

LE RÈGLEMENT EUROPÉEN REACH

En 1999, l'Union européenne définissait un perturbateur endocrinien comme « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ». Depuis, cette notion est apparue dans la réglementation internationale, et le règlement euro-

péen REACH, qui est entré en application le 1^{er} juillet 2007 et encadre l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques en Europe. Elle indique que certaines substances ayant des effets graves et irréversibles sur l'être humain ou l'environnement, tels les perturbateurs endocriniens (au même titre que les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la repro-

duction), devront faire l'objet d'une autorisation avant toute utilisation. L'Union européenne lance des programmes de surveillance chargés d'estimer l'exposition aux perturbateurs endocriniens classés prioritaires et d'en évaluer les effets. Plusieurs mesures ont été prises à l'échelle internationale visant à interdire ou limiter l'usage de perturbateurs endocriniens avérés. C'est le cas de pes-

ticides tels que l'atrazine, ou encore des phtalates présents dans les jouets ou articles de puériculture, ou plus récemment du bisphénol A dans les biberons. Cependant, bien que l'OCDE recherche des méthodes d'évaluation des perturbateurs endocriniens, les tests ou les protocoles expérimentaux qui permettent de repérer les perturbateurs endocriniens ne sont pas encore tous au point.

mesure être dressée pour de nombreux perturbateurs endocriniens. De fait, on sait aujourd'hui que ces perturbateurs interviennent dans de nombreuses voies physiologiques et qu'une même molécule peut agir sur différents récepteurs. D'où la complexité de leurs effets.

Qui plus est, on découvre que les perturbateurs agissent au cours du développement. Nous venons ainsi de mettre en évidence les conséquences de la génistéine sur le développement précoce du poisson-zèbre : la génistéine engendre la mort de certaines cellules au cours du développement du poisson, ce qui entraîne des anomalies développementales. Ce mécanisme a été montré pour des concentrations en génistéine importantes, bien supérieures aux doses d'exposition de l'homme. Toutefois, il révèle la gamme des effets possibles de ces molécules.

Ces effets développementaux sont préoccupants : chez l'homme, le fœtus est exposé à différents perturbateurs endocriniens qui passent dans la circulation materno-fœtale, et les enfants sont souvent exposés à de plus fortes doses que les adultes. Très récemment, des liens, encore ténus et qui devront être confirmés, ont été évoqués entre une perturbation endocrinienne et les phénomènes d'allergie croissants ou « l'épidémie » d'obésité des pays industrialisés.

Bruce Blumberg, de l'Université de Californie à Irvine, propose que des molécules, qui interféreraient avec le métabolisme lipidique et *via* des récepteurs nucléaires, auraient un effet métabolique important prédisposant à l'obésité. Bien sûr, d'autres causes (le style de vie sédentaire, l'alimentation trop riche, certains facteurs génétiques) expliquent l'augmentation importante de l'obésité, mais

il est possible que les perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement jouent également un rôle.

Tous ces mécanismes d'action montrent qu'une substance chimique est capable, même à faible concentration, d'avoir un impact sur la régulation hormonale et sur diverses fonctions physiologiques. L'étude de ces substances pose de nombreuses difficultés, car, dans la nature, les espèces sont exposées à de nombreux polluants.

Du laboratoire à l'homme

Par exemple, l'exposition de poissons à des effluents de stations d'épuration peut provoquer un changement de sexe ou la production de vitellogénine chez les individus mâles (alors que c'est une protéine de l'œuf synthétisée par les femelles). Ces effets sont d'autant plus importants que les poissons sont proches de la source de pollution. La cause de cette féminisation est souvent multifactorielle, c'est-à-dire associée à plusieurs substances chimiques. Parmi celles-ci, figurent des hormones naturelles (l'estradiol) ou de synthèse (l'éthynylestradiol), des sous-produits de médicaments (les pilules contraceptives), des polluants industriels, agricoles ou ménagers (les alkylphénols, les pesticides), des phytoestrogènes (le sitostérol). Cette exposition à de multiples agents rend complexe l'établissement d'un lien de cause à effet entre contaminants, perturbation endocrinienne et anomalie de la reproduction.

Chez l'homme, face à la diversité des modes de vie, des expositions et des facteurs génétiques, il est encore plus compliqué d'établir un lien entre une molécule et un effet. L'extrapolation des résultats

de laboratoire à l'espèce humaine l'est tout autant. La plupart des animaux de laboratoire (la souris, le rat, les poissons, les amphibiens, tel le xénope) ont une durée de vie courte et une physiologie de la reproduction différente de celle de l'homme. Comment comparer une souris traitée deux ans par du bisphénol A à une femme exposée pendant plus de 30 ans qui a pris des médicaments, telle la pilule, mais a aussi eu des enfants ?

Toutefois, outre le distillbène, quelques exemples liés à des expositions professionnelles montrent que des substances chimiques, *via* des mécanismes de perturbation endocrinienne, ont des effets délétères sur la santé. Parmi ces substances, figure le dibromochlorophénol, un nématocide (tuant les vers) qui a rendu stériles plus de 11 000 ouvriers des bananeraies du Costa Rica et du Nicaragua au cours des années 1970-1990. Ce produit toxique pour la reproduction entraîne une augmentation (proportionnelle à l'exposition) d'une hormone sexuelle, l'hormone folliculo-stimulante, ce qui réduit la qualité et la quantité du sperme. De plus, le chlorodécone, un insecticide organochloré à activité estrogénique, également utilisé dans les bananeraies, a provoqué une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes chez les salariés chargés de sa fabrication (voir la figure 1).

Il est aujourd'hui avéré que les perturbateurs endocriniens ont des conséquences délétères sur divers animaux. Qu'en est-il chez l'homme ? La question continue à faire débat, mais, même si les effets chez l'homme restent à confirmer, des précautions s'imposent tant que les chercheurs n'auront pas précisé la nature et l'étendue des dégâts causés par ces molécules et leurs modes d'action. ■

Pour être au top cette année

Offre spéciale étudiants

Pour la Science (12 numéros)
+ Les Dossiers (4 numéros)

1 an

64 €



Soit 37 %
de réduction

POUR LA
SCIENCE

Recevez chaque mois votre magazine en version papier et consultez sa version numérique en format PDF sur
www.pourlascience.fr

BULLETIN D'ABONNEMENT

À retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnements • Pour la Science
8, rue Férou • 75278 Paris cedex 06

Vous bénéficiez en tant qu'étudiant du prix le plus bas du marché et vous bénéficiez des avantages du numérique (vous disposez du numéro en cours en pdf gratuit, vous retrouvez en plus l'intégralité de votre magazine en ligne et téléchargez tous les articles correspondants à votre abonnement).

