Perturbateurs endocriniens et apport des nouvelles données toxicocinétiques à l'évaluation du risque toxicologique : le cas du Bisphénol A

Réseau d'échanges sur les enjeux en santé environnementale

21 janvier 2014

Véronique Gayrard
Physiologie, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
UMR1331 INRA Toxalim

Objectifs de la présentation

- Connaître l'importance des données toxicocinétiques sur l'exposition interne à la forme active d'un perturbateur endocrinien, le bisphénol A
- Mise à jour des données scientifiques sur les modalités d'exposition au bisphénol A et les expositions humaines
- Discuter des inquiétudes à long terme pour la santé publique reliées à ces expositions

Définitions

- Substance active sur les systèmes endocriniens (EAS): “Any chemical that can interact directly or indirectly with the endocrine system, and subsequently result in an effect on the endocrine system, target organs and tissues” (EFSA, 2010)
- Perturbateur endocrinien (ED): Exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations (WHO/IPCS, 2002)

EFSA Journal 2013;11(3):3132

Définitions

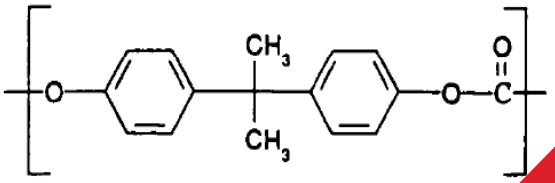
- Un perturbateur endocrinien est défini par 3 critères:
  - i) La manifestation d'un effet délétère sur un organisme intact
  - ii) L'expression d'une activité endocrine
  - iii) Une relation causale plausible ou démontrée entre l'activité endocrine et l'effet délétère

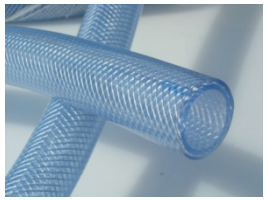
EFSA Journal 2013;11(3):3132

Le bisphénol A: un perturbateur endocrinien

Bisphénol A ou BPA

2,2-bis(4-hydroxyphényle) propane
CAS 80-05-7
Production : 3.8 millions t/an (2006)
Perturbateur endocrinien de catégorie 1 (DHI, 2007)





Autres utilisations

7
PC
Polycarbonates

3
Résines époxy-phénoliques

Le bisphénol A: aspects règlementaires

No observed Adverse Effect Level

5 mg.kg^{-1} pc.j^{-1}

Tyl *et al.*, 2002 et 2008

Dose journalière tolérable

50 µg.kg^{-1} pc.j^{-1}

$$DJT = \frac{NOAEL}{FS}$$

100 Facteur de sécurité

Agence d'évaluation, Année	NOAEL mg.kg^{-1} pc.j^{-1}	Facteur de sécurité	DJT µg.kg^{-1} pc.j^{-1}
EFSA, 2002, 2006 et 2008/Europe	5	100	10 (2002) 50 (depuis 2006)
US FDA, 2008/Etats-Unis	LOAEL, 50	1000	50
Health Canada, 2008/Canada	5	100	50

Tyl et al., 2002. Toxicol Sci. 68:121
Yyl et al., 2008. Toxicol Sci. 104: 362

Exposition au BPA

Exposition moyenne des adultes: <0.01-0.40 µg.kg^{-1} pc.j^{-1}

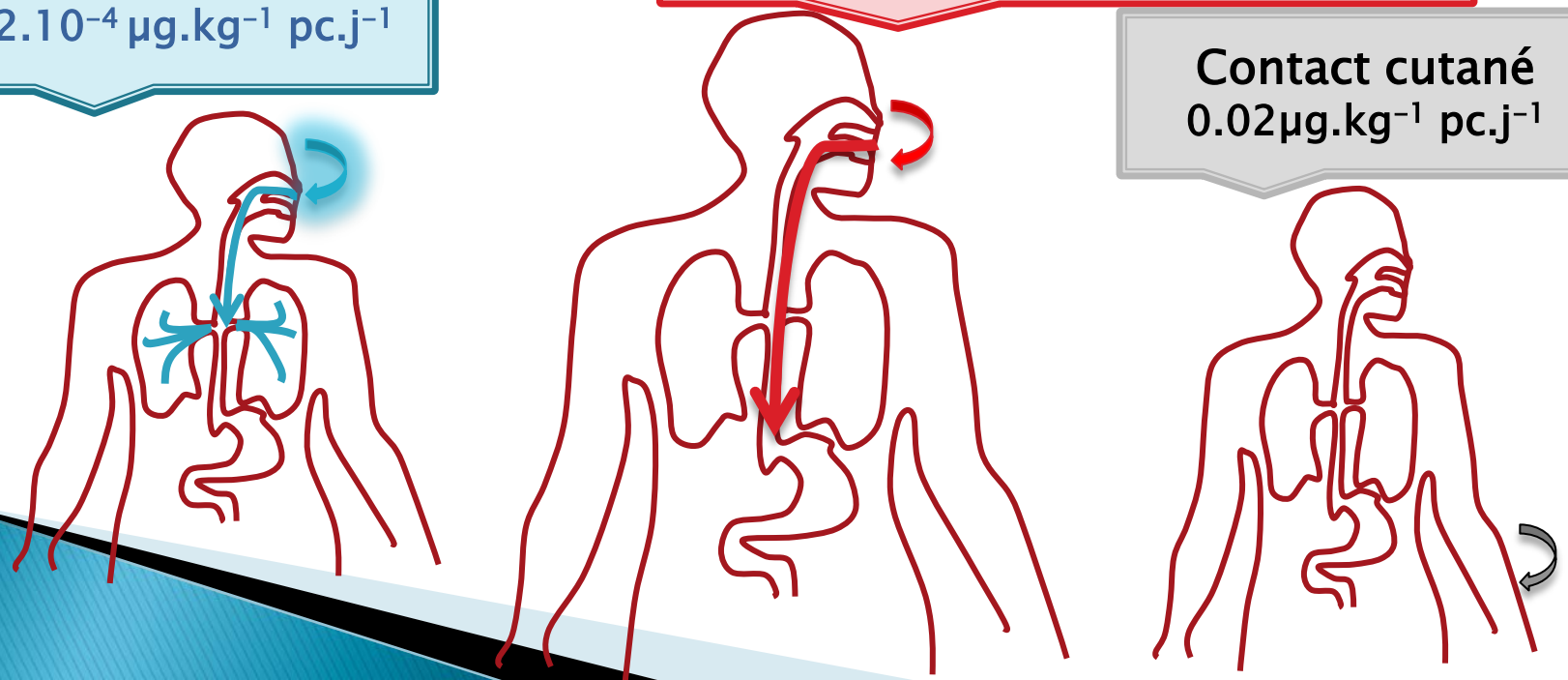
World Health Organization 2010

Données femme enceinte, Anses, 2013

Ingestion:
- Poussières: 8.10^{-5} µg.kg^{-1} pc.j^{-1}
- Alimentation: 2.10^{-3} µg.kg^{-1} pc.j^{-1}

Inhalation:
2.10^{-4} µg.kg^{-1} pc.j^{-1}

Contact cutané
0.02µg.kg^{-1} pc.j^{-1}



Controverse entre les agences règlementaires et la communauté scientifique

- Exposition quotidienne au BPA <<DJT
- Effets délétères du BPA lors d'une **exposition périnatale à des doses <<NOAEL** (Vom Saal and Hughes, 2005, *EHP* 113:926; Cabaton et al., 201, *EHP* 2011, 119: 547; Vandenberg et al., 2008, *Reprod Toxicol* 26:210)
- Importance des **concentrations plasmatiques** en BPA pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et l'évaluation du risque

