

BISPHÉNOL A

L'intestin ne serait pas épargné

Le bisphénol A, perturbateur endocrinien en voie d'être interdit dans les contenants alimentaires en France, est à l'origine d'un certain nombre de dérèglements du système hormonal chez l'animal, aujourd'hui fortement suspectés chez l'homme. Si ses effets sont connus au niveau du système reproducteur, son impact sur l'intestin restait encore peu exploré. Une équipe toulousaine de l'INRA, menée par Eric Houdeau, vient lever le voile sur les interactions entre le bisphénol A et le tube digestif.

4,4'-(propan-2-ylidène) diphénol, c'est son nom de baptême. Plus connue sous le patronyme de bisphénol A (BPA), la molécule est l'une des rares à être régulièrement citée dans les colonnes de la presse grand public depuis quelques années. Pourquoi ? Car le BPA appartient à la famille des xénoestrogènes, ces molécules qui miment les hormones sexuelles femelles appelées œstrogènes (présentes en plus faible quantité chez l'homme). Aux côtés de certains pesticides, des dioxines, des détergents ou encore des plastifiants comme les phtalates, le BPA est classé dans la catégorie des "leurres hormonaux", plus couramment appelés perturbateurs endocriniens. Ces molécules, qui bouleversent l'équilibre interne de l'organisme régulé par le système hormonal, "mettent en jeu les mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologiques plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité", comme le rappelle un article de Jean-



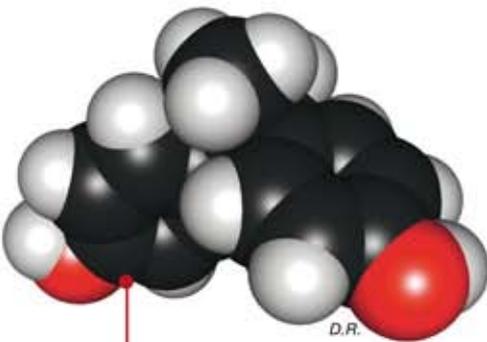
Eric Houdeau, chercheur Inra au laboratoire de neuro-gastroentérologie et nutrition à Toulouse (Toxalim).

De nombreux contenants alimentaires contiennent du bisphénol A, un perturbateur endocrinien qui aurait des effets sur le système digestif.

Pierre Cravedi *et al.* publié en 2007¹. Si l'impact du BPA sur le système reproducteur est maintenant bien cerné, peu de travaux se sont intéressés à l'interaction du BPA avec le système digestif.

Des effets avérés sur le système reproducteur

D'où vient le bisphénol A ? Cette petite molécule organique est utilisée comme monomère dans la fabrication de certains plastiques, tels les résines époxy ou les polycarbonates. Le BPA se retrouve ainsi fréquemment utilisé dans les contenants alimentaires tels les biberons et bonbonnes de fontaine à eau, sur le revêtement intérieur des boîtes de conserves et des canettes. Selon une étude de 2005², 95 % des échantillons d'urine prélevés chez des adultes américains contenaient des niveaux significatifs de BPA : la contamination alimentaire apparaît donc préoccupante. Une fois ingéré, le BPA est capable de se lier aux récepteurs α et β de l'estradiol, un œstrogène naturel produit en grande quantité chez les femmes. Bien que son affinité pour les récepteurs œstrogéniques soit faible (de 10 000 à 100 000 fois inférieure à celle de l'estradiol), le BPA engendre certains effets délétères, comme cela a été observé chez l'animal, notamment lorsque l'exposition intervient pendant la période périnatale, critique pour les tissus en développement. Des effets sont également suspectés sur le développement



D.R.

Le bisphénol A est une petite molécule organique qui mime l'œstrogène, un œstrogène endogène : il perturbe alors le système hormonal, ce qui peut avoir des conséquences néfastes au niveau de l'intestin.