☐ Oui, je m'abonne à **Pour la Science** (12 n°s et leur version numérique) + **les Dossiers** (4 n°s et leur version numérique)

1 an • **64 €** au lieu de ~~102,50 €~~ Participation aux frais de port : Europe (hors France) 16 € par an, autres pays 35 € par an.

☐ Oui, je m'abonne à **Pour la Science** seul (12 n°s et leur version numérique)

1 an • **47 €** au lieu de ~~74,70 €~~ Participation aux frais de port : Europe (hors France) 12 € par an, autres pays 25 € par an.

☐ Oui, je m'abonne à **Pour la Science** version web (12 n°s)

1 an • **40 €**

Important : Pour profiter de cette offre, merci de joindre la photocopie de votre carte d'étudiant ou un justificatif de votre profession pour les professeurs.

☐ J'accepte de recevoir par e-mail des informations de **Pour la Science**

☐ J'accepte de recevoir par e-mail des informations des partenaires commerciaux de **Pour la Science**



Mes coordonnées (à remplir) :

Nom, prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Tél. **: _____

E-mail **: _____

Je règle par :

☐ Chèque à l'ordre de **Pour la Science**

☐ Carte bancaire

Numéro de la carte _____

Date d'expiration _____

Code de sécurité *** _____

Signature obligatoire

En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Pour la Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. En cas de refus de votre part, il vous suffit de nous prévenir par simple courrier.
* prix en kiosque ** facultatif *** Merci d'inscrire les 3 chiffres figurant au dos de votre carte

Le bisphénol A : un danger pour la santé ?

Heather Patisaul

Un composant des plastiques, le bisphénol A, modifie, chez le rat, l'organisation de certaines régions cérébrales et perturbe la reproduction. Il n'est pas avéré qu'il en soit ainsi chez l'homme, mais, principe de précaution oblige, mieux vaut limiter l'exposition à cette substance.

L'ESSENTIEL

✓ La plupart des plastiques et des résines de polycarbonates contiennent du bisphénol A.

✓ C'est un perturbateur endocrinien : il altère l'effet des hormones dans l'organisme.

✓ Chez le rat, le bisphénol A perturbe la reproduction et le développement cérébral.

✓ L'homme en ingère de faibles quantités. Même si l'on ne peut transposer directement à l'homme les résultats obtenus en laboratoire, il est recommandé de limiter l'exposition au bisphénol A.

L'industrie produit de grandes quantités de plastiques, plus de 45 milliards de tonnes par an pour les États-Unis, l'Europe arrivant juste derrière et la France étant le cinquième producteur mondial de matières plastiques. De quoi ces plastiques sont-ils constitués ? Sont-ils dangereux pour la santé ?

En France, on trouve désormais sur les plastiques de puériculture, notamment les biberons, la mention « sans bisphénol A ». Aux États-Unis, cet étiquetage existe aussi sur les bouteilles d'eau en plastique. Cette mention résulte de l'inquiétude des consommateurs : selon des études scientifiques, le bisphénol A, un constituant de nombreux plastiques durs, serait dangereux pour l'appareil reproducteur de l'homme, car il perturbe l'action des hormones. Le bisphénol A est un perturbateur endocrinien.

Les industriels du plastique et l'Administration américaine de l'alimentation et des médicaments, FDA, affirment que le bisphénol A n'est pas dangereux aux

concentrations auxquelles l'homme est exposé. Mais en septembre 2008, le Programme américain de toxicologie a conclu qu'il existait « une certaine inquiétude » concernant des effets indésirables sur « le cerveau, le comportement et la prostate chez les fœtus, les nourrissons et les enfants ». Cette annonce poussa les membres du Congrès américain à faire pression sur la FDA pour qu'elle réalise une nouvelle étude. Elle est en cours.

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (l'AFSSA) s'est saisie du dossier en octobre 2009 pour une nouvelle expertise. Dans ses conclusions, l'AFSSA ne dit pas que le bisphénol A est dangereux, ni qu'il doit être interdit, mais préconise de réaliser de nouvelles recherches et d'avertir les consommateurs sur des précautions d'usage.

Ces messages prudents, voire contradictoires, sur l'innocuité du bisphénol A soulignent combien l'évaluation du risque pour l'homme est difficile. Pourquoi les agences de santé ne sont-elles pas parvenues à un consensus ? D'abord parce qu'il n'existe pas de directives claires quant à la quantité et la nature des preuves scientifiques nécessaires pour juger des risques dus aux perturbateurs endocriniens. De surcroît, on ignore dans quelle mesure on peut extrapoler à l'homme les résultats obtenus chez l'animal et, enfin, il est évidemment impossible d'évaluer ces risques dans la population au moyen d'expériences contrôlées.

Nous résumerons ici ce que nous savons sur le bisphénol A. Nous verrons qu'il est difficile d'assurer que cette substance est dangereuse pour l'homme. Mais la production et l'exposition au bisphénol A ne cessant d'augmenter, nous pensons qu'il est nécessaire de faire le point sur les acquis et les questions ouvertes. D'autant que le bisphénol A n'est pas le seul perturbateur endocrinien ; des milliers de produits chimiques auraient des effets comparables.

Le bisphénol A omniprésent

Le bisphénol A représente deux pour cent des produits chimiques, en termes de volume de production. C'est une molécule qui rend les plastiques de type polycarbonates plus durs et plus résilients, c'est-à-dire qu'ils résistent mieux aux chocs et retrouvent leur forme initiale après une déformation. Les polycarbonates sont généralement transparents. Le bisphénol A est aussi présent dans les résines époxy qui recouvrent l'intérieur des boîtes de conserve métal-

liques. Et il est utilisé dans d'innombrables produits, tels les disques compacts, les lunettes, les conduites d'eau en polycarbonate, les dispositifs médicaux et les matériaux de soins dentaires (voir la figure 2).