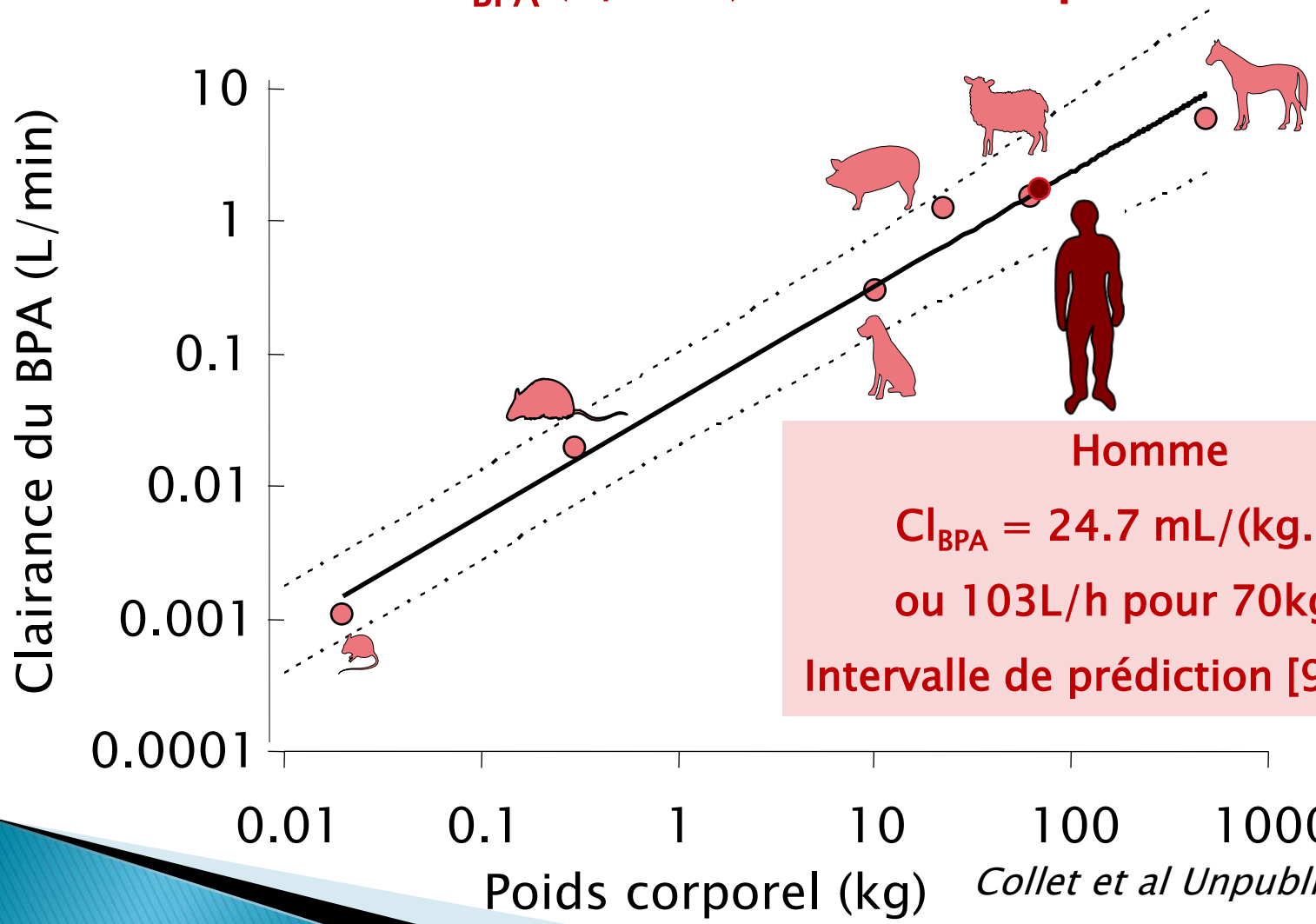
Relation dose-concentration

$$\text{Concentration plasmatique} = \frac{\text{Dose x Biodisponibilité}}{\text{Clairance}}$$

- Dose journalière
- Biodisponibilité: dépend de facteurs propres à la substance pour une voie d'administration donnée
- Clairance plasmatique: paramètre pharmacocinétique fondamental inconnu chez l'homme et estimé par une approche modélisatrice

Estimation allométrique de la clairance

Cl_{BPA} (L/min)=0.0440 x $pc^{0.8645}$



Homme

Cl_{BPA} = 24.7 mL/(kg.min)

ou 103L/h pour 70kg BW

Intervalle de prédiction [9.3-66.0]

Collet et al Unpublished results

Clairance du BPA

- Clairance plasmatique du BPA élevée (30% du débit cardiaque)
- $Cl = Cl_H + Cl_R$ avec $Cl_R < 1\%$ chez 5 espèces de mammifères
- Métabolisme du BPA (foie, intestin):conjugaison du BPA en BPA glucuronide inactif (BPAG) par l'UDP-glucuronosyltransférase (UDP-GT)

Clairance hépatique du BPA chez l'homme

- Données *in vitro* sur des hépatocytes

Mazur et al. 2010. D*rug Metab Dispos*, 2010, 38: 2232

Cl_h estimée à 22 mL/kg/min chez l'homme i.e. exactement la même valeur que celle estimée par allométrie

Absorption et biodisponibilité

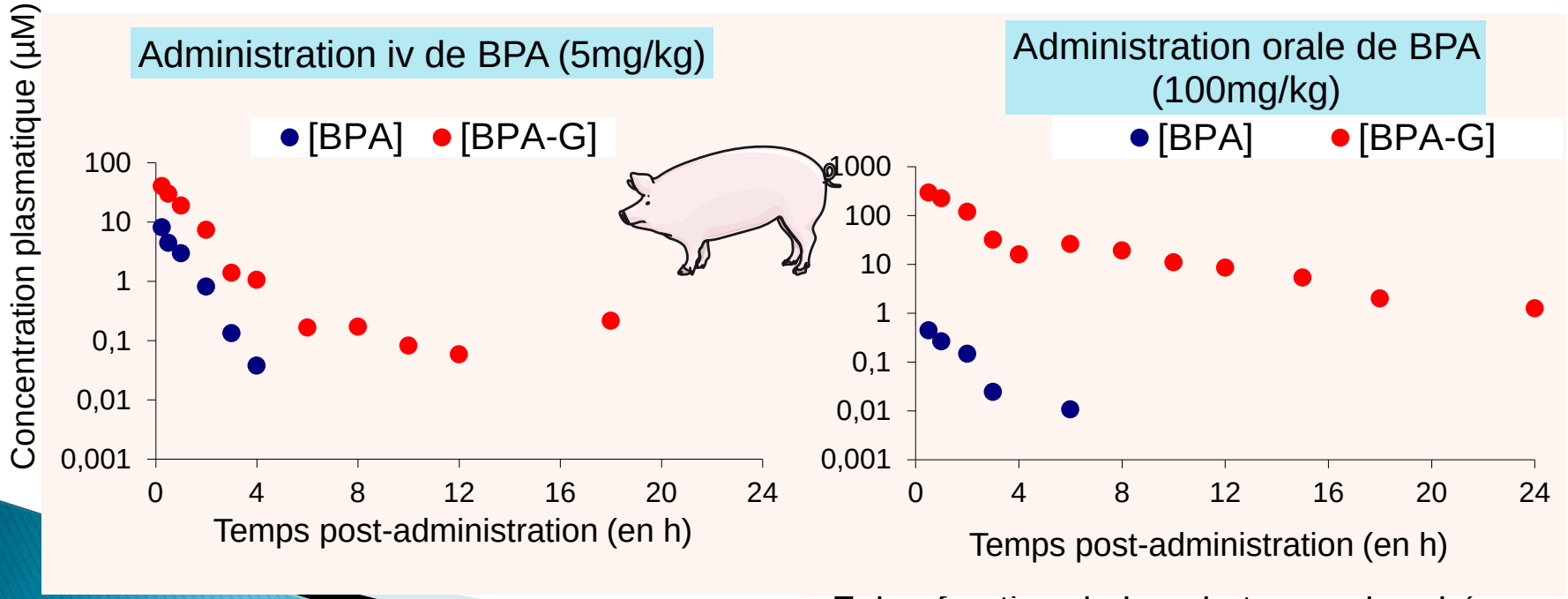
- Absorption: Déplacement d'une substance du site d' administration dans le sang qui draine le site d'administration

- La biodisponibilité rend compte de la quantité d'une substance qui atteint la circulation systémique (artérielle)

Absorption du BPA par voie orale

Pour une substance éliminée par le foie comme le BPA:

$$Fabs = \frac{AUC\ BPA\text{-}G\ vo \times dose\ iv}{AUC\ BPA\text{-}G\ iv \times dose\ vo}$$

