est classé comme perturbateur endocrinien par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « présumé toxique pour la reproduction » et répertorié en tant que substance « très préoccupante » par l'Agence Européenne des substances chimiques (ECHA). De plus, une étude récente a montré que des substituts du BPA comme le Bisphénol AF (BPAF), le Bisphénol AP (BPAP), le Bisphénol B (BPB), le Bisphénol F (BPF), le Bisphénol S (BPS), le Bisphénol P (BPP) et le Bisphénol Z (BPZ) ont des activités agonistes et antagonistes des œstrogènes et agonistes des androgènes (Kojima et al. 2019; Rosenmai et al. 2014). De façon plus générale, certaines données suggèrent que les bisphénols structurellement proches pourraient provoquer des perturbations endocriniennes (Rosenmai et al. 2014; Rochester, Bolden 2015; Usman, Ahmad 2016; Moreman et al. 2017; Siracusa et al. 2018; Pelch et al. 2019; Chen et al. 2016).

Les effets potentiellement perturbateurs endocriniens des bisphénols dépendent des quantités de substance active qui atteignent les tissus cibles et peuvent exercer des effets. Ces dernières sont contrôlées par le niveau des concentrations plasmatiques qui sont elles-mêmes reliées aux doses par un paramètre toxicocinétique clé, la clairance plasmatique. Lors d'une exposition par voie orale, cette relation fait également intervenir le facteur de biodisponibilité.

Si les paramètres pharmacocinétiques (PK) du BPA et du BPS ont été bien documentés, la pharmacocinétique des autres bisphénols n'a pas été évaluée.

Dans ce contexte, notre étude expérimentale sur un modèle porcin consiste à déterminer les paramètres PK, notamment la biodisponibilité et la clairance, de 12 analogues du BPA et d'estimer l'exposition interne en termes de concentrations plasmatiques

Après une première partie bibliographique présentant les données de la littérature sur les bisphénols, l'étude expérimentale sera présentée puis les résultats de l'étude seront discutés.

Partie 1 : Étude bibliographique

I. Choix des différents bisphénols de l'étude

Notre étude pharmacocinétique (PK) a été réalisée avec 13 bisphénols en mélange, dont le BPA et le BPS. Les paramètres PK du BPA et du BPS ont été comparés à ceux précédemment déterminés chez le porcelet afin de valider notre approche dite cocktail.

Les autres bisphénols, présentés plus en détail dans le *Tableau 1*, ont été choisis en raison de leur niveau de production selon l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) supérieur à 1 tonne / an en 2015 (BPAF, Bisphényl-4,4'-diol (BP4-4), 3,3'-dimethylbisphenolA (3-3BPA), Bisphénol M (BPM)), de leur présence dans les aliments (BPAP, BPB, BPF, BPP, BPZ) (Liao, Kannan 2013), le choix des deux derniers a également été motivé par leurs différences structurelles (4,4'-Dihydroxydiphenyl Éther (DHDPE), Bisphénol FL (BPFL)).

II. Utilisations et caractéristiques des différents bisphénols étudiés

A. Les bisphénols

Les bisphénols sont une famille de composés aromatiques portant deux groupes phénols leur conférant des propriétés oestrogéniques.

Il en existe une vingtaine dont le plus connu est le BPA qui est la première substance chimique à avoir été identifiée en tant que perturbateur endocrinien au niveau européen.

Les connaissances sur les autres bisphénols sont plus limitées bien que, des études *in vivo* et *in vitro* aient montré que le BPS, le BPF et le BPAF présentaient un potentiel perturbateur endocrinien comparable à celui du BPA (Chen et al. 2016). Il a été ainsi montré que le BPS, le BPF, le BPB et le Bisphénol E (BPE), activent comme le BPA les récepteurs aux oestrogènes et aux androgènes (Rosenmai et al. 2014).

D'après les données disponibles *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*, une étude récente a démontré que le BPB répond à la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'un perturbateur endocrinien (Serra Hélène et al. 2019).

L'utilisation industrielle des bisphénols a débuté dans les années 1950 avec une production en constante augmentation. Ils sont uniquement d'origine anthropique et constituent un enjeu économique important pour la filière industrielle.

Ils sont utilisés principalement dans la production de plastiques en polycarbonate et de résines époxydes pour leur simplicité de production et leur faible coût.

B. Bisphénol A

Le bisphénol A, également appelé 4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane, est un composé chimique synthétisé pour la première fois par le chimiste russe Alexandre Dianin à la fin du 19^{ème} siècle. Dans les années 1930, ses propriétés œstrogène-mimétiques ont été démontrées. Il ne fut jamais utilisé comme œstrogène de synthèse du fait de la découverte à la même époque d'un autre composé de synthèse, le diéthylstilbestrol, dont les propriétés se révélèrent plus intéressantes. Macroscopiquement, il se présente sous la forme de cristaux blancs.

Le BPA est l'un des produits chimiques dont le volume de production est le plus élevé au niveau mondial avec une production de 5.4 millions de tonnes en 2015 (Aster 2019).

Le BPA a été utilisé dans différents produits mais principalement comme monomère dans la fabrication de résines polycarbonates (bouteilles plastiques, biberons, lunettes...) et de façon secondaire dans la fabrication de résines époxydes servant par exemple de revêtement interne aux composés alimentaires métalliques (Gouzy 2010). Le BPA est également utilisé comme révélateur dans les papiers thermiques comme les tickets de caisse ou en dentisterie dans les composites dentaires qui sont à base de bis-GMA, un diester d'acide méthacrylique et de BPA. Les différentes utilisations industrielles des polycarbonates et des résines époxydes sont mentionnées dans la Figure 1.

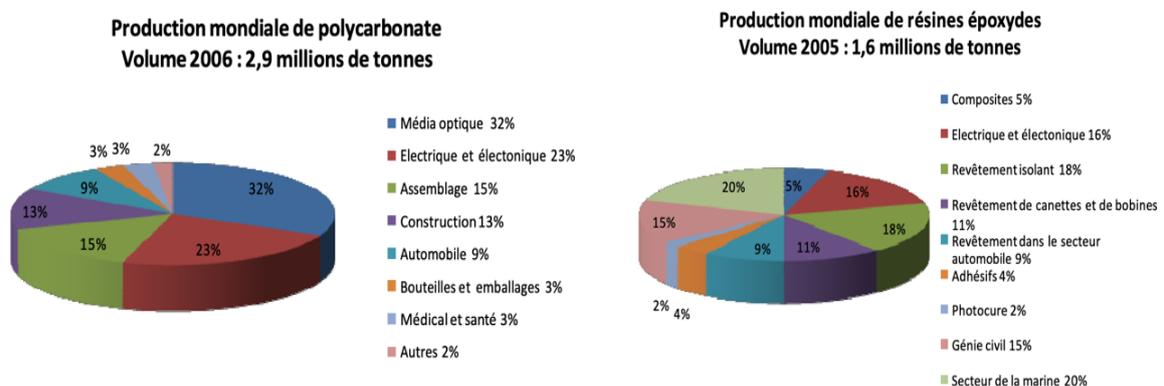


Figure 1 : Domaine d'utilisation des polycarbonates et des résines époxydes dans le secteur industriel (ANSES 2013)

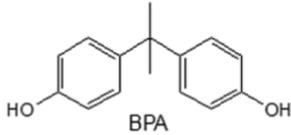
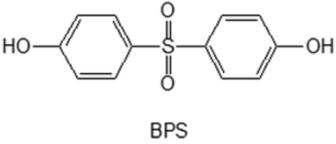
Aujourd'hui, le BPA est considéré comme ubiquitaire dans l'environnement (Corrales et al. 2015).

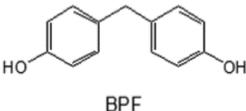
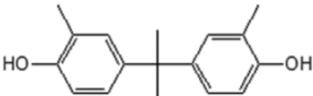
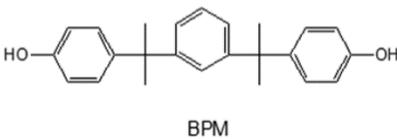
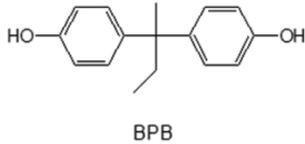
C. Les autres bisphénols

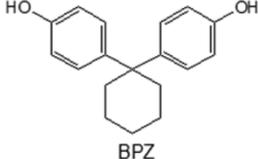
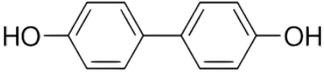
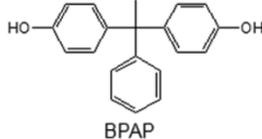
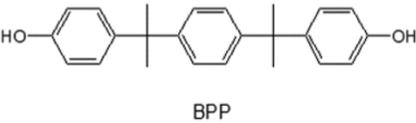
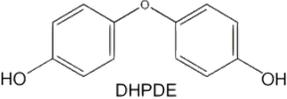
Depuis la mise en place d'une réglementation sur le BPA, trois bisphénols ont été utilisés dans l'industrie de la plasturgie comme principaux substituts : le BPS, le BPF et le BPAF

Les informations sur l'utilisation et la production ou l'importation en Europe ainsi que les caractéristiques chimiques des bisphénols sont regroupées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Présentation des caractéristiques chimiques, de l'utilisation industrielle et de la production ou importation de chacun des 13 bisphénols de l'étude

Nom	N° CAS	Formule chimique	Utilisation industrielle	Production ou importation dans la zone européenne en tonnes/an (date)	Références
Bisphénol A	80-05-7	 <p style="text-align: center;">BPA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Monomère dans la fabrication de résines polycarbonates - Fabrication de résines époxydes 	> 10 Millions	
Bisphénol S	80-09-1	 <p style="text-align: center;">BPS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - BPS se trouve aujourd'hui dans une grande variété de produits de la consommation courante - Seul substituant du BPA autorisé dans les contenants alimentaires en matières plastiques - Fabrication de résines polyéthersulfone <ul style="list-style-type: none"> - Résines époxydes - Révélateur dans les papiers thermiques 	10 000 - 100 000 en 2020	(Mallozzi et al. 2016) (Règlement 10/2011 de la Commission) (Brignon 2015) (Esteban 2019)

Bisphénol AF	1478- 61-1		<ul style="list-style-type: none"> - Monomère dans la fabrication des polyimides, polyamides, polyesters - Agent de réticulation dans les fluoroélastomères, électronique et fibres optiques 	100 – 1 000	(Chen et al. 2016)
Bisphénol F	620-92- 8		<ul style="list-style-type: none"> - Résines époxydes - Révélateur dans les papiers thermiques - Résines benzoxazines 	< 100	(Brignon 2015) (ECHA)
3-3BPA	79-97-0		<ul style="list-style-type: none"> - Différents polymères, thermoplastiques - Produits chimiques utilisés dans les papiers et colorants - Agent intermédiaire dans la fabrication d'autres substances industrielles 	1 - 10	(ECHA)
Bisphénol M	13595- 25-0		<ul style="list-style-type: none"> - Différents polymères, fabrication de thermoplastiques 	> 1	(ECHA)
Bisphénol B	77-40-7		<ul style="list-style-type: none"> - Forte analogie structurale avec le BPA - Détecté dans plusieurs produits alimentaires (conserves, laits) 	< 1	(Serra Hélène et al. 2019) (ECHA)

Bisphénol Z	843-55- 0	 BPZ	- Polycarbonate réservé à des applications industrielles	(Brignon 2015) Non évalué (NE)
BP4-4	92-88-6		- Différents polymères, fabrication de thermoplastiques - Agent intermédiaire dans la fabrication d'autres substances industrielles - Produits chimiques de laboratoire	(ECHA) NE
Bisphénol FL	3236- 71-3	 BPFL	- Non Communiqué (NC) par l'ECHA	(ECHA) NE
Bisphénol AP	1571- 75-1	 BPAP	- NC par l'ECHA	NE
Bisphénol P	2167- 51-3	 BPP	- NC par l'ECHA	NE
DHDPE	1965- 09-9	 DHPDE	- NC par l'ECHA	NE

III. Cadre réglementaire des bisphénols

L'utilisation industrielle du bisphénol A et de l'ensemble des bisphénols a fait l'objet d'un encadrement juridique croissant ces dernières années.

Le Canada a été le premier pays à légiférer sur le BPA en interdisant son utilisation dans les vaisselles pour enfant dès 2008.

A. BPA

En 2006, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a établi la Dose Journalière Tolérable (DJT) à 50 µg par kg de poids corporel (kg_{pc}) et par jour en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) (EFSA 2015). Le niveau d'exposition au BPA via l'alimentation et les boissons était alors considéré comme bien inférieur à cette DJT.

Cette DJT a ensuite été abaissée à 4 µg/kg_{pc}/j en 2014 (EFSA 2015).

Au sein de l'Union Européenne (UE), l'emploi du BPA est autorisé dans les matériaux en contact avec les aliments conformément au *règlement 10/2011/EU relatif aux matériaux et articles en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires*.

Ce règlement a été mis à jour le 1er avril 2011 par le *règlement d'exécution (UE) n°321/2011* qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons. En 2018, la limite de migration spécifique applicable aux matières plastiques, revêtements et vernis destinés aux métaux et aux autres sources de contact avec du BPA a été abaissée de 0.6 à 0.05 mg de **BPA** par kg de denrées alimentaires.

Cependant, d'autres réglementations existent pour d'autres utilisations.

En juin 2014, la Commission Européenne a corrigé *l'annexe II de la directive 2009/48/CE portant sur la sécurité des jouets*, y incluant une limite de migration pour le BPA de 0.1 mg/L. Depuis 2018, la limite de migration a été diminuée à 0.04 mg/L pour le BPA.

En 2014, à l'initiative de la France, le comité d'évaluation des risques de l'ECHA (l'Agence Européenne des Substances Chimiques) s'est montré favorable à classer plus sévèrement le BPA. En 2016, la Commission européenne a décidé de modifier le niveau de toxicité en passant

de la catégorie « reprotoxique suspecté » (Catégorie 2) à « présumé toxique pour la reproduction » (Catégorie 1B).

De plus, le BPA a été identifié par le Comité des États membres en tant que SVHC (Substances of Very High Concern) à plusieurs reprises : le 19 décembre 2016 à cause de ses propriétés reprotoxiques ensuite ce sont ses propriétés de perturbateur endocrinien qui ont été mises en cause, tout d'abord le 16 juin 2017, concernant la santé humaine et le 14 décembre 2017 concernant l'environnement (ECHA 2018). Ces décisions impliquent l'ajout du BPA à la « Candidate List » en 2018 à *l'annexe XIV de la réglementation REACH*. Cette annexe liste les substances chimiques qui nécessitent une réglementation pour être présente sur le marché au sein de l'Union Européenne.

Depuis 2020, les papiers thermiques dont la concentration en BPA est supérieure ou égale à 0.02% en poids ne sont plus autorisés (*Règlement (UE) 2016/2235 de la Commission du 12 décembre 2016 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne le bisphénol A (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2016*). Cette restriction ne s'appliquant pas au BPS qui représente donc une alternative possible.

Enfin, le BPA est inscrit dans l'annexe II de la *directive 76/768/CEE* listant les substances qui ne doivent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques.

La réglementation française est plus restrictive que la réglementation européenne concernant l'usage du BPA. Ainsi, la France a adopté le 1^{er} janvier 2015, la *Loi n°2012-1442 du 24 Décembre 2012*, interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de tout conditionnement, contenant ou ustensile comportant du BPA destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires

B. Substituts du BPA

En Europe, le BPS est autorisé dans les matières plastiques et articles destinés à être en contact avec les aliments, avec un taux de migration de 0.05 mg/kg (*Règlement 10/2011 de la*

Commission Européenne). La réglementation sur les papiers thermiques ne concerne pas le BPS qui est donc une alternative possible.

Le bisphénol S est inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et possède un étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne (catégorie de danger H413 : peut-être nocif à long terme pour les organismes aquatiques).

L'ECHA, sur demande de la Commission Européenne, est en train d'évaluer, les risques que représente le BPS pour la santé humaine, et la possible substitution du BPA par le BPS.

Le bisphénol F figure dans la réglementation CLP, les autres bisphénols ne sont pas vraiment réglementés à l'heure actuelle.

IV. Exposition humaine

Comme toute substance chimique, le risque que posent les bisphénols pour la santé humaine est une combinaison du danger lié à leurs propriétés intrinsèques et du niveau d'exposition de la population humaine à ces bisphénols. L'exposition elle-même résulte de la dose reçue ainsi que de la fréquence d'exposition.

Il existe trois types d'exposition ayant une signification différente (Gauderat 2016) :

- **L'exposition externe**, qui correspond à la quantité de substance à laquelle le sujet est exposé dans son environnement (voie pulmonaire, voie orale, voie cutanée, ...).
- **L'exposition interne**, qui correspond à la quantité de substance absorbée qui dépend de la voie d'exposition

La concentration plasmatique en bisphénol non-conjugué. Ce sont ces concentrations qui contrôlent la quantité de bisphénol actif (non conjugué) qui atteint les tissus cibles.

A. BPA

1. Exposition externe au BPA

Aujourd'hui, le BPA est considéré comme ubiquitaire dans l'environnement (Corrales et al. 2015).

La voie orale est la principale source d'exposition au BPA (environ 80 %) en grande majorité via les aliments contenus dans les emballages plastiques ou l'eau de boisson (Esteban 2019). La voie d'exposition cutanée qui contribuerait à environ 12 %, est associée à la manipulation des tickets thermiques et à l'application de cosmétiques (EFSA 2015). Enfin, la voie respiratoire, largement minoritaire, résulte de l'inhalation de particules de poussières contenant du BPA (EFSA 2015).

a. Voie orale

Tout aliment peut être contaminé par du BPA à toute étape de la chaîne de production ou de transformation, et surtout lors de la conservation dans des contenants composés de BPA.

