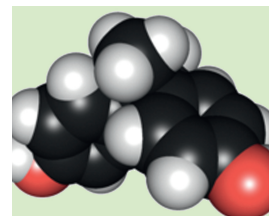


# Bisphénol A et cancers hormono-dépendants

## Risque potentiel et mécanisme d'action

Henri Rochefort

> Cet article résume mon opinion sur deux questions concernant les perturbateurs endocriniens de l'environnement et de l'alimentation : leur rôle cancérigène éventuel et le mécanisme encore mystérieux de l'effet délétère du bisphénol A. L'interdiction générale du bisphénol A, décidée en France pour tout emballage au contact des aliments, sera difficile à appliquer rapidement parce qu'on ne comprend pas encore les mécanismes de ses effets à faible dose et *in utero*. Mais cela devrait obliger l'industrie alimentaire à collaborer rapidement avec les acteurs de la recherche publique pour définir les cibles cellulaires et moléculaires de ces effets délétères du bisphénol A et trouver de meilleurs produits de remplacement dont l'innocuité est démontrée. <



Académie nationale de Médecine, Inserm (U896), Université de Montpellier1, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, CRLC U896 Parc Euromédecine, Val d'Aurelle, 208, rue des Apothicaires, F-34298 Montpellier Cedex 5, France.  
[henri.rochefort@inserm.fr](mailto:henri.rochefort@inserm.fr)

turbateurs endocriniens sont des œstrogènes de faible activité. Certains sont également des anti-androgènes et/ou interfèrent avec l'activité des hormones thyroïdiennes.

Les perturbateurs endocriniens posent des problèmes difficiles d'autant que leur nature varie dans le temps. Certains ont été interdits, mais peuvent persister et se concentrer *via* la chaîne alimentaire dans le tissu adipeux et entraîner des effets retardés.

Les effets probables sur la santé humaine des perturbateurs endocriniens, dont le BPA, sont multiples [1-4]. Certains (BPA, phtalates) sont toxiques pour la fonction de reproduction chez l'homme *via* une baisse de la concentration de spermatozoïdes, d'autres sont neurotoxiques (maladie de Parkinson, troubles du comportement), d'autres enfin impliqués dans l'incidence croissante de maladies chroniques telles que le diabète de type 2, l'obésité et certains cancers sensibles aux hormones.

Je n'évoquerai ici que ce dernier risque, cocarcinogène, des perturbateurs endocriniens en général, ainsi que le mécanisme d'action du BPA dans ce cadre. Le gouvernement français a pris en compte l'ensemble des risques sanitaires induits par le BPA pour justifier la décision d'en interdire l'utilisation dans la composition de tout emballage alimentaire. Le calendrier d'application de cette décision sera discuté ci-dessous.

