



COMMUNIQUÉ DE PRESSE REGIONAL | LYON | 22 AVRIL 2014

Bisphénol A : d'autres mécanismes d'action révélés *in vivo*

On croyait jusqu'à présent que les récepteurs des œstrogènes étaient les cibles principales du bisphénol A (BPA), polluant industriel qui agit comme un perturbateur endocrinien. Le rôle d'un autre récepteur, appelé ERR γ ¹ avait également été suggéré par des observations *in vitro*. L'équipe de Vincent Laudet à l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon (IGFL, ENS de Lyon/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1), associée à d'autres équipes françaises¹ et étrangères², vient de démontrer *in vivo* l'action du bisphénol A via ce second récepteur ERR γ . Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre les effets de cette molécule sur le métabolisme, notamment sur le diabète et l'obésité. Ils apportent un nouvel élément aux discussions sur l'évaluation des risques liés au BPA, un sujet actuellement étudié par l'EFSA³ ou encore l'Anses⁴.

Le bisphénol A est l'un des perturbateurs endocriniens les plus étudiés car il est communément trouvé comme contaminant des aliments et de l'eau de boisson. Ce composé est encore fréquemment présent comme monomère dans les plastiques (polycarbonate), les résines époxy, en particulier pour les résines dentaires, mais aussi dans des revêtements de conditionnement de la nourriture, des biberons, les tickets de carte bleue etc.... La production mondiale de bisphénol A est estimée à plus de 3 millions de tonnes par an et compte tenu de cela, il n'est pas surprenant que des niveaux relativement élevés de BPA se trouvent dans l'environnement. Chez l'homme, la dose journalière admissible (DJA) de BPA a été définie par l'autorité européenne de sécurité des aliments et est de 50 μ g/kg/jour.

On sait que l'exposition au BPA produit des effets sur les organes reproducteurs mâles ou femelle, que ce soit sur des animaux modèles comme la souris ou le poisson zèbre ou chez l'homme. On observe par exemple une hypertrophie de la prostate, une diminution de la distance ano-génitale, des altérations du sperme, une diminution de la fertilité, des pubertés précoces, et des anomalies de l'endomètre (tissu de l'utérus) et de l'ovaire. Ces effets sur les organes reproducteurs ont été liés à la capacité du BPA d'agir sur des récepteurs des œstrogènes qui sont considérés comme les médiateurs les plus classiques des effets de cette molécule.

Le mécanisme d'action du BPA est loin d'être clair.

Toutefois, des données récentes suggèrent que le BPA pourrait agir par des mécanismes indépendants des récepteurs des œstrogènes. Ceci est particulièrement important au moment où les données montrant un effet du BPA sur des organes non liés à la reproduction se multiplient. Ainsi chez la souris, les études montrent un lien entre exposition au BPA et des troubles du comportement à l'âge adulte ainsi que des perturbations du métabolisme énergétique et de la fonction cérébrale. On note également une augmentation des risques d'obésité et de diabète. Chez l'homme, le BPA pourrait affecter le développement de l'apprentissage et il existe un lien entre exposition au BPA et diabète de type 2. Toutes

¹ Patrick Balaguer, Centre Régional de la Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle-Paul Lamarque, Montpellier, et William Bourguet, Centre de Biochimie Structurale, Montpellier

² Yann Gibert, Metabolic Research Unit, Deakin University, Geelong, Australie

³ Autorité européenne de sécurité des aliments

⁴ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail



www.cnrs.fr



ces données laissent penser que d'autres récepteurs du BPA pourraient exister, ce qui est également suggéré par des données obtenues *in vitro*.

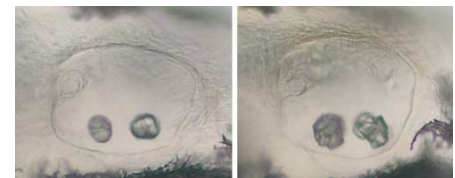
Cependant, aucune preuve directe *in vivo* liant un effet du BPA et un récepteur hormonal alternatif n'existait à ce jour. L'équipe de Vincent Laudet avait déjà montré en 2011, en utilisant le poisson-zèbre comme modèle, que le BPA induisait un développement anormal de la vésicule otique, la structure qui va donner l'oreille interne de l'adulte. En particulier, le BPA induit la formation d'otolithes anormaux, les otolithes étant des petites structures minéralisées qui permettent aux animaux de réguler leur équilibre. Ils avaient en outre montré que cet effet n'était pas dépendant des récepteurs des œstrogènes et s'étaient donc mis en quête du récepteur par lequel le BPA exerçait cette action *in vivo*.

