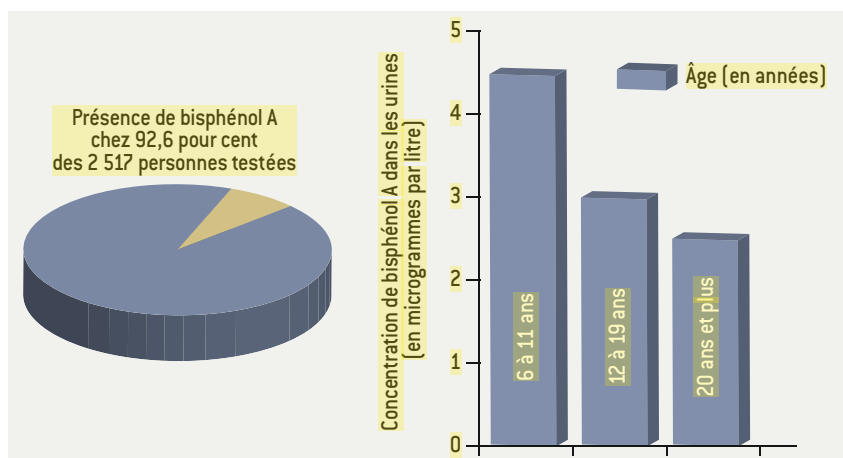




2. LE BISPHÉNOÏL A EST ABONDANT. Aux États-Unis, la production est passée de sept millions de kilogrammes au début des années 1990 à un milliard de kilogrammes en 2004. Le bisphénol A est présent entre autres dans les biberons, les boîtes en plastique pour aliments, les boîtes de conserve, des matériaux 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 des 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.

