

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

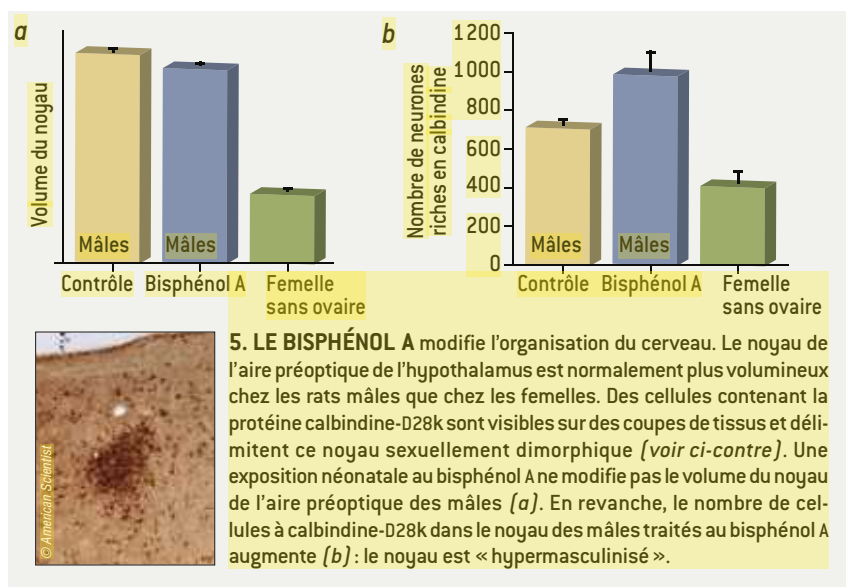
demande de nouvelles études et alerte les consommateurs sur des précautions d'usage. « Des effets subtils, observés en particulier sur le comportement après une exposition *in utero* et pendant les premiers mois de vie chez de jeunes rats, amènent l'Agence à poursuivre son travail d'expertise, en lien 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 ».



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.