Le bisphénol A passe facilement des contenants des produits alimentaires aux contenus, notamment quand ils sont chauffés, y compris dans un four à micro-ondes. Des scientifiques américains ont estimé que plus de 92 pour cent des Américains ont des traces de bisphénol A dans leur organisme, et les enfants présentent les concentrations les plus élevées (voir la figure 3). C'est donc par l'alimentation que l'homme est le plus exposé au bisphénol A.

C'est un perturbateur endocrinien, c'est-à-dire, selon l'Agence américaine de protection de l'environnement, une substance ou un mélange chimique exogène qui modifie la structure ou les fonctions du système endocrinien – l'ensemble du système hormonal de l'organisme – et qui provoque des effets indésirables chez des individus et leur progéniture, ou sur des populations entières.

Les hormones ont de nombreuses fonctions ; elles sont notamment capables de stimuler ou de bloquer la transcription des gènes, la première étape de la synthèse des protéines, les molécules essentielles à la vie. Les perturbateurs endocriniens interfèrent avec ces mécanismes génétiques. Le moment de l'exposition est un facteur critique, car la vulnérabilité des individus varie selon l'âge. Chez un adulte, où les organes sexuels sont fonctionnels, une perturbation du système hormonal serait réversible à partir du moment où l'exposition à une telle substance cesserait. Mais ce ne serait pas le cas chez le fœtus en développement ou le jeune enfant. Ces derniers sont particulièrement sensibles aux effets des perturbateurs endocriniens.

Au cours du développement, les hormones façonnent le cerveau et les organes reproducteurs qui déterminent la physiologie et les comportements sexuels. Cela est surtout vrai pendant la grossesse, la période postnatale, voire à l'adolescence. Une perturbation des mécanismes de développement peut modifier les circuits neuroendocriniens du cerveau (différents selon le sexe), les cellules des organes reproducteurs, l'âge de la puberté et la capacité de reproduction. Le bisphénol A, même aux concentrations relativement faibles auxquelles sont exposés les hommes, aurait ces effets chez les rats et les souris de laboratoire. À ces concentrations, a-t-il ou non des effets sur l'homme ?

Le bisphénol A a, sur la reproduction des rongeurs étudiés en laboratoire, des effets qui ne sont pas sans rappeler certaines constatations sanitaires récentes. Ainsi, une

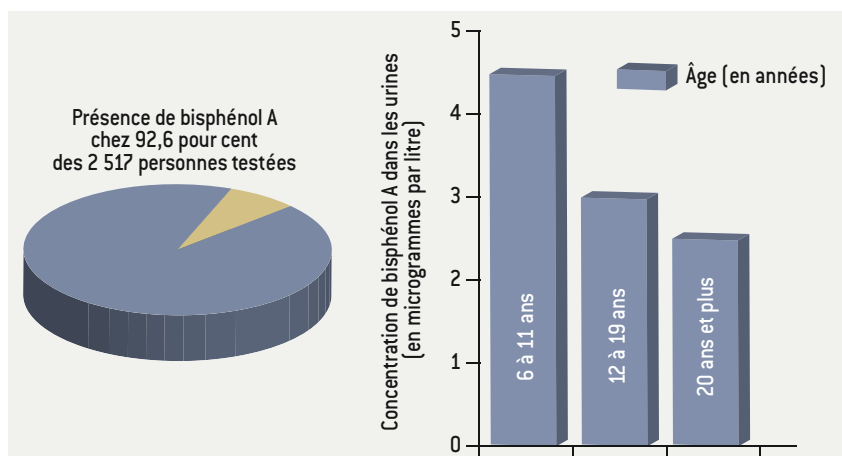
1. CE BIBERON et ces jouets pour nourrissons contiennent du bisphénol A, un produit chimique utilisé dans les plastiques en polycarbonates. Le bisphénol A est un perturbateur endocrinien : il est capable d'interférer avec le fonctionnement normal des hormones dans l'organisme.





2. LE BISPHÉNOL A EST ABONDANT. Aux États-Unis, la production est passée de sept millions de kilogrammes au début des années 1990 à un milliard de kilogrammes en 2004. Le bisphénol A est présent entre autres dans les biberons, les boîtes en plastique pour aliments, les boîtes de conserve, des matériaux de soins dentaires. Les nourrissons et les enfants sont les plus exposés.

3. EN 2008, PLUS DE 90 POUR CENT des Américains avaient des quantités détectables de bisphénol A dans leurs urines. Les enfants âgés de 6 à 11 ans présentaient les concentrations les plus élevées.



méta-analyse de plus de 100 études a montré que les hommes américains et européens auraient moitié moins de spermatozoïdes qu'il y a 50 ans. Au Danemark, des chercheurs estiment que dix pour cent des hommes ont un nombre de spermatozoïdes insuffisant pour être féconds. Et les cancers du testicule seraient en augmentation.

Moins de spermatozoïdes et des règles précoces

Selon certaines études, la fécondité des femmes serait aussi en baisse, même chez les jeunes femmes, bien que cela soit difficile à quantifier. Les raisons en sont multiples et complexes, mais la rapidité de ces changements suggère l'existence d'une composante environnementale. Le bisphénol A est-il impliqué? Il a plusieurs modes d'action, mais c'est surtout une molécule qui imite les estrogènes, les hormones féminines (les hommes ont aussi des estrogènes, mais en quantité moindre). Les effets d'une molécule reproduisant les effets des estrogènes sur le fœtus en développement sont ténus et ne sont pas visibles à la naissance. Ils se révèlent des années plus tard.

Chez l'homme, le meilleur exemple de ce phénomène est le cas tragique du distilbène, une substance contenant du diéthylstilbestrol (DES), un estrogène de synthèse prescrit à plus de dix millions de femmes entre 1938 et 1971. On pensait, à tort, que cette molécule réduisait le risque de fausses couches. De nombreux enfants, garçons et filles, dont les mères avaient pris cet estrogène pendant leur grossesse, ont présenté des anomalies du système reproducteur à l'âge adulte. Le distilbène a été utilisé durant des décen-

nies avant que l'on ne détecte ses effets délétères. Quelques médecins notèrent que les « filles distilbène » présentaient plus souvent que la moyenne une forme rare de cancer du vagin. Par la suite, des malformations de l'utérus, un risque accru de cancer du testicule, une infertilité et divers problèmes de reproduction ont été imputés à l'exposition des fœtus au distilbène.

