



Paris, le 3 juin 2010

Communiqué de presse

Bisphénol A : Effets sur la reproduction ***Une expertise collective de l'Inserm***

Le 4,4-isopropylidènediphénol, plus couramment appelé bisphénol A (ou BPA), est un composé chimique de synthèse utilisé dans la fabrication industrielle des plastiques de type polycarbonates et des résines époxy.

Les polycarbonates sont présents dans un grand nombre d'objets courants (CD, lunettes, certaines bouteilles plastiques, biberons) ; on retrouve les résines époxy dans les revêtements intérieurs des boîtes de conserve ou les amalgames dentaires. Le bisphénol A entre également dans la composition du PVC et de certains plastifiants, dans les papiers thermosensibles et dans la fabrication des substances ignifugeantes capables de retarder la combustion des matières plastiques et textiles.

Le bisphénol A est actuellement classé en tant que substance reprotoxique de catégorie 3, c'est-à-dire jugée « *préoccupante pour la fertilité de l'espèce humaine* » en raison « *d'effets toxiques possibles* » mais non démontrés sur la reproduction. Les évaluations de risque réalisées à la demande des agences sanitaires internationales ont conduit à définir une dose journalière admissible de 50 µg de BPA par kg de poids corporel et par jour, soit 2,5 mg par jour pour un individu de 50 kg.

Au cours des dernières années, un nombre croissant de travaux menés dans des laboratoires de recherche académiques ont documenté des effets divers du BPA sur la reproduction. Ces travaux ne permettent pas à l'heure actuelle d'avoir des certitudes sur la toxicité du BPA ; ils constituent néanmoins des signaux d'alerte pour les pouvoirs publics et les agences sanitaires.

Face aux interrogations de la société sur la dangerosité du bisphénol A, la Direction générale de la santé a sollicité l'Inserm pour une analyse de ses effets sur la fonction de reproduction. L'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire d'experts composé d'épidémiologistes, de toxicologues, de chimistes, d'endocrinologues, de biologistes spécialistes de la reproduction, du développement et de la génétique moléculaire, afin de mener une analyse critique de la littérature scientifique internationale publiée sur ce sujet. A partir d'environ 300 articles, le groupe a rédigé un rapport consultable sur le site de l'Inserm¹. Ce rapport préliminaire s'inscrit dans une expertise collective évaluant plus généralement les effets d'un certain nombre de substances chimiques sur la reproduction et qui sera publiée à l'automne 2010.

¹ <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>

❖ A quelle quantité de bisphénol A sommes-nous exposés ?

D'après les données de l'industrie, la production mondiale de bisphénol A est supérieure à 3 millions de tonnes par année, dont 700 000 tonnes produites dans l'Union européenne. En 2006, 1,15 million de tonnes de BPA ont été utilisées en Europe.

Selon les agences sanitaires internationales, la principale source d'exposition de la population générale est alimentaire. Elle résulte du passage du BPA dans l'aliment ou la boisson à partir des polymères plastiques et résines époxy utilisés pour les emballer ou les contenir.

Chez l'adulte, certains auteurs estiment que la consommation de boissons contenues dans des bouteilles en polycarbonates, d'aliments en conserve ou de denrées chauffées au four à micro-ondes dans leur emballage entraîne une ingestion moyenne de 0,03 µg de BPA par kg de poids corporel et par jour.

Dans son avis de janvier 2010, l'Afssa estime, d'après les données de la littérature, que l'exposition des nourrissons résultant à la fois du biberon et de l'emballage du lait maternisé se situerait entre 0,2 et 2 µg de BPA par kg de poids corporel et par jour.

Les autres sources de contamination, telles que la manipulation de papiers thermosensibles ou l'inhalation de poussières contaminées par le BPA, sont estimées négligeables à ce jour en population générale. Toutefois, des dérivés du BPA utilisés en tant que composites dentaires induisent des taux salivaires élevés en BPA chez les patients. Ces données suggèrent que d'autres voies d'exposition ou encore l'exposition à certains dérivés du BPA doivent également être envisagées.