“
L'intestin, premier organe avec lequel le bisphénol A entre en contact lors de son ingestion.”

neuronal, voire sur la prévalence de certains cancers. Ces résultats ont amené l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, European Food Safety Authority) et son homologue américain l'EPA (Environmental Protection Agency) à définir une dose journalière admissible (DJA) égale à 50 µg/kg/j. Ce seuil de sécurité est supposé établir une marge de précaution suffisante, puisqu'il a été établi à un niveau cent fois plus faible que la dose sans effet toxique, ou NOAEL (No Observable Adverse Effect Level), seuil au-dessous duquel aucun effet adverse n'a été observé sur des modèles animaux dans les études classiques de toxicologie.

BPA et intestin : une question ouverte

Peu de biologistes se sont penchés sur la perturbation endocrinienne causée par le BPA au niveau de l'intestin, pourtant le premier organe avec lequel le contaminant entre en contact lors de son ingestion. Une absence d'étude d'autant plus étonnante que les cellules de l'épithélium intestinal expriment elles aussi des récepteurs de l'œstrogène, notamment des récepteurs β. L'équipe de l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) conduite par Eric Houdeau, au sein du laboratoire de neuro-gastroentérologie et nutrition à Toulouse (Centre de Recherche en Toxicologie Alimentaire, Toxalim), est venue combler ce manque en s'intéressant de plus près à l'éventuelle perturbation endocrinienne de la barrière intestinale par le BPA. Leurs premiers résultats ont été récemment publiés dans la revue de l'Académie des sciences américaine *PNAS*³.

Pour Eric Houdeau, "l'intestin n'est pas qu'un tube, avec une entrée et une sortie" : il doit être vu comme "une barrière biologique et un filtre sélectif". La paroi épithéliale remplit en effet trois fonctions spécifiques

majeures, qui vont être toutes plus ou moins modifiées par l'action du BPA : le renouvellement cellulaire, qui a lieu environ toutes les 96 heures ; la perméabilité paracellulaire de l'épithélium intestinal, autorisant le passage de l'eau et de molécules de petites tailles ; la réponse immunitaire, dont les déterminants sont élaborés après la naissance lors de la maturation du système immunitaire.

Expériences sur des souris

Des études récentes menées par le même laboratoire ont montré le rôle joué par les œstrogènes endogènes dans la perméabilité intestinale et la réponse immunitaire à une inflammation gastro-intestinale⁴. De la même façon, l'inactivation des récepteurs β chez la souris a confirmé que cette voie de signalisation joue un rôle important sur le maintien de l'architecture de l'épithélium du côlon. Il paraît donc légitime de s'interroger sur la perturbation engendrée par des xœstrogènes sur la barrière intestinale.

Tout d'abord, qu'advient-il du BPA une fois introduit dans le tube digestif ? Le xénobiotique peut entraîner une première perturbation de la barrière biologique dès sa mise en contact avec l'intestin⁵. Une fois absorbé, il peut se conjuguer à l'acide glucuronique, grâce à l'action de l'UDP-glucuronyl-transférase : le conjugué BPA-glucuronide (BPA-Gluc) étant inactif sur les récepteurs œstrogéniques, l'action de cette enzyme permet la détoxification de l'organisme. Cependant, une activité β-glucuronidase peut rompre la liaison BPA-Gluc : ainsi libéré dans la circulation sanguine, le BPA peut de nouveau se lier aux récepteurs œstrogéniques au niveau de différents organes, ouvrant la voie à une éventuelle perturbation endocrinienne plus générale dans l'organisme.

Afin d'étudier spécifiquement l'effet du BPA exogène, l'équipe d'Eric Houdeau a observé la réaction de rattes ayant préalablement subi une ovariectomie, empêchant ainsi toute production endogène d'œstrogènes³. L'effet du BPA, introduit par voie orale pendant quinze jours à des doses NOAEL ou DJA, est comparé à celui de l'œstrogène. Des expériences sont également réalisées avec un antagoniste du récepteur œstrogénique, l'ICI 162,780, lequel rentre en compétition avec le BPA pour la fixation sur le même récepteur.