Mais le distilbène n'est pas le bisphénol A. Ce dernier est beaucoup moins « puissant ». L'affinité du bisphénol A pour les deux principaux récepteurs des estrogènes est environ 10 000 fois plus faible que celle de l'estradiol, un estrogène naturel, ou que celle du distilbène. En outre, l'exposition de l'homme au bisphénol A est faible : les estimations publiées sont variables, mais elles donnent une fourchette de 1 à 15 microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour, les nourrissons et les enfants étant les plus exposés.

L'Agence américaine de protection de l'environnement a fixé une « dose de référence » de 50 microgrammes par kilogramme de poids corporel. Cette concentration serait sans danger pour l'homme, même avec une exposition quotidienne durant toute la vie. La faible puissance estrogénique du bisphénol A, associée à une exposition limitée, suggère que ce perturbateur endocrinien aurait peu ou pas d'effets sur la santé.

Pourtant, différents laboratoires, dont le nôtre, accumulent les résultats montrant que le bisphénol A peut modifier la physiologie de la reproduction des rongeurs à des concentrations équivalentes ou inférieures à la dose de référence. Par exemple, chez les rongeurs exposés à de faibles quantités de bisphénol A, le cycle ovulatoire s'interrompt prématurément, ce qui réduit la fertilité. Nous avons découvert que des rats femelles exposées à 50 microgrammes de bisphénol A par kilogramme pendant les quatre premiers jours de vie commencent à avoir un cycle ovulatoire irrégulier dès l'âge de deux mois et demi. Alors que les rattes sont normalement fécondes pendant plus d'un an.

Un autre effet établi chez les rongeurs femelles est la modification de l'âge de la puberté. Cet effet dépend de la dose reçue : des concentrations en bisphénol A proches de la dose de référence avancent la puberté, alors que des concentrations supérieures la retardent (voir la figure 4). Cette perturbation de la puberté est intéressante pour deux raisons.

Tout d'abord, elle serait due à des concentrations en bisphénol A faibles plutôt qu'élevées (mais on ignore pourquoi). Ensuite, on constate chez l'homme que la puberté des filles a lieu plus tôt aujourd'hui, notamment dans les pays industrialisés. Les filles dont la puberté est avancée sont dix fois plus nombreuses que les garçons : presque la moitié des filles afro-américaines et environ 15 pour cent des filles caucasiennes présentent des signes de puberté, en particulier les premières règles et un développement des seins, dès l'âge de neuf ans. L'apparition de la puberté chez l'être humain dépend de plusieurs facteurs, tels l'état nutritionnel, le stress, les conditions socio-économiques et la génétique. Mais on pense que l'exposition à des composés semblables aux estrogènes, tel le bisphénol A, pourrait en partie expliquer ce phénomène.

Un développement cérébral modifié

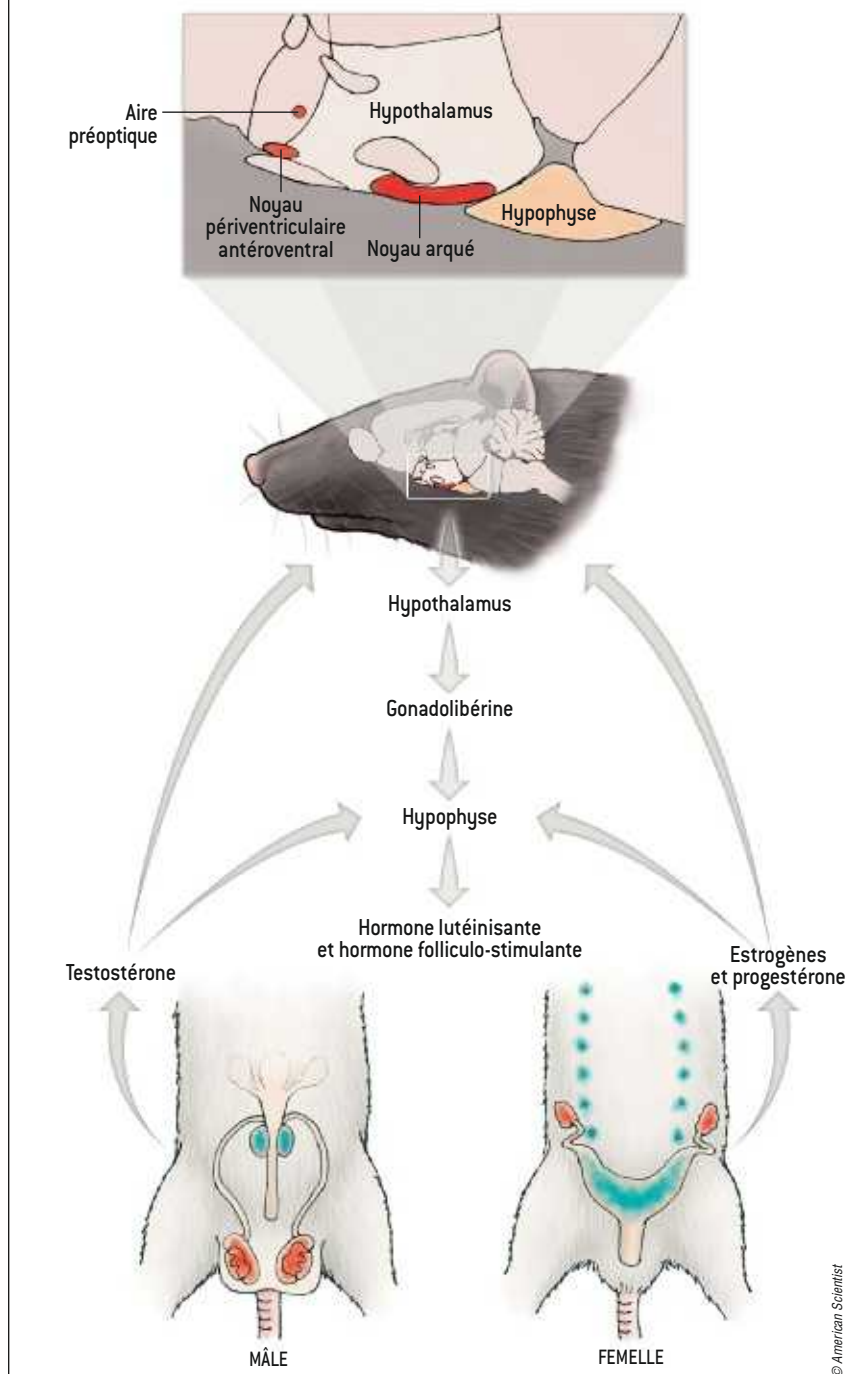
Comment les perturbateurs endocriniens modifient-ils l'âge de la puberté et la capacité de garder un cycle ovulatoire régulier ? Tout se jouerait pendant le développement du cerveau et de l'appareil reproducteur. La reproduction dépend de l'organisation et du fonctionnement correct de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, un système neuroendocrinien impliquant l'hypothalamus (une structure centrale du cerveau), l'hypophyse (une glande située au-dessous du cerveau qui libère les hormones dans le sang) et les gonades (les ovaires chez la femme, les testicules chez l'homme).