### Perturbateurs endocriniens et incidence des cancers hormono-dépendants

#### Augmentation sélective de l'incidence de certains cancers depuis 30 ans

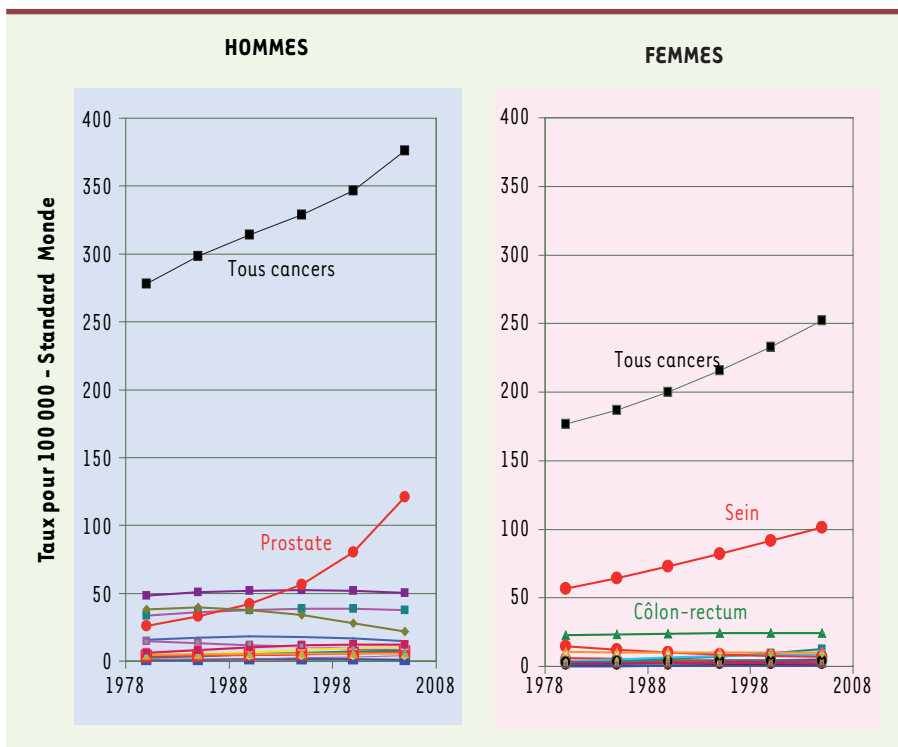
Alors que celle de certains cancers diminue, l'incidence globale des cancers augmente. Cet accroissement est principalement dû aux cancers

Cet article est une tentative de synthèse sur le rôle des perturbateurs endocriniens en cancérogenèse et le mécanisme d'action de l'effet délétère du bisphénol A (BPA). Il résulte d'une réflexion personnelle mûrie lors de la préparation de mon exposé au colloque international de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) sur les recherches concernant les effets sanitaires des perturbateurs endocriniens (décembre 2012), et de la rédaction du rapport d'un groupe de travail de l'Académie de Médecine [1].

Les perturbateurs endocriniens ont fait l'objet de très nombreuses revues portant sur leur variété, leur ubiquité et leurs effets avérés sur l'environnement, la biodiversité, la santé et la reproduction animale ainsi que les effets probables chez l'homme [1-4]. Ces molécules, en modifiant une fonction hormonale, ont potentiellement des conséquences pathologiques pour l'organisme qui y est exposé ou pour sa descendance. Elles agissent en se liant à des récepteurs ou à des enzymes et modulent, par leur activité agoniste ou antagoniste, l'efficacité ou le métabolisme d'hormones naturelles. La majorité des per-

Vignette (Photo © Wikipedia).





**Figure 1. Évolution de l'incidence des cancers.** Alors que la mortalité par cancer diminue, l'incidence des cancers pour 100 000 individus, après correction pour le vieillissement de la population mondiale, augmente et cela est principalement dû aux deux cancers hormono-dépendants les plus fréquents. L'augmentation du nombre de cancers de la thyroïde et du testicule, beaucoup moins fréquents [5], n'est pas visible ici (© Ellen Benhamou, Institut Gustave Roussy, service de biostatistiques et Hélène Sancho-Garnier).

l'exposition accidentelle à certains perturbateurs endocriniens (cohorte Seveso) [8]<sup>1</sup>. À partir de 2010, il nous est apparu à l'Académie de Médecine que contrairement aux pesticides, à la dioxine et aux polychlorobiphényles (PCB) pour lesquels des

mesures d'interdiction ou de limitation avaient été proposées (par exemple le plan Ecophyto<sup>2</sup>, Grenelle de l'environnement), le cas d'autres perturbateurs endocriniens dont certains constituants des plastiques (BPA et phtalates) était débattu et méritait une attention particulière du fait de leur très large distribution.

hormonodépendants les plus fréquents, sein et prostate [5] (Figure 1). Selon l'InVS (institut national de veille sanitaire), le taux d'augmentation du cancer du sein pour 100 000 femmes était de 2,4 % par an de 1980 à 2005 et celui du cancer de la prostate de 8,5 % par an. Cette augmentation n'est pas due uniquement au vieillissement de la population car elle est observée pour toutes les tranches d'âge. Le pic d'incidence de ces cancers s'est déplacé vers des classes d'âges plus jeunes. L'incidence des cancers de la thyroïde, qui sont mieux dépistés, a également augmenté de 6 % par an entre 1980 et 2005. En revanche, on ne peut évoquer la responsabilité d'un dépistage accru pour le cancer du testicule dont l'incidence a doublé entre 1980 et 2000. Dans ce cas, le rôle des perturbateurs endocriniens qui diminuent l'activité et/ou la sécrétion des androgènes, et l'association avec l'augmentation des cryptorchidies sont évoqués.

