

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

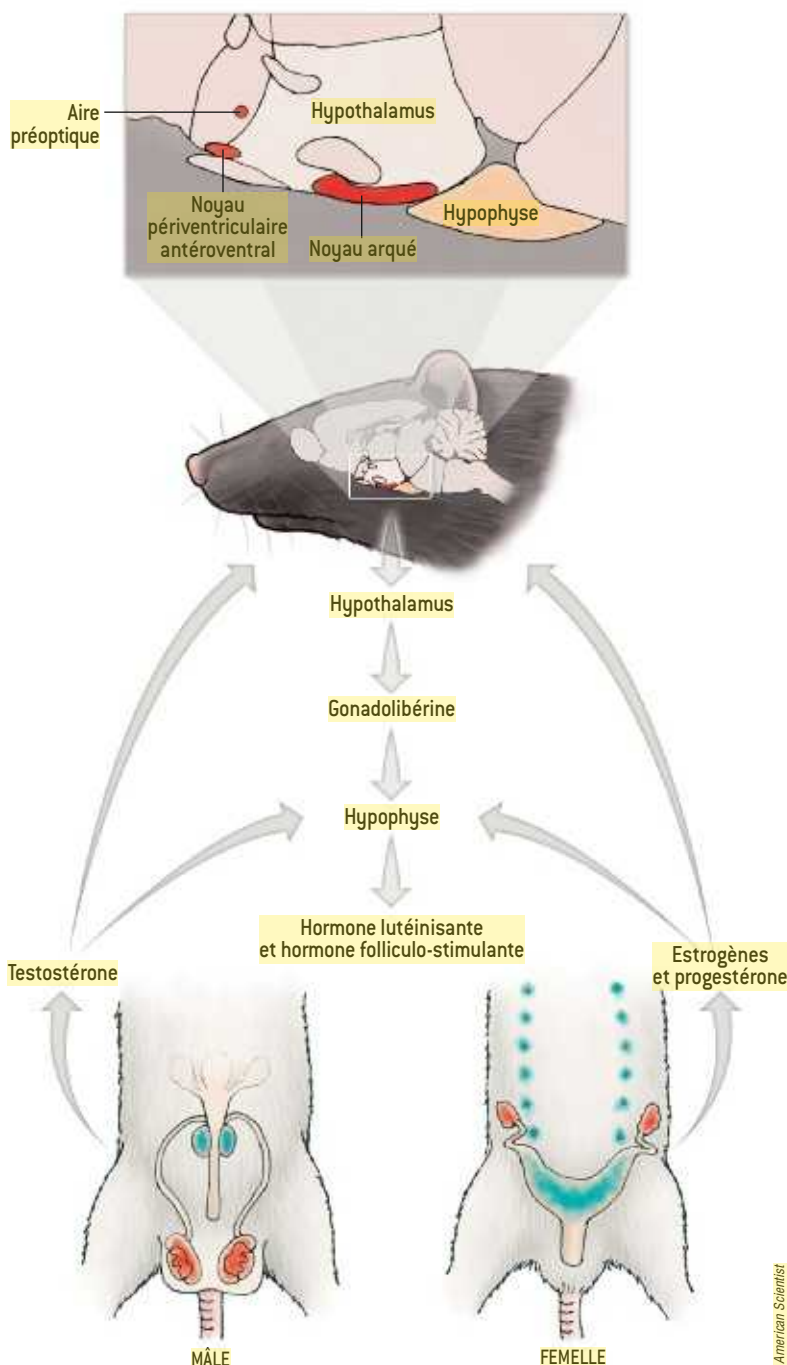
Comment les perturbateurs endocriniens modifient-ils l'âge de la puberté et la capacité de garder un cycle ovulatoire régulier ? Tout se jouerait pendant le développement du cerveau et de l'appareil reproducteur. La reproduction dépend de l'organisation et du fonctionnement correct de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, 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.

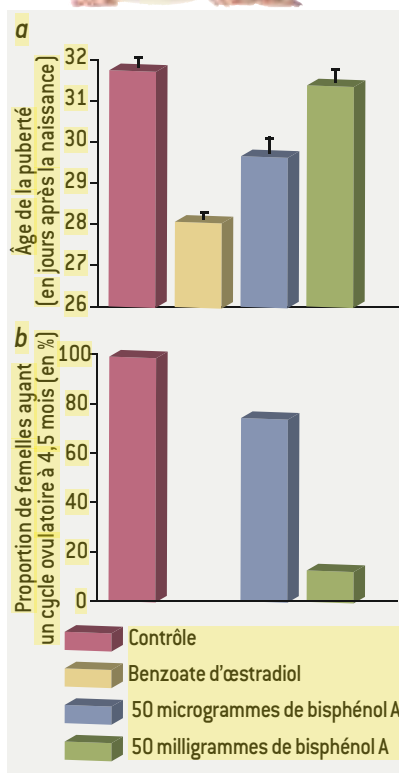
L'aire préoptique est sensible aux hormones stéroïdiennes – dont font partie les estrogènes – du 18^e jour de gestation

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