Les hormones participent à la mise en place de ces trois composants ; en conséquence, une exposition, au cours de la grossesse, à des perturbateurs endocriniens aurait des effets le long de cet axe. Dans l'hypothalamus, au centre du cerveau, se trouvent des noyaux dont le volume diffère avec le sexe ; on les dit sexuellement dimorphiques et on les utilise comme biomarqueurs pour étudier les conséquences neurodéveloppementales des perturbateurs endocriniens. Dans le cerveau des rongeurs, l'une des régions les plus étudiées est l'aire préoptique, un noyau sexuellement dimorphique ; celui-ci est plus gros chez les mâles que chez les femelles.

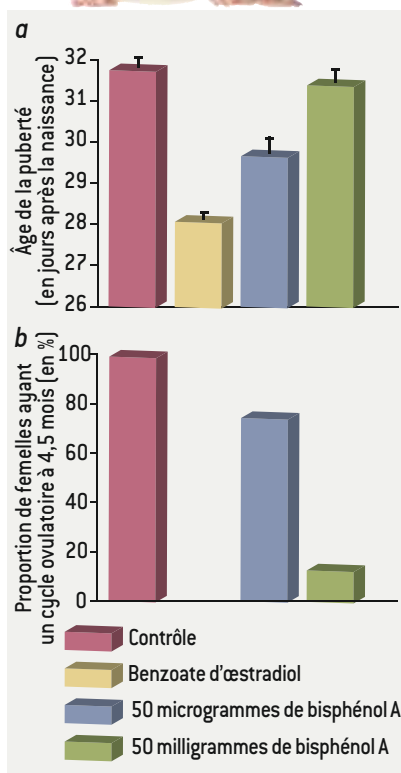
L'aire préoptique est sensible aux hormones stéroïdiennes – dont font partie les estrogènes – du 18^e jour de gestation

LE SYSTÈME DE REPRODUCTION DU RAT

La reproduction des mammifères est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, un système neuroendocrinien impliquant l'hypothalamus (une structure centrale du cerveau), l'hypophyse (une glande située à la base du cerveau derrière le front et qui libère des hormones dans la circulation sanguine) et les gonades (ovaires et testicules). Les hormones sexuelles (la testostérone, les estrogènes et la progestérone) influent sur le fonctionnement de l'axe. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique du rat et celui de l'homme sont similaires, mais certaines aires cérébrales diffèrent. Chez le rat, les estrogènes masculinisent le cerveau. Chez l'homme, il semble que ce soient les androgènes. Le bisphénol A, qui imite les estrogènes, interfère avec le développement de l'axe des rongeurs et perturbe leur système reproducteur : des modifications ont été observées dans certaines aires (en rouge et en vert) chez des rats après une exposition au bisphénol A.



Le bisphénol A perturberait la différenciation sexuelle du cerveau.



4. CHEZ LES RATS, le bisphénol A ou le benzoate d'œstradiol, un puissant œstrogène, perturbent la reproduction. L'âge de la puberté est avancé (a) et les femelles perdent leur cycle ovulatoire tôt (b). Chez ces animaux, la puberté est avancée pour de faibles concentrations en bisphénol A, mais elle ne change pas pour des concentrations élevées. On ignore les mécanismes mis en jeu dans ce phénomène.

jusqu'au 4^e jour après la naissance. Après cette période critique, commence une phase d'apoptose – ou mort cellulaire programmée – qui diffère selon le sexe et s'achève au 12^e jour après la naissance. Une exposition précoce aux œstrogènes, qui proviennent de la transformation des androgènes testiculaires, protège de l'apoptose l'aire préoptique des rats mâles. En revanche, chez les femelles, comme les concentrations en œstrogènes sont faibles durant cette période, ce noyau subit des phénomènes d'apoptose : il est plus petit.

Quelles sont les conséquences d'une exposition au bisphénol A sur le volume du noyau de l'aire préoptique ? Les études scientifiques ont donné des résultats souvent contradictoires. Par exemple, nous avons établi que l'administration d'une quantité importante (500 microgrammes) de bisphénol A, pendant deux jours après la naissance, ne modifie pas le volume de ce noyau chez les rats mâles. D'autres études, utilisant des concentrations en bisphénol A plus élevées ou plus faibles, et des périodes d'exposition couvrant la période de gestation et la période postnatale, n'ont révélé aucun effet.

Au premier abord, ces résultats rassurent ; mais nous avons montré que l'utilisation de l'aire préoptique en tant que biomarqueur pose des problèmes, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, ce noyau serait résistant à la plupart des perturbateurs endocriniens, notamment chez la souche de rat la plus utilisée en laboratoire. En outre, sa fonction est méconnue. On a longtemps admis qu'il participait au comportement sexuel du mâle, mais ce rôle serait minime. Enfin, chez l'homme, l'aire préoptique n'est pas bien définie, de sorte qu'il est difficile de savoir comment extrapoler à l'homme les effets observés chez les rongeurs – si tant est qu'ils soient confirmés.