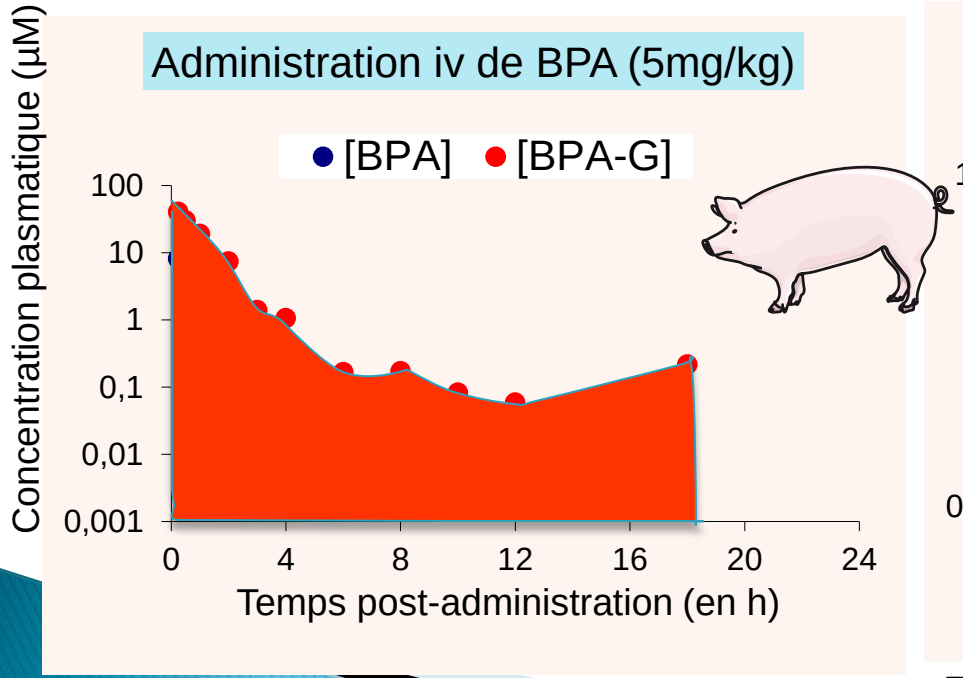


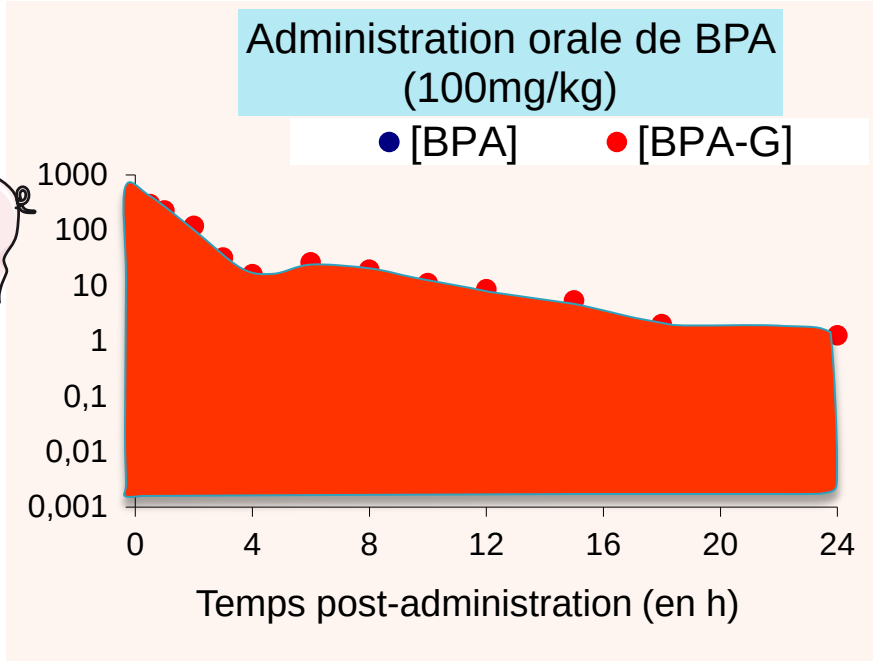
Fabs: fraction de la substance absorbée
AUC: Aire sous la courbe des concentrations

Absorption du BPA par voie orale

Pour une substance éliminée par le foie comme le BPA:

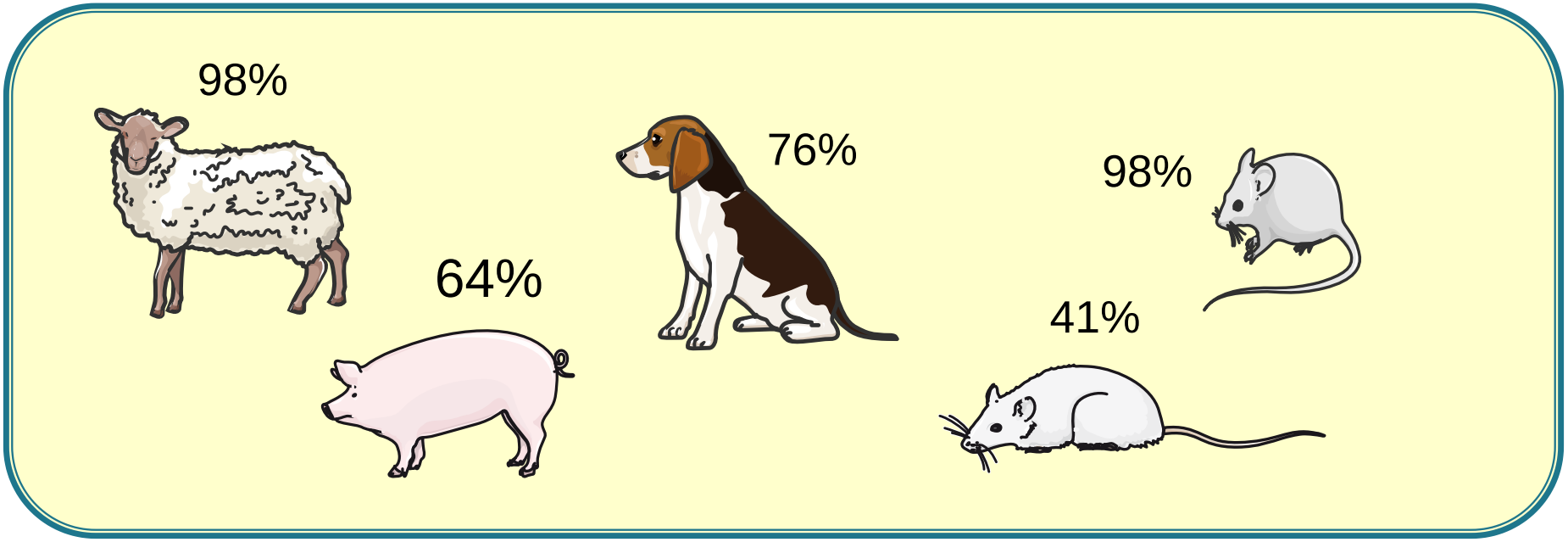
$$Fabs = \frac{AUC\ BPA\text{-}G\ vo \times dose\ iv}{AUC\ BPA\text{-}G\ iv \times dose\ vo}$$





Fabs: fraction de la substance absorbée
AUC: Aire sous la courbe des concentrations

Absorption du BPA par voie orale



- Administration intraveineuse de BPA à la dose de 5mg/kg et administration orale de BPA à la dose de 100mg/kg
- Quantification simultanée de BPA et de BPAG dans le plasma et les urines (UPLC-SM) (Lacroix et al 2011, Talanta 85:2053).
- Analyse pharmacocinétique