### Les perturbateurs endocriniens sont-ils en partie responsables de l'augmentation d'incidence des cancers hormono-dépendants ?

L'augmentation d'incidence des cancers du sein et de la prostate chez les Asiatiques migrant aux États-Unis démontre l'influence prépondérante de l'environnement par rapport à la génétique.

Le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA (*prostate antigen specific*) plasmatique semble en grande partie expliquer l'augmentation d'incidence de ces cancers, mais on ne peut exclure la contribution de certains perturbateurs endocriniens, comme le suggèrent de nombreuses données expérimentales (voir ci-dessous) et quelques données épidémiologiques, en particulier chez les agriculteurs et dans la population générale après une exposition au chlordécone [6]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'augmentation d'incidence du cancer du sein : l'âge toujours plus tardif de la 1<sup>re</sup> grossesse et les traitements hormonaux de la ménopause [7], ainsi que

mesures d'interdiction ou de limitation avaient été proposées (par exemple le plan Ecophyto<sup>2</sup>, Grenelle de l'environnement), le cas d'autres perturbateurs endocriniens dont certains constituants des plastiques (BPA et phtalates) était débattu et méritait une attention particulière du fait de leur très large distribution.

### Démonstration épidémiologique d'une responsabilité des perturbateurs endocriniens sur l'incidence de ces cancers

Obtenir une telle démonstration pour l'ensemble des perturbateurs endocriniens ou pour l'un d'entre eux en population générale sera long et difficile. Il est probable que les perturbateurs endocriniens contribuent à l'augmentation d'incidence des cancers du sein, de la prostate et des testicules, mais la part relative de chacun des perturbateurs endocriniens pris isolément est actuellement quasi impossible à chiffrer. Plusieurs raisons à cela :

- La cancérogenèse est un processus multifactoriel et il existe un nombre très élevé de facteurs de confusion possibles. Dans le cas de l'accident thérapeutique du

<sup>1</sup> Suivi des femmes et des enfants exposés en 1976 à une forte exposition à la dioxine lors de l'explosion de l'usine de Seveso. La cohorte Seveso montre que l'augmentation d'incidence des cancers du sein, 20 ans après exposition à la dioxine, ne touche que les enfants et les jeunes filles prépubères qui avaient été exposés à Seveso 20 ans auparavant.

<sup>2</sup> Le plan Ecophyto 2018 était un engagement du Ministère de l'Agriculture issu du Grenelle Environnement, visant à réduire de 50 % l'usage des pesticides en agriculture d'ici 2018.



distilbène [9], la survenue d'un cancer rare du vagin à petites cellules a facilité la démonstration épidémiologique de l'agent responsable, ce n'est pas le cas des cancers du sein et de la prostate.

- La cancérogenèse procède par étapes et les perturbateurs endocriniens peuvent stimuler des étapes précoces *via* des mécanismes épigénétiques indirects variés.
- C'est un processus lent dont l'évolution s'étale sur plusieurs décennies, voire qui ne se révèle que chez les générations suivantes après une exposition *in utero* comme l'indiquent les effets du BPA chez les rongeurs et l'accident thérapeutique du distilbène chez les femmes.
- L'ubiquité, la variabilité dans le temps et la multiplicité des perturbateurs endocriniens, dont le BPA, rendent difficile la définition d'une population contrôle.
- Enfin, du fait des interactions de ces perturbateurs endocriniens dans l'environnement, « effet cocktail », leur risque cumulé pourrait être beaucoup plus – ou moins – important que pour un perturbateur endocrinien étudié isolément.