Toutefois, cette région permet aux scientifiques d'étudier les mécanismes cellulaires en jeu. Par exemple, nous avons découvert que le bisphénol A augmente, dans le noyau de l'aire préoptique, le nombre de cellules contenant de la calbindine-D28k, une protéine dont on pense qu'elle protège de l'apoptose (voir la figure 5). Le bisphénol A reproduirait donc l'action des œstrogènes dans le cerveau des rats mâles après leur naissance.

Une autre région cérébrale sexuellement dimorphique est le noyau périventriculaire antéroventral. Ce noyau est plus gros chez les rats femelles que chez les

mâles, et une exposition aux œstrogènes pendant la période néonatale provoque l'apoptose. De plus, on sait que ce noyau participe à la coordination des signaux hormonaux et environnementaux qui régulent la sécrétion de gonadolibérine (ou GnRH). Chez les femelles adultes, un « pic » de sécrétion de cette hormone, résultant de l'élévation préovulatoire de l'œstradiol, engendre la libération de l'hormone dite lutéinisante qui déclenche l'ovulation (voir l'encadré page 45).

Chez les rongeurs mâles, l'œstrogène néonatal (dérivé de l'androgène testiculaire) « déféminise » le noyau périventriculaire antéroventral, de sorte que les neurones libérant la gonadolibérine ne sont plus capables de libérer l'hormone en réponse à l'augmentation des concentrations d'œstradiol. De même, l'administration d'œstrogène juste après la naissance peut « déféminiser » le noyau périventriculaire antéroventral des femelles, si bien que le pic de gonadolibérine ne se produit jamais à l'âge adulte : les femelles n'ovulent plus. La fonction de cette région et sa sensibilité aux œstrogènes pendant une période néonatale critique font d'elle une cible idéale pour étudier les effets du bisphénol A sur l'organisation du cerveau.

Noyaux mâles, noyaux femelles

Nous avons montré que l'administration de 500 microgrammes de bisphénol A à des rats mâles pendant deux jours durant cette période néonatale critique ne modifie pas la taille du noyau périventriculaire antéroventral. En revanche, elle multiplie les neurones dopaminergiques, qui sont alors aussi nombreux que dans le noyau périventriculaire antéroventral des femelles. De même, Beverly Rubin, de l'Université Tufts aux États-Unis, a exposé des souris femelles à des concentrations de bisphénol A proches de celles trouvées dans l'environnement, de la gestation jusqu'à la lactation. Il a constaté que leur noyau périventriculaire antéroventral contenait autant de neurones dopaminergiques que le noyau correspondant de mâles. Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle le bisphénol A perturberait la différenciation sexuelle du cerveau.

Les autres neurones intéressants du noyau périventriculaire antéroventral sont les neurones à kisspeptines, découverts récemment. On sait que le gène *kiss1*, qui

code une famille de protéines nommées kisspeptines, régule la sécrétion de gonadolibérine chez de nombreuses espèces, y compris l'homme. Il interviendrait dans l'apparition de la puberté et l'ovulation. Les personnes portant une forme mutée du récepteur des kisspeptines n'atteignent jamais leur maturité sexuelle.

Chez le rat, les neurones à kisspeptines sont présents dans le noyau périventriculaire antérovéntral et le noyau arqué, un autre noyau de l'hypothalamus. La densité de ces neurones ne varie entre mâles et femelles que dans le noyau périventriculaire antérovéntral, les femelles en ayant plus que les mâles. On pense que ces neurones jouent un rôle essentiel dans le

déclenchement du pic de gonadolibérine qui précède l'ovulation.

Pour déterminer si le bisphénol A perturbe le développement du système à kisspeptines, nous avons injecté à des rats 50 milligrammes ou 50 microgrammes de bisphénol A par kilogramme, chaque jour pendant quatre jours après la naissance. Le système à kisspeptines est sensible aux estrogènes pendant cette période (chez l'homme, cette période sensible correspond au début du deuxième trimestre de la grossesse).

Pour les rats femelles, seule la concentration élevée de bisphénol A modifie le nombre de neurones à kisspeptines dans le noyau périventriculaire antérovéntral. Nous n'avons observé aucun effet chez

L'AUTEUR



Heather PATISAUL est professeur de biologie à l'Université d'État de Caroline du Nord, aux États-Unis, et spécialiste en neuroendocrinologie.

L'histoire du bisphénol A

Le bisphénol A est un des composants essentiels des plastiques. Une brève histoire de ce composé a été retracée.

1891 : Le chimiste Alexandre Dianin, à Saint-Petersbourg en Russie, synthétise le bisphénol A.

1957 : Le bisphénol A est produit commercialement et incorporé dans les résines époxy.

1988 : L'Agence américaine de protection de l'environnement fixe la dose maximale, ou dose de référence, à 50 microgrammes de bisphénol A par kilogramme de poids corporel.

1996 : L'Administration américaine pour l'alimentation et les médicaments, FDA, indique que les adultes sont exposés à environ 11 microgrammes de bisphénol A par jour et les enfants à 7 microgrammes.

1997 : Fred vom Saal, de l'Université du Missouri-Colombia aux États-Unis, publie la première étude sur l'animal montrant des effets nocifs sur l'appareil reproducteur. La FDA découvre du bisphénol A dans du lait en poudre pour nourrissons : le composé est présent dans les aliments.

1999 : L'Union des consommateurs américains montre que le bisphénol A passe dans le lait quand les biberons sont chauffés.

La FDA affirme que le bisphénol A est sans danger, car les doses chez l'homme sont très faibles.

2006 : Un rapport préliminaire d'une commission américaine conclut que le bisphénol A est sans danger, mais de nombreux scientifiques contestent cette conclusion, notant que certaines études sur l'animal n'ont pas été prises en compte.

2007 : Le rapport final de cette commission admet une « certaine inquiétude » concernant les effets sur le système nerveux et le comportement d'une exposition du fœtus au bisphénol A. Le Congrès demande à la FDA de clarifier sa position sur le bisphénol A.

2008 : Le Canada interdit le bisphénol A dans les biberons et les gobelets pour enfants. Des projets de lois dans dix États aux États-Unis visent à limiter ou interdire le bisphénol A. Plusieurs fabricants envisagent de mettre fin à l'utilisation du bisphénol A. La FDA réaffirme sa position selon laquelle le bisphénol A est sans danger.