Collet et al unpublished results

Clairance hépatique

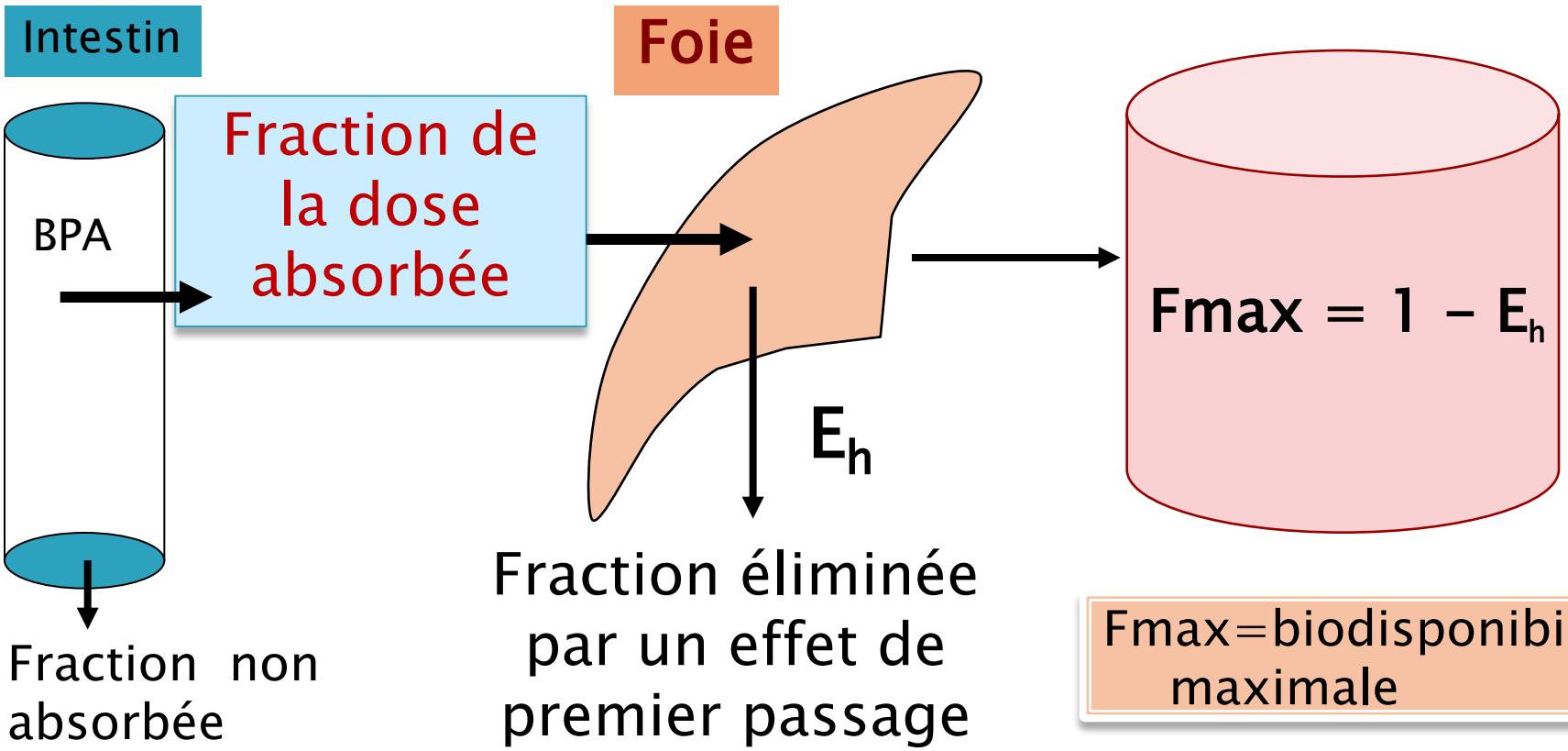
- Clairance hépatique du BPA élevée
  - **Cl_h = 24.7 mL/(kg.min)**

- Coefficient d'extraction hépatique (E_h) proche de 1

$$E_h = \frac{Cl_h}{Q_h}$$

  - Qh: débit sanguin hépatique (1500 ml pour un homme de 70kg)

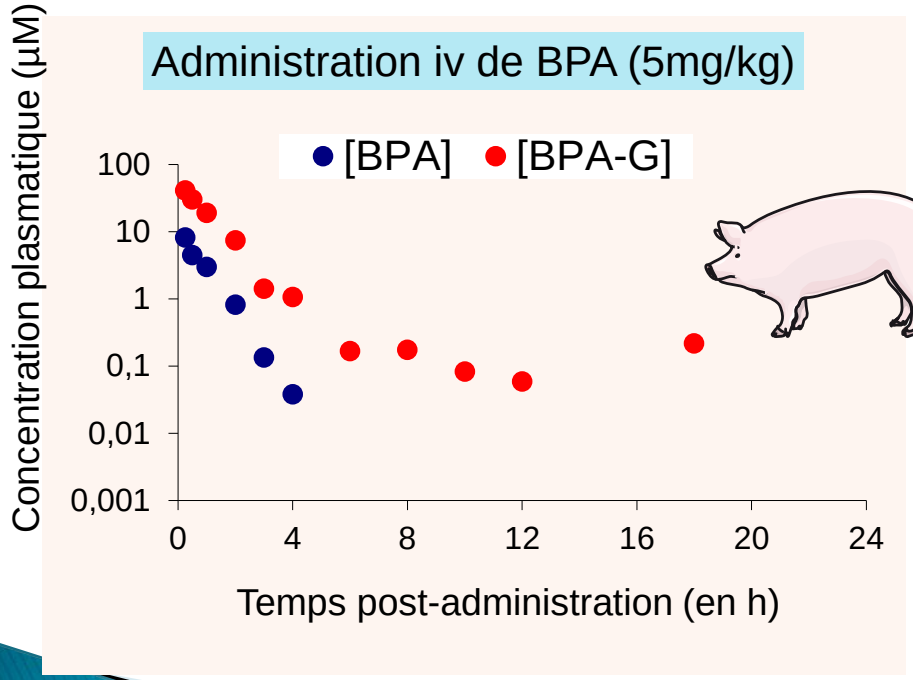
Absorption et biodisponibilité du BPA pour la voie orale