Les mesures de BPA effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et d'autres tissus indiquent que plus de 90 % des personnes vivant dans les pays occidentaux sont exposées au BPA. D'après une étude allemande, les enfants (3-5 ans) constituent le sous-groupe présentant la plus forte imprégnation, avec un taux urinaire moyen de 3,5 µg/l. Toutefois, les taux urinaires observés chez l'adulte comme chez l'enfant correspondent à une exposition très inférieure à la dose journalière admissible.

❖ Que nous apprennent les études toxicologiques menées chez l'animal ?

Les deux principales études de toxicité menées chez le rat et la souris selon les lignes directrices de l'OCDE² n'ont pas mis en évidence d'effets significatifs sur la reproduction chez les mâles, les femelles et leur descendance, après une exposition au BPA dès la gestation et sur plusieurs générations, à des doses comparables à une exposition environnementale chez l'homme.

Cependant, au cours des dernières années, plusieurs travaux réalisés dans des laboratoires de recherche académiques sur différentes souches de rats et de souris, et à partir de protocoles expérimentaux diversifiés, ont attiré l'attention sur des effets peu étudiés jusqu'alors et surtout sur des périodes d'exposition particulières. De faibles taux de BPA (supérieurs à la limite de détection de 0,5 µg/l) ont été retrouvés dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus chez les rongeurs et dans l'espèce humaine ; le BPA est donc capable de passer la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus.

Ces études mettent l'accent sur les conséquences possibles d'une exposition au BPA *in utero* et pendant la lactation, susceptible d'interférer directement avec le développement de l'embryon puis du fœtus et d'engendrer des effets à long terme sur la reproduction du jeune et de l'adulte (mâle ou femelle).

Chez la femelle, les études montrent que le BPA peut induire une puberté précoce, des altérations de l'utérus, du vagin et de l'ovaire. Chez le mâle, certaines études révèlent des effets du BPA sur l'appareil génital (diminution de la production de spermatozoïdes, hypotrophie testiculaire, hypertrophie prostatique...) et sur la fertilité (diminution de la taille des portées...). Par ailleurs, des

² Bonnes Pratiques de Laboratoire définies par l'OCDE afin d'assurer l'obtention de données d'essai fiables et de grande qualité sur la sécurité des substances et préparations chimiques industrielles.

anomalies du comportement maternel et du comportement sexuel dans les deux sexes sont observées après une exposition *in utero*.

La transmission de certains de ces effets à la descendance des animaux exposés suggère que le BPA peut induire des altérations de l'information génétique et perturber l'expression de gènes.

Chez les vertébrés aquatiques, le BPA peut modifier l'action des hormones sexuelles et provoquer des inversions partielles du sexe ainsi que des anomalies du développement embryonnaire, à des doses compatibles avec les quantités retrouvées dans certaines rivières.

❖ **Quels sont les effets observés sur les tissus des animaux exposés ?**

Au cours des dernières années, quelques études menées chez l'animal ont montré des effets du BPA sur les tissus de l'appareil reproducteur mâle ou femelle.

L'exposition au BPA pendant la phase de constitution du tissu mammaire *in utero* peut modifier le développement de cet organe, augmenter sa sensibilité aux œstrogènes durant la puberté et conduire à l'apparition de lésions précancéreuses.

De même, la période fœtale ou néonatale semble constituer une période critique au cours de laquelle une exposition au BPA pourrait altérer la programmation du développement de la prostate et favoriser l'apparition de lésions précancéreuses.

La survenue de cancers hormonodépendants (sein ou prostate), de type carcinome, semble être favorisée par une altération, due au BPA, dans la programmation du développement de l'organe. Le risque tumoral serait ensuite accru par une exposition à l'âge adulte aux hormones ou à des carcinogènes environnementaux.

Toujours chez l'animal, un lien entre une exposition au BPA *in utero* et des lésions de l'endomètre (de type endométriose) est suspecté.

❖ **Les effets observés chez l'animal sont-ils retrouvés dans l'espèce humaine ?**

Trop peu d'études épidémiologiques ont évalué, à court et à long terme, les effets d'une exposition au BPA sur la fonction de reproduction.