2009 : Un fabricant de bisphénol A annonce qu'il cesse de commercialiser ce produit chimique pour son utilisation dans des récipients d'aliments pour enfants. Le Minnesota est le premier État à interdire le bisphénol A dans les biberons. La So-

ciété d'endocrinologie américaine réclame des examens plus approfondis et un contrôle centralisé des perturbateurs endocriniens suspects. L'administration Obama demande au Congrès de préparer une législation permettant un examen et un contrôle plus rigoureux des produits chimiques, dont le bisphénol A.

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) se saisit du dossier en octobre pour une nouvelle expertise. Dans ses conclusions, l'AFSSA ne dit pas que le bisphénol A est dangereux, ni qu'il doit être interdit. Elle

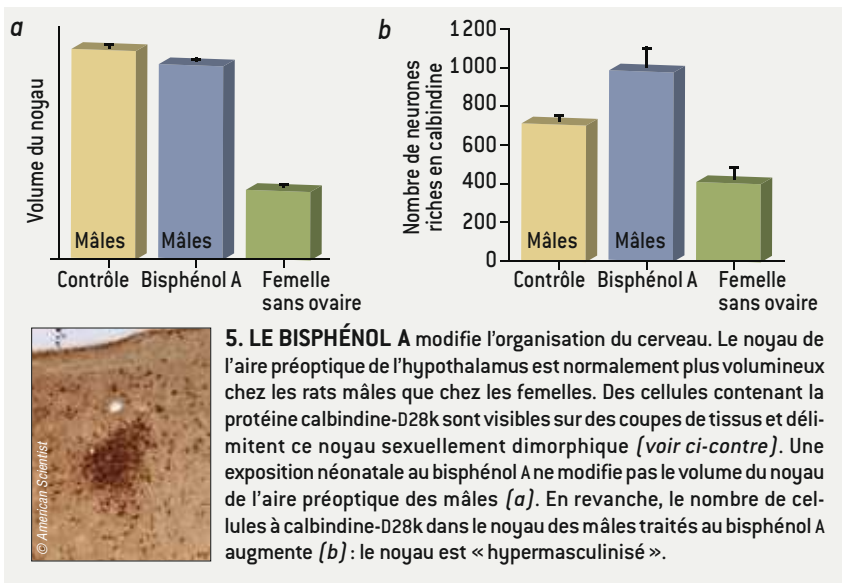
demande de nouvelles études et alerte les consommateurs sur des précautions d'usage. « Des effets subtils, observés en particulier sur le comportement après une exposition *in utero* et pendant les premiers mois de vie chez de jeunes rats, amènent l'Agence à poursuivre son travail d'expertise, en lien avec l'EFSA (*European food safety authority*) et le réseau international des agences, pour comprendre la signification en termes de santé humaine de ces signaux d'alerte, éclairer le consommateur et permettre aux pouvoirs publics de prendre des mesures appropriées. »

2010 : Aux États-Unis, la FDA émet en janvier des recommandations pour les nourrissons (préférer l'allaitement maternel et recours exclusif à des biberons sans bisphénol A).

L'EFSA décide de réunir à nouveau des experts nationaux des États de l'Union européenne. La loi française demandant l'interdiction du bisphénol A dans tous les biberons a été votée à l'unanimité par le Sénat le 24 mars, puis à la majorité par l'Assemblée nationale le 23 juin. La secrétaire d'État au développement durable, Valérie Létard, a pris date pour statuer en janvier 2011 sur l'évolution de la réglementation sur le bisphénol A. Plusieurs municipalités françaises, dont Paris, ont déjà interdit les biberons au bisphénol A dans les crèches.



Même si la communauté scientifique n'a pas encore apporté de conclusion définitive quant aux risques du bisphénol A, les consommateurs optent de plus en plus pour les biberons et les plastiques pour aliments portant la mention « sans bisphénol A ».



les mâles. Toutefois, nous avons découvert une faible diminution des neurones à kisspeptines dans le noyau arqué des femelles. Ces découvertes montrent que des effets permanents, spécifiques du sexe, se manifestent dans le cerveau pour des niveaux d'exposition au bisphénol A proches de la dose de référence.

Réagir aux critiques

Nos travaux ont été critiqués pour plusieurs raisons. Les animaux n'ont pas ingéré le bisphénol A, mais nous leur avons injecté. Les hommes sont surtout contaminés par voie orale, donc on peut craindre que l'injection ne soit pas une voie d'exposition appropriée. L'injection d'un produit court-circuite le processus qui dégrade la plus grande partie du bisphénol A, le rendant inactif. Les industriels du plastique soutiennent que le bisphénol A est rapidement métabolisé et excrété chez l'homme, et ne présente pas de danger. Au contraire, l'injection entraînerait des concentrations sanguines de bisphénol A actif plus élevées.

Toutefois, une étude comparant les effets de l'administration par voie orale et de l'injection chez des rongeurs de bisphénol A, pendant la période néonatale, n'a pas révélé de différences dans les concentrations sanguines du produit ou de ses métabolites. De surcroît, les rongeurs et les hommes ne métabolisent pas le bisphénol A de la même façon. Chez l'homme, la plupart des métabolites se retrouvent dans les urines, mais dans les excréments chez le rat. Et même si la plus grande partie du

bisphénol A est inactivée chez les hommes adultes, ce n'est sans doute pas le cas chez les enfants et les nourrissons, car leur système gastro-intestinal n'est pas mature. Le débat scientifique persiste en ce qui concerne la capacité des rongeurs et des enfants à métaboliser le bisphénol A.

Qui plus est, il existe des différences anatomiques entre le cerveau d'un rongeur et celui d'un homme. Notamment, chez les hommes et les autres primates, les androgènes, plutôt que les estrogènes chez les rongeurs, seraient responsables de la masculinisation de l'hypothalamus. Dès lors, une perturbation de l'organisation du noyau périventriculaire antéroventral chez le rat ne prédirait pas un effet similaire chez l'homme. Cependant, une modification de ce noyau indique bien que le bisphénol A interagit avec les voies estrogéniques du développement, un phénomène qui peut avoir des conséquences dans la formation du cerveau humain.