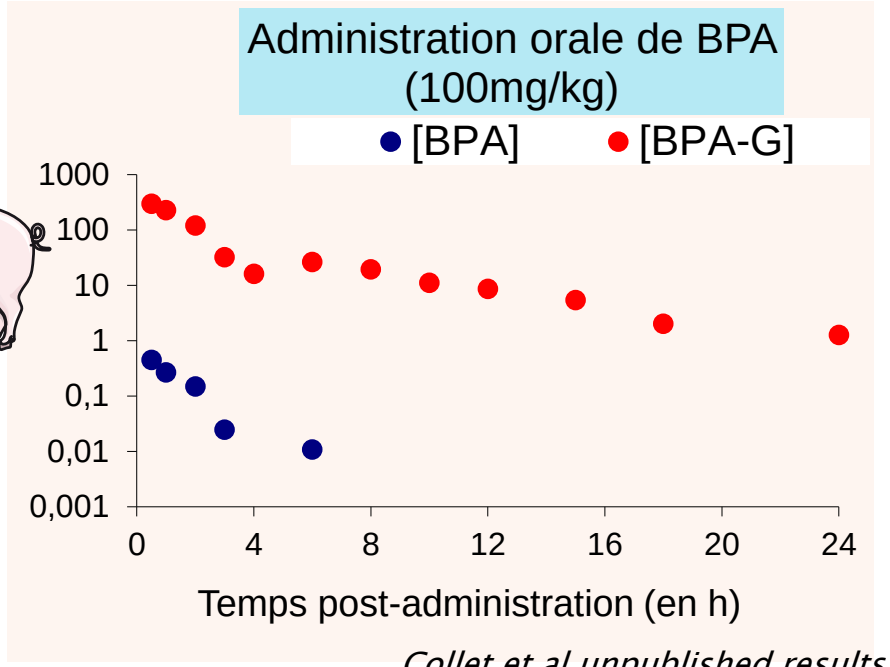


Fmax=biodisponibilité maximale

biodisponibilité du BPA pour la voie orale

$$F = \frac{AUC\ BPA\ vo}{AUC\ BPA\ iv}$$



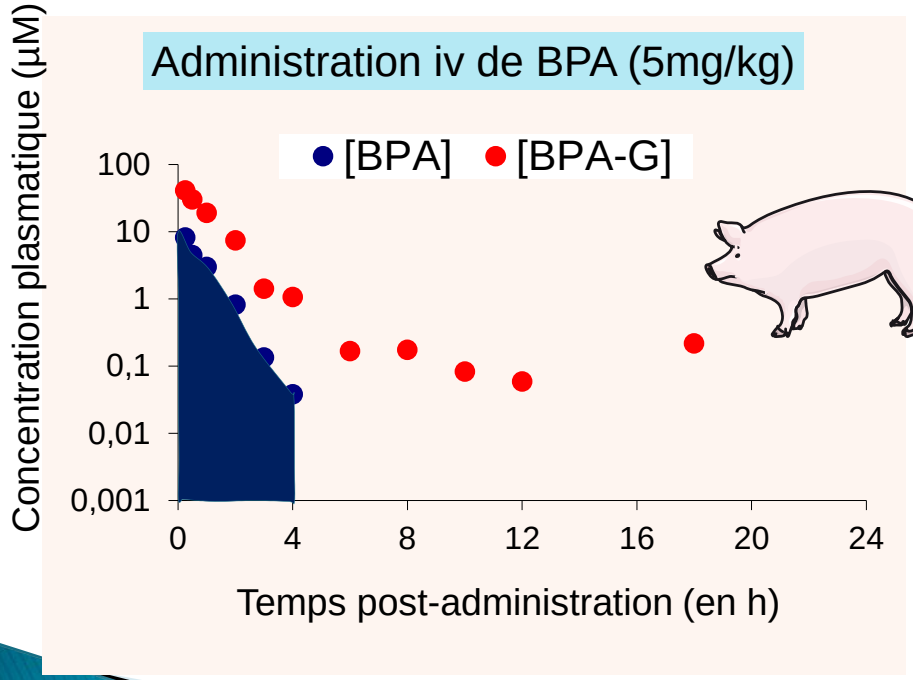


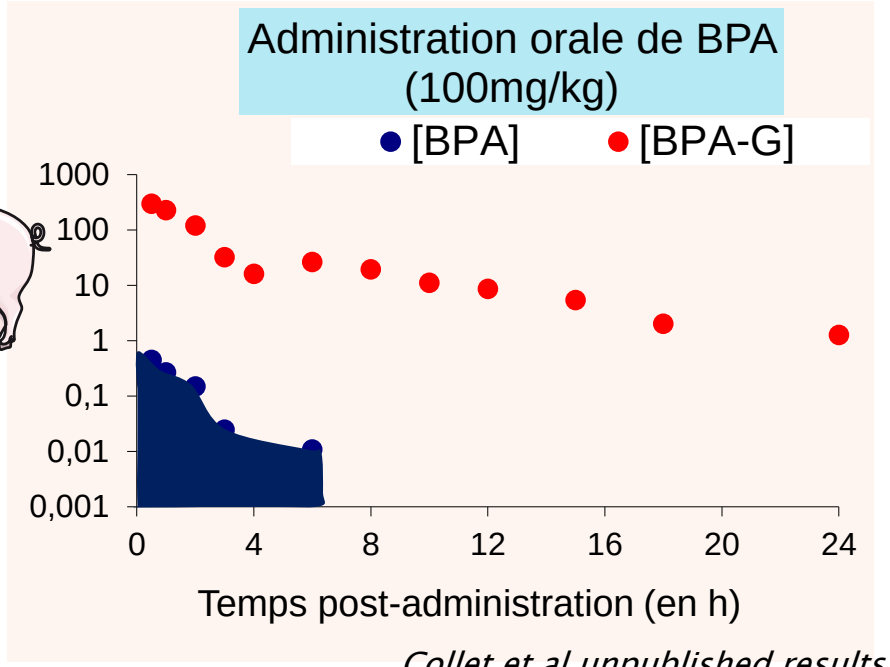
Collet et al unpublished results

F: Biodisponibilité
AUC: Aire sous la courbe des concentrations

biodisponibilité du BPA pour la voie orale

$$F = \frac{\text{AUC BPA vo x dose iv}}{\text{AUC BPA iv x dose vo}}$$

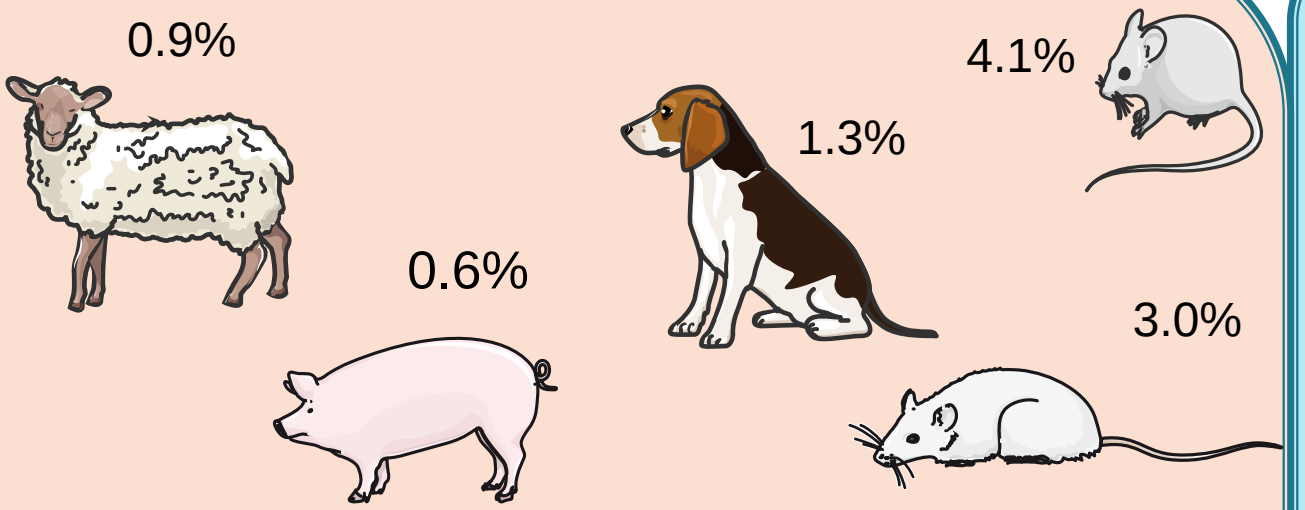




Collet et al unpublished results

F: Biodisponibilité
AUC: Aire sous la courbe des concentrations

Biodisponibilité du BPA pour la voie orale



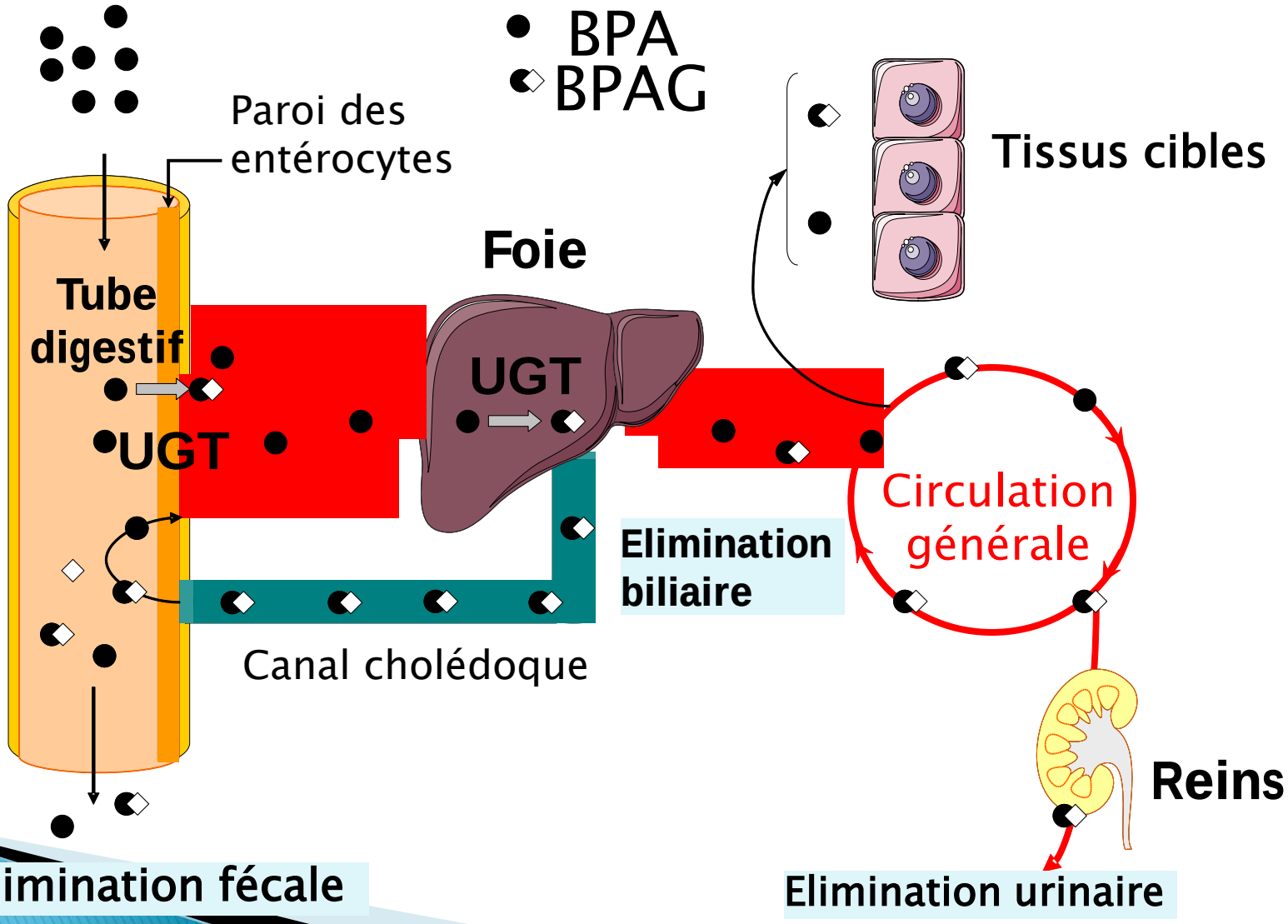
- Administration intraveineuse de BPA à la dose de 5mg/kg et administration orale de BPA à la dose de 100mg/kg
- Quantification simultanée de BPA et de BPAG dans le plasma et les urines (UPLC-SM) (Lacroix et al 2011, Talanta 85:2053).
- Analyse pharmacocinétique