Perméabilité intestinale : des jonctions "trop" serrées

L'épithélium intestinal est constitué de cellules liées au niveau de leur site apical par des jonctions serrées, garantissant ainsi la cohésion de la paroi. Mais ces liaisons ne sont pas pour autant étanches, permettant de laisser passer l'eau et les sels minéraux de la lumière intestinale vers l'organisme, un phénomène appelé perméabilité paracellulaire. Quel rôle joue les œstrogènes et leurs leurres ?

Chronique du bisphénol A

- 1891 : le chimiste russe Alexandre Dianin (1833-1897) synthétise pour la première fois le bisphénol A.
- 26 septembre 1988 : l'Agence de protection de l'environnement (EPA) américaine fixe la dose orale de référence sans effet toxique à 0,05 milligramme par kilogramme de masse corporelle et par jour.
- Janvier 1997 : une étude in vivo sur des rats, menée à l'université du Missouri-Colombia (Etats-Unis), montre pour la première fois la bioactivité du BPA et ses effets nocifs potentiels sur l'appareil reproducteur de l'animal.
- Octobre 2008 : le Canada devient le premier pays dans le monde à interdire l'importation et la vente de biberons contenant du BPA.
- 30 juin 2010 : promulgation en France de la loi n° 2010-729 "tendant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de bisphénol A", à partir du 1er janvier 2011.
- 27 septembre 2011 : l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) publie un rapport sur le bisphénol A, lequel "met en évidence des effets sanitaires, avérés chez l'animal et suspectés chez l'homme, même à de faibles niveaux d'exposition". Dans le même temps, l'agence lance un appel à contribution sur les produits de substitution, et élargit sa saisine à cinquante substances potentiellement perturbatrices endocriniennes (bisphénols, phtalates, parabènes, perfluorés, composés bromés, alkylphénols, etc.).
- 12 octobre 2011 : l'Assemblée nationale vote à l'unanimité (346 pour, 2 contre) une proposition de loi du député socialiste de Haute-Garonne Gérard Bapt, élargissant l'interdiction à "tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A".

L'estradiol est connu pour son activité régulatrice qui se traduit par une surexpression des protéines transmembranaires des jonctions serrées, l'occludine et JAM-A (Junctional Adhesion Molecule A), via l'activation du récepteur β . De la même façon, les biologistes français ont montré que de faibles doses de BPA induisaient également une surexpression des deux protéines, engendrant une diminution de la perméabilité paracellulaire, et donc du flux d'eau et de sels minéraux. Ce phénomène, observé in vivo chez les ratte, est dose-dépendant, et apparaît pour des doses inférieures à la DJA. *"L'étude dose-réponse sur la perméabilité intestinale montre que la dose médiane inhibitrice est dix fois inférieure à la DJA admise pour le BPA"*, note l'équipe toulousaine dans son article de 2010³. Des mesures effectuées in vitro sur des cultures de cellules humaines de l'épithélium du côlon aboutissent à un résultat similaire, lequel est annulé lorsque le BPA est en compétition avec l'antagoniste ICI 182.780 des récepteurs œstrogéniques. Une exposition prolongée au BPA modifie ainsi la perméabilité de l'épithélium intestinal, ce qui pourrait avoir des conséquences sur le maintien de l'homéostasie des fluides, une fonction essentielle à laquelle l'intestin participe avec le rein. La limitation des flux d'eau et de sels au niveau de l'intestin peut entraîner une rétention d'eau, phénomène observé chez les femmes en fin de grossesse, chez celles utilisant la pilule contraceptive ou une hormono-thérapie post-ménopause. Cependant, comme le note Eric Houdeau *"le bisphénol A, lui, est susceptible d'agir en continu puisque l'exposition est quotidienne"*, là où l'œstrogène naturel suit les cycles reproducteurs.