Cependant, les nombreuses études expérimentales et les mesures d'exposition comparées chez l'animal et chez l'homme suggèrent fortement que le risque démontré chez les rongeurs est extrapolable à l'espèce humaine.

### Les approches expérimentales *in vivo* chez l'animal et *in vitro* sur lignées humaines du risque cocarcinogène du BPA

Pourquoi l'effet cancérogène du BPA a-t-il été étudié depuis plus de quinze ans et principalement par les chercheurs Nord-Américains alors que d'autres perturbateurs endocriniens, moins étudiés pour leur rôle cancérogène potentiel, mériteraient de l'être ? L'explication est historique. Dans les années 1970-1980, on ignorait si l'œstradiol agissait directement ou indirectement sur la glande mammaire (Figure 2). En effet, la reproductibilité de l'effet stimulant de l'œstradiol sur la croissance de tumeurs mammaires *in vivo* chez les rongeurs contrastait avec la non-reproductibilité de l'effet mitogène de l'œstradiol *in vitro* sur les lignées humaines de cancer du sein (MCF7 et T47D) exprimant les récepteurs des œstrogènes et cultivées sur plastique [7]. Le contaminant libéré de certains plastiques qui empêchait d'observer un effet mitogène direct sur les lignées cellulaires a ensuite été identifié comme étant le BPA [10]. Ceci a stimulé les recherches sur le BPA en Amérique du Nord, aboutissant à plusieurs conférences de consensus [3, 4, 11]. Ces études convergentes ont montré une augmentation de lésions « à risque » augmentant la probabilité de développer des cancers invasifs.

#### Le BPA induit hyperplasies et cancers *in situ* chez les rongeurs.

Le survol de la littérature internationale des 15 dernières années indique que le BPA augmente la sensibilité de la glande mammaire aux hormones ovariennes et aux cancérogènes. Le BPA induit également hyperplasies mammaires et cancers *in situ*, lésions dont on sait qu'elles augmentent, chez la femme, le risque ultérieur de cancer invasif. Ces résultats, d'abord obtenus chez une espèce de souris (CD1), ont été confirmés chez d'autres rongeurs (races Wistar et Sprague-Dawley, souris transgéniques MMTV/HER) et avec différents protocoles

d'administration, *per os* ou sous-cutané, *in utero* chez les mères, ou après exposition des nouveau-nés ou de la mère lactante [3, 4, 12, 13].

#### Deux caractéristiques générales

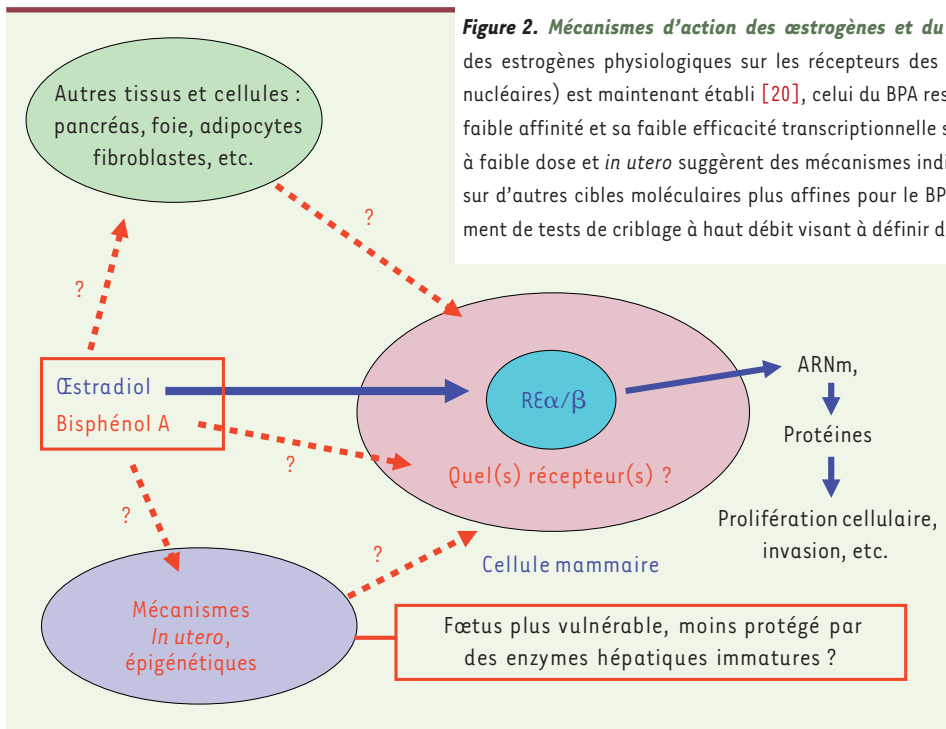
L'exposition est pré- ou périnatale et les conséquences sur le développement tumoral sont observées après la puberté, donc plusieurs mois après l'exposition. Comme pour le distilbène, la toxicité qui résulte de l'exposition *in utero* ne se révèle qu'à la génération suivante ; Les faibles doses de BPA sont souvent plus efficaces que des doses supérieures. Ces données, issues principalement des laboratoires d'endocrinologie cellulaire et moléculaire, s'opposent aux notions admises par la toxicologie traditionnelle, ce qui est à l'origine d'un vif débat qui n'est pas encore clos [14]. Différents récepteurs pourraient expliquer ces effets opposés, certains étant stimulés à faibles doses et d'autres inhibés à fortes doses.