Collet et al. unpublished results

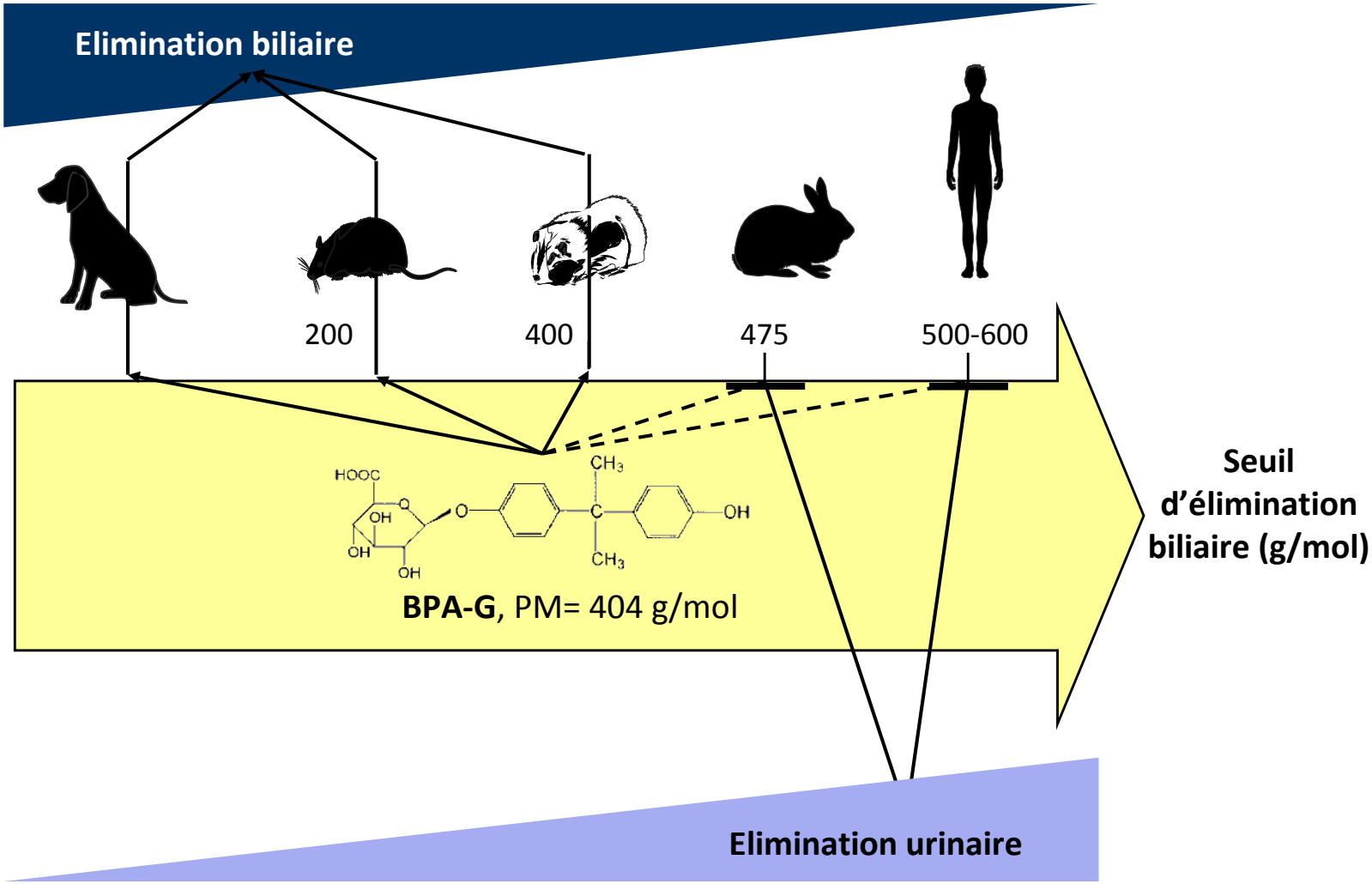
0.9%

Doerge et al., 2010. *Toxicol Appl Pharmacol* 248:1

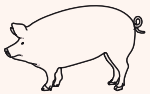
Devenir du BPA administré par voie orale



Elimination urinaire ou biliaire du BPAG



Elimination du BPAG

										
	VO	IV	VO	IV	VO	IV	VO	IV	VO	IV
% de la dose retrouvée sous la forme de BPA	0.02	0.24	0.12	0.33	0.09	0.25	0.10	0.05	0.04	0.09
% de la dose retrouvé sous la forme de BPAG	29	68	37	43	10	14	9	14	73	24

- Administration intraveineuse de BPA à la dose de 5mg/kg et administration orale de BPA à la dose de 100mg/kg
- Quantification simultanée de BPA et de BPAG dans le plasma et les urines (UPLC-SM) (Lacroix et al 2011, Talanta 85:2053).
- Analyse pharmacocinétique

Données pharmacocinétiques du BPA chez l'homme

- Völkel et al. 2002. Chem Res Toxicol 15:1281
  - Administration orale de d16-bisphenol A (5 mg *in toto*).
  - d16-Bisphenol A glucuronide =seul métabolite détecté dans le plasma et les urines

- **La totalité de la dose de d16-bisphenol A retrouvée dans les urines sous la forme de d16-bisphenol A glucuronide.**

Données pharmacocinétiques du BPA chez l'homme

- Estimation de l'exposition quotidienne humaine au BPA (en $ng.kg^{-1}pc.j^{-1}$):
  - Lakind and Naiman, 2011, *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 21:272

$$\textbf{Exposition } (ng.kg^{-1}\ pc.j^{-1}) = \frac{C_{BPA} \times V_{urine}}{PC}$$

- Avec C_{BPA} : concentration urinaire en BPA total (BPA et ses métabolites)
- V_{urine}= volume d'urine produit par jour (ml/j)
- PC : poids corporel

Open

Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology (2011) 21, 272–279
© 2011 Nature America, Inc. All rights reserved 1559-0631/11
www.nature.com/jes

Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey

JUDY S. LAKIND[a,b,c] AND DANIEL Q. NAIMAN[d]

Les expositions moyennes et élevées ont ainsi été estimées respectivement à partir de la moyenne géométrique et du 95ème percentile des concentrations urinaires en BPA des différentes études européennes à 39 et 184ng/kg.j chez l'adulte.

Table 1. Selected percentiles and geometric mean urinary BPA levels (ng/ml) from the 2005–2006 NHANES data for the sample population and by age and gender

	All	6–11 years	12–19 years	20–39 years	40–59 years	60+ years	Female	Male
25%	1.0	1.5	1.3	1.1	0.7	0.7	0.8	1.2
50%	2.0	2.7	2.4	2.1	1.7	1.5	1.8	2.1
75%	3.7	5.0	4.3	3.8	3.1	3.0	3.7	3.7
90%	7.0	13.5	8.4	7.7	5.9	6.4	6.2	7.7
95%	11.5	22.8	11.9	11.3	10.0	8.8	10.4	12.8
Geometric mean	2.0	2.9	2.5	2.2	1.7	1.6	1.8	2.2
N	2548	356	702	586	454	450	1278	1270

Abbreviation: BPA, bisphenol A.