Une démonstration *in vivo*

Cette quête a abouti à l'identification de ERR γ . En combinant des approches pharmacologiques et génétiques, les chercheurs ont démontré que, chez le poisson zèbre, le récepteur nucléaire orphelin ERR γ est le médiateur des malformations induites par le BPA dans les otolithes. En utilisant différents dérivés de bisphénol, les chercheurs ont montré que différents composés peuvent induire un effet similaire à celui du BPA et que l'affinité de liaison de ces dérivés à la ERR γ de poisson zèbre corrèle effectivement avec leur capacité à induire des malformations des otolithes. De plus, s'ils suppriment la fonction de ERR γ *in vivo*, ils suppriment effectivement l'effet de BPA sur les otolithes. Ces résultats indiquent donc que ERR γ est indispensable pour obtenir un effet du BPA sur la vésicule otique.



Pour ces travaux, l'IGFL a étudié le poisson-zèbre. Crédits : V. Moncorgé / IGFL



Otolithes observées (à droite : avec BPA).
Crédits : Y. Gibert, Deakin Univ.

Une gamme d'effets du BPA encore plus vaste ?

Ces résultats suggèrent que la gamme des effets induits par ce composé est bien plus importante que prévu. En particulier, les effets métaboliques du BPA décrits jusqu'à présent dans le contrôle de la production d'insuline pourraient tout à fait être liés à une activation anormale de ce récepteur et non des récepteurs des œstrogènes. En effet ERR γ est un régulateur important du métabolisme et a été récemment impliqué dans le contrôle de la sécrétion d'insuline chez la souris. Dans le foie, ERR γ régule l'expression des gènes de la gluconéogenèse. Ce récepteur est également impliqué dans le métabolisme aux niveaux du cœur et des muscles squelettiques. Ainsi, par exemple, ERR γ pourrait être un acteur majeur de l'obésité induite par le BPA chez les nourrissons. Par ailleurs, très récemment, une équipe anglaise a montré un rôle important de ERR γ dans le développement de l'oreille interne chez la souris, de même qu'un lien entre ERR γ et l'audition chez l'homme. Ces travaux, liés aux résultats obtenus par l'équipe de Vincent Laudet chez le poisson zèbre, suggèrent qu'il faudrait examiner le lien possible entre BPA et perte de l'audition.

Un impact du BPA bien en-deçà de la dose journalière admissible ?

Ces travaux suggèrent qu'il faut donc réévaluer l'impact du BPA sur la santé humaine en élargissant son spectre d'action depuis les effets reproducteurs jusqu'aux effets développementaux et métaboliques. Comme l'affinité de ERR γ pour le BPA est environ 1000 fois plus forte que celle des récepteurs des œstrogènes, cela devrait également conduire à rediscuter de la dose journalière admissible de ce composé, liés aux nombreux effets détectés à des niveaux d'exposition inférieurs à cette dose. Le BPA fait



www.cnrs.fr



actuellement l'objet d'une consultation de l'EFSA sur son projet d'avis sur l'évaluation des risques, consultation à laquelle l'Anses a répondu en mars 2014.

Bibliographie

Estrogen-related receptor γ is an in vivo receptor of bisphenol A. Marie Tohmé, Sophie M. Prud'homme, Abdel Boulahtouf, Eric Samarut, Frédéric Brunet, Laure Bernard, William Bourguet, Yann Gibert, Patrick Balaguer, and Vincent Laudet. *FASEB*, Publié en ligne le 21 avril 2014. DOI : 10.1096/fj.13-240465

Contacts

Chercheur ENS de Lyon :

IGFL | Vincent Laudet | T 06 16 41 73 34 | vincent.laudet@ens-lyon.fr

Presse :

ENS de Lyon | Aude Riom | T 06 70 59 89 41 | aude.riom@ens-lyon.fr

CNRS Rhône Auvergne | Sébastien Buthion | T 06 88 61 88 96 | communication@dr7.cnrs.fr

Université Claude Bernard Lyon 1 | Béatrice Dias | T 06 76 21 00 92 | beatrice.dias@univ-lyon1.fr