Enfin, si les hommes n'ont pas de noyau périventriculaire antéroventral, ils ont des neurones à kisspeptines et des aires cérébrales particulières coordonnent la libération de gonadolibérine. Nous pensons donc que l'étude de cette population de neurones peut nous apporter des informations sur les effets du bisphénol A chez l'homme. Ces critiques soulignent qu'il est difficile de transposer à l'homme les résultats obtenus avec les rongeurs, mais elles ne remettent pas en cause les recherches sur l'animal.

Nous l'avons évoqué, l'exposition au bisphénol A entraîne des anomalies des cycles ovulatoires et de l'appareil reproducteur chez les rongeurs. Certaines équipes ont même montré que le bisphénol A engendre la mort de certaines cellules des ovaires chez le rongeur adulte. Et l'ovaire ne serait pas la seule cible du bisphénol A : différents laboratoires ont constaté qu'une exposition au bisphénol A pendant la gestation à des concentrations inférieures à la dose de référence peut entraîner des anomalies de l'utérus et de la prostate, modifier le développement des glandes mammaires et diminuer la capacité de mener une gestation à son terme.

Mais il nous faut admettre que plusieurs études n'ont pas trouvé le moindre effet du bisphénol A ! La plus récente date d'octobre 2009 et a été publiée par l'Agence américaine de protection de l'environnement ; elle n'a trouvé aucun changement dans la date d'apparition de la maturité

Nous remercions la revue *American Scientist* de nous avoir autorisés à reproduire cet article.

BIBLIOGRAPHIE

L. Vandenberg *et al.*, Bisphenol-A and the great divide : a review of controversies in the field of endocrine disruption, *Endocrine Reviews*, vol. 30, pp. 75-95, 2009.

H. Patisaul *et al.*, Impact of neonatal exposure to the ERalpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats, *Neurotoxicology*, vol. 30, pp. 350-357, 2009.

M. Durando *et al.*, Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats, *Environmental Health Perspectives*, vol. 115, pp. 80-86, 2007.

A. Calafat *et al.*, Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population, *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, pp. 391-395, 2005.

sexuelle, le comportement sexuel ou la fécondité chez des rats femelles après une exposition au bisphénol A pendant la gestation et la lactation. Ces résultats contradictoires rendent l'évaluation du risque encore plus difficile chez l'homme. On ignore pourquoi toutes les équipes ne retrouvent pas les mêmes effets.

Savoir comment interpréter les résultats obtenus en laboratoire est pourtant capital, car le bisphénol A n'est pas le seul perturbateur endocrinien auquel est exposée la population. Des milliers d'autres substances auraient des propriétés similaires, par exemple des produits limitant la propagation des flammes, des pesticides et des antimicrobiens. Et il est important de considérer l'effet combiné d'une exposition à de multiples perturbateurs endocriniens. Récemment, une équipe de recherche de l'Université d'État de Washington n'a pas pu reproduire les effets du bisphénol A sur les ovaires de souris. En fait, ces effets n'étaient observés que chez des souris soumises à un régime riche en soja, un aliment naturellement riche en génistéine qui est aussi un perturbateur endocrinien. Le régime

alimentaire, parmi d'autres différences méthodologiques, pourrait expliquer pourquoi les résultats obtenus sur l'effet des faibles doses de bisphénol A sont contradictoires.

Mettre en œuvre le principe de précaution ?

Qui plus est, les perturbateurs endocriniens auraient des effets d'une génération à l'autre. Par exemple, on commence à craindre que les filles des « filles distilbène » (désignées sous le nom de « petites-filles distilbène ») puissent aussi être confrontées à des troubles de la reproduction. Pour elles, l'exposition s'est produite alors qu'elles n'étaient que des cellules germinales dans les ovaires en développement de leurs mères, dans l'utérus de leurs grands-mères.

Comment les effets d'une perturbation endocrinienne se transmettent-ils aux générations suivantes ? Des mécanismes épigénétiques seraient en cause. L'hérédité épigénétique implique des changements

dans les schémas d'expression des gènes sans modification de la séquence des gènes. Si des modifications épigénétiques ont lieu dans les cellules germinales, la transmission aux générations suivantes est possible. Randy Jirtle, de l'Université Duke aux États-Unis, a montré que le bisphénol A engendre des modifications épigénétiques chez la souris. D'autres molécules, tels les biphenyles polychlorés (ou PCB) et la vinclozoline, un fongicide, ont des effets transgénérationnels, sans doute par des mécanismes épigénétiques.

Étant donné ce contexte complexe, une stratégie scientifique claire pour identifier, étudier et contrôler les composés suspectés d'être des perturbateurs endocriniens est nécessaire. Presque 40 ans après l'interdiction du DDT, un pesticide mais aussi le premier perturbateur endocrinien reconnu, les nouveaux produits chimiques ne sont pas toujours testés pour leurs propriétés endocriniennes. Aujourd'hui, les effets du bisphénol A continuent à faire débat, mais il y a suffisamment de preuves chez l'animal pour justifier des mesures de précaution. ■

Et tout s'éclaire

france culture

La marche des sciences
14h/15h jeudi

avec Aurélie Luneau
en partenariat avec le magazine Pour la Science

franceculture.com

Des **super-Terres** accueillantes

Dimitar Sasselov et Diana Valencia

Il existe sans nul doute d'innombrables planètes extrasolaires. Mais à quoi ressemblent-elles ? Les modèles suggèrent qu'un grand nombre d'entre elles seraient semblables à la Terre, et susceptibles d'abriter la vie.

L'ESSENTIEL

✓ Le rythme de détection des planètes extrasolaires s'accélère ; on commence à découvrir des planètes de quelques masses terrestres.

✓ Selon les modèles, les planètes rocheuses plus grosses que la Terre pourraient être géologiquement actives et avoir une atmosphère et un climat stables.

✓ Les conditions sur certaines de ces « super-Terres » pourraient être favorables à la vie.

LES PLANÈTES EXTRASOLAIRES déjà découvertes (490 à la fin août 2010) sont pour la plupart des géantes gazeuses semblables à Jupiter (*en haut et en bas sur cette vue d'artiste*). Mais on commence à détecter des planètes plus petites qui pourraient ressembler à des versions agrandies de la Terre. D'autres seraient couvertes d'eau (*au centre*).

