

POINT DE VUE

Le bisphénol A n'est pas une affaire classée

Une nouvelle expertise européenne a conclu qu'aux niveaux d'exposition actuels, ce perturbateur endocrinien est sans danger. La situation n'est pourtant pas si rassurante.

Barbara DEMENEIX et Vincent LAUDET



Barbara DEMENEIX codirige l'unité Évolution des régulations endocriniennes (UMR7221 CNRS/MNHN), à Paris.

© Pierre Maraval Productions

Fin janvier dernier, rendant publiques les résultats de son évaluation des risques du bisphénol A (BPA), l'Agence européenne chargée de la sécurité alimentaire (EFSA) a créé la surprise. Elle concluait « qu'aux niveaux actuels d'exposition, le BPA ne présente pas de risque pour la santé des consommateurs de tous les groupes d'âge [y compris les enfants à naître, les nourrissons et les adolescents] ». Dans le même temps, elle recommandait de réduire la dose journalière tolérable de BPA de 50 à 4 microgrammes par kilogramme et par jour ($\mu\text{g/kg/j}$).

Le bisphénol A est un perturbateur endocrinien, c'est-à-dire une molécule qui peut interférer avec le système hormonal. Utilisé dans la fabrication de plusieurs matériaux – papier thermique, contenants alimentaires en plastique, résines époxy, scellements dentaires, CD... –, il est présent dans les urines à une concentration moyenne de deux à quatre microgrammes par litre.

L'annonce de l'EFSA surprend, car de nombreuses études suggèrent que l'exposition au bisphénol A à de faibles doses peut induire des anomalies de la reproduction et serait impliquée dans le développement des maladies neurodéveloppementales. De fait, le bisphénol A est capable de stimuler

les récepteurs des œstrogènes, l'hormone qui contrôle les caractères sexuels secondaires de la femme, ou de moduler l'action des hormones thyroïdiennes, nécessaires au développement du cerveau.

En France et au Canada, le bisphénol A a fait l'objet de réglementations strictes et, depuis cette année en France, d'interdictions dans les contenants alimentaires. D'ailleurs l'Anses, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, a publié en 2013 le

L'EFSA A ÉCARTÉ LA PLUPART
des études suggérant que les effets du BPA sont plus préoccupants qu'on ne le pensait.

résultat d'une expertise mettant en avant « les effets sanitaires du bisphénol A, en particulier pour la femme enceinte au regard des risques potentiels pour l'enfant à naître » et suggérant qu'il faudrait revoir la dose journalière tolérable de bisphénol A.

Comment deux agences sérieuses, travaillant sur les mêmes données, peuvent-elles avoir des avis différents ? Qui croire ? Et si le bisphénol A est sans danger, pourquoi réduire la dose journalière ? Pour comprendre la situation, il faut revenir sur les procédures d'évaluation des agences. Ces évaluations

prennent souvent plus de deux ans et il existe donc en général un hiatus entre les données scientifiques publiées et les résultats des évaluations. Pourtant, dans le cas du bisphénol A et d'autres molécules, ce hiatus est frappant, car de nombreuses études font état d'effets du bisphénol A à des doses bien inférieures à la dose journalière tolérable et que de nouveaux mécanismes d'action du bisphénol A ont été récemment proposés.

Les agences utilisent un cadre conceptuel qui vient de la toxicologie classique, c'est-à-dire de l'étude des poisons. On y considère qu'il existe une relation stricte entre la dose d'exposition et l'effet observé. Si on détermine que la dose la plus faible produisant un effet est 5 mg/kg/j , on considère qu'une exposition à une dose plus faible n'entraîne aucun effet et n'a donc pas de risque associé. Pour se donner une marge de sécurité, on réduit en général la dose minimale admissible d'un facteur 100 (soit $50 \mu\text{g/kg/j}$ dans notre exemple) et on considère qu'au-dessous, l'exposition est sans risque. Si l'on compare cette dose à l'exposition effective des populations (ce que font les panels de l'EFSA, par exemple) et que l'exposition se révèle à des doses inférieures à cette limite, on conclut que la molécule ne présente pas de danger aux expositions constatées.