De même chez les rats mâles, une série d'expérience réalisées de 2007 à 2011 par le groupe de G.S. Prins indiquent qu'une exposition précoce de nouveau-nés à de faibles doses de BPA facilite à l'âge adulte l'apparition de cancers *in situ* de la prostate susceptibles d'évoluer vers des cancers invasifs chez les rats plus âgés [9, 14, 15].

#### Les effets sur les cellules humaines *in vitro* et *in vivo*

Les résultats des analyses des effets du BPA sur des cellules de cancers humains (séminome, cancer de la prostate et du sein) permettent de préciser si l'effet œstrogénique ou mitogène est direct ou non et de définir la cible moléculaire du BPA. La sensibilité à ce perturbateur varie selon le type cellulaire et ces études encore rares devront être confirmées.

- Dans le modèle cellulaire d'une lignée de séminome, l'effet mitogène du BPA est plus accentué pour des faibles concentrations (10 nM) que pour des concentrations de 1 à 10 µM ; ceci suggère que le BPA agit sur le récepteur des œstrogènes membranaire GPR30 plutôt que sur le récepteur nucléaire, l'affinité de ce dernier pour son ligand étant très inférieure à celle du GPR30 [16].
- Dans les modèles cellulaires utilisant des lignées de cancer du sein exprimant le récepteur nucléaire aux œstrogènes (MCF7, T47D), le BPA n'est mitogène que pour des concentrations 1 000 à 10 000 fois supérieures à celles de l'œstradiol ou du distilbène, ce qu'explique sa très faible affinité pour le récepteur nucléaire [17], suggérant que ces cellules n'expriment pas les molécules responsables des effets à faible dose. Mais dans une lignée de cancer du sein n'exprimant pas les récepteurs nucléaires aux œstrogènes, le BPA agit sur le récepteur membranaire GPR 30 [18].



**Figure 2. Mécanismes d'action des œstrogènes et du BPA.** Alors que le mécanisme direct des œstrogènes physiologiques sur les récepteurs des œstrogènes classiques (RE, récepteurs nucléaires) est maintenant établi [20], celui du BPA reste encore mystérieux du fait de sa très faible affinité et sa faible efficacité transcriptionnelle sur les récepteurs nucléaires. Les effets à faible dose et *in utero* suggèrent des mécanismes indirects sur d'autres cellules cibles et/ou sur d'autres cibles moléculaires plus affines pour le BPA. Cela risque de limiter le développement de tests de criblage à haut débit visant à définir de meilleurs produits remplaçant le BPA.