Une étude menée en Chine entre 2004 et 2008 a montré, chez des travailleurs fabriquant des produits à base de bisphénol A, que cette exposition au BPA (environ 50 fois plus élevée qu'en population générale) était associée à une augmentation des troubles de leur fonction sexuelle. Une seconde publication des mêmes auteurs suggère que cette même association pourrait exister chez des travailleurs non exposés à leur poste de travail et présentant des niveaux d'exposition comparables à ceux de la population générale.

Chez des hommes consultant pour infertilité, une étude a rapporté des niveaux élevés de BPA associés à une modification des taux d'hormones impliquées dans la reproduction.

❖ **Quels principaux enseignements peut-on tirer des travaux analysés ?**

- Une exposition au BPA chez l'animal induit des effets au niveau du développement des organes de la reproduction (testicule, ovaire, vagin, utérus, axe hypothalamo-hypophysaire...) et de la fonction de la reproduction.
- Certains effets observés chez l'animal après une exposition *in utero* persistent à l'âge adulte.
- Une transmission de ces effets à la descendance des animaux exposés *in utero* est évoquée.
- Des études épidémiologiques permettant de confirmer ou infirmer chez l'Homme les effets à long terme observés chez l'animal sont peu susceptibles d'apporter des réponses avant de nombreuses années.

- Les données précises et fiables d'exposition et d'imprégnation des populations sont encore trop rares aujourd'hui.

❖ **Quelles recherches mener pour compléter les évaluations de risque ?**

- Des indicateurs pertinents permettant d'évaluer la fonction de reproduction, à la fois dans des situations d'exposition au BPA *in utero* et après la naissance, doivent être définis chez l'Homme. La prise en compte d'autres expositions doit être envisagée (multi-exposition à de faibles doses de perturbateurs endocriniens).

- Le choix des modèles animaux les plus pertinents pour l'espèce humaine revêt un caractère de première importance, de même que la voie d'administration du BPA et les périodes critiques d'exposition étudiées.

- De nouveaux modèles d'études, de l'utilisation de cellules humaines à la réalisation de cohortes épidémiologiques, doivent permettre de caractériser chez l'Homme les effets et les mécanismes d'actions du BPA et de ses éventuels produits de substitution.

- De nouvelles approches associant les méthodes propres à la biochimie et à la chimie doivent être intégrées aux futures évaluations de risque produites par les agences sanitaires.

Groupe d'experts

Carlo Adamo, ENSCP Chimie ParisTech, Paris

Jean-Philippe Antignac, Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments (LABERCA), USC INRA 2013, Ecole nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation Nantes Atlantique (ONIRIS), Nantes

Jacques Auger, Laboratoire de biologie de la reproduction, CECOS, Hôpital Cochin, Université Paris V, Paris

Patrick Balaguer, Equipe signalisation hormonale, environnement et cancer, unité Inserm 896, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, Montpellier

Deborah Bourc'his, Unité de génétique et biologie du développement CNRS UMR 3215-unité Inserm 934 Pôle de biologie du développement et cancer, Paris

Louis Bujan, Groupe de recherche en fertilité humaine, Equipe d'accueil 3694, CECOS, Université Paul Sabatier-Toulouse III, Hôpital Paule-de-Viguier, CHU Toulouse

Cécile Chevrier, Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères, unité Inserm 625, Université Rennes 1

Corinne Cotinot, Laboratoire de biologie du développement et reproduction INRA, UMR 1198, ENVA, CNRS, FRE2857, Jouy-en-Josas

Jean-Pierre Cravedi, Laboratoire des xénobiotiques, INRA, UMR 1089, Unité mixte de recherche Xénobiotiques INRA/ENVIT, Centre INRA, Toulouse

Vincent Laudet, Equipe de zoologie moléculaire, Institut de génomique fonctionnelle de Lyon, UMR 5242 CNRS, Ecole normale supérieure de Lyon, INRA, Université Claude-Bernard Lyon 1

Gabriel Livera, Unité mixte de recherche Cellules souches et radiations, unité Inserm 967, CEA, Université Paris VII, Fontenay-aux-Roses

Rémy Slama, Epidémiologie environnementale appliquée à la fertilité et à la reproduction humaine, unité Inserm 823, Institut Albert-Bonniot, Grenoble

Contact Presse

Anne Mignot
Inserm Pôle presse
Tel. 01 44 23 60 73
presse@inserm.fr