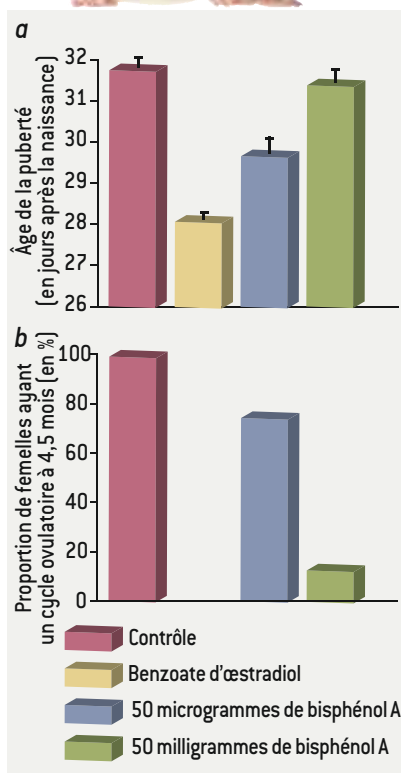


Le bisphénol A perturberait la différenciation sexuelle du cerveau.



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 PATISSAUL 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 ».