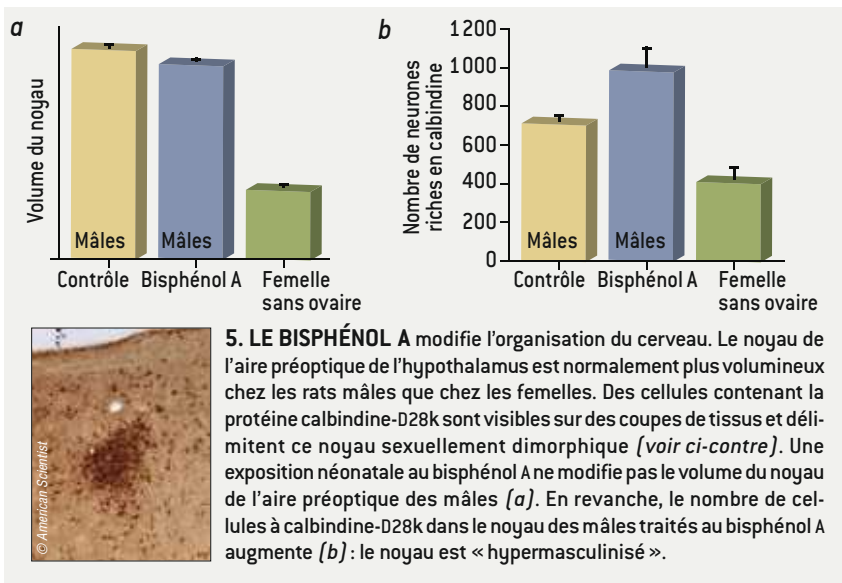




Nous remercions la revue *American Scientist* de nous avoir autorisés à reproduire cet article.

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.

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

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

CRÉAMON - photo France / Christophe Juraud