lité du BPA entre la souris et l'homme ont été suggérées, alors que ces paramètres sont voisins chez la souris et le singe Rhésus [21]. Les concentrations de BPA libre chez l'homme (de 0,5 à 2 ng/ml plasma) sont voisines de celles qui sont mesurées chez les rongeurs et les primates, et qui entraînent *in vivo* des troubles du développement des glandes mammaires et de la prostate [11, 20]. Il est donc vraisemblable

• Dans les cellules de la lignée LNCaP (adénocarcinome de la prostate métastatique), dont le récepteur des androgènes est muté au niveau de son site de liaison au ligand, le BPA est mitogène à de faibles (1 nM) mais pas à de fortes concentrations (1 μM). Ceci est en accord avec la notion, établie par ailleurs, que la toxicité d'un perturbateur endocrinien augmente si un risque génétique est associé [1, 6, 8].

### Controverses sur le degré d'exposition de la population humaine au BPA

Le BPA est très largement répandu, voire ubiquitaire dans l'environnement. Il permet la synthèse de polymères qui constituent des plastiques polycarbonates et des résines époxy utilisées dans certains ciments dentaires, tickets de caisse thermique et pour tapisser l'intérieur des boîtes de conserve [19]. C'est uniquement le BPA libéré à température élevée ou pH extrêmes qui peut être toxique. Sa voie d'entrée principale dans l'organisme humain est surtout alimentaire, mais les voies aérienne (combustion de plastiques), transcutanée et transmucoale (ciment dentaire) sont possibles. Ces dernières voies d'entrée échappent à l'inactivation hépatique, le BPA étant rapidement métabolisé après son absorption digestive par les enzymes de conjugaison.

Les dosages du BPA libre et de ses métabolites chez l'homme (plasma, urines, lait maternel, liquide amniotique et fœtus) indiquent une exposition de 80 à 90 % de la population, plus importante chez les jeunes enfants et variable avec le type d'alimentation [9, 19, 20]. Bien que le BPA soit inactivé par les enzymes de conjugaison, les conjugués peuvent ensuite être hydrolysés et libérer le BPA libre dans les tissus périphériques. Des différences dans la pharmacocinétique et la biodisponibi-

que la dose journalière admise, de 50 μg /kg/jour en Europe ou 5 μg/kg/jour aux États-Unis et au Canada soit dépassée [14, 20].

L'ensemble de ces études convergent pour suspecter fortement le BPA de partager la responsabilité, avec d'autres perturbateurs endocriniens, de divers effets délétères sur la santé humaine. L'effet cocarcinogène du BPA est donc possible dans l'espèce humaine, surtout dans les fenêtres d'exposition pré- et périnatales et chez les sujets qui n'auraient pas la capacité d'inactiver *in vivo* le BPA par conjugaison hépatique. Du fait de l'ensemble des risques sanitaires, il nous avait paru souhaitable de limiter l'exposition au BPA, principalement pour les femmes enceintes et les jeunes enfants, par des mesures préventives raisonnables [1].

### Le mécanisme de l'effet toxique du BPA n'est pas élucidé

Alors que l'effet promoteur de tumeur de l'œstradiol est essentiellement direct sur les cellules mammaires de type luminal exprimant le récepteur nucléaire [7, 22], pour le BPA un tel effet direct n'est démontré à ce jour que pour des doses 1 000 à 10 000 fois supérieures à celles de l'œstradiol, en accord avec la très faible affinité du BPA pour les récepteurs nucléaires classiques (Figure 2).

À l'inverse du distilbène, dont l'effet toxique est relayé par le récepteur des œstrogènes de type α, dans le cas du BPA - et malgré son analogie de structure avec le