Les aliments en conserve sont les aliments qui contribuent le plus à l'exposition alimentaire humaine quelle que soit la classe d'âge (EFSA 2015). Une étude a montré que, pour un même aliment, la concentration de BPA était 10 à 100 fois supérieure s'il était conditionné dans un contenant métallique recouvert de résines époxydes (de l'ordre de la dizaine à la centaine de ng/g) que dans un contenant sans BPA (inférieur à 1 ng/g) (Geens et al. 2010; Esteban 2019). Selon la quantité d'aliments, une quantité de BPA pouvant atteindre quelques centaines de ng/kg_{pc}/j pourrait être ainsi ingérée.

Dans une moindre mesure, la viande et les produits à base de viande et de poisson ont aussi été identifiés comme à l'origine d'une exposition au BPA.

La présence de BPA dans l'eau buvable a aussi été démontrée, en quantité relativement faible dans l'eau courante, et plus importante dans l'eau conditionnée dans un contenant plastique en polycarbonate (maximum 4 µg/L) (Esteban 2019).

Ainsi une eau contaminée, peut entraîner une exposition externe au maximum de l'ordre du ng/kg_{pc}/j et participe peu à l'exposition alimentaire au BPA (moins de 2.8%) (ANSES 2013; Esteban 2019)

Enfin, le lait maternel peut présenter des concentrations de l'ordre du µg/L de BPA, entraînant une exposition externe du bébé de l'ordre de centaines de ng/kg_{pc}/j (Mendonca et al. 2014).

On trouve enfin d'autres sources d'expositions mineures comme les jouets en plastique portés à la bouche par les enfants ou encore les scellant dentaires.

Les deux principales sources de contamination sont donc la consommation d'aliments conservés dans des contenants recouverts de résines époxydes et la consommation d'eau dans des contenants plastiques en polycarbonate.

Pour l'EFSA, **l'exposition alimentaire de BPA est la plus élevée dans la catégorie des nourrissons et des enfants en bas âge (375 ng/kg_{pc} en moyenne)** en raison d'une exposition plus élevée rapportée à leur poids corporel. (EFSA 2015)

b. Voie cutanée

Une contamination par voie cutanée existe et passe en particulier par la manipulation de papier thermique à révélateur d'encre au BPA comme les tickets de caisse.

Sur 11 études, la concentration moyenne en BPA des papiers thermiques allaient de 9 310 à 19 600 µg/g. Du BPA a même été détecté dans du papier recyclé à des concentrations allant jusqu'à 42 600 µg/g (Björnsdotter, de Boer, Ballesteros-Gómez 2017).

Les cosmétiques représentent aussi une source de BPA de notre environnement, avec une exposition augmentée par leur temps de contact. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) rapporte, des données de la littérature, que le BPA serait présent dans différents types de produits cosmétiques sur le marché nord-américain dans des concentrations de 1 µg/g à 100 µg/g (ANSES 2013).

L'EFSA estime que **la voie cutanée engendre une dose externe faible de BPA, inférieure à 1ng/kg_{pc}/j.**

c. Voie respiratoire

Enfin, la voie respiratoire est une voie d'exposition par inhalation de poussières contenant du BPA. Ce BPA peut provenir de certaines peintures, revêtements de sol, matériels électroniques et électriques ...

Le BPA est peu retrouvé dans l'air intérieur du fait de sa faible pression de vapeur saturante mais il est fréquemment détecté dans les poussières sédimentées (Esteban 2019).

Le BPA est le bisphénol le plus retrouvé dans les poussières de tous les pays étudiés (Wang et al. 2015).

La concentration moyenne de BPA de 10 ng/m³ dans l'air intérieur de 30 logements français et de 5.8 µg/kg de poussières (Esteban 2019).

Dans une étude américaine, le BPA a été détecté dans 95% des échantillons de poussières sédimentées à des concentrations allant de 0.5 à 10.2 mg/kg (Loganathan, Kannan 2011).

Les résultats de l'évaluation probabiliste de l'ANSES donnent pour un adulte des expositions (ANSES 2013) **de l'ordre de la dizaine de pg/kg_{pc}/j à quelques ng/kg_{pc}/j par inhalation.**

L'étude de (Liao, Liu, Guo, et al. 2012) va elle aussi dans ce sens avec une valeur médiane d'ingestion de BPA par les poussières intérieures, de l'ordre du ng/kg_{pc}/j dans toutes les classes d'âges.

L'exposition via l'inhalation de l'air intérieur et l'ingestion de poussières représenterait donc moins de 10 % de l'exposition totale au BPA (Geens et al. 2009).

2. Exposition interne au BPA

L'exposition interne correspond à la fraction de la dose externe qui a été absorbée par l'organisme.

Les métabolites conjugués du BPA, qui seront détaillés dans le paragraphe §I.V.A.4, sont excrétés dans les urines en quasi-totalité en moins de 24h. Néanmoins, on retrouve aussi du BPA non conjugué en faible quantité dans les urines (Völkel et al. 2002).

La quantité de BPA total (BPA conjugué + BPA non conjugué) retrouvée dans les urines peut donc être considérée comme un bon marqueur de la quantité de BPA absorbée au cours de la période précédant la miction c'est-à-dire la dose interne de BPA.

Les études de biosurveillance humaines basées sur l'évaluation des concentrations urinaires de BPA total ont permis de montrer l'omniprésence du BPA au sein de la population. En effet, des niveaux mesurables de BPA total ont été rapportés dans plus de 90 % des échantillons d'urine d'une cohorte représentative de la population américaine (Calafat et al. 2008). En France, le BPA total ainsi que le BPA libre a été détecté dans 100 % des échantillons urinaires (Fillol et al. 2021; Esteban 2019).

Les moyennes géométriques des concentrations urinaires en BPA total décrites dans des études menées aux États-Unis, au Canada, en Allemagne et en France sont comprises entre 1.33 et 1.99 $\mu\text{g/L}$ avec un 95^{ème} percentile compris entre 6.34 et 13.2 $\mu\text{g/L}$ (Koch et al. 2012; Esteban 2019)

Cependant, d'après la surveillance biologique aux États-Unis et au Canada depuis 2003 dans l'enquête Nhanes, on remarque une diminution progressive et continue de l'imprégnation au BPA. En effet, la concentration moyenne en BPA urinaire est passée de 4.32 $\mu\text{g/g}$ à 1.81 $\mu\text{g/g}$ de créatinine chez les 6-11 ans et de 2.39 $\mu\text{g/g}$ à 1.27 $\mu\text{g/g}$ dans la catégorie adulte. (Berman et al. 2014). En France, les niveaux d'imprégnation par le BPA restent supérieurs à ceux décrits aux États-Unis et au Canada que ce soit chez les enfants ou chez les adultes. Ils sont par contre plus similaires aux résultats d'études dans d'autres pays européens comme l'Allemagne ou la Belgique (Esteban 2019).

Dans l'étude allemande réalisée entre 1995 et 2009, portant sur 506 individus, l'exposition interne par jour a pu être calculée à partir du BPA total quantifié dans les urines avec une valeur moyenne géométrique de 0.039 $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{j}$ et un intervalle de confiance à 95% allant de 0.037 à 0.042 $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{j}$ (Koch et al. 2012).

Ces données sont en accord avec les doses internes de BPA estimées par l'EFSA en 2015 d'après différentes études européennes. En effet, la dose interne moyenne pour un adulte est estimée à 0.039 $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{j}$, tandis qu'elle est de 0.107 $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{j}$ pour un enfant entre 3 et 5 ans et de 0.056 $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{j}$ pour une personne entre 65 et 75 ans (EFSA 2015).

En ce qui concerne les concentrations plasmatiques en BPA, une étude a été réalisée en Corée du Sud sur 300 femmes enceintes et leur fœtus. Les concentrations sanguines de BPA total variaient de valeurs non détectables à 66.48 µg/L (95^{ème} percentile à 39,47 µg/L) chez les femmes enceintes et de valeurs non détectables à 8.86 µg/L (95^{ème} percentile à 3,94 µg/L) chez le fœtus (Lee et al. 2008).

Pour le BPA libre, une douzaine d'études depuis 1999, révèlent une concentration dans le sérum allant de 0.2 à 20 ng/mL de sérum (Vandenberg et al. 2007).

Il existe néanmoins des sous-populations à risque en raison de l'exposition externe d'origine professionnelle. Ainsi, les caissiers manipulant les tickets thermiques ont présenté des concentrations urinaires en BPA total significativement plus importantes que le groupe témoin avec respectivement 8.92 µg/L contre 3.54 µg/L. Il n'y a par contre pas de différence significative pour le BPA libre (Ndaw et al. 2016). La dose interne a été calculée chez une population de femme exposée professionnellement, celle-ci variait de 0.01 µg/kg_{pc}/j à 0.71 µg/kg_{pc}/j (ANSES 2013).

Des facteurs de risque autres que l'exposition professionnelle ont aussi été étudiés.

En effet, une étude en Chine portant sur 952 individus s'est intéressée aux quantités de BPA total dans les urines et le sérum en fonction des facteurs suivants : sexe, consommation d'alcool, de tabac et les catégories d'âges. Il en résulte que le fait d'être un homme et une personne fumeuse sont des facteurs de risque de l'augmentation de l'exposition interne au BPA (He et al. 2009).

3. Controverse sur l'estimation de l'exposition de la population humaine au BPA

La controverse sur l'exposition humaine au BPA est liée à certaines des valeurs très élevées de concentrations plasmatiques en BPA (de l'ordre du ng/mL) rapportées dans la littérature (Vandenberg et al. 2007). Ces valeurs sont incompatibles avec d'une part, l'exposition externe humaine (de quelques dizaines de ng/kg_{pc}/jour) et, d'autre part avec la très faible biodisponibilité orale du BPA (inférieure à 1 %) liée à l'intense métabolisme pré systémique hépatique du BPA. Les valeurs des concentrations plasmatiques estimées à partir des modèles PK sont en effet de l'ordre du picomolaire (Mielke, Gundert-Remy 2009).

Les agences réglementaires et certaines études ont donc émis l'hypothèse d'une contamination des échantillons analysés par du BPA ubiquitaire dans l'environnement. C'est la raison pour laquelle les données des concentrations plasmatiques en BPA ne sont pas prises en compte dans l'évaluation du risque (Dekant, Völkel 2008; EFSA 2015). Cet argument a été réfuté par une partie de la communauté scientifique (vom Saal, Welshons 2014).

Les concentrations plasmatiques plus élevées, que celles attendues d'après les modèles PK, pourraient être en partie expliquées par une sous-estimation de la biodisponibilité du BPA par voie orale. En effet, il a été prouvé que le BPA peut être absorbé efficacement et très rapidement à travers la muqueuse buccale après une exposition sublinguale (Gayrard et al. 2013). Cette voie peut donc entraîner des expositions internes au BPA beaucoup plus élevées que celles connues pour l'absorption du BPA par le tractus gastro-intestinal.

B. Les autres bisphénols

1. *L'exposition humaine externe*

a. *Voie Alimentaire*

De même que pour le BPA, c'est la voie alimentaire qui est prépondérante dans l'exposition externe humaine pour les autres bisphénols (BPF, BPB, BPZ, BPAP, BPAF, BPP) (Wang et al. 2015), (BPF, BPP) (Wu et al. 2018).

D'après l'étude de Liao, Kannan de 2013 aux USA, l'exposition aux bisphénols par l'alimentation ne se limite pas au BPA. En effet, 60% des bisphénols présents dans les denrées alimentaires ne sont pas du BPA.

Le BPA est, effectivement, le bisphénol le plus représenté dans les denrées alimentaires de cette étude ($31 \pm 37\%$), le BPF étant le deuxième le plus représenté ($17\% \pm 21\%$). Le BPS, BPAF et BPAP représentent tous moins de 10 % de la quantité totale de bisphénols. Les fréquences de détection du BPB, BPP et BPZ sont toutes inférieures à 5%.

La quantité absolue de bisphénols et la proportion relative de bisphénols diffèrent grandement entre les différentes catégories d'aliments. Les légumes sont la catégorie d'aliment qui contient

le plus de BPA (8.99 ng/g), les poissons et produits de la mer pour le BPF (4.63 ng/g) et les produits à base de viande pour le BPS (0.609ng/g) (Liao, Kannan 2013).

Tableau 2 : Récapitulatif de deux études qui estiment les apports alimentaires journaliers moyens en bisphénols dans différentes populations.

	BPA	BPS	BPF	BPAP	BPB	BPZ	BPAF	BPP	ΣBP
Apports alimentaires journaliers moyens estimés (ng/kg_{pc}/j) de bisphénols pour divers groupes d'âges aux États-Unis. (Liao, Kannan 2013)									
Nourrisson (<1 an)	114	1.72	12.9	3.27	1.07	2.34	0.847	5.61	142
Enfants (1- <6 ans)	195	4.34	22.3	8.43	1.19	2.55	1.52	7.47	243
Enfants (6- <11 ans)	91.2	2.49	12.7	3.28	0.596	1.31	0.629	4.41	117
Adolescents (11-<21 ans)	48.6	1.60	7.68	1.55	0.332	0.748	0.312	2.70	63.6
Adultes (≥21 ans)	44.6	1.31	7.46	1.20	0.346	0.799	0.275	2.65	58.6
Apports alimentaires journaliers moyens estimés (ng/kg_{pc}/j) de bisphénols pour adultes hommes et femmes en Chine. (Liao, Kannan 2014)									
Hommes	484	9.55	96.5	28.6	2.05	2.19	0.485	22.7	646
Femmes	494	9.56	102	30.3	2.06	2.33	0.500	23.8	664

Les résultats présentés dans le *Tableau 2* montrent qu'aux États-Unis, l'exposition alimentaire aux bisphénols quotidienne pour un adulte est d'en moyenne 58.6 ng/kg_{pc}/j avec un 95^{ème} percentile de 289 ng/kg_{pc}/j. Les enfants sont encore une fois plus exposés que les adultes quelque soit le bisphénol (Liao, Kannan 2013).

En Chine, l'exposition alimentaire quotidienne des adultes est bien supérieure à celle décrite pour les USA avec une moyenne à 646 ng/kg_{pc}/j pour les hommes et 664 ng/kg_{pc}/j pour les femmes. Il n'y a cependant pas de différence significative pour l'exposition alimentaire en fonction du sexe que ce soit pour la somme de bisphénols ou pour chaque bisphénol en particulier (Liao, Kannan 2014).

L'exposition quotidienne alimentaire aux autres bisphénols est 1 à 2 ordres de grandeur inférieure à celle du BPA dans les deux populations (Liao, Kannan 2013; 2014).

b. Voie cutanée

Le passage transdermal via le papier thermique est particulièrement important, le BPS ayant largement remplacé le BPA comme révélateur d'encre dans les papiers thermiques.

Selon un recueil de 5 études dans différents pays, 135 des 383 (soit 35.2%) reçus de caisse en papier thermique testés contenaient du BPS. Les concentrations en BPS variaient de 0.0138 à 26 200 µg/g avec une moyenne pour 4 des 5 études comprise entre 11 200 et 16 300 µg/g (Björnsdotter, de Boer, Ballesteros-Gómez 2017). A noter que les concentrations en BPS retrouvées dans les papiers thermiques sont du même ordre de grandeur que celles en BPA.

Ici encore il existe des sous-populations à risque en raison d'une exposition professionnelle. En effet, l'exposition quotidienne au BPS est significativement plus importante pour la catégorie de population d'agent de caisse par rapport à la population générale avec des moyennes géométriques respectivement de 787 ng/j contre 10.5 ng/j (Liao, Liu, Kannan 2012).

Les autres bisphénols ne sont pas utilisés dans le papier thermique et nous n'avons pas de données bibliographiques sur d'autres utilisations qui provoqueraient une absorption cutanée. Cependant, le BPA et le BPS étant absorbés par voie transcutanée il est tout à fait possible que les autres bisphénols le soient aussi. Des tests cutanés avec des patches de BPF ont permis de mettre en évidence une réaction cutanée, ce qui suppose une absorption par cette voie (Pelch et al. 2017).

c. Exposition par l'air

Une fois de plus, il n'existe pas d'étude sur l'exposition humaine à tous les bisphénols par voie respiratoire mais deux études, présentées dans le *Tableau 3*, portent sur l'exposition par voie respiratoire à d'autres bisphénols que le BPA. (Wang et al. 2015) (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).

Tableau 3 : Récapitulatif de deux études qui quantifient la concentration de différents bisphénols dans les poussières intérieures. ND = Non Détectable

	BPA	BPS	BPF	BPAP	BPB	BPZ	BPAF	BPP	ΣBPs
Total de 12 pays : n=284, en ng/g (Wang et al. 2015).									
Moyenne	1000	220	1000	0.38	< 1	< 0.5	3.1	< 2	2200
Min	9,6	< 2	< 1	< 0.5	< 1	< 0.5	< 0.1	< 2	23
Max	32000	21000	110000	4.5	8.4	< 0.5	54	9.4	11000 0
Fréquence de détection (%)	100	100	83	1	1	-	73	-	100
Total Usa, Chine, Corée du Sud, Japon : n=156, en ng/g (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).									
Moyenne géométrique	1330	340	54	0.36	0.8	ND	0.69	0.74	2290
Min	ND	0.83	ND	ND	ND	ND	ND	ND	26
Max	39100	26600	107000	7.1	30	ND	91	630	11100 0
Fréquence de détection (%)	98.7	100	74.4	64	3.85	0	21.2	64	100

Pour tous les échantillons testés quel que soit le pays, la présence d'au moins un bisphénol était mise en évidence avec une valeur moyenne de 2200 ng/g pour la somme des bisphénols (Wang et al. 2015) et 2290 ng/g (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).

Mais il existe des variations importantes de la quantité de bisphénols ou de la proportion relative des différents bisphénols en fonction de l'environnement testé (Wang et al. 2015).

Outre le BPA qui est majoritaire, le BPS est détecté dans 100% des cas et représente à peu près 10% du bisphénol total. Le BPF est lui aussi très présent avec en moyenne 1000 ng/g de poussière (Wang et al. 2015) et 54 ng/g de poussière (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).

Les 5 autres bisphénols sont en quantité relative plus anecdotique que le BPA et le BPS mais dans l'étude de Liao, Liu, Guo et al de 2012, le BPAP est présent dans 64% des échantillons, le BPAF dans 21% et le BPP dans 64%.