Exposition quotidienne: environ 0.05µg.kg^{-1}pc.j^{-1}

Exposition humaine au BPA

- Exposition quotidienne au BPA estimée à partir des données urinaires=quantité de BPA absorbée quotidiennement toutes sources confondues
  - Du même ordre de grandeur que les valeurs estimées de la quantité de BPA ingérée quotidiennement

Faible contribution du BPA d'origine non alimentaire aux expositions humaines

Concentrations plasmatiques en BPA dans la population humaine

$$\text{Concentration plasmatique} = \frac{\text{Dose x Biodisponibilité}}{\text{Clairance}}$$

- Concentrations plasmatiques prédites à l'aide d'un modèle PBPK

Référence	Dose	Statut	Concentration plasmatique en BPAtotal	Concentration plasmatique en BPA
Edginton and Ritter, 2009. EHP 117:645	1.5µg.kg^{-1} pc.j^{-1}	Adulte	0.6ng/ml	0.08ng/ml
Edginton and Ritter, 2009.	8.3µg.kg^{-1} pc.j^{-1}	Enfant 6 mois	2ng/ml	0.4ng/ml
Mielke and Gundert-Remy, 2009. Toxicol Lett 190:32	1.5µg.kg^{-1} pc.j^{-1}	Adulte		0.00038ng/ml
Mielke and Gundert-Remy, 2009	13 µg.kg^{-1} pc.j^{-1}	Enfant 6 mois		0.030 ng/ml

Données biosurveillance humaine

- Vandenberg et al., 2010. *EHP*, 118: 1055

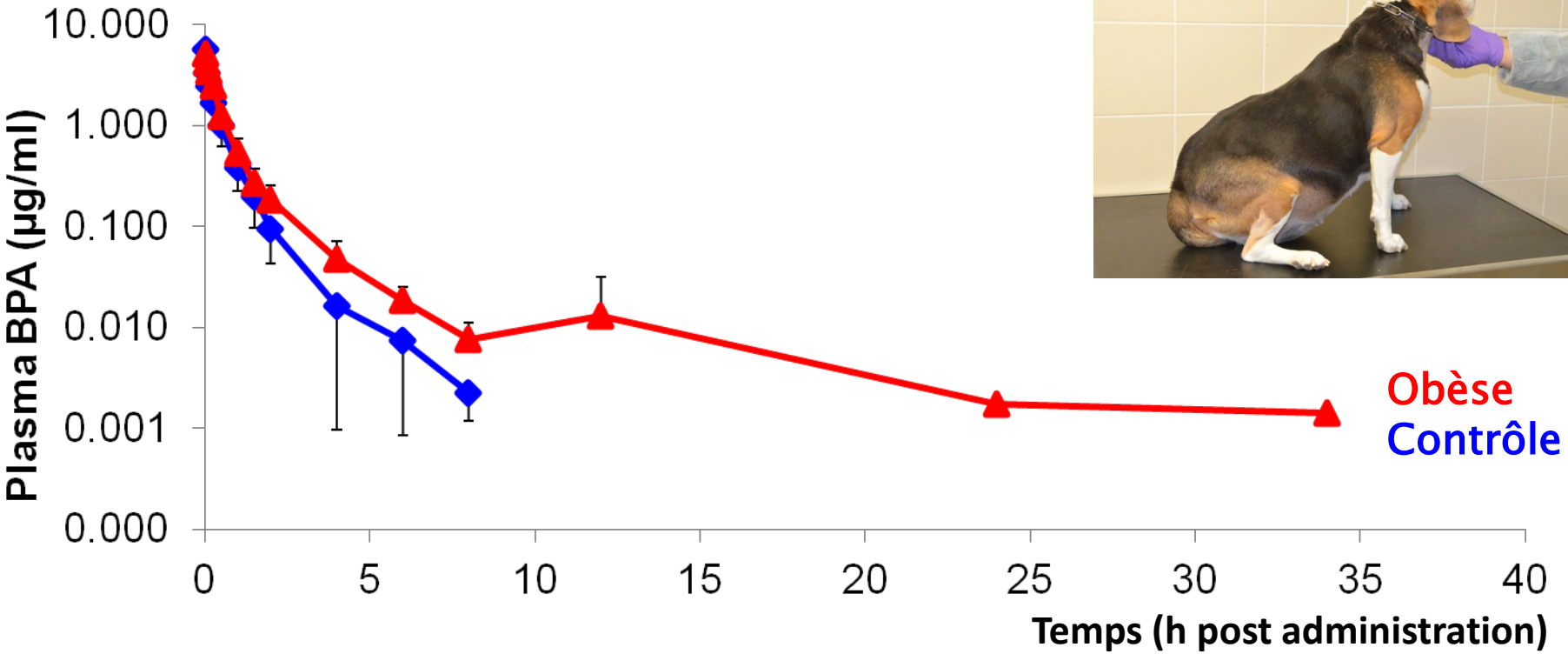
Référence	Méthode	Stade	Type échantillon	Concentration plasmatique moyennes en BPA
Schönfelder et al. 2002. *EHP* 110 : A703.	GC/MS	Accouchement	Plasma maternel	**4.4 ng/ml**
Schönfelder et al. 2002	GC/MS	Nouveau-né	Sang du cordon	**2.9 ng/ml**
Kuroda et al., 2003. *J Pharm Biomed Anal* 30 :1743	HPC-fluorescence	Accouchement	Plasma maternel	**0.46 ng/ml**
Kuroda et al., 2003.	HPC-fluorescence	Nouveau-né	Sang du cordon	**0.62 ng/ml**
Padmanabhan et al., 2008. *J Perinatol 28 : 258.*	HPLC-MS	Accouchement	Plasma maternel	**5.9 ng/ml**

Facteurs de variation

$$\text{Concentration plasmatique} = \frac{\text{Dose x Biodisponibilité}}{\text{Clairance}}$$

- Dose
- Clairance:
  - Plusieurs facteurs possibles de variation
  - Absence de données mais la variabilité inter-individuelle ne peut pas générer une différence de plusieurs ordres de grandeur entre individus
  - Exemple: effet de l'obésité

Influence de l'obésité



Paramètres	unités	Contrôle	Obèse	Variation%
Clairance	$ml.kg^{-1}.min^{-1}$	105	81	-22%
Volume de distribution	$ml.kg^{-1}$	2984	3965	+32%
Temps moyen de résidence	min	29	50	+72%

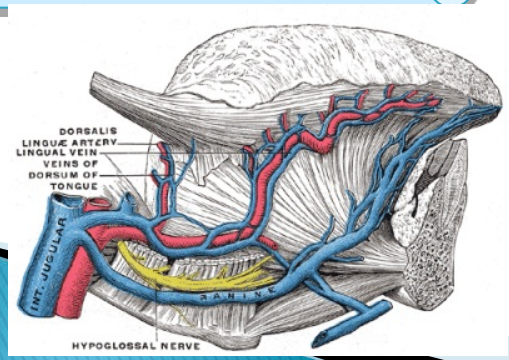
Facteurs de variation

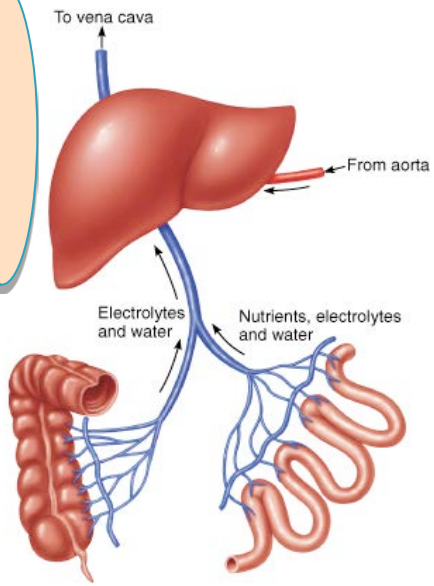
$$\text{Concentration plasmatique} = \frac{\text{Dose x Biodisponibilité}}{\text{Clairance}}$$

- Voie d'exposition qui évite l'effet de premier passage hépatique

Cavité buccale
Pas d'effet de premier passage

Intestin
Effet de premier passage





Absorption sublinguale

La surface de la muqueuse orale (200 cm2) est relativement faible comparativement à celle du tractus gastro-intestinal (350 000 cm2) et de la peau (20 000 cm2).