Un renouvellement cellulaire altéré

Afin d'assurer ses différentes fonctions, la barrière intestinale doit se renouveler régulièrement, tous les quatre à cinq jours chez l'homme. De précédentes études ont montré le rôle prépondérant joué par le récepteur β de l'œstrogène (ER β) pour l'intégrité de l'architecture de l'épithélium intestinal. Eric Houdeau relève ainsi dans une revue bibliographique⁶ que *"une chute dans l'expression d'ER β est caractéristique du développement de tumeurs colorectales chez l'homme"*. Certains perturbateurs endocriniens, comme la génistéine ou le cadmium, perturbent le renouvellement cellulaire. De même, une exposition au BPA au cours de la gestation et de l'allaitement chez la ratte *"diminue le nombre de colonocytes (cellules épithéliales du côlon, NDLR) en prolifération chez le nouveau-né âgé de dix jours."* L'intestin fœtal est donc atteint par une contamination précoce au BPA par la mère.

Un système immunitaire affecté

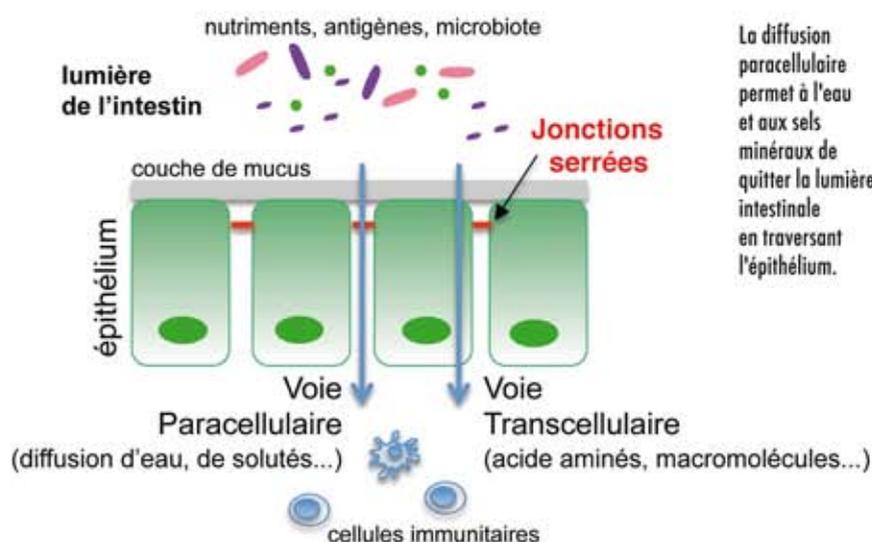
Les chercheurs français se sont également intéressés à la contamination de l'enfant par la mère, que ce

soit in utero ou lors de l'allaitement. En effet, le BPA dans le sang fœtal ne peut se lier à l' α -fœtoprotéine (AFP), une protéine qui inhibe l'action de l'estradiol maternel produit en grande quantité en fin de grossesse. Ainsi, quand la contamination de la mère par le BPA se transmet à sa descendance, ce qui a été montré chez le rat, le perturbateur endocrinien peut également dérégler le développement fœtal. La perméabilité intestinale se retrouve alors réduite dès la naissance et ce jusqu'à l'âge adulte, un effet cependant observé uniquement chez les femelles. Cette perturbation se révèle particulièrement nuisible selon Eric Houdeau, pour qui *"une baisse de la perméabilité de l'intestin chez le nouveau-né présente des conséquences sur la maturation de sa fonction de barrière biologique"*.

C'est en effet à cette période que le système immunitaire encore immature acquiert sa tolérance à la flore commensale qui colonise l'intestin (abritant de nombreuses bactéries, telles *Escherichia coli*), aux antigènes alimentaires avec lesquels il entrera régulièrement en contact, etc. Une diminution de la perméabilité épithéliale s'est ainsi avérée critique dans le développement d'une inflammation et sa progression. Une exposition périnatale au BPA a en effet entraîné chez le rat adulte une réponse immunitaire aberrante lors d'une colite (inflammation du côlon). *"Le BPA ne crée pas d'inflammation, mais accroît la production de cytokines pro-inflammatoires (médiateurs de l'inflammation, NDLR) lorsqu'une pathologie intestinale se déclare"* insiste Eric Houdeau.