Vincent LAUDET dirige l'Institut de génomique fonctionnelle de Lyon (Université de Lyon/CNRS/ENS Lyon)

Photo Vincent Mancoré



Mais ce raisonnement ne fonctionne que s'il existe une relation linéaire entre dose et effet. Or peu de signaux hormonaux naturels ont des réponses linéaires. On trouve souvent des plateaux, voire des inversions et des inhibitions de réponses à des doses croissantes. Ainsi, si le mode d'action de la molécule étudiée est complexe, avec des effets plus forts observés aux doses faibles, le raisonnement de la toxicologie classique s'écroule. Or sur le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, nombre d'études contestent la relation linéaire entre dose et effet. Une part de l'explication pour le bisphénol A est qu'il agit *via* au moins deux récepteurs : les récepteurs des œstrogènes ER, qu'il active à des concentrations de 0,2 millimole par litre, et le récepteur ERR γ , qu'il stimule à des concentrations 40 fois inférieures. Si un effet du bisphénol A est activé par ERR γ et réprimé par les ER, il sera plus fort à des concentrations faibles. On n'observera pas d'effet à 50 $\mu\text{g/kg/j}$, mais à des concentrations 10 ou 100 fois plus faibles.

Pourquoi l'EFSA ne prend-elle pas ces données en compte ? Parce qu'elle ne retient que les publications suivant des procédures strictes, notamment pour le nombre d'animaux utilisés. L'évaluation complète, selon les critères de l'EFSA, des effets du bisphénol A sur les rongeurs nécessite des milliers d'ani-

maux, ce que peu de laboratoires peuvent financer. Ce faisant, l'EFSA a écarté la plupart des études suggérant que les effets du bisphénol A sont plus nombreux et plus préoccupants qu'on ne le pensait.

L'Anses donne un avis différent de l'EFSA parce que certaines études, notamment celles suggérant un effet à des doses faibles sur le cancer mammaire chez la souris, ont été jugées assez préoccupantes pour justifier une alerte. D'ailleurs, l'EFSA a aussi jugé inquiétantes des données et proposé une réduction de la dose journalière tolérable de BPA.

L'avis de l'EFSA semble néanmoins très décalé par rapport aux avancées scientifiques récentes. En restant dans le cadre de la toxicologie classique, en collant de façon trop stricte à la robustesse des études retenues, elle prend le risque de passer à côté d'effets néfastes sur la santé. On peut penser que c'est sans importance puisque, le bisphénol A étant interdit en France, il sera vite retiré du marché. L'exposition baissera donc et le risque diminuera. Toutefois, il sera remplacé par des substituts tel le bisphénol F qui, comme lui, polymérise facilement, mais dont les effets sont mal connus. Si des inquiétudes se font jour sur le bisphénol F et que des mesures de précaution sont demandées, les industriels auront beau jeu de dire que le bisphénol A a été interdit alors que le risque était faible,

voire inexistant, et qu'il ne faut donc pas faire de même pour le bisphénol F. L'avis de l'EFSA constitue donc un inquiétant précédent.

Cette situation soulève aussi le problème du financement de ces recherches. Peu d'études financées sur fonds publics atteignent les critères de robustesse exigés par les agences comme l'EFSA ou l'Anses, car ces études sont au moins 30 % plus chères que les études classiques. Ainsi, celles financées par l'industrie chimique sont plus souvent retenues alors même que beaucoup, notamment sur le bisphénol A, sont critiquables sur les situations contrôles, sans bisphénol A, qu'elles utilisent comme témoins dans leurs expériences. Or la pollution au bisphénol A est telle qu'il existe une contamination atmosphérique ubiquitaire qui empêche d'avoir de réels contrôles sans bisphénol A, ce qui rend difficile l'étude des doses faibles.

Il est donc urgent que les pouvoirs publics reprennent ce dossier et financent des études indépendantes exploitables par les experts des agences de façon que tout le spectre d'effets et de modes d'action des polluants environnementaux soit pris en compte. ■



Réagissez au
Point de vue sur
www.pourlascience.fr