Absorption sublinguale

Modèle animal

- **Muqueuse orale non kératinisée:**
  - Chien, lapin, porc et singe Rhésus: modèles acceptables, propriétés similaires à celles de l'homme.
- **Muqueuse orale kératinisée**
  - Barrière à l'absorption orale
  - La muqueuse orale kératinisée des rats et des hamsters sous estime l'absorption à partir de la muqueuse orale humaine non kératinisée

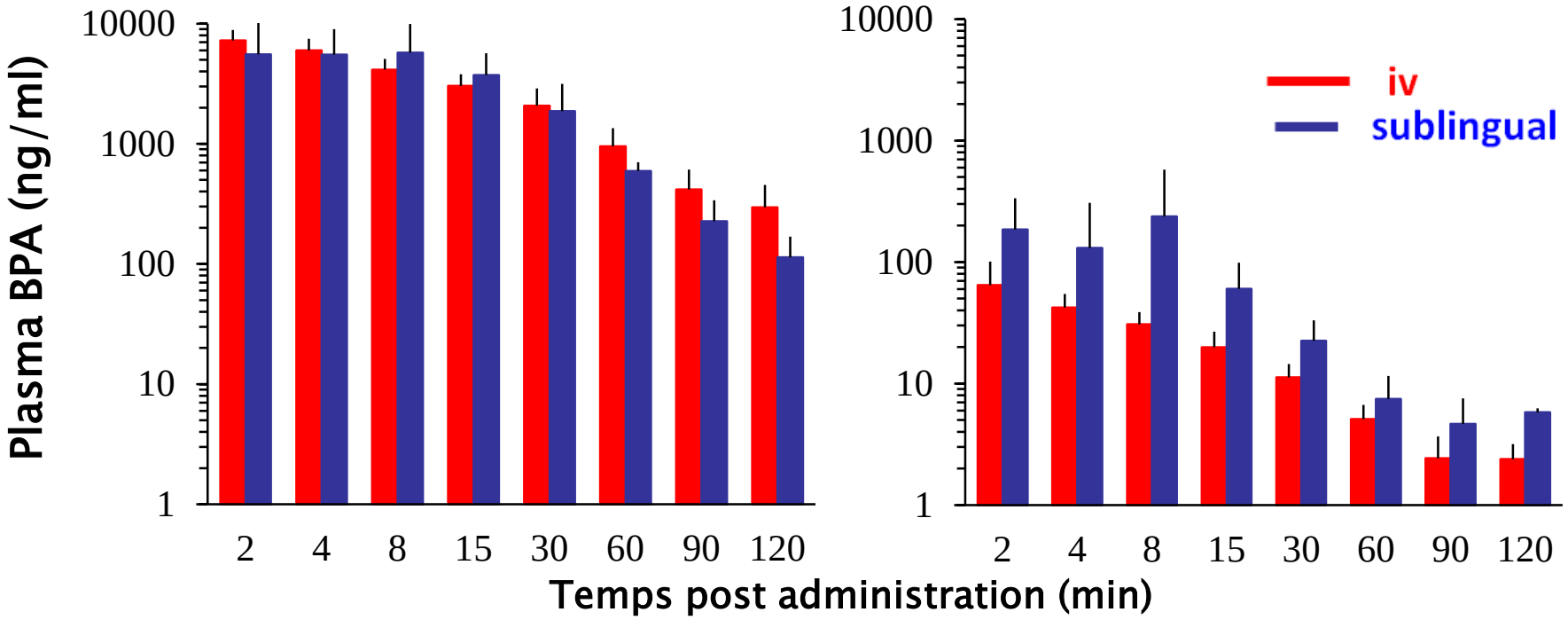
Absorption sublinguale du BPA

- 6 chiens de race Beagle
- Voies d'administration: IV, sublinguale et gavage
- Doses testées: élevée (5mg/kg) en solution dans l'éthanol et faible (50µg/kg) en solution aqueuse déposée pendant 10 min vers le plancher buccal

Absorption sublinguale du BPA

BPA (5mg/kg) NOAEL

BPA (0.05mg/kg) DJT



Gayrard et al. 2013. EHP, 121; 951,

Pour une dose de 1µg/kg, les concentrations plasmatiques sont de l'ordre du ng/ml

Biodisponibilité du BPA par voie sublinguale

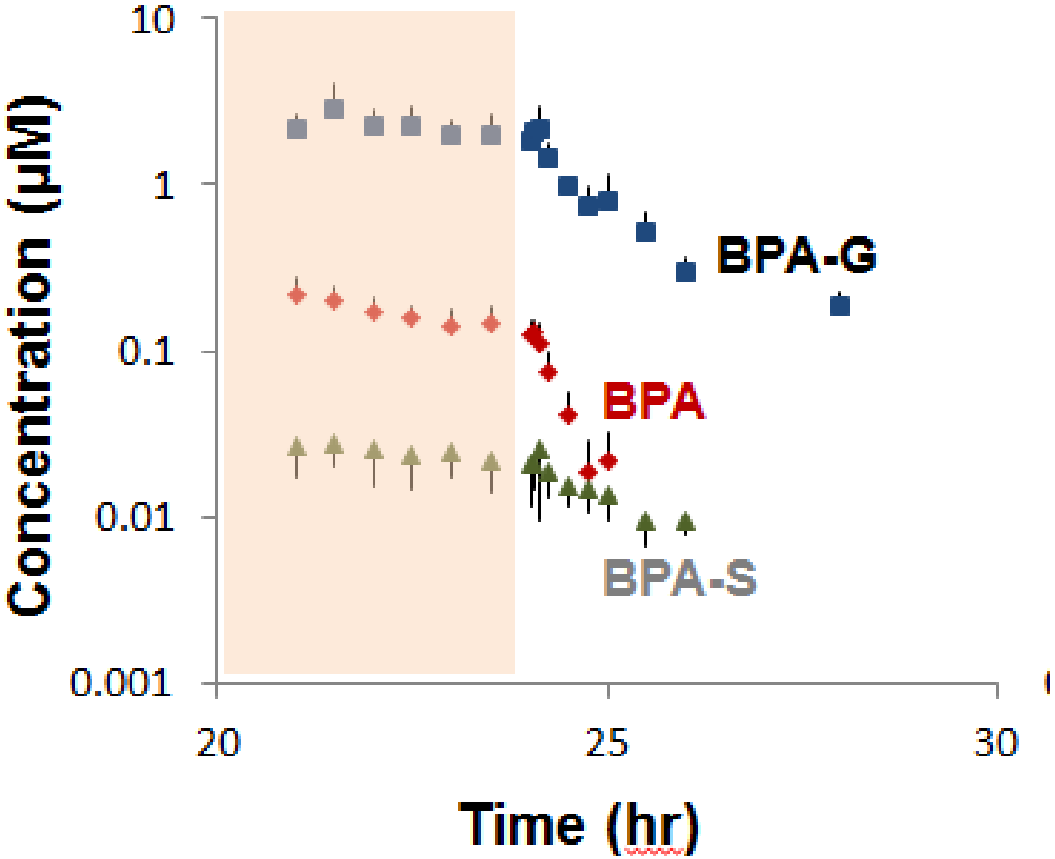
Voie d'administration	Orale 20mg/kg	Sublinguale 5mg/kg	Sublinguale 50µg/kg
Biodisponibilité %	0.72 ±0.28	81 ± 29	>100%
Absorption %	54 ±19	81 ±18	90 ±26

Particularités du métabolisme foeto-placentaire

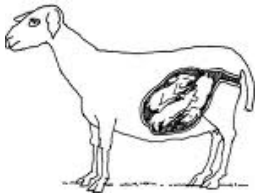
Infusion iv de BPA 2 mg/(kg.j) pendant 24h

Corbel et al. 2013. *Biol Reprod* 89:1

Concentrations plasmatiques foetales



Particularités du métabolisme foeto-placentaire



Infusion iv de BPA 2 mg/(kg.d)

Compartiment maternel

Concentrations en BPA:
40 ng/mL

$$\frac{BPA - G}{BPA} = 9$$

PLACENTA

2%

98%

Compartiment foetal

Concentrations en BPA:
6 ng/mL

$$\frac{BPA - G}{BPA} = 244$$

BPAG piégé dans le liquide amniotique

Comme chez l'homme, l'exposition du foetus au BPA est inférieure à celle de la mère alors que l'exposition foetale au BPAG est très supérieure à celle de la mère

Conclusions

- Concentrations plasmatiques élevées en BPA possibles chez l'homme en l'absence de contamination mais probabilité faible
- L'extrapolation des données de l'animal à l'homme nécessite de déterminer la concentration plasmatique en BPA sans effet délétère
- Inquiétudes à long terme: exposition fœtale et devenir du BPAG foetal
- Importance des données toxicocinétiques: nécessité de modèles intégratifs