distilbène (Figure 3) et son effet retardé *in utero* [9] - il n'est pas démontré que la toxicité à faible dose et *in utero* sur les cancérogènes mammaire et prostatique soit directe et fasse intervenir ces mêmes récepteurs nucléaires, bien qu'on ne puisse exclure *in vivo* une très forte concentration de ce perturbateur endocrinien au niveau du génome des glandes mammaires. Le BPA pourrait se lier et agir sur d'autres cibles du fait de sa petite taille, telles que des enzymes de la famille des cytochromes P450 - qui modulent la concentration d'hormones stéroïdes ou de xénobiotiques - ou d'autres récepteurs nucléaires (ERRγ [estrogen-related receptor γ], PPARγ [peroxisome proliferator-activated receptor], PXR [pregnane X receptor], AR [androgen receptor], TR [thyroid hormone receptor], etc.) ou membranaires. Des expériences sont en cours pour démontrer si l'inactivation de récepteurs candidats ou des gènes correspondants supprime les effets observés *in vitro* et *in vivo*. De plus, il n'est pas certain que l'interférence du BPA avec les stades précoces du développement mette en jeu un mécanisme uniquement hormonal. On connaît mal les mécanismes initiaux du développement des glandes mammaires, de la prostate et des testicules chez le fœtus. Les recherches sur les mécanismes épigénétiques intervenant en cancérogenèse et les cellules souches (ou progénitrices) initiatrices de cancer ne font que commencer.

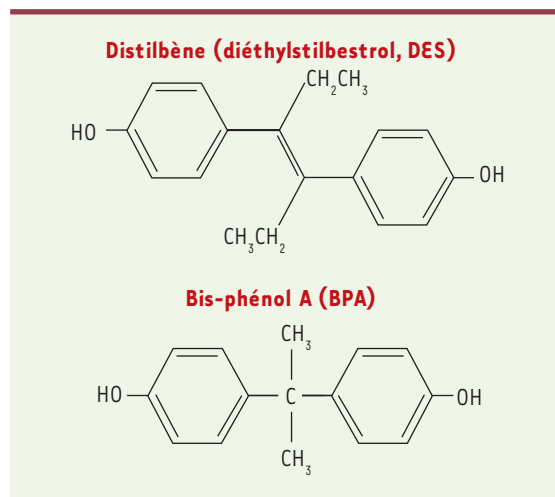
### Le BPA est interdit en France, mais pas encore en Europe

Après l'interdiction du BPA entrant dans la composition des biberons, et sous l'impulsion du réseau Environnement Santé<sup>3</sup> relayé par certains parlementaires et les médias, les sénateurs et députés ont voté en 2012 une loi interdisant le BPA dans tout contenant alimentaire pour les enfants de 0 à 3 ans dès 2013 et dans tous les matériaux au contact des aliments au début de 2015. Cette interdiction générale se fonde sur une application extrême du principe de précaution, alors qu'informer la population pour appliquer des mesures simples évitant la libération de BPA à partir d'emballages alimentaires aurait permis de réduire l'exposition de la population [1].

En effet, les délais paraissent très courts, car malgré 15 ans d'études, le mécanisme des effets du BPA à faibles doses est encore mal compris et il est difficile de définir le moment où on disposera de produits fiables, en particulier pour les résines époxy couvrant la face interne des boîtes de conserve. Il ne suffira pas que les industriels et la grande distribution affichent que les conserves ou tickets sont exempts de BPA, il faudra avoir démontré que les produits qui le remplacent sont plus sains.

Cependant, cette interdiction doit être un signal fort pour convaincre l'industrie alimentaire et les acteurs de la recherche publique de collaborer afin d'identifier et développer rapidement de meilleurs produits de substitution. La compréhension des mécanismes d'action *in utero* et à faible dose de ces perturbateurs et la définition des cibles moléculaires relayant leurs effets toxiques devraient être utiles pour cribler rapidement *in vitro* d'autres produits candidats avant de les tester *in vivo*. Mais il faudra rompre les cloisonnements entre l'industrie et la recherche publique.

<sup>3</sup> <http://reseau-environnement-sante.fr/>



**Figure 3. Formules du distilbène et du BPA.** L'analogie de structure de ces deux molécules avec leur fonction phénol, leur activité estrogène et leur effet retardé cocarcinogène *in utero*, pourraient indiquer un mécanisme commun. Cependant alors que le distilbène (DES) a une forte affinité pour les récepteurs des estrogènes nucléaires (RE) classiques, et que l'inactivation du gène codant pour le REα chez la souris abolit son effet toxique, le BPA a une très faible affinité pour ces récepteurs nucléaires et pourrait agir à faible dose sur plusieurs autres cibles moléculaires encore non identifiées.