Si le fonctionnement de l'épithélium est modifié par l'exposition au BPA lors de la maturation du système immunitaire, celui-ci n'acquiert pas une connaissance complète du microbiote intestinal et des antigènes extérieurs, perturbant les défenses de

“ Une exposition prolongée au BPA peut entraîner une rétention d'eau. ”



La diffusion paracellulaire permet à l'eau et aux sels minéraux de quitter la lumière intestinale en traversant l'épithélium.

NEUROGASTROENTÉROLOGIE & NUTRITION, CENTRE INRA TOXALIM, TOULOUSE

l'hôte. Pour l'homme, le danger potentiel serait un déséquilibre dans l'homéostasie immunitaire, un état qui contribue au développement de pathologies intestinales, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn.

Attention à l'effet cocktail et transgénérationnel

Ces résultats, obtenus en grande partie sur des modèles animaux, mais à des doses jusqu'alors réputées sans effet sur l'organisme par les autorités sanitaires, soulèvent la question de la réelle innocuité du BPA sur la santé humaine. Des effets « fenêtre » (période périnatale) et « transgénérationnels » (conséquences sur une voire plusieurs générations) ont été rapportés pour toutes les classes de perturbateurs endocriniens. Ils suggèrent une programmation anormale dans le développement de fonctions « clés » de l'organisme, où la vulnérabilité du fœtus et de l'enfant est particulièrement importante. Une étude récente menée par Joan Ruderman à la faculté de médecine Harvard (Etats-Unis) ⁷ a de plus montré que l'effet combiné de deux perturbateurs endocriniens ne se limitait pas forcément à la juxtaposition des effets de chacun des composés pris séparément. L'impact des cocktails de perturbateurs, auxquels nous sommes confrontés par notre alimentation et plus largement par notre environnement, reste à décrypter, mais pourrait s'avérer détonnant. ■

Guillaume Frasca

Bibliographie

1. Cravedi JP *et al.* Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Médecine/sciences*. 2007;23(2):198-204.
2. Calafat AM *et al.* Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect*. 2005;113(4):391-5.
3. Braniste V *et al.* Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *PNAS*. 2010;107(1):448-53.
4. Braniste V *et al.* Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor beta-mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *J Physiol*. 2009;587(13):3317-28.
5. Braniste V *et al.* Bisphenol A in the Gut: Another Break in the Wall? dans *Multi-System Endocrine Disruption*. 2011:127-144.
6. Houdeau E. Perturbateurs endocriniens et contamination orale: l'intestin oublié. *Médecine & longévité*. 2009;3(2):85-93.
7. Chung E *et al.* Effects of bisphenol A and triclocarban on brain-specific expression of aromatase in early zebrafish embryos. *PNAS*. 2011;108(43):17732-37.



Tarifs d'abonnement m/s - 2012
Mensuel - 10 numéros/an

Abonnez-vous
à médecine/sciences

Mon règlement :

- Par mail edk@edk.fr
Uniquement pour les paiements par carte bancaire
- Par fax en envoyant ce bulletin au 01 43 29 32 62
Uniquement pour les paiements par carte bancaire
- N°
- Date d'expiration Signature : _____
- N° de contrôle au dos de la carte

Par chèque à l'ordre de médecine/sciences, en envoyant ce bulletin à :
Éditions EDK - Groupe EDP sciences
17, avenue du Hoggar - P.A. de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Je souhaite m'abonner à m/s :

Nom : Prénom :

Adresse :
Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions		Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 470,68 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 106 €	<input type="checkbox"/> 83 €	<input type="checkbox"/> 133 €	<input type="checkbox"/> 111 €
UE	<input type="checkbox"/> 272 €	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 573,80 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 150 €	<input type="checkbox"/> 83 €	<input type="checkbox"/> 229 €	<input type="checkbox"/> 111 €
Reste du monde	<input type="checkbox"/> 272 €	<input type="checkbox"/> 117 €	<input type="checkbox"/> 583 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 169 €	<input type="checkbox"/> 69 €	<input type="checkbox"/> 246 €	<input type="checkbox"/> 93 €

* Joindre un justificatif