Comme le montre le *Tableau 4*, l'exposition quotidienne pour un adulte en bisphénols via l'ingestion des poussières, estimée par les mesures de concentrations dans les poussières et avec le postulat d'une absorption de 100 %, est de 1.72 ng/kg_{pc}/j aux États-Unis et de 0.78 ng/kg_{pc}/j en Chine (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).

Encore une fois, il est montré que les enfants sont la catégorie de population la plus exposée aux bisphénols avec 12.6 ng/kg_{pc}/j aux États-Unis.

Hormis le BPA, le BPS est le bisphénol qui représente le plus gros apport journalier dans les 4 pays de l'étude de Liao, Liu, Guo de 2012 alors que c'est le BPF dans l'étude de Wang de 2015.

Tableau 4 : Estimation d'apports journaliers médian par ingestion de poussières (ng/kg_{pc}/j) de bisphénols pour divers groupes d'âges aux États-Unis (Liao, Liu, Guo, et al. 2012).

	BPA	BPS	BPF	BPAP	BPB	BPZ	BPAF	BPP	ΣBP
Nourrisson (<1 an)	5.64	2.20	0.17						8.95
Enfants (1-<6 ans)	7.91	3.09	0.24						12.6
Enfants (6-<11 ans)	2.18	0.85	0.07						3.46
Adolescents (11-<21 ans)	1.36	0.53	0.04						2.15
Adultes (≥21 ans)	1.08	0.42	0.03						1.72

2. L'exposition humaine interne

a. BPS

Dans l'organisme le BPS est principalement métabolisé en BPS glucuronide (BPSG) qui est éliminé dans les urines. Par conséquent, par le même principe que pour le BPA, les études de biosurveillance évaluent la dose interne en BPS, à partir des concentrations urinaires de BPS retrouvées dans les urines (Song, Xie, Cai 2018).

Une étude englobant les États-Unis ainsi que 7 pays asiatiques a rapporté une concentration moyenne de BPS dans les urines de 0.654 ng/mL avec un taux de détection de 84%. C'est dans

la population japonaise que les concentrations se sont révélées les plus importantes avec en moyenne 2.27 ng/mL. (Liao, Liu, Alomirah, et al. 2012). On note cependant une augmentation de la fréquence de détection du BPS dans les urines entre 2000 et 2014 ce qui peut s'expliquer par le remplacement du BPA par le BPS (Ye et al. 2015).

Le *Tableau 5* présente des études portant sur la concentration de différents bisphénols dans différentes matrices : urine, sérum et lait maternel.

On peut observer qu'hormis l'étude réalisée en Arabie Saoudite, les concentrations en BPS sont toujours inférieures à celle en BPA.

En France chez des enfants, le BPS total a été détecté et quantifié dans 99.9 % des 500 échantillons d'urine. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPS total était égale à 0.444 [0.362 ; 0.545] µg/L avec une valeur maximale observée de 125.4 µg/L. Les résultats de l'étude montrent aussi que les plus jeunes enfants sont en moyenne plus imprégnés par le BPS (Esteban 2019).

En ce qui concerne les populations les plus à risque, une étude a été réalisée chez des agents de caisse de la même façon que pour le BPA. De la même façon, les concentrations urinaires en BPS de la population à risque (2.53 µg/L) ont été supérieures à celles d'un groupe témoin (0.67 µg/L, (Ndaw et al. 2018).

Une autre étude a été basée sur le dosage de BPA et BPS dans le sérum avant et après la manipulation de tickets thermiques par la même population à risque (caissière). Le pourcentage de caissières ayant une concentration quantifiable en BPS a été significativement plus important dans les échantillons collectés après le travail, 40.6% contre 15.6% (Thayer et al. 2016).

b. Autres bisphénols

En France, le BPF total a été détecté et quantifié dans 100 % des 500 échantillons d'urines d'une population d'enfants. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPF total était égale à 0.263 [0.231 ; 0.301] µg/L avec une valeur maximale observée de 23.63 µg/L. Les résultats de l'étude montrent comme pour le BPA et le BPS que les plus jeunes enfants sont en moyenne plus imprégnés par le BPF.

Une étude réalisée en Arabie Saoudite s'est intéressée à la concentration urinaire de différents bisphénols. Le BPF et le BPAF étaient présents avec des concentrations moyennes respectives de 2.04 ng/mL et 1.52 ng/mL, soit plus de deux fois inférieures à celles du BPA et plus de dix fois inférieures à celles de BPS.

Les BPAP, BPB, BPZ, BPP étaient eux aussi présents mais à des concentrations inférieures à 0.5 ng/mL (Asimakopoulos et al. 2016).

L'exposition interne au BPF, BPS et BPA semble être plus élevée chez les personnes vivant en milieu urbain que celles vivant en milieu rural. Le constat est différent dans la même étude pour les autres bisphénols dont à l'inverse la valeur moyenne d'exposition interne est plus élevée pour le groupe vivant en milieu rural que celui vivant en milieu urbain (Zhang et al. 2016).

Enfin, une étude sur le lait maternel a mis en évidence du BPA dans 90 % des échantillons, du BPS dans seulement un seul échantillon alors que les autres molécules ciblées n'ont pas été détectés.

Tableau 5 : Récapitulatif d'études sur la concentration moyenne en bisphénols dans différentes matrices en fonction de l'étude (plasma, globule rouge, lait, urine...).

Pays, année	Population, Nombre	Matrice	BPA	BPS	BPF	BPAP	BPB	BPZ	BPAF	BPP	Références
France, 2015	Femme enceinte, 18 <i>Moyenne (µg/kg)</i> <i>Taux de détection (%)</i>	Lait maternel	0.23 (<LOQ-1.16) 90%	(<LOQ-0.23) 5.6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	(Deceuninck et al. 2015)
France, 2019	Enfants, 500 <i>Moyenne géométrique (µg/L)</i>	Urine	2.26	0.444	0.263						(Esteban 2019)
États-Unis, 2016	<i>Taux de détection (%)</i> Caissière avant la prise de fonction Caissière après la prise de fonction	Sérum	Ticket BPA, n = 33 21.2% 21.2%	Ticket BPS, n = 32 15.6% 40.6%*	* : différence significative entre les deux groupes						(Thayer et al. 2016)
Arabie Saoudite 2014	Population générale, 130 <i>Moyenne arithmétique (ng/mL)</i>	Urine	5.71	13.3	2.04	0.43	0.16	0.16	1.52	0.18	(Asimakopoulos et al. 2016)
Chine 2016	Population à proximité d'une usine de démantèlement de déchet électronique, 116 <i>Moyenne (ng/mL)</i> <i>Taux de détection (%)</i>	Urine	2.99 (0.233-27.6) 100%	0.361 (<LOQ-1.38) 97%	0.349 (<LOQ-8.68) 90%	0.0600 (<LOQ-0.136) 3%	0.0278 (<LOQ-0.142) 9%	0.0288 (<LOQ-0.0582) 2%	0.0174 (<LOQ-0.134) 7%	0.0290 (<LOQ-0.0936) 3%	(Zhang et al. 2016)
	Population rurale, 22		0.589 (<LOQ-4.12) 91%	0.388 (0.192-1.07) 100%	0.0886 (<LOQ-0.855) 41%	0.0706 (<LOQ-0.703) 9%	0.0329 (<LOQ-0.112) 23%	0.0274 (<LOQ-0.531) 14%	0.0338 (<LOQ-0.550) 14%	0.0441 (<LOQ-0.336) 5%	
	Population urbaine, 20		0.952 (<LOQ-4.07) 80%	0.652 (0.113-1.57) 100%	0.556 (0.127-3.04) 100%	0.0244 (<LOQ-0.1020) 15%	<LOQ 0%	<LOQ 0%	0.0132 (<LOQ-0.0736) 20%	0.0207 (<LOQ-0.0414) 5%	

C. Estimation de l'apport quotidien de bisphénols totaux

Une étude sur des enfants vivants dans le Sud de la Chine a estimé l'apport quotidien en différents bisphénols après mesure de l'exposition interne, les résultats sont présentés dans le *Tableau 6*.

Tableau 6 : Estimation de l'apport quotidien de bisphénols par la mesure de l'exposition interne (urine, sang...).

	BPA	BPS	BPF	BPAP	BPZ	BPAF	BPP	ΣBP
Enfant du Sud de Chine, n=283 (ng/kg _{pc} /j), par concentration urinaire (Chen et al. 2018)								
Moyenne	22.2	1.52	5.171	1.26	0.72	0.38	9.31	40.5

V. Paramètres pharmacocinétique

Nous allons aborder cette partie, en reprenant les connaissances actuelles des données pharmacocinétiques chez différentes espèces dont le porc qui est le modèle animal de notre étude.

La toxicocinétique contribue à l'évaluation du risque pour les populations humaines vis-à-vis d'une molécule. Les modèles pharmacocinétiques s'appuient soit sur des données expérimentales obtenues chez l'animal ou bien sur des données des études de biosurveillance humaine concernant les expositions humaines.

La pharmacocinétique permet d'évaluer l'action de l'organisme sur la molécule et par conséquent, la relation entre l'exposition externe et l'exposition interne.

Nous avons pu voir dans la partie précédente que les doses internes des bisphénols peuvent être estimées par les concentrations urinaires en bisphénols. Cependant la dose interne n'apporte pas d'information sur le niveau des concentrations tissulaires à l'origine des effets biologiques contrairement à la concentration plasmatique qui contrôle les concentrations tissulaires.

L'évaluation des concentrations plasmatiques humaines se heurte à des difficultés méthodologiques liées aux limites de détection des techniques de dosage des bisphénols souvent supérieures aux niveaux attendu des concentrations lorsque le sujet humain est exposé à des

doses environnementales. De plus, toutes les formes de bisphénols dans l'organisme ne sont pas biologiquement actives. Par exemple, seules les formes non conjuguées du BPA ou du BPS sont biologiquement actives. Enfin, lors des prélèvements sanguins, du traitement des échantillons sanguins et des dosages il peut y avoir une contamination par des bisphénols libérés par les dispositifs de prélèvement et d'analyse des échantillons.

Nous pouvons, en revanche, prédire les concentrations plasmatiques en bisphénols biologiquement actifs grâce aux paramètres PK.

L'évaluation des paramètres PK nécessite le recours à des doses très supérieures aux doses d'expositions environnementales. Des données expérimentales obtenues chez l'animal suggèrent que l'exposition systémique au BPA reflétée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la dose (Sun Dong Yoo, Beom Soo Shin, Seung 2000) et que les données toxicocinétique obtenues chez l'animal peuvent être extrapolées à l'Homme (Taylor et al. 2011). Ainsi les modèles pharmacocinétique auraient un caractère prédictif de l'exposition humaine interne au BPA.

Nous allons détailler la toxicocinétique du BPA qui a été beaucoup étudiée et nous ferons ensuite une synthèse des rares données concernant les autres bisphénols et qui ont justifié cette étude.

A. BPA

Le BPA a fait l'objet d'un grand nombre d'études pharmacocinétiques *in vivo* ou *in vitro*.

Les études pharmacocinétiques *in vivo* réalisées chez de nombreuses espèces (rat, souris, porc, brebis ou singe) avec des voies d'administrations diverses (orale, sous-cutanée, intraveineuse) ont permis de mesurer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du BPA.

Les études *in vitro* portant sur des matrices biologiques animales ou humaines ont permis d'étudier la fraction libre du BPA dans le plasma, les voies de métabolisation et les clairances intrinsèques associées.

1. Absorption et biodisponibilité

Les termes absorption et biodisponibilité ne sont ni synonymes ni interchangeables (Chiou 2001). L'absorption n'est qu'une des étapes entre l'exposition externe et la délivrance au site d'action. La biodisponibilité est plus générale. Selon l'EMA (European Medicines Evaluation Agency) « La biodisponibilité désigne la vitesse à laquelle la fraction active est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible sur le site d'action » (Toutain, Bousquet-Melou 2004a).

a. Voie orale

L'absorption dans le tractus gastro-intestinal est rapide et importante chez différentes espèces telles que le rat, la souris et le singe. La concentration maximale de BPA dans le sang augmente linéairement avec la dose (Doerge et al. 2010).

Chez l'Homme des études ont été réalisées à de faibles doses d'exposition (de 54-90 $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{pc}}$ soit 5 mg/personne) qui sont néanmoins 10 fois plus élevées que les estimations des plus hautes expositions humaines quotidiennes. Après administration par voie orale le BPA est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal (Völkel et al. 2002).

Enfin, une absorption très performante par les muqueuses de la cavité buccale a été mise en évidence chez le chien après une exposition sublinguale. Cela entraîne une exposition interne en BPA beaucoup plus élevée que celle obtenue après absorption au niveau du tractus gastro-intestinal seul (Gayrard et al. 2013). La similitude de nombreux mécanismes de transports des médicaments ainsi que l'histologie de la muqueuse buccale du chien par rapport à la muqueuse buccale humaine (Barsuhn et al. 1988) donnent une grande pertinence à ce modèle.

La biodisponibilité du BPA via l'alimentation dépend donc probablement du temps de résidence dans la bouche et, par conséquent, du type d'aliment ingéré. Le rapport entre les aires sous la courbe (AUC) de concentrations plasmatiques de BPA et de Bisphénol A glucuronide (BPAG) est 2 fois plus élevé pour un aliment dont le temps de séjour buccal est plus long que pour un aliment liquide qui ne séjourne pas longtemps dans la cavité buccale. (Teeguarden et al. 2011; Thayer et al. 2015). Lors d'absorption par voie buccale, le premier passage hépatique est évité, le BPA n'est donc pas métabolisé, il en résulte une biodisponibilité en BPA accrue.

Les concentrations plasmatiques en BPA actif chez l'Homme sont donc probablement sous-estimés par les agences réglementaires (ANSES et EFSA) qui considèrent une biodisponibilité

orale de BPA libre de 1 à 3% pour l'ANSES (CHIM 2009).

b. Voie cutanée

Une étude *in vitro* sur de la peau humaine montre qu'après 24h de contact cutanée, on obtient une quantité totale de BPA absorbée de 9.3% de la dose appliquée (Demierre et al. 2012). Ces résultats sont du même ordre de grandeur que ceux de précédentes études utilisant de la peau humaine (Mørck et al. 2010) ou de la peau de porc (Kaddar et al. 2008). Les flux d'absorption percutanée *in vivo* et *ex vivo* du BPA chez le rat étaient assez semblables, suggérant qu'une extrapolation de résultat *ex vivo* à une situation *in vivo* était possible aussi chez l'Homme (Marquet et al. 2011).

Une étude récente, sur des Hommes, a permis de montrer que 2.2% de la dose administrée (100 µg/kg) par voie cutanée pendant 12 heures, était devenue biodisponible (Sasso et al. 2020).

c. Par inhalation

Il n'y a pas d'étude de la toxicocinétique du BPA après exposition par inhalation, toutefois compte tenu du coefficient de partage et de l'anatomie alvéolaire, une forte absorption du BPA est attendue par voie pulmonaire.

En conclusion, la faible biodisponibilité orale du BPA s'explique par un métabolisme pré-systémique intense dans l'intestin et le foie et non par un faible taux d'absorption. En revanche, les absorptions sublinguale (Gayraud et al. 2013) et cutanée (Sasso et al. 2020), permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique, peuvent conduire à une biodisponibilité du BPA supérieure à celle attendue après une ingestion orale de BPA.

2. Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) est un paramètre pharmacocinétique qui permet de déterminer la quantité de molécule dans l'organisme à l'équilibre.

Le V_{ss} est donc défini comme une constante de proportionnalité qui relie la quantité totale de médicament dans l'organisme à sa concentration plasmatique à un moment donné (Toutain, Bousquet-Melou 2004b).

Ce volume de distribution a été estimé chez l'Homme à 1 L/kg par une approche allométrique (Collet et al. 2015) et à 2 L/kg par un modèle pharmacocinétique fondé sur des paramètres physiologiques (Shin et al. 2004).

Le V_{ss} élevé suggère que la distribution du BPA dans l'ensemble des tissus de l'organisme est rapide. Le BPA est lié à plus de 90% à des protéines plasmatiques notamment l'albumine. La forme libre, qui est la forme active se retrouve dans le plasma à hauteur d'environ 5% (Csanady et al. 2002).

3. Clairance

La clairance plasmatique est déterminée par la somme de toutes les clairances individuelles des organes métabolisant/excréteur donc principalement la clairance hépatique et rénale. La clairance plasmatique (qui est un volume divisé par un temps donc un débit), représente la capacité de l'organisme à éliminer une molécule donnée. La clairance plasmatique est le paramètre pharmacocinétique le plus important car c'est le seul qui contrôle l'exposition à une molécule pour une biodisponibilité donnée (Toutain, Bousquet-Melou 2004c).

Lors d'une étude allométrique, la clairance du BPA a été estimée chez plusieurs espèces et aucune différence interspécifique de clairance n'a été observée lorsqu'elle est rapportée au poids corporel. A partir de ces valeurs, la clairance humaine a donc été estimée par allométrie à 1.5 L/h/kg (Collet et al. 2015).

Cette clairance du BPA avait été estimée à 1.7 L/h/kg par un modèle pharmacocinétique fondé sur des paramètres physiologiques (Shin et al. 2004).

Toujours dans l'étude de Collet, les données urinaires obtenues montrent que la clairance du BPA est presque intégralement hépatique avec une clairance rénale inférieure à 1% (Collet et al. 2015).

4. Métabolisme et excrétion

Les deux principales voies d'élimination d'une molécule par un organisme sont le métabolisme, qui consiste en une transformation de la molécule par réaction enzymatique, et l'excrétion, qui consiste en une sécrétion de la molécule en dehors de l'organisme.

Le BPA est éliminé principalement par métabolisme hépatique où la principale voie de métabolisation du BPA est une glucuronoconjugaison qui consiste en un ajout d'un acide glucuronique et est catalysé par les UDP-glucuronosyltransférase. Le produit de la réaction est le bisphénol A mono- β -D-glucuronide (BPAG). De manière très secondaire il existe aussi une seconde voie : la sulfoconjugaison qui consiste à l'ajout d'un groupement sulfate. La réaction est catalysée par les sulfotransférases et le produit est un BPA-sulfate (BPAS) (Yokota et al. 1999).

En ce qui concerne l'excrétion urinaire, le BPA est principalement éliminé sous forme de BPAG dans les urines chez plusieurs espèces dont l'homme, le singe, la brebis (Völkel et al. 2002). Chez les rongeurs, le BPAG est majoritairement éliminé par voie biliaire et subit un cycle entéro-hépatique (Sakamoto et al. 2002).

5. Temps de demi-vie

Le temps de demi-vie plasmatique est le temps nécessaire pour diviser par deux la concentration plasmatique après avoir atteint le pseudo-équilibre. Lorsque l'absorption n'est pas limitante, la demi-vie est contrôlée par la clairance plasmatique et le volume de distribution. A l'inverse, lorsque le processus d'absorption est un facteur limitant, la demi-vie est un reflet du temps et du taux d'absorption et plus du tout du processus d'élimination (Toutain, Bousquet-Melou 2004d).

Une étude à partir d'administration IV a révélé une demie vie comprise entre 0.62 et 1.3h chez le mouton, le cheval, le chien et le porc (Collet et al. 2015). Les temps de demi-vie du BPA et BPAG, après administration orale de BPA, ont également été estimés chez l'Homme respectivement à $6.4 \text{ h} \pm 2.0 \text{ h}$ et $6.2 \pm 2.6 \text{ h}$ (Thayer et al. 2015).

B. Autres bisphénols

1. *Étude in vitro*

Le métabolisme du BPS varie selon les modèles cellulaires utilisés. Sur certains modèles comme le poisson zèbre, le BPSG a été le seul métabolite identifié du BPS. En revanche, les cellules de la lignée d'hépatocytes humains métabolisent le BPS en BPSG et en Bisphénol S sulfate (BPSS).

La glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison varient en fonction des différences d'expressions d'enzymes et limitent l'interprétation de ces modèles *in vitro* (Grandin 2018).

La clairance plasmatique du BPAF a été comparé à celle du BPA *in vitro* sur des hépatocytes de différentes espèces. La clairance du BPAF est inférieure à celle du BPA de 1.5 à 4 fois chez le rat, de 6 à 18 fois chez la souris et de 4 à 9 fois chez l'Homme. (Waidyanatha et al. 2015).

2. *Absorption cutanée sur un modèle ex vivo*

Une étude de 2019, *ex vivo* sur un épiderme reconstruit d'humain a montré que le coefficient de perméabilité du BPS est significativement inférieur à celui du BPA.

En proportion relative par rapport à la quantité de bisphénol dans le sang, la proportion du BPS libre est plus élevée que la proportion de BPA libre.

En conclusion, l'étude révèle que l'absorption cutanée est plus faible pour le BPS. Cependant, une efficacité de biotransformation, elle aussi plus faible pour le BPS, est aussi à prendre en compte dans l'évaluation des risques liés au BPS (Liu, Martin 2019).

3. *Données toxicocinétiques in vivo chez des modèles animaux*

Chez un modèle porcin, modèle de référence pour les humains, par la similarité du tractus digestif, différentes études montrent que le BPS est lui aussi absorbé par voie orale avec une absorption proche de 100% (Gayraud et al. 2019; Waidyanatha et al. 2018).

Nous observons cependant un métabolisme hépatique plus faible que pour le BPA avec seulement 41% du BPS glucuroconjugué lors d'un premier passage hépatique, conduisant à une biodisponibilité systémique du BPS de 57.4%, soit une valeur bien plus importante que celle du BPA (0.5%). Dans ce modèle animal, la clairance plasmatique du BPS a été rapportée

comme 3.5 fois plus faible que celle du BPA (Gayrard et al. 2019). Chez le rat, les métabolites de BPS retrouvés dans les urines sont des conjugués de type glucuroconjugués et sulfoconjugués (Waidyanatha et al. 2018).

Le BPS et ses métabolites sont ainsi largement excrétés et subissent une rétention tissulaire minimale (Waidyanatha et al. 2018).

L'excrétion du BPS, administré par voie orale à des souris, est principalement urinaire, avec une excrétion de 52.8 % à 78.1 % de la dose administrée. L'excrétion fécale étant de 10 %, ces résultats indiquent un taux d'absorption élevé du BPS. Le BPS est retrouvé dans les urines, 50 % sous forme glucuroconjuguée, 8 à 21 % sous forme sulfoconjuguée et 2 à 9 % sous forme inchangée.

Dans cette étude aussi, la rétention tissulaire du BPS est minimale avec moins de 1 % de la dose administrée retrouvé dans les tissus (Song, Xie, Cai 2018).

Le V_{ss} du BPS chez le rat est de 364 mL/kg, celui du BPAF entre 77 mL/kg et 464 mL/kg selon l'espèce, rat ou souris et le sexe (Gayrard et al. 2020; Waidyanatha et al. 2019).

Le BPAF a été rapidement absorbé et conjugué chez le rat et la souris, après administration orale et faiblement biodisponible. En effet, la biodisponibilité chez les souris (5.64% chez les mâles et 3.13% chez les femelles) et chez les rats (0.88% chez les mâles et 1.02% chez les femelles) est de l'ordre de grandeur de celle du BPA dans d'autres études (Waidyanatha et al. 2019).

4. Étude allométrique

Grâce à une mise à l'échelle allométrique (rats, porcelets, moutons), la clairance plasmatique du BPS a pu être extrapolée pour un Homme de 70 kg à 0.92 L/min, soit à une valeur environ deux fois plus faible que la clairance du BPA (1.79 L/min) (Gayrard et al. 2020).

5. Données toxicocinétiques chez l'homme

Une étude toxicocinétique réalisée chez l'homme a montré que le BPS est absorbé au bout d'une 1h après son administration orale (Oh et al. 2018).

Cette étude a également montré que le BPS et ses métabolites sont excrétés uniquement par voie urinaire avec une demi-vie de l'ordre de 7h dans l'organisme. L'excrétion urinaire fractionnée (F_{ue}) du BPS total pendant 48 h était de $92 \pm 17 \%$ pour les hommes et de $70 \pm 36 \%$ pour les femmes

Après une exposition orale de 6 volontaires au BPS à 0.1 mg/kg_{pc} , la valeur maximale plasmatique moyenne a été atteinte au bout de 0.7h pour le BPS et 1.1h pour le BPSG. La fraction de BPS inchangé atteignant la circulation systémique, autrement dit la fraction biodisponible, a été estimée en moyenne à 62 %.

La clairance plasmatique moyenne a été estimée à $0.57 \text{ L/kg}_{pc}/\text{h}$.

La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 8h pour le BPS et d'environ 9h pour le BPSG. Le pourcentage moyen de la dose administrée récupérée dans les urines était d'environ 2 % sous forme de BPS et de 54 % sous forme de BPSG, ce qui confirme le métabolisme du BPS en BPSG et sa voie d'élimination (Khmiri et al. 2020).

Après une exposition cutanée de BPS à la dose d' 1 mg/kg appliquée sur 40 cm^2 de surface de l'avant-bras sur les 6 mêmes volontaires, les valeurs maximales plasmatiques ont été atteintes entre 5 et 8h selon les individus, ce qui traduit une absorption plus lente en comparaison à la voie orale (Khmiri et al. 2020).

Ces données PK du BPS confortent les données précédemment obtenues chez le porcelet (Gayrard et al. 2019).

Partie 2 : Matériel et Méthodes

I. Matériel testé

A. Identification du matériel testé

Le *Tableau 7* ci-dessous présente les caractéristiques physico-chimiques des différents bisphénols utilisés dans l'étude.

Tableau 7 : Tableau regroupant les bisphénols de l'étude, leur N° CAS, la formule chimique et des caractéristiques physico-chimiques importantes pour l'étude

Nom	N° CAS	Formule brute	PM (g/mol)	LogP	pKa
Bisphénol S	80-09-1	O ₂ S(C ₆ H ₄ OH) ₂	250.27	2.15	8.436
Bisphénol A	80-05-7	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228.29	4.15	9.516
3-3BPA	79-97-0	C ₁₇ H ₂₀ O ₂	256.34	5.12	9.743
Bisphénol F	620-92-8	C ₁₃ H ₁₂ O ₂	200.24	3.35	9.658
Bisphénol FL	3236-71-3	C ₂₅ H ₁₈ O ₂	350.41	6.17	9.14
Bisphénol Z	843-55-0	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	268.35	4.9	9.446
BP4-4	92-88-6	C ₁₂ H ₁₀ O ₂	186.21	2.93	9.453
Bisphénol AP	1571-75-1	C ₂₀ H ₁₈ O ₂	290.36	5.34	9.361
Bisphénol AF	1478-61-1	C ₁₅ H ₁₀ F ₆ O ₂	336.23	5.02	8.904
Bisphénol P	2167-51-3	C ₂₄ H ₂₆ O ₂	346.46	7.04	9.493
Bisphénol M	13595-25-0	C ₂₄ H ₂₆ O ₂	346.46	7.04	9.474
DHDPE	1965-09-9	C ₁₂ H ₁₀ O ₃	202.21	2	-
Bisphénol B	77-40-7	C ₁₆ H ₁₈ O ₂	242.31	4.56	9.494

B. Préparation du matériel testé

1. Méthode de préparation

Voie Intraveineuse (IV) :

Deux solutions distinctes de BP (IVA et IVB) ont été préparées pour les administrations IV, l'une contenant les 6 premiers bisphénols du *Tableau 8* (IVA), l'autre contenant les 7 derniers (IVB).

Pour chacune des solutions, les BP ont été dissous dans du Diméthylsulfoxyde (DMSO) à une concentration finale de 60 mM de façon à réaliser une administration à la dose de 6 μ moles/kg (1.2-2.1 mg/kg selon les différents BP) lors de l'administration d'un volume de 0.1 mL/kg (*Tableau 8*).

L'absence de précipitation de la solution dans le sang a été vérifiée.

Tableau 8 : Composition de la solution administrée en IV

Nom	PM(g/mol)	Dose (mg/kg)	C sol administrée (mg/mL)	Dose Administrée (μ moles/kg)
Bisphénol S	250.27	1.50	15.02	6.0
Bisphénol FL	350.41	2.10	21.02	6.0
BP4-4	186.21	1.12	11.17	6.0
Bisphénol P	346.46	2.08	20.79	6.0
DHDPE	202.21	1.21	12.13	6.0
Bisphénol AP	290.36	1.74	17.42	6.0
Bisphénol A	228.29	1.37	13.70	6.0
3-3' BPA	256.34	1.54	15.38	6.0
Bisphénol F	200.24	1.20	12.01	6.0
Bisphénol Z	268.35	1.61	16.10	6.0
Bisphénol M	346.46	2.08	20.79	6.0
Bisphénol AF	336.23	2.02	20.17	6.0
Bisphénol B	242.31	1.45	14.54	6.0

Voie orale (VO) :

Pour les administrations par voie orale, une seule solution contenant tous les BP (solution VO) a été préparée à une concentration de 100 mM dans un mélange DMSO et d'huile de maïs afin d'obtenir une dose de 200 μ moles/kg (37-70 mg/kg selon les BP) en administrant 2 mL/kg de cette solution (*Tableau 9*). Dans un premier temps, les bisphénols ont été solubilisés dans le

DMSO puis dans l'huile de maïs.

Tableau 9 : Groupe VO : Dose 200 μ moles/kg soit 2 mL/kg

Nom	PM(g/mol)	Dose (mg/kg)	C sol administrée (mg/mL)	Dose Administrée (μ moles/kg)
Bisphénol S	250.27	50.05	25.03	200.0
Bisphénol A	228.29	45.66	22.83	200.0
3-3' BPA	256.34	51.27	25.63	200.0
Bisphénol F	200.24	40.05	20.02	200.0
Bisphénol FL	350.41	70.08	35.04	200.0
Bisphénol Z	268.35	53.67	26.84	200.0
BP4-4	186.21	37.24	18.62	200.0
Bisphénol AP	290.36	58.07	29.04	200.0
Bisphénol AF	336.23	67.25	33.62	200.0
Bisphénol P	346.46	69.29	34.65	200.0
Bisphénol M	346.46	69.29	34.65	200.0
DHDPE	202.21	40.44	20.22	200.0
Bisphénol B	242.31	48.46	24.23	200.0

2. Contrôle des solutions administrées

Deux aliquots de 500 μ L pour chaque solution (IVA, IVB, VO) et pour chaque période sont prélevés et conservés à - 20 °C. Ces échantillons seront mesurés par la suite pour évaluer la concentration réelle administrée en chaque bisphénol.

II. Système biologique

A. Description

L'étude a été réalisée chez 9 porcelets femelles de race Large White âgées de 28 jours (âge du sevrage du porc) lors de leur arrivée. Le premier jour de l'étude, ils étaient âgés de 39 jours et pesaient de 8.75 à 14.05 kg. Au début de la 3^{ème} période de l'étude, ils étaient âgés de 47 jours et pesaient entre 14.5 et 21.3 kg.

B. Lieux d'origine

Les porcelets sevrés (28 jours) sont fournis par l'élevage du GAEC de Calvignac.
Adresse : Claude et Jean-Christophe Grillat, GAEC de Calvignac 82300 ST VINCENT

Courriel : fermerdecalvignac@wanadoo.fr

C. Conditions d'hébergement au cours de l'étude

A leur arrivée, soit 7 jours avant le début de l'étude, les porcelets sont hébergés dans la porcherie du bâtiment 8.5 de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse. Ils ont un éclairage artificiel de 8h00 à 20h00 et la température est maintenue à 22°C. Chaque animal est identifié avec une lettre (A-I).

Les porcelets ont été logés dans un espace de 12 m² avec un accès permanent à l'eau.

Ils ont été nourris avec un aliment 1^{er} âge distribué en 2 repas par jour (à 10h00 et 16h00).

III. Méthodologie expérimentale

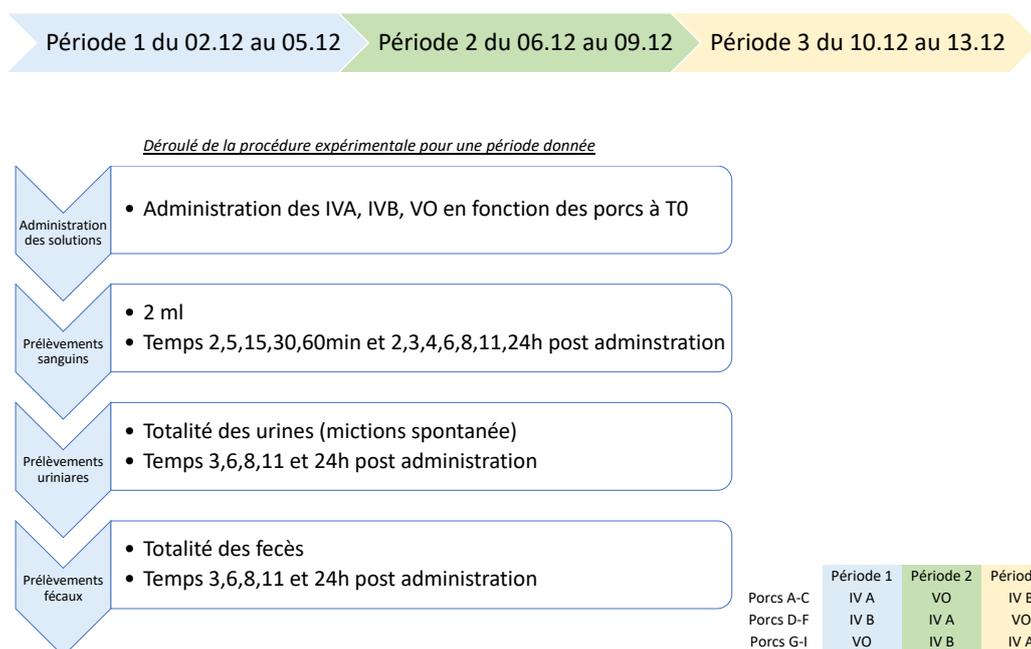
A. Procédures expérimentales

Les paramètres PK du Bisphénol A et de 12 analogues ont été évalués chez 9 porcelets répartis en 3 groupes de 3 porcelets. L'étude s'est déroulée selon un plan d'expérience en cross over sur 3 périodes de 72h séparées entre elles de 24h (*Figure 2*).

Au cours des 3 périodes, 3 porcelets ont reçu une administration intraveineuse de 7 bisphénols (solution IVA), 3 autres porcelets recevaient une administration intraveineuse de 6 bisphénols (solution IVB) en cocktail à la dose de 6 µmol/kg tandis que les 3 derniers recevaient une administration orale des 13 BP aux doses de 200 µmol/kg.

A chaque période les porcs ont reçu une solution différente des précédentes, ainsi à la fin de l'étude chaque porc avait reçu les 3 solutions. Les administrations ont été réalisées selon le tableau ci-dessous :

Figure 2 : Schéma expliquant le déroulement de la procédure expérimentale en 3 périodes



Les porcelets sont mis en cage quelques heures dans la semaine précédant la période 1 afin de faire les prélèvements urinaires et fécaux contrôles.

Des prélèvements sanguins de 2 mL ont été réalisés au cours des 72h suivant les administrations réalisées aux temps 2, 5, 15, 30, 60 min post administration puis 2, 3, 4, 6, 8, 11, 24, 34, 48 et 72h et la totalité de l'urine produite a été collectée aux temps 3, 6, 8, 11 et 24h. 24h (Figure 2). Le prélèvement d'urine a nécessité le recours à une cage sur caillebotis pendant les 24h suivant l'administration de la solution de bisphénol.

Le volume total de sang prélevé pour chaque période, de l'ordre de 32 mL correspond à environ 4 % du volume plasmatique.

B. Modalités d'administration des solutions

Les porcelets sont pesés le jour précédant chacune des administrations de façon à prendre en compte le poids corporel individuel pour administrer la quantité de solution adaptée.

➤ Voie intraveineuse (IV)

Les administrations IV ont été réalisées via un cathéter (24G Terumo®) mis à demeure au niveau d'une veine de l'oreille juste avant les administrations (0,1 mL/kg_{pc}). Les solutions ont été administrées à l'aide d'une seringue de 2 ou 5 mL. Le cathéter a ensuite été rincé avec 5 mL de sérum physiologique avant son retrait.

➤ Voie orale (VO)

La solution a été administrée par gavage orogastrique à l'aide d'une sonde gastro-duodénale et d'une seringue de 50 mL. La sonde a été rincée à l'eau avant d'être retirée.

C. Modalités de collectes des échantillons

➤ Prélèvement de sang

Les échantillons de sang (2 mL) ont été prélevés par ponction de la veine jugulaire droite à l'aide d'une aiguille verte (21G, 0.8 mm de diamètre et 38 mm de long) et d'un tube vacutainer contenant de l'héparinate de lithium.

Après homogénéisation, les tubes ont été immédiatement placés dans de la glace et rapidement centrifugés pendant 10 minutes à 3000 tr/min. Le plasma a ensuite été réparti en 4 fractions aliquotes, dont deux de 0.1 mL et deux de 0.5 mL, conservés par la suite à - 20°C.

➤ Prélèvement d'urines

Les urines émises par miction spontanée ont été recueillies dans un béccher en verre maintenu dans de la glace et recouvert d'un filtre de nylon (250 µm). Le volume recueilli à chaque temps de prélèvement a été évalué à l'aide d'une éprouvette graduée et notée.

Un échantillon de 10 mL d'urine a été conservé dans un tube Falcon de polypropylène de 15 mL placé dans de la glace. Les tubes ont été centrifugés pendant 10 min à 3000 tr/min.

L'urine a été répartie en 3 fractions aliquotes dont deux fractions de 0.1 et une de 1 mL.

D. Modalités d'analyse des échantillons

➤ Détermination des concentrations des bisphénols

Les concentrations plasmatiques en bisphénol non conjugué sont déterminées après précipitation des protéines par chromatographie liquide couplé à un spectrophotomètre de masse (UPLC-MS).

Les concentrations urinaires en bisphénol non conjugué et bisphénol total sont quantifiés après chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la détection UV (UHPLC-UV).

V. Analyse des données obtenues

Les résultats ont été analysés selon un modèle non compartimental à l'aide du logiciel Excel^R. A partir des cinétiques temporelles des concentrations plasmatiques des bisphénols, les paramètres PK des bisphénols ont été estimés à l'aide des équations suivantes.

Équation 1 :
$$\mathbf{Clairance} = \frac{Dose\ IV}{AUC\ IV}$$

Équation 2 :
$$\mathbf{F} = \frac{AUC_{vo}}{AUC_{iv}} \times \frac{Dose_{iv}}{Dose_{vo}}$$

F : Biodisponibilité par voie orale.

AUC_{IV}, AUC_{VO} sont les aires sous la courbe concentrations plasmatiques-temps respectivement obtenues après administration IV et VO de bisphénols. Elles ont été calculées avec la méthode des trapèzes linéaires.

Dose_{IV} et Dose_{VO} correspondent aux doses de bisphénol administrées respectivement par voie IV et VO.

Équation 3 :
$$MRT = \frac{AUMC_{iv}}{AUC_{iv}}$$

MRT : Temps moyen de résidence

AUMC représente l'aire sous le premier moment de la courbe concentration plasmatique-temps

Équation 4 :
$$V_{ss} = CL \times MRT$$

V_{ss} : Volume de distribution à l'équilibre

CL : Clairance

.

Partie 3 : Résultats

Parmi les 26 échantillons de plasma collectés avant l'administration des bisphénols, seuls deux d'entre eux contenaient du BPS et un seul du BPM à des concentrations supérieures à la limite de détection. Ce résultat témoigne d'une très faible contamination des échantillons.

I. Validation de l'approche cocktail

Les paramètres PK du BPA et du BPS dont la clairance plasmatique et la biodisponibilité obtenus suite à l'administration d'un mélange de 5 à 7 bisphénols n'ont pas différé significativement de ceux obtenus précédemment chez le porcelet lorsque le BPA et le BPS étaient administrés de façon isolée par voie IV et orale (Gayrard et al. 2019).

La clairance plasmatique de BPA et de BPS administrés en mélange n'a pas significativement différé des valeurs de clairance obtenues suite à l'administration isolée de BPA (56.7 ± 5.6 vs 56.8 ± 20.5 mL/kg.min) et de BPS (20.3 ± 3.3 et 15.8 ± 4.0 mL/kg.min). De la même façon, les biodisponibilités orales du BPA et de BPS n'ont pas été différentes de celles précédemment évalués suite à des administrations isolées de BPA et BPS (Gayrard et al. 2019).

II. Excrétion urinaire des bisphénols

Les *Figure 3 et 4* représentent pour les 13 bisphénols étudiés, l'évolution de l'excrétion urinaire cumulée de bisphénol total (fraction cumulée de la dose excrétée) au cours des premières 24 heures suivant l'administration des solutions.

Après 24h, la fraction moyenne de bisphénol excrétée dans les urines a varié de 3 ± 1 % (BPFL) à 72 ± 15 % (BPS) après les administrations IV et de 1 ± 0.3 % (BPFL) à 59 ± 13 % (BPS) après les administrations orales.

La fraction de la dose de BPM, BPP et BPFL excrétée dans les urines a été inférieure à 10 % à la fois après leur administration orale et IV.

Le taux d'excrétion urinaire cumulée a été plus important après l'administration IV que suite à l'administration par voie orale pour tous les BP sauf le DHDPE ($32 \pm 14\%$ IV contre $40 \pm 10\%$ VO) et le BP4-4 (51 ± 17 % IV contre 54 ± 12 % VO).

Trois heures après l'administration IV, le taux d'excrétion urinaire cumulée de seulement trois des bisphénols (BPM, BPAF et BPZ) n'a pas atteint au moins 50 % de la valeur atteinte au bout de 24 heures.

Concernant l'administration par voie orale, après 6h, le taux d'excrétion urinaire cumulée de 9 bisphénols sur 13 (BPP, BPFL, BPAP, BPB, BPAF, BPM, BPA, BPZ, 3-3BPA) était inférieur à 50 % de la valeur atteinte au bout de 24h.

Figure 3 : Évolution au cours du temps du taux cumulé de bisphénol total récupéré par rapport à la dose administrée par voie IV pour les 13 bisphénols de l'étude

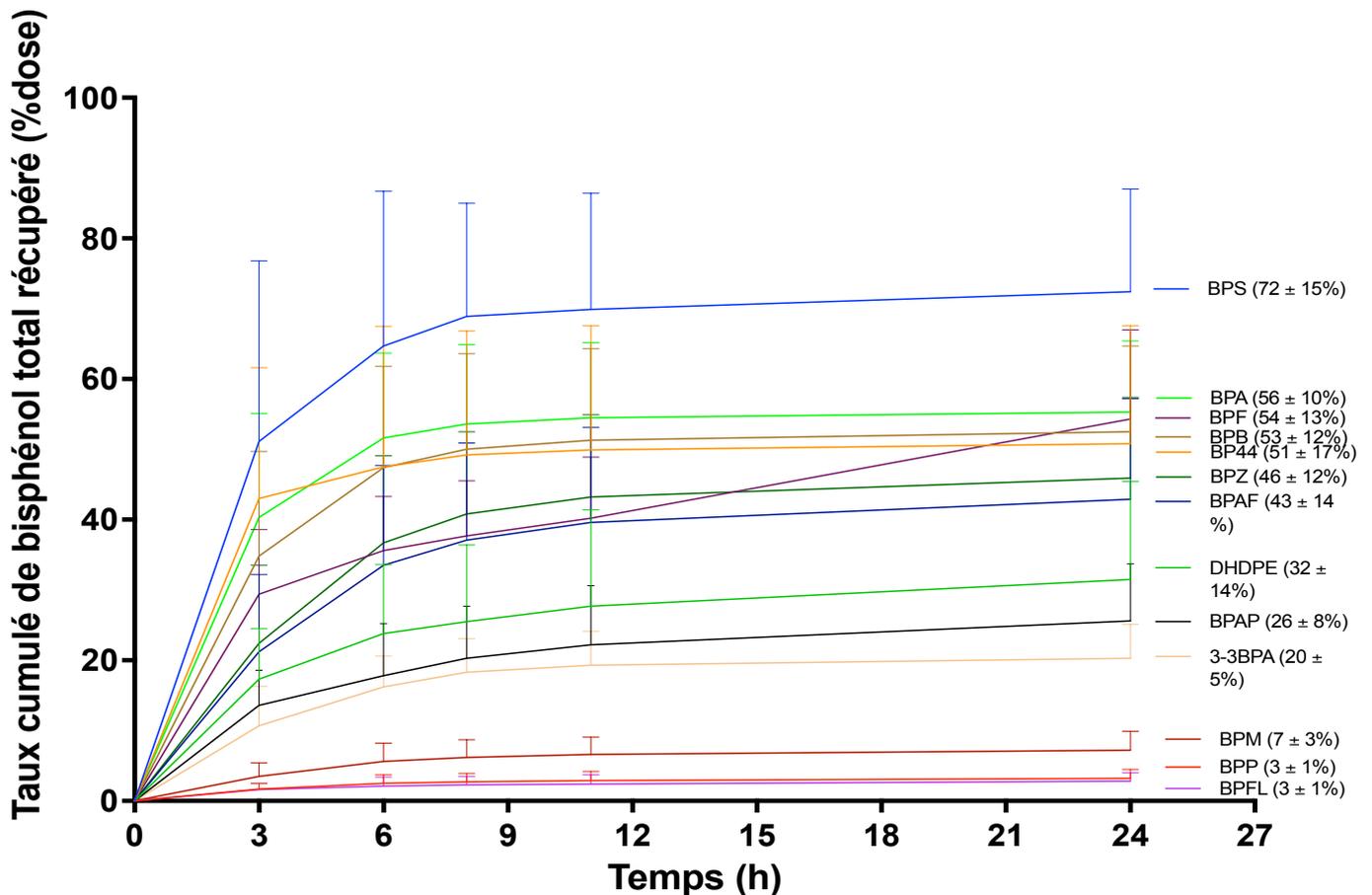
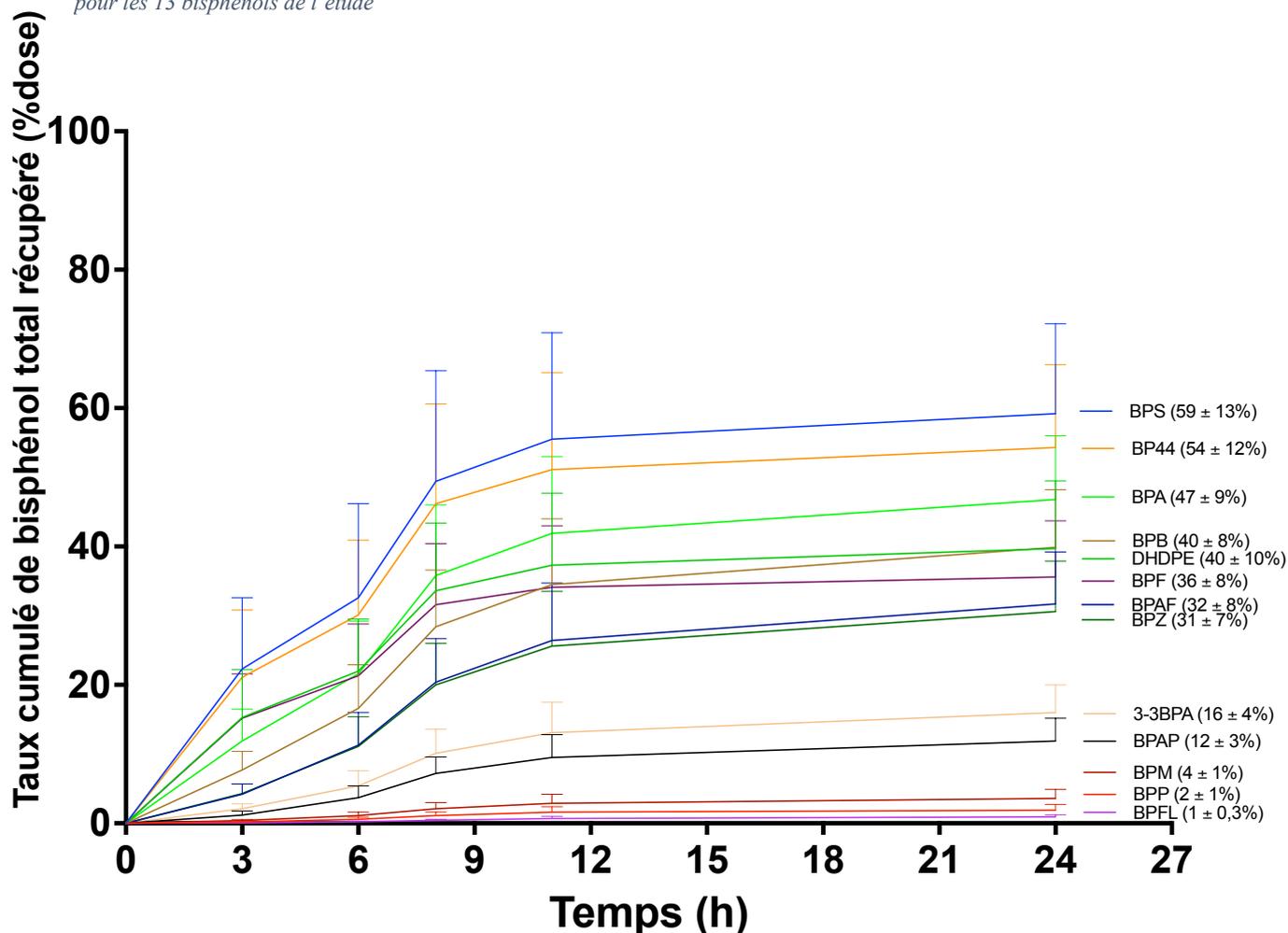


Figure 4 : Évolution au cours du temps du taux cumulé de bisphénol total récupéré par rapport à la dose administrée par voie orale pour les 13 bisphénols de l'étude



III. Exposition interne aux bisphénols

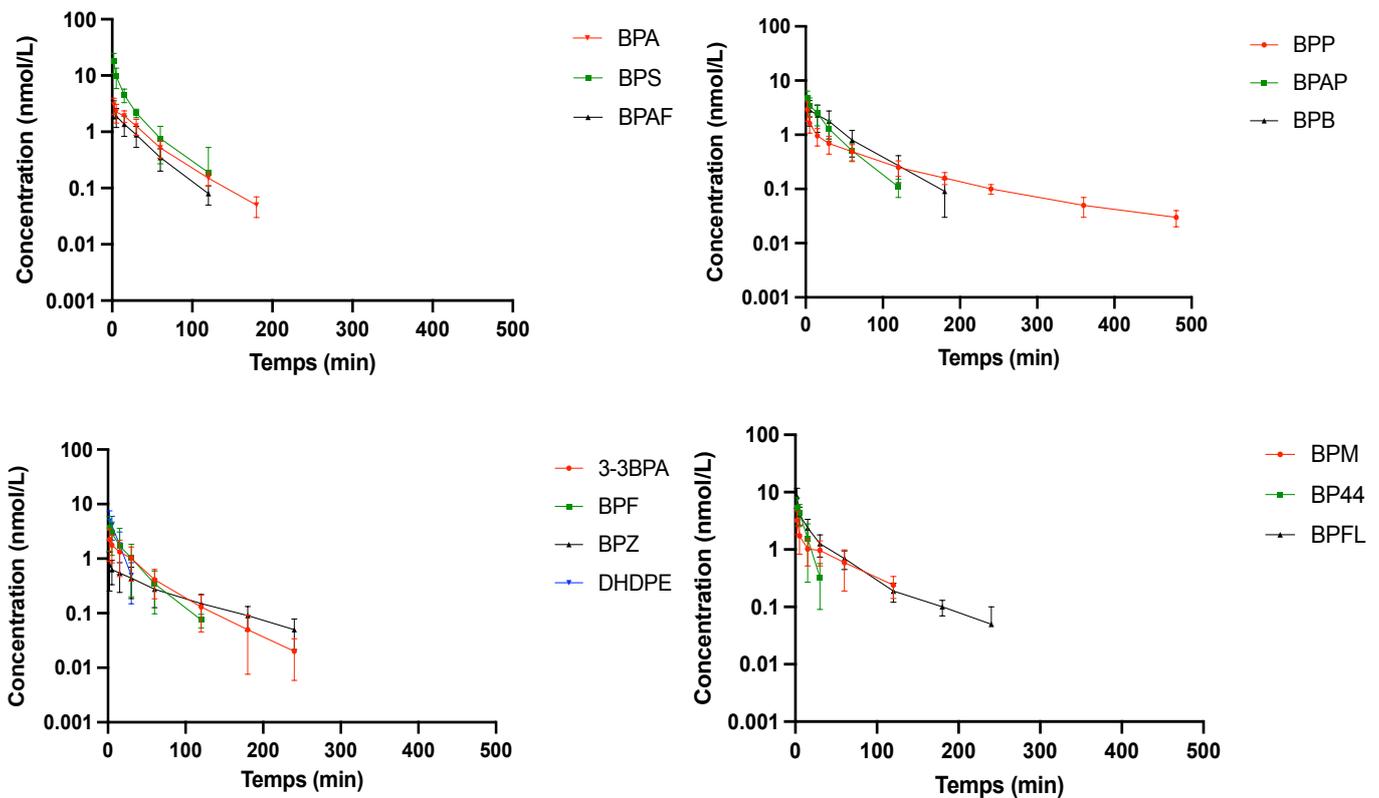
Les *Figures 5 et 6* illustrent l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques moyennes des 13 bisphénols obtenues suite à l'administration IV et orale des bisphénols à des porcelets.

Après l'administration IV, *Figure 5*, la première concentration mesurée, soit 2 minutes après administration, est du même ordre de grandeur pour tous les bisphénols : $[1.16 \pm 0.41]$ nmol/l pour le BPZ à $[17.84 \pm 7.00]$ nmol/l pour le BPS. Ensuite, les concentrations diminuent rapidement en fonction du temps pour tous les bisphénols.

Plus de la moitié des bisphénols ont présenté une concentration inférieure à la limite de quantification (LOQ < 2.5 à 25 ng/mL en fonction des bisphénols) au bout des 2 heures suivant l'administration IV [BPS, BPAF, BPAP, BPF, DHDPE, BPM, BP4-4], dont deux au bout de

30 minutes [DHDPE, BP4-4]. Le BPP est le bisphénol qui persiste le plus longtemps dans le plasma, ses concentrations étant supérieures à la LOQ au cours des 8 heures post administration. Les concentrations des autres bisphénols sont devenues inférieures à la LOQ entre 3 et 4 heures après les administrations [BPA, BPB, 3-3BPA, BPZ, BPFL].

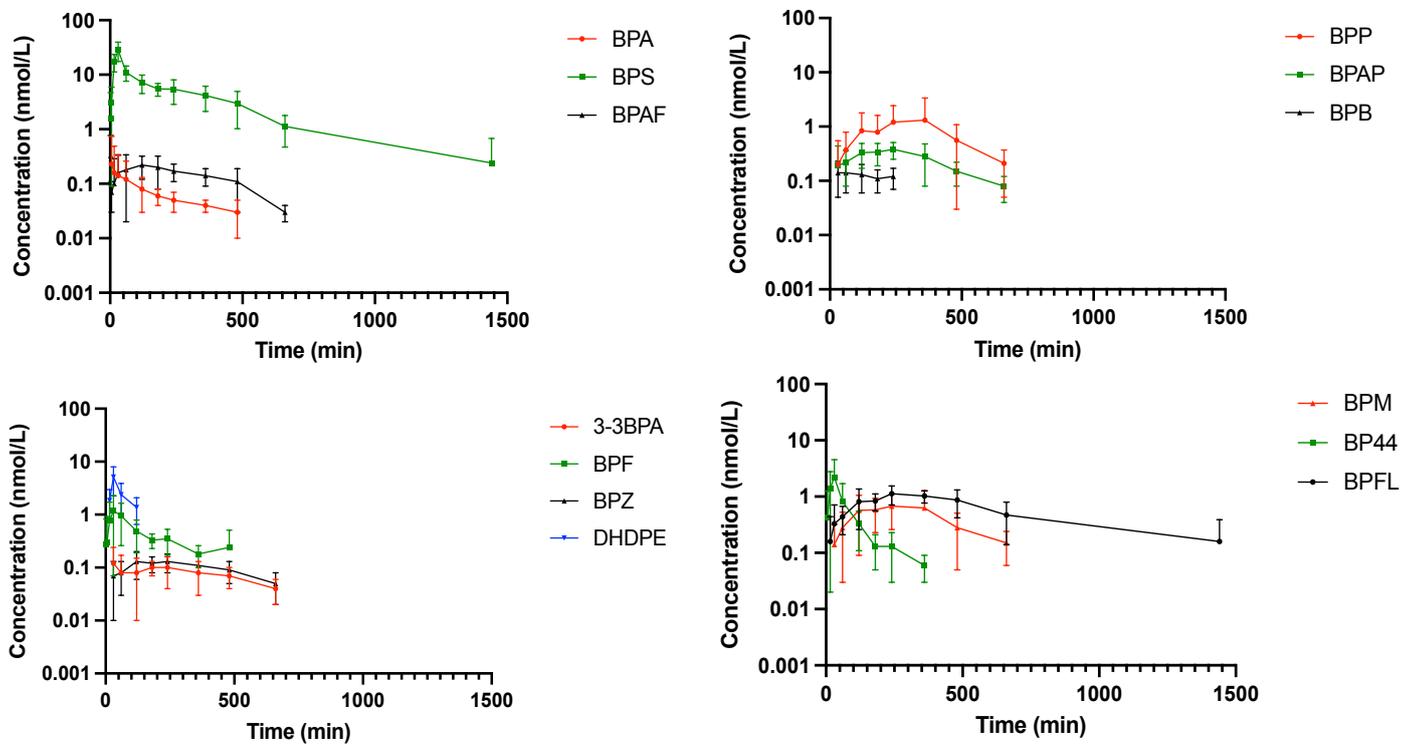
Figure 5 : Évolution temporelle des concentrations plasmatiques moyenne (\pm Écart Type (ET)) en bisphénol obtenues après une administration IV à 8 porcelets d'une solution comprenant soit le BPA, le BPAF, le BPB, le BPF, le BPM, le BPZ, le 3-3BPA ou une solution comprenant le BPS, le BP4-4, le BPAP, le BPP, le BPFL et le DHDPE à une dose nominale de $6\mu\text{mol/kg}_{pc}$. Les valeurs moyennes ont été calculées aux périodes pour lesquelles les concentrations plasmatiques étaient supérieures à la LOQ chez au moins 6 porcelets.



Après l'administration orale, *Figure 6*, les concentrations plasmatiques de BPS, BP4-4, BPB, BPF, 3-3 BPA et BPAF ont augmenté pour atteindre des valeurs maximales environ 1 à 2 h 30 après l'administration. Les concentrations maximales ont été atteintes au bout de 3 à 4 h 30 pour le BPAP, BPP, BPFL, BPM et le BPZ.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de BPS (29 ± 9 nmol/mL) étaient plus de 100 fois supérieures à celles de 3-3BPA, BPZ, BPB, BPAF et BPA, allant de 0.12 à 0.23 nmol/mL et au moins 6 fois plus élevées que les celles de BPAP, BPM, BPFL, BPF, BPP, BP4-4 et DHDPE qui ont été comprises entre 0.38 et 5.12 nmol/L.

Figure 6 : Évolution temporelle des concentrations plasmatiques moyennes (nmol/mL) de chaque BP après l'administration orale du mélange de 13 bisphénols à la dose nominale de 200 $\mu\text{mol/kg}$ de poids corporel. Les valeurs moyennes ont été calculées aux périodes de temps pour lesquelles les concentrations plasmatiques étaient supérieures

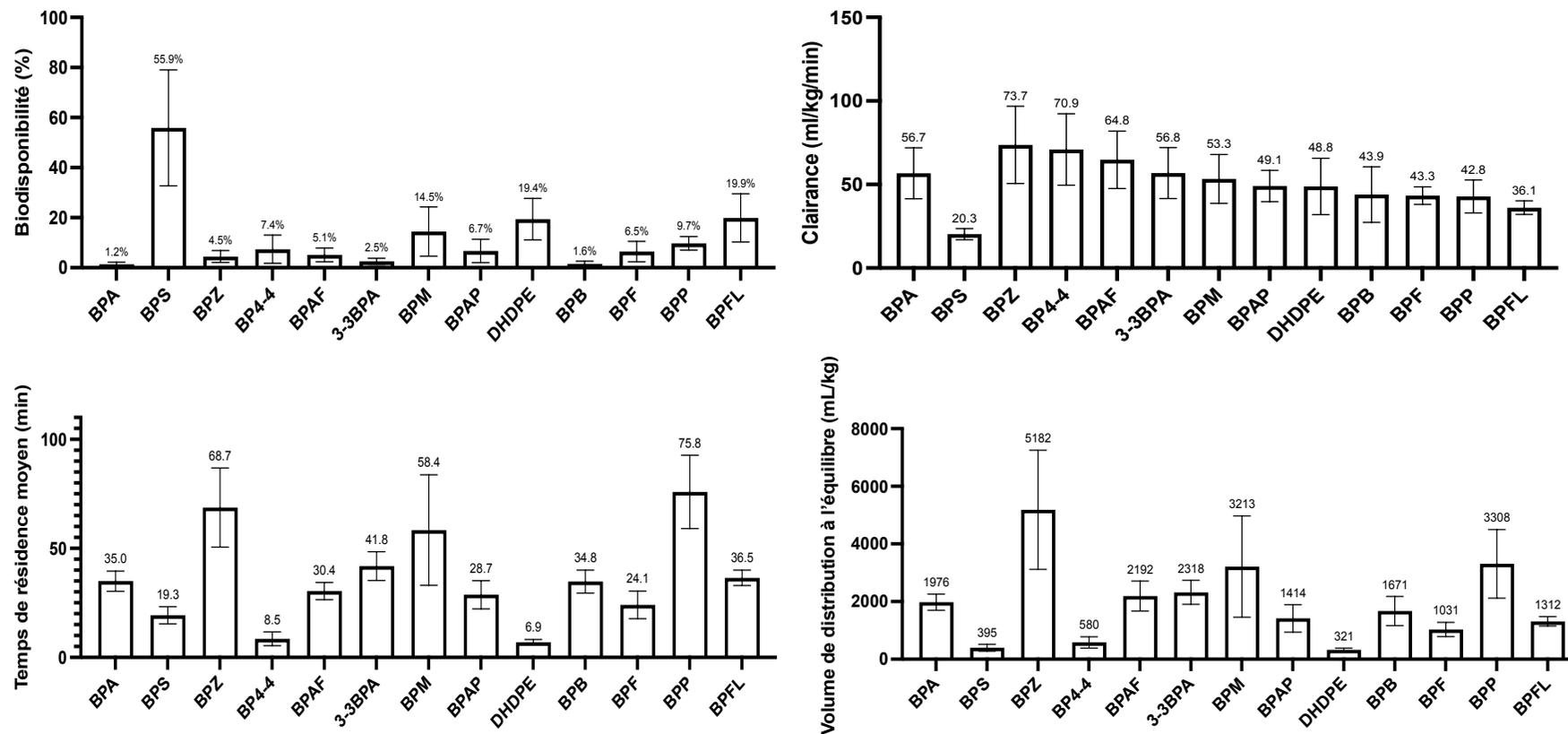


Les paramètres toxicocinétiques de l'ensemble des bisphénols calculés à l'aide d'un modèle non compartimental sont présentés dans le *Tableau 10* et la *Figure 7* suivants.

Tableau 10 : Paramètres toxicocinétiques moyens (\pm ET) des 13 bisphénols chez le porcelet. Les paramètres toxicocinétiques sont calculés selon un modèle non compartimental. Un mélange de bisphénols comprenant soit le BPA, le BPAF, le BPB, le BPF, le BPM, le BPZ, le 3-3 BPA ou comprenant le BPS, le BP4-4, le BPAP, le BPP, le BPFL, le DHDPE a été administré par voie IV, à une dose nominale de 6 μ mol/kg de poids corporel. Un mélange de 13 bisphénols a été administré par voie orale à la dose nominale de 200 μ mol/kg de poids corporel.

		BPS	BPA	3-3BPA	BPF	BPFL	BPZ	BP4-4	BPAP	BPAF	BPP	BPM	DHDPE	BPB
Clairance (mL/min/kg)	Moyenne	20.26	56.69	56.79	43.32	36.09	73.68	70.92	49.05	64.77	42.82	53.31	48.80	43.94
	ET	3.32	5.63	15.26	5.23	4.04	23.17	21.42	9.34	17.17	9.83	14.60	16.83	16.58
Biodisponibilité par voie orale (%)	Moyenne	55.89	1.24	2.46	6.47	19.89	4.49	7.41	6.73	5.12	9.72	14.46	19.39	1.56
	ET	23.15	0.97	1.24	4.08	9.63	2.37	5.65	4.68	2.72	2.71	9.80	8.30	1.09
Volume de distribution à l'équilibre (mL/kg)	Moyenne	395.17	1976.41	2318.06	1031.14	1312.10	5182.40	580.21	1414.11	2191.90	3308.32	3212.73	321.01	1671.39
	ET	118.95	279.86	417.09	246.43	161.24	2064.97	199.48	476.33	519.00	1190.80	1754.37	59.42	505.35
Temps de résidence moyen (min)	Moyenne	19.33	34.96	41.82	24.09	36.47	68.68	8.52	28.72	30.39	75.79	58.39	6.90	34.75
	ET	3.95	4.62	6.58	6.33	3.55	18.13	3.14	6.46	3.94	16.80	25.31	1.30	5.25

Figure 7 : Paramètres toxicocinétiques moyens (\pm ET) des 13 bisphénols chez le porcelet. Les paramètres toxicocinétiques sont calculés selon un modèle non compartimental. Un mélange de bisphénols comprenant soit le BPA, le BPAF, le BPB, le BPF, le BPM, le BPZ, le 3-3 BPA ou comprenant le BPS, le BP4-4, le BPAP, le BPP, le BPFL, le DHDPE a été administré par voie IV, à une dose nominale de 6 μ mol/kg de poids corporel. Un mélange de 13 bisphénols a été administré par voie orale à la dose nominale de 200 μ mol/kg de poids corporel.



La clairance plasmatique moyenne de tous les bisphénols, excepté le BPS, a varié entre 36 et 73 mL/kg/min.

La clairance moyenne du BPS a été d'environ 2 à 4 fois inférieure (20.3 ± 3.3 mL/kg/min) à celle des autres bisphénols.

Le V_{ss} était compris entre 321 mL/kg [DHDPE] et 5182 mL/kg [BPZ]. Trois bisphénols ont eu un V_{ss} inférieur à 1000 mL/kg [DHDPE, BPS, BP4-4], le V_{ss} des sept autres BP étant compris entre 1000 et 2400 mL/kg [BPF, BPFL, BPAP, BPB, BPA, BPAF, 3-3BPA]. Le V_{ss} du BPM et du BPP était de 3300 mL/kg, la valeur la plus élevée étant obtenue pour le BPZ (5182 mL/kg).

Le temps de demi-vie d'élimination a varié entre 6.9 [DHDPE] et 75.8 min [BPP].

Les demi-vies d'élimination ont été inférieures à 86 min pour 9 bisphénols [BPA, BPZ, BPAF, 3-3BPA, BPM, BPAP, BPP, BPFL], les 3 autres ayant une demi-vie d'élimination entre 146 et 213 min [BPS, BPF, BP4-4].

La biodisponibilité orale des bisphénols était très variable. En particulier, la biodisponibilité orale du BPS ($55.9 \% \pm 23.1 \%$), beaucoup plus importante que celle des autres bisphénols qui étaient toutes inférieure à 20 %. Elle était intermédiaire et comprise entre 14 et 20 % pour trois bisphénols [BPM, DHDPE, BPFL], et entre 5 et 10 % pour cinq d'entre eux [BPAF, BPF, BPAP, BP4-4, BPP]. Quatre bisphénols avaient une biodisponibilité inférieure à 5% [BPZ, 3-3BPA, BPB, BPA].

On peut relever que le BPS avait une biodisponibilité de 3 à 50 fois supérieure aux autres BP, le BPA ayant la plus faible biodisponibilité $1.2 \pm 1.0 \%$.

Partie 4 : Discussion

Le but de l'étude était de comparer la toxicocinétique de 13 bisphénols incluant les principaux substituts du BPA dont le BPS et le BPF. Notre organisme d'étude est le porcelet en raison des similarités de son tube digestif avec celui de l'Homme et de la prépondérance de la voie d'exposition orale aux bisphénols.

Après des administrations IV ou par voie orale, des prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés à des intervalles de temps réguliers. Une analyse toxicocinétique non compartimentale de la cinétique temporelle des concentrations plasmatiques en BP obtenue suite aux administrations par voie IV et orale des bisphénols en mélange a permis d'estimer les paramètres toxicocinétiques.

L'approche cocktail a été validée en comparant la clairance et la biodisponibilité orale du BPA et BPS obtenus suite à l'administration de ces bisphénols dans un mélange de 13 BP aux valeurs précédemment obtenues suite à des administrations uniques de BPA ou de BPS (Gayrard et al. 2019).

La fraction de la dose de BP excrétée dans les urines après l'administration orale a été du même ordre de grandeur que celle obtenue après l'administration IV pour tous les BP. Ce résultat indique que l'absorption digestive de tous les bisphénols est élevée.

Pour certains bisphénols [BPM, BPP, BPFL], la fraction de la dose administrée qui a été récupérée dans les urines a été très faible ($10 < \%$). Étant donné que les analyses ont été réalisées après une hydrolyse par des glucuronidases, les faibles quantités de BP total (non conjugué et glucuroconjugué) des urines peuvent être expliquées par une autre voie de métabolisation, précédant l'excrétion urinaire, que la glucuroconjugaison qui est prépondérante pour les autres bisphénols. Une voie d'excrétion biliaire préférentielle des métabolites conjugués des bisphénols conjugués pourrait aussi expliquer cette faible excrétion urinaire rapportée par notre étude.

Les trois bisphénols les moins excrétés dans l'urine dans notre étude [BPM, BPP, BPFL] sont les trois bisphénols présentant le plus haut poids moléculaire, respectivement, 346, 346 et 350 g/mol. L'addition du groupe glucuronide de poids moléculaire 176 g/mol conduit à des poids moléculaires de ces trois bisphénols glucuroconjugués supérieurs à 500 g/mol. Or, la voie

d'excrétion biliaire devient une voie majeure à partir d'un certain poids moléculaire, entre 500 et 600 g/mol chez l'Homme, entre 200 et 325 g/mol chez le rat, aux alentours de 400 g/mol chez le cochon d'Inde et 475 g/mol chez le lapin (Roberts et al. 2002). Des mesures de l'excrétion fécale des BP pourraient permettre de vérifier l'hypothèse d'une élimination biliaire des métabolites des BP de poids moléculaire élevé.

Cela nous amène donc à nous questionner sur les enquêtes de biosurveillance de l'exposition des bisphénols qui se basent sur l'analyse des BP dans les échantillons urinaires. En effet, l'estimation de l'exposition des populations à partir de la concentration urinaire ne semble pas être pertinente pour tous les bisphénols.

La clairance plasmatique du BPS est de 2 à 4 fois inférieure à tous les autres bisphénols, et en particulier environ 3 fois inférieure au BPA. L'écart de clairance plasmatique entre le BPS et le BPA semble cohérent avec une précédente étude qui montrait une clairance du BPS 3.5 fois inférieure à celle du BPA chez le porcelet (Gayrard et al. 2019). La clairance du BPS estimée par allométrie chez l'Homme était également deux fois inférieure à celle du BPA (Gayrard et al. 2020).

La clairance plasmatique du BPAF est légèrement supérieure à celle du BPA et 3 fois supérieure au BPS dans notre étude. Pourtant, elle était attendue nettement inférieure à celle du BPA et proche de celle du BPS d'après des études sur des hépatocytes de rat, souris et humain réalisées in vitro (Waidyanatha et al. 2015; 2018).

En ce qui concerne la biodisponibilité, nos résultats sont similaires à ceux qui ont été obtenus dans d'autres études sur d'autres espèces.

La biodisponibilité orale du BPS, importante dans notre étude (56 %), est proche de celle estimée lors d'une étude sur l'Homme (62 %) (Khmiri et al. 2020).

La biodisponibilité orale du BPAF du porcelet (5.12 ± 2.72 %) est, elle aussi, très proche de celle obtenue chez la souris (5.64 % chez les mâles et 3.13 % chez les femelles) ou le rat (0.88 % chez les mâles et 1.02 % chez les femelles) (Waidyanatha et al. 2019).

Les différences de biodisponibilité pourraient être expliquées par des différences de structure des bisphénols mais l'influence d'aucun paramètre physico-chimique n'a pu être mise en évidence.

Les volumes de distribution à l'équilibre des BP sont tous au minimum supérieurs à 320 mL/kg ce qui est bien supérieur au volume de plasma chez les porcs (50 mL/kg) (Hannon, Bossone,

Rodkey 1985) ce qui montre que les bisphénols ont une distribution tissulaire importante.

Le volume de distribution du BPS est un ordre de grandeur inférieur à celui évalué chez le rat, le V_{ss} du BPAF a lui un ordre de grandeur similaire à celui évalué chez le rat et la souris (Gayrard et al. 2020; Waidyanatha et al. 2019).

Une grande variabilité du V_{ss} des BP a été observée dans notre étude. En fonction des bisphénols, le V_{ss} a varié de 1.5 à 13 fois le V_{ss} du BPS. De même que pour la biodisponibilité, ni la lipophilie ni l'état d'ionisation ne peuvent expliquer cette variabilité du V_{ss} . La différence de liaison des BP aux protéines plasmatiques pourrait expliquer les différences de distribution des bisphénols.

En conclusion, les différences des paramètres toxicocinétiques des bisphénols mis en évidence dans cette étude pourraient être extrapolées à l'homme. Elles pourraient permettre d'orienter le choix d'un substitut du BPA afin d'éviter une substitution regrettable comme celle opérée avec le BPS qui est le BP qui présente la biodisponibilité la plus élevée et la clairance la plus faible. Les données d'excrétion urinaire des BP doivent également être prises en considération pour l'interprétation des données de biosurveillance basées sur l'analyse d'échantillons urinaires.

Conclusion

L'étude porte sur 13 bisphénols dont le BPA et le BPS ainsi que 11 autres, choisis en raison de leur niveau de production et de leur présence dans les aliments. Le porcelet est le modèle d'étude en raison de la similarité de son système digestif avec celui de l'Homme.

L'objectif était de combler un manque de connaissances pharmacocinétiques en produisant des paramètres PK clés pour les 11 bisphénols beaucoup moins étudiés que le BPA et le BPS. L'approche cocktail de l'étude a été validée en comparant les paramètres PK obtenus pour le BPA et le BPS avec ceux issus de précédentes études où ils étaient administrés de façon isolé. De prochaines études pourront s'appuyer sur ce résultat pour minimiser le nombre d'animaux par expérience.

Certains bisphénols comme le BPM, le BPP et le BPFL sont très peu excrétés dans les urines, la concentration urinaire couramment utilisée pour les études de biosurveillance est donc en réalité un mauvais indicateur de l'exposition humaine à ces bisphénols.

Bien que les bisphénols soient assez similaires structurellement, leur biodisponibilité après exposition orale est très variable. La biodisponibilité élevée du BPS, principal substituant du BPA, conduit à une exposition systémique à la substance active beaucoup plus élevée que celle des autres bisphénols étudiés. De plus, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre des facteurs physico-chimiques et les paramètres PK ce qui rend le comportement pharmacocinétique d'autres bisphénols difficilement prédictibles.

Partie 5 : Références Bibliographiques

ANSES, 2013. Evaluation des dangers de composés de la famille des bisphénols | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [en ligne]. mars 2013. [Consulté le 2 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-dangers-de-compos%C3%A9s-de-la-famille-des-bisph%C3%A9nols>

ASIMAKOPOULOS, Alexandros G., XUE, Jingchuan, DE CARVALHO, Bruno Pereira, IYER, Archana, ABUALNAJA, Khalid Omer, YAGHMOOR, Soonham Sami, KUMOSANI, Taha Abdullah et KANNAN, Kurunthachalam, 2016. Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research*. octobre 2016. Vol. 150, pp. 573-581. DOI 10.1016/j.envres.2015.11.029.

ASTER, Natalie, 2019. Global BPA Production to Exceed 5.4 Mln Tonnes by 2015, According to... . 2019. pp. 3.

BARSUHN, Craig L, OLANOFF, Lawrence S, GLEASON, David D, ADKINS, Esther L et HO, Norman F H, 1988. Human buccal absorption of flurbiprofen. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. août 1988. Vol. 44, n° 2, pp. 225-231. DOI 10.1038/clpt.1988.141.

BERMAN, T., GOLDSMITH, R., GÖEN, T., SPUNGEN, J., NOVACK, L., LEVINE, H., AMITAI, Y., SHOHAT, T. et GROTTTO, I., 2014. Demographic and dietary predictors of urinary bisphenol A concentrations in adults in Israel. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. juillet 2014. Vol. 217, n° 6, pp. 638-644. DOI 10.1016/j.ijheh.2013.11.004.

BJÖRNSDOTTER, Maria K., DE BOER, Jacob et BALLESTEROS-GÓMEZ, Ana, 2017. Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere*. septembre 2017. Vol. 182, pp. 691-706. DOI 10.1016/j.chemosphere.2017.05.070.
BRIGNON, 2015. *BPS et BPF.pdf*. 2015.

CALAFAT, Antonia M., YE, Xiaoyun, WONG, Lee-Yang, REIDY, John A. et NEEDHAM, Larry L., 2008. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-*tertiary*-Octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*. janvier 2008. Vol. 116, n° 1, pp. 39-44. DOI 10.1289/ehp.10753.

CHEN, Da, KANNAN, Kurunthachalam, TAN, Hongli, ZHENG, Zhengui, FENG, Yong-Lai, WU, Yan et WIDELKA, Margaret, 2016. Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. *Environmental Science & Technology*. 7 juin 2016. Vol. 50, n° 11, pp. 5438-5453. DOI 10.1021/acs.est.5b05387.

CHEN, Yi, FANG, Jianzhang, REN, Lu, FAN, Ruifang, ZHANG, Jianqing, LIU, Guihua, ZHOU, Li, CHEN, Dingyan, YU, Yingxin et LU, Shaoyou, 2018. Urinary bisphenol analogues and triclosan in children from south China and implications for human exposure. *Environmental Pollution*. juillet 2018. Vol. 238, pp. 299-305. DOI 10.1016/j.envpol.2018.03.031.

CHIOU, Win L, 2001. The Rate and Extent of Oral Bioavailability versus the Rate and Extent

of Oral Absorption: Clarification and Recommendation of Terminology. . 2001. pp. 4.

COLLET, Séverine H., PICARD-HAGEN, Nicole, LACROIX, Marlène Z., PUEL, Sylvie, VIGUIÉ, Catherine, BOUSQUET-MELOU, Alain, TOUTAIN, Pierre-Louis et GAYRARD, Véronique, 2015. Allometric scaling for predicting human clearance of bisphenol A. *Toxicology and Applied Pharmacology*. mai 2015. Vol. 284, n° 3, pp. 323-329. DOI 10.1016/j.taap.2015.02.024.

CORRALES, Jone, KRISTOFKO, Lauren A., STEELE, W. Baylor, YATES, Brian S., BREED, Christopher S., WILLIAMS, E. Spencer et BROOKS, Bryan W., 2015. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment. *Dose-Response* [en ligne]. 29 juillet 2015. Vol. 13, n° 3. [Consulté le 31 mars 2020]. DOI 10.1177/1559325815598308. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674187/>

CSANADY, G.A, H., Oberste-Frielinghaus, B., Semder, C., Baur, K., Schneider et J., Filser, 2002. Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. *Archives of Toxicology*. 1 juin 2002. Vol. 76, n° 5-6, pp. 299-305. DOI 10.1007/s00204-002-0339-5.

DECEUNINCK, Yoann, BICHON, Emmanuelle, MARCHAND, Philippe, BOQUIEN, Clair-Yves, LEGRAND, Arnaud, BOSCHER, Cécile, ANTIGNAC, Jean Philippe et LE BIZEC, Bruno, 2015. Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. mars 2015. Vol. 407, n° 9, pp. 2485-2497. DOI 10.1007/s00216-015-8469-9.

DEKANT, Wolfgang et VÖLKEL, Wolfgang, 2008. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*. avril 2008. Vol. 228, n° 1, pp. 114-134. DOI 10.1016/j.taap.2007.12.008.

DEMIERRE, Anne-Laure, PETER, Ronald, OBERLI, Aurelia et BOURQUI-PITTET, Martine, 2012. Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicology Letters*. septembre 2012. Vol. 213, n° 3, pp. 305-308. DOI 10.1016/j.toxlet.2012.07.001.

DOERGE, Daniel R., TWADDLE, Nathan C., VANLANDINGHAM, Michelle et FISHER, Jeffrey W., 2010. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1 septembre 2010. Vol. 247, n° 2, pp. 158-165. DOI 10.1016/j.taap.2010.06.008.

ECHA, [sans date]. Tableau d'entrées harmonisées disponible à l'annexe VI du CLP - ECHA. [en ligne]. [Consulté le 6 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp>

ECHA, 2018. Seven new substances added to the Candidate List, entry for bisphenol-A updated - All news - ECHA. [en ligne]. 2018. [Consulté le 2 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://echa.europa.eu/fr/-/seven-new-substances-added-to-the-candidate-list-entry-for-bisphenol-a-updated-to-reflect-its-endocrine-disrupting-properties-for-the-environment>

EFSA, 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 2015. Vol. 13, n° 1, pp. 3978.

DOI 10.2903/j.efsa.2015.3978.

ESTEBAN, 2019. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de . 2019. pp. 58.

FILLOL, Clémence, OLEKO, Amivi, SAOUDI, Abdesattar, ZEGHNOUN, Abdelkrim, BALICCO, Alexis, GANE, Jessica, RAMBAUD, Loïc, LEBLANC, Alain, GAUDREAU, Éric, MARCHAND, Philippe, LE BIZEC, Bruno, BOUCHART, Valérie, LE GLÉAU, Florent, DURAND, Gaël et DENYS, Sébastien, 2021. Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014–2016: Results from the Esteban study. *Environment International*. février 2021. Vol. 147, pp. 106340. DOI 10.1016/j.envint.2020.106340.

GAUDERAT, Glenn, 2016. *Impact des processus métaboliques foeto-placentaires sur l'exposition foetale au bisphénol A*.

GAYRARD, Véronique, LACROIX, Marlène Z., COLLET, Séverine H., VIGUIÉ, Catherine, BOUSQUET-MELOU, Alain, TOUTAIN, Pierre-Louis et PICARD-HAGEN, Nicole, 2013. High Bioavailability of Bisphenol A from Sublingual Exposure. *Environmental Health Perspectives*. août 2013. Vol. 121, n° 8, pp. 951-956. DOI 10.1289/ehp.1206339.

GAYRARD, Véronique, LACROIX, Marlène Z., GÉLY, Clémence A., GRANDIN, Flore C., LÉANDRI, Roger, BOUCHARD, Michèle, ROQUES, Béatrice, TOUTAIN, Pierre-Louis et PICARD-HAGEN, Nicole, 2020. Toxicokinetics of bisphenol S in rats for predicting human bisphenol S clearance from allometric scaling. *Toxicology and Applied Pharmacology*. janvier 2020. Vol. 386, pp. 114845. DOI 10.1016/j.taap.2019.114845.

GAYRARD, Véronique, LACROIX, Marlène Z., GRANDIN, Flore C., COLLET, Séverine H., MILA, Hanna, VIGUIÉ, Catherine, GÉLY, Clémence A., RABOZZI, Blandine, BOUCHARD, Michèle, LÉANDRI, Roger, TOUTAIN, Pierre-Louis et PICARD-HAGEN, Nicole, 2019. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs. *Environmental Health Perspectives*. juillet 2019. Vol. 127, n° 7, pp. 077005. DOI 10.1289/EHP4599.

GEENS, Tinne, APELBAUM, Tali Zipora, GOEYENS, Leo, NEELS, Hugo et COVACI, Adrian, 2010. Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. *Food Additives & Contaminants: Part A*. novembre 2010. Vol. 27, n° 11, pp. 1627-1637. DOI 10.1080/19440049.2010.508183.

GEENS, Tinne, ROOSENS, Laurence, NEELS, Hugo et COVACI, Adrian, 2009. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. . 2009. pp. 6.

GOUZY, A, 2010. Bisphénol A. . 2010. pp. 77.

GRANDIN, Flore C., 2018. *Développement d'une approche intégrative pour évaluer l'exposition interne foetale au Bisphénol*.

HANNON, J. P., BOSSONE, C. A. et RODKEY, W. G., 1985. Splenic red cell sequestration and blood volume measurements in conscious pigs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1 mars 1985. Vol. 248, n° 3,

pp. R293-R301. DOI 10.1152/ajpregu.1985.248.3.R293.

HE, Yonghua, MIAO, Maohua, HERRINTON, Lisa J., WU, Chunhua, YUAN, Wei, ZHOU, Zhijun et LI, De-Kun, 2009. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environmental Research*. juillet 2009. Vol. 109, n° 5, pp. 629-633. DOI 10.1016/j.envres.2009.04.003.

KADDAR, Nisrin, HARTHÉ, Catherine, DÉCHAUD, Henri, MAPPUS, Elizabeth et PUGEAT, Michel, 2008. Cutaneous Penetration of Bisphenol A in Pig Skin. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 12 mars 2008. Vol. 71, n° 8, pp. 471-473. DOI 10.1080/15287390801906824.

KHMIRI, Imèn, CÔTÉ, Jonathan, MANTHA, Marc, KHEMIRI, Rania, LACROIX, Marlène, GELY, Clémence, TOUTAIN, Pierre-Louis, PICARD-HAGEN, Nicole, GAYRARD, Véronique et BOUCHARD, Michèle, 2020. Toxicokinetics of bisphenol-S and its glucuronide in plasma and urine following oral and dermal exposure in volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Environment International*. mai 2020. Vol. 138, pp. 105644. DOI 10.1016/j.envint.2020.105644.

KOCH, Holger M, KOLOSSA-GEHRING, Marike, SCHRÖTER-KERMANI, Christa, ANGERER, Jürgen et BRÜNING, Thomas, 2012. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. novembre 2012. Vol. 22, n° 6, pp. 610-616. DOI 10.1038/jes.2012.39.

KOJIMA, Hiroyuki, TAKEUCHI, Shinji, SANOH, Seigo, OKUDA, Katsuhiko, KITAMURA, Shigeyuki, URAMARU, Naoto, SUGIHARA, Kazumi et YOSHINARI, Kouichi, 2019. Profiling of bisphenol A and eight of its analogues on transcriptional activity via human nuclear receptors. *Toxicology*. février 2019. Vol. 413, pp. 48-55. DOI 10.1016/j.tox.2018.12.001.

LEE, Young Joo, RYU, Heui-Young, KIM, Hyun-Kyung, MIN, Chung Sik, LEE, Jin Hee, KIM, Eunhee, NAM, Bong Hyun, PARK, Joo Hong, JUNG, Jin Young, JANG, Dong Deuk, PARK, Eun Young, LEE, Kwan-Hee, MA, Jin-Young, WON, Hey-Sung, IM, Moon-Whan, LEEM, Jong-Han, HONG, Yun-Chul et YOON, Hae-Seong, 2008. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reproductive Toxicology*. août 2008. Vol. 25, n° 4, pp. 413-419. DOI 10.1016/j.reprotox.2008.05.058.

LIAO, Chunyang et KANNAN, Kurunthachalam, 2013. Concentrations and Profiles of Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues in Foodstuffs from the United States and Their Implications for Human Exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 15 mai 2013. Vol. 61, n° 19, pp. 4655-4662. DOI 10.1021/jf400445n.

LIAO, Chunyang et KANNAN, Kurunthachalam, 2014. A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Additives & Contaminants: Part A*. février 2014. Vol. 31, n° 2, pp. 319-329. DOI 10.1080/19440049.2013.868611.

LIAO, Chunyang, LIU, Fang, ALOMIRAH, Husam, LOI, Vu Duc, MOHD, Mustafa Ali, MOON, Hyo-Bang, NAKATA, Haruhiko et KANNAN, Kurunthachalam, 2012. Bisphenol S in Urine from the United States and Seven Asian Countries: Occurrence and Human Exposures. *Environmental Science & Technology*. 19 juin 2012. Vol. 46, n° 12, pp. 6860-6866.

DOI 10.1021/es301334j.

LIAO, Chunyang, LIU, Fang, GUO, Ying, MOON, Hyo-Bang, NAKATA, Haruhiko, WU, Qian et KANNAN, Kurunthachalam, 2012. Occurrence of Eight Bisphenol Analogues in Indoor Dust from the United States and Several Asian Countries: Implications for Human Exposure. *Environmental Science & Technology*. 21 août 2012. Vol. 46, n° 16, pp. 9138-9145. DOI 10.1021/es302004w.

LIAO, Chunyang, LIU, Fang et KANNAN, Kurunthachalam, 2012. Bisphenol S, a New Bisphenol Analogue, in Paper Products and Currency Bills and Its Association with Bisphenol A Residues. *Environmental Science & Technology*. 19 juin 2012. Vol. 46, n° 12, pp. 6515-6522. DOI 10.1021/es300876n.

LIU, Jiaying et MARTIN, Jonathan W., 2019. Comparison of Bisphenol A and Bisphenol S Percutaneous Absorption and Biotransformation. *Environmental Health Perspectives*. juin 2019. Vol. 127, n° 6, pp. 067008. DOI 10.1289/EHP5044.

LOGANATHAN, Sudan N et KANNAN, Kurunthachalam, 2011. Occurrence of Bisphenol A in Indoor Dust from Two Locations in the Eastern United States and Implications for Human Exposures. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2011. pp. 6.

MALLOZZI, Maddalena, BORDI, Giulia, GARO, Chiara et CASERTA, Donatella, 2016. The effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on fetal and neonatal development: A review on the major concerns: EFFECT OF MATERNAL EXPOSURE TO EDC. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. septembre 2016. Vol. 108, n° 3, pp. 224-242. DOI 10.1002/bdrc.21137.

MARQUET, Fabrice, PAYAN, Jean-Paul, BEYDON, Dominique, WATHIER, Ludivine, GRANDCLAUDE, Marie-Christine et FERRARI, Elisabeth, 2011. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Archives of Toxicology*. septembre 2011. Vol. 85, n° 9, pp. 1035-1043. DOI 10.1007/s00204-011-0651-z.

MENDONCA, K., HAUSER, R., CALAFAT, A. M., ARBUCKLE, T. E. et DUTY, S. M., 2014. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. janvier 2014. Vol. 87, n° 1, pp. 13-20. DOI 10.1007/s00420-012-0834-9.

MIELKE, Hans et GUNDERT-REMY, Ursula, 2009. Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology Letters*. octobre 2009. Vol. 190, n° 1, pp. 32-40. DOI 10.1016/j.toxlet.2009.06.861.

MØRCK, Thit J., SORDA, Giuseppina, BECHI, Nicoletta, RASMUSSEN, Brian S., NIELSEN, Jesper B., IETTA, Francesca, RYTTING, Erik, MATHIESEN, Line, PAULESU, Luana et KNUDSEN, Lisbeth E., 2010. Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reproductive Toxicology*. août 2010. Vol. 30, n° 1, pp. 131-137. DOI 10.1016/j.reprotox.2010.02.007.

MOREMAN, John, LEE, Okhyun, TRZNADEL, Maciej, DAVID, Arthur, KUDOH, Tetsuhiro et TYLER, Charles R., 2017. Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol

A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. *Environmental Science & Technology*. 7 novembre 2017. Vol. 51, n° 21, pp. 12796-12805. DOI 10.1021/acs.est.7b03283.

NDAW, Sophie, REMY, Aurélie, DENIS, Flavien, MARSAN, Philippe, JARGOT, Danièle et ROBERT, Alain, 2018. Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper. *Toxicology Letters*. décembre 2018. Vol. 298, pp. 106-111. DOI 10.1016/j.toxlet.2018.05.026.

NDAW, Sophie, REMY, Aurélie, JARGOT, Danièle et ROBERT, Alain, 2016. Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. août 2016. Vol. 89, n° 6, pp. 935-946. DOI 10.1007/s00420-016-1132-8.

OH, Jiwon, CHOI, Jeong Weon, AHN, Young-Ah et KIM, Sungkyoon, 2018. Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environment International*. mars 2018. Vol. 112, pp. 127-133. DOI 10.1016/j.envint.2017.11.020.

PELCH, Katherine, WIGNALL, Jessica A., GOLDSTONE, Alexandra E., ROSS, Pam K., BLAIN, Robyn B., SHAPIRO, Andrew J., HOLMGREN, Stephanie D., HSIEH, Jui-Hua, SVOBODA, Daniel, AUERBACH, Scott S., PARHAM, Fredrick M., MASTEN, Scott A., WALKER, Vickie, ROONEY, Andrew et THAYER, Kristina A., 2019. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology*. août 2019. Vol. 424, pp. 152235. DOI 10.1016/j.tox.2019.06.006.

PELCH, Ke, WIGNALL, Ja, GOLDSTONE, Ae, ROSS, Pk, BLAIN, Rb, SHAPIRO, Aj, HOLMGREN, Sd, HSIEH, J-H, SVOBODA, D, AUERBACH, Ss, PARHAM, Fm, MASTEN, Sa et THAYER, Ka, 2017. NTP Research Report on Biological Activity of Bisphenol A (BPA) Structural Analogues and Functional Alternatives. *NTP Research Report* [en ligne]. 2 novembre 2017. [Consulté le 30 mars 2020]. DOI 10.22427/NTP-RR-4. Disponible à l'adresse : <https://ntp.niehs.nih.gov/go/rr04abs>

Règlement (UE) 2016/2235 de la Commission du 12 décembre 2016 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne le bisphénol A (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), 2016. [en ligne]. 32016R2235. [Consulté le 10 septembre 2020]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/2235/oj/fra>

ROBERTS, Michael S., MAGNUSSON, Beatrice M., BURCZYNSKI, Frank J. et WEISS, Michael, 2002. Enterohepatic Circulation: Physiological, Pharmacokinetic and Clinical Implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002. Vol. 41, n° 10, pp. 751-790. DOI 10.2165/00003088-200241100-00005.

ROCHESTER, Johanna R. et BOLDEN, Ashley L., 2015. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*. juillet 2015. Vol. 123, n° 7, pp. 643-650. DOI 10.1289/ehp.1408989.

ROSENMAI, Anna Kjerstine, DYBDAHL, Marianne, PEDERSEN, Mikael, ALICE VAN VUGT-LUSSENBURG, Barbara Medea, WEDEBYE, Eva Bay, TAXVIG, Camilla et VINGGAARD, Anne Marie, 2014. Are Structural Analogues to Bisphenol A Safe

Alternatives? *Toxicological Sciences*. 1 mai 2014. Vol. 139, n° 1, pp. 35-47. DOI 10.1093/toxsci/kfu030.

SAKAMOTO, Hirokazu, YOKOTA, Hiroshi, KIBE, Ryoko, SAYAMA, Yoshikatu et YUASA, Akira, 2002. Excretion of bisphenol A-glucuronide into the small intestine and deconjugation in the cecum of the rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. novembre 2002. Vol. 1573, n° 2, pp. 171-176. DOI 10.1016/S0304-4165(02)00418-X.

SASSO, Alan F., PIROW, Ralph, ANDRA, Syam S., CHURCH, Rebecca, NACHMAN, Rebecca M., LINKE, Susanne, KAPRAUN, Dustin F., SCHURMAN, Shepherd H., ARORA, Manish, THAYER, Kristina A., BUCHER, John R. et BIRNBAUM, Linda S., 2020. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following dermal administration. *Environment International*. novembre 2020. Vol. 144, pp. 106031. DOI 10.1016/j.envint.2020.106031.

SERRA HÉLÈNE, BEAUSOLEIL CLAIRE, HABERT RENÉ, MINIER CHRISTOPHE, PICARD-HAGEN NICOLE, et MICHEL CÉCILE, 2019. Evidence for Bisphenol B Endocrine Properties: Scientific and Regulatory Perspectives. *Environmental Health Perspectives*. 2019. Vol. 127, n° 10, pp. 106001. DOI 10.1289/EHP5200.

SHIN, Beom Soo, KIM, Chul Hwan, JUN, Yoon Sik, KIM, Dong Hwan, LEE, Byung Mu, YOON, Chi Ho, PARK, Eun Hye, LEE, Kang Choon, HAN, Soon-Young, PARK, Kui Lea, KIM, Hyung Sik et YOO, Sun Dong, 2004. PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETICS OF BISPENOL A. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. décembre 2004. Vol. 67, n° 23-24, pp. 1971-1985. DOI 10.1080/15287390490514615.

SIRACUSA, Jacob Steven, YIN, Lei, MEASEL, Emily, LIANG, Shenuxan et YU, Xiaozhong, 2018. Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reproductive Toxicology*. août 2018. Vol. 79, pp. 96-123. DOI 10.1016/j.reprotox.2018.06.005.

SONG, Yuanyuan, XIE, Peisi et CAI, Zongwei, 2018. Metabolism of bisphenol S in mice after oral administration. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 30 mars 2018. Vol. 32, n° 6, pp. 495-502. DOI 10.1002/rcm.8051.

SUN DONG YOO, BEOM SOO SHIN, SEUNG, 2000. PHARMACOKINETIC DISPOSITION AND TISSUE DISTRIBUTION OF BISPENOL A IN RATS AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 25 septembre 2000. Vol. 61, n° 2, pp. 131-139. DOI 10.1080/00984100050120415.

TAYLOR, Julia A., VOM SAAL, Frederick S., WELSHONS, Wade V., DRURY, Bertram, ROTTINGHAUS, George, HUNT, Patricia A., TOUTAIN, Pierre-Louis, LAFFONT, Céline M. et VANDEVOORT, Catherine A., 2011. Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice: Relevance for Human Exposure. *Environmental Health Perspectives*. avril 2011. Vol. 119, n° 4, pp. 422-430. DOI 10.1289/ehp.1002514.

TEEGUARDEN, Justin G., CALAFAT, Antonia M., YE, Xiaoyum, DOERGE, Daniel R., CHURCHWELL, Mona I., GUNAWAN, Rudy et GRAHAM, Morgan K., 2011. Twenty-Four Hour Human Urine and Serum Profiles of Bisphenol A during High-Dietary Exposure. *Toxicological Sciences*. septembre 2011. Vol. 123, n° 1, pp. 48-57. DOI 10.1093/toxsci/kfr160.

THAYER, Kristina A., DOERGE, Daniel R., HUNT, Dawn, SCHURMAN, Shepherd H., TWADDLE, Nathan C., CHURCHWELL, Mona I., GARANTZIOTIS, Stavros, KISSLING, Grace E., EASTERLING, Michael R., BUCHER, John R. et BIRNBAUM, Linda S., 2015. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment International*. octobre 2015. Vol. 83, pp. 107-115. DOI 10.1016/j.envint.2015.06.008.

THAYER, Kristina A., TAYLOR, Kyla W., GARANTZIOTIS, Stavros, SCHURMAN, Shepherd H., KISSLING, Grace E., HUNT, Dawn, HERBERT, Brenda, CHURCH, Rebecca, JANKOWICH, Rachael, CHURCHWELL, Mona I., SCHERI, Richard C., BIRNBAUM, Linda S. et BUCHER, John R., 2016. Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. *Environmental Health Perspectives*. avril 2016. Vol. 124, n° 4, pp. 437-444. DOI 10.1289/ehp.1409427.

TOUTAIN, P. L. et BOUSQUET-MELOU, A., 2004a. Bioavailability and its assessment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2004. Vol. 27, n° 6, pp. 455-466. DOI 10.1111/j.1365-2885.2004.00604.x.

TOUTAIN, P. L. et BOUSQUET-MELOU, A., 2004b. Volumes of distribution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2004. Vol. 27, n° 6, pp. 441-453. DOI 10.1111/j.1365-2885.2004.00602.x.

TOUTAIN, P. L. et BOUSQUET-MELOU, A., 2004c. Plasma clearance. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2004. Vol. 27, n° 6, pp. 415-425. DOI 10.1111/j.1365-2885.2004.00605.x.

TOUTAIN, P. L. et BOUSQUET-MELOU, A., 2004d. Plasma terminal half-life. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2004. Vol. 27, n° 6, pp. 427-439. DOI 10.1111/j.1365-2885.2004.00600.x.

USMAN, Afia et AHMAD, Masood, 2016. From BPA to its analogues: Is it a safe journey? *Chemosphere*. septembre 2016. Vol. 158, pp. 131-142. DOI 10.1016/j.chemosphere.2016.05.070.

VANDENBERG, Laura N., HAUSER, Russ, MARCUS, Michele, OLEA, Nicolas et WELSHONS, Wade V., 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. août 2007. Vol. 24, n° 2, pp. 139-177. DOI 10.1016/j.reprotox.2007.07.010.

VÖLKEL, Wolfgang, COLNOT, Thomas, CSANÁDY, György A., FILSER, Johannes G. et DEKANT, Wolfgang, 2002. Metabolism and Kinetics of Bisphenol A in Humans at Low Doses Following Oral Administration. *Chemical Research in Toxicology*. octobre 2002. Vol. 15, n° 10, pp. 1281-1287. DOI 10.1021/tx025548t.

VOM SAAL, Frederick S. et WELSHONS, Wade V., 2014. Evidence that bisphenol A (BPA) can be accurately measured without contamination in human serum and urine, and that BPA causes numerous hazards from multiple routes of exposure. *Molecular and Cellular Endocrinology*. décembre 2014. Vol. 398, n° 1-2, pp. 101-113. DOI 10.1016/j.mce.2014.09.028.

WAIDYANATHA, Suramyia, BLACK, Sherry R., AILLON, Kristin, COLLINS, Brad,

PATEL, Purvi R., RIORDAN, Felicia, SUTHERLAND, Vicki, ROBINSON, Veronica Godfrey, FERNANDO, Reshan et FENNELL, Timothy R., 2019. Toxicokinetics and bioavailability of bisphenol AF following oral administration in rodents: A dose, species, and sex comparison. *Toxicology and Applied Pharmacology*. juin 2019. Vol. 373, pp. 39-47. DOI 10.1016/j.taap.2019.04.015.

WAIDYANATHA, Suramya, BLACK, Sherry R., SNYDER, Rodney W., YUEH, Yun Lan, SUTHERLAND, Vicki, PATEL, Purvi R., WATSON, Scott L. et FENNELL, Timothy R., 2018. Disposition and metabolism of the bisphenol analogue, bisphenol S, in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice and in vitro in hepatocytes from rats, mice, and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*. juillet 2018. Vol. 351, pp. 32-45. DOI 10.1016/j.taap.2018.05.008.

WAIDYANATHA, Suramya, MATHEWS, James M., PATEL, Purvi R., BLACK, Sherry R., SNYDER, Rodney W. et FENNELL, Timothy R., 2015. Disposition of bisphenol AF, a bisphenol A analogue, in hepatocytes *in vitro* and in male and female Harlan Sprague-Dawley rats and B6C3F1/N mice following oral and intravenous administration. *Xenobiotica*. 2 septembre 2015. Vol. 45, n° 9, pp. 811-819. DOI 10.3109/00498254.2015.1021732.

WANG, Wei, ABUALNAJA, Khalid O., ASIMAKOPOULOS, Alexandros G., COVACI, Adrian, GEVAO, Bondi, JOHNSON-RESTREPO, Boris, KUMOSANI, Taha A., MALARVANNAN, Govindan, MINH, Tu Binh, MOON, Hyo-Bang, NAKATA, Haruhiko, SINHA, Ravindra K. et KANNAN, Kurunthachalam, 2015. A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries. *Environment International*. octobre 2015. Vol. 83, pp. 183-191. DOI 10.1016/j.envint.2015.06.015.

WU, Liu-Hong, ZHANG, Xue-Mei, WANG, Fei, GAO, Chong-Jing, CHEN, Da, PALUMBO, Jillian R., GUO, Ying et ZENG, Eddy Y., 2018. Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: A short review. *Science of The Total Environment*. février 2018. Vol. 615, pp. 87-98. DOI 10.1016/j.scitotenv.2017.09.194.

YE, Xiaoyun, WONG, Lee-Yang, KRAMER, Josh, ZHOU, Xiaoliu, JIA, Tao et CALAFAT, Antonia M., 2015. Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000–2014. *Environmental Science & Technology*. 6 octobre 2015. Vol. 49, n° 19, pp. 11834-11839. DOI 10.1021/acs.est.5b02135.

YOKOTA, H, IWANO, H, ENDO, M, KOBAYASHI, T, INOUE, H, IKUSHIRO, S et YUASA, A, 1999. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochemical Journal*. 1 juin 1999. Vol. 340, n° Pt 2, pp. 405-409.

ZHANG, Tao, XUE, Jingchuan, GAO, Chuan-zi, QIU, Rong-liang, LI, Yan-xi, LI, Xiao, HUANG, Ming-zhi et KANNAN, Kurunthachalam, 2016. Urinary Concentrations of Bisphenols and Their Association with Biomarkers of Oxidative Stress in People Living Near E-Waste Recycling Facilities in China. *Environmental Science & Technology*. 5 avril 2016. Vol. 50, n° 7, pp. 4045-4053. DOI 10.1021/acs.est.6b00032.

Nom : Fargues

Prénom : Théo

Titre : Étude pharmacocinétique comparée de 13 bisphénols

Résumé :

Le bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien reconnu mais de récentes études suggèrent que des substituts du BPA exercent des effets comparables sur les systèmes endocriniens. Dans ce contexte, notre étude évalue les paramètres pharmacocinétiques (PK) de 13 bisphénols dont le BPA suite à leur administration en cocktail par voie intraveineuse et orale chez le porcelet en raison des similitudes de sa fonction gastrointestinale avec celle de l'homme. Les résultats indiquent que les bisphénols sont bien absorbés par voie orale et mettent en évidence d'importantes variations de biodisponibilité, de la clairance et d'excrétion urinaire. Pour une même dose administrée par voie orale, l'exposition systémique au bisphénol S (BPS) est de six à plus de cent fois supérieure à celles des autres bisphénols. Ainsi, la substitution du BPA par le BPS serait associée à la plus importante exposition interne à un composé hormonalement actif.

Mots-clefs : Pharmacocinétique, Bisphénol, Perturbateur Endocrinien

Abstract :

Bisphenol A (BPA) is an endocrine disruptor but recent studies suggest that BPA substitutes exert comparable effects on endocrine systems. In this context, our study evaluates the pharmacokinetic (PK) parameters of 13 bisphenols including BPA after their administration as a cocktail by the intravenous and oral routes in piglets. Piglets are our study model thanks to the similarity of their digestive tract with Human.

The results indicate that bisphenols are well absorbed by the oral route and show significant variations in bioavailability, clearance and urinary excretion. For the same oral dose, systemic exposure to bisphenol S (BPS) is six to more than 100 times higher than the other bisphenols. Thus, substitution of BPS for BPA would be associated with the highest internal exposure to a hormonally active compound.

Keywords : Pharmacokinetic, Bisphenol, Endocrine Disruptors