L'application du principe de précaution - sur la base de divers effets délétères du BPA - conduisant à l'interdiction générale de cette molécule dans les emballages alimentaires pourrait dans ce cas stimuler, plutôt qu'inhiber, les recherches et la compétitivité de la France, si toutefois on parvient à développer rapidement de meilleurs produits de substitution. L'exemple du BPA pourrait servir de modèle pour limiter le risque potentiel d'autres perturbateurs endocriniens.

### SUMMARY

#### Bisphenol A and hormone-dependent cancers: potential risk and mechanism

Being concerned by the increasing incidence of breast, prostate and testicular cancers, we overviewed the literature on the potential carcinogenic effect of endocrine disruptors (ED). It is extremely difficult to obtain the epidemiological proof of a carcinogenic effect of one ED in human for multi-factorial diseases and the high number of confusing factors. However, many experimental studies in rodents on bis-phenol A (BPA) and its assay in human blood and urine, strongly suggest that BPA might increase the risk of hormone dependant cancers. Contrary to the mitogenic effect of estradiol, directly mediated in mammary cells by the classical nuclear



estrogen receptor  $\alpha$ , the mechanisms of the deleterious effect of BPA at low doses and *in utero* remain unknown since the molecular and cellular target(s) have not been defined. Based on all deleterious effects of BPA, France has banned the use of BPA in all food packaging. This should force the food industry to collaborate with members of public research to rapidly find safer substitutes to BPA.  $\diamond$

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le Pr Hélène Sancho-Garnier, épidémiologiste au centre Val d'Aurelle, pour son aide dans l'analyse des données épidémiologiques d'incidence des cancers, les membres du groupe de travail sur perturbateurs endocriniens et cancer de l'Académie de Médecine [1], ainsi que Patrick Balaguer et Jean-Yves Cance de l'U896 de l'Inserm.

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Rochefort H, Jouannet P. Perturbateurs endocriniens et cancers hormono-dépendants/Risques potentiels et Mécanismes. *Bull Acad Natl Med* 2011 ; 195 : 51- 65.
2. Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, et al. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23: 198-204.
3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009 ; 30 : 293-342.
4. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012 ;153 : 4097-110.
5. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 : 159-75.
6. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3457-62.
7. Rochefort H. Cancérogénèse hormonale chez la femme: des mécanismes à la prévention. *CR Biol (Acad sciences)* 2008 ; 331 : 104-13.
8. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, et al. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer* 2007 ; 109 (12 suppl) : 2667-711.
9. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1304-14.
10. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993 ; 132 : 2279-86.
11. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 2007 ; 24 : 131-8.
12. Keri RA, Ho SM, Hunt PA, et al. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2007 ; 24 : 240-52.
13. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, et al. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 592-8.
14. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and non monotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012 ; 33 : 378-455.
15. Prins GS, Ye SH, Birch L, Ho SM, Kannan K. Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2011 ; 31 : 1-9.
16. Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2009 ; 117 : 1053-8.
17. Delfosse V, Grimaldi M, Pons JL, et al. Structural and mechanistic insights into bisphenols action provide guidelines for risk assessment and discovery of bisphenol A substitutes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 14930-5.
18. Pupo M, Pisano A, Lappano R, et al. Bis-phenol A induces gene expression changes and proliferative effects through GPER in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts. *Environ Health Perspect* 2012 ; 120 : 1177-82.
19. Rubin BS. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011 ; 127 : 27-34.
20. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010 ; 118 : 1055-70.
21. Taylor JA, Vom Saal FS, Welshons WV, et al. Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 422-30.
22. Chalbos D, Vignon F, Keydar I, Rochefort H. Estrogens stimulate cell proliferation and induce secretory proteins in a human breast cancer cell line (T47D). *J Clin Endocrin Metab* 1982 ; 55 : 276-83.

**TIRÉS À PART**  
H. Rochefort

## Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris  
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | |

## Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky  
Daniel Dhumeaux



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages