

Faut-il avoir peur du bisphénol A ?

Andrée Marquet et Yves Jacquot

Résumé La dangerosité des perturbateurs endocriniens, dont le bisphénol A, fait l'objet d'une très abondante littérature et suscite de nombreux débats. Un regard, forcément personnel, est porté ici sur les différents aspects du problème, qu'il s'agisse des données de la biologie, de la toxicologie ou des synthèses des différentes agences de régulation et de gestion du risque. La plupart concluent que la situation est préoccupante, même si on est en face de très larges zones d'incertitude. Il s'agit d'un domaine où le positionnement social, idéologique et politique interfère avec le champ scientifique.

Mots-clés **Perturbateurs endocriniens, bisphénol A (BPA), récepteurs des estrogènes, épigénétique, effet des faibles doses, controverses.**

Bisphénol A (BPA), phtalates et autres perturbateurs endocriniens sont à la pointe de l'actualité et suscitent nombre de controverses et protestations contre leur utilisation. Ceci s'est traduit par une loi votée en décembre 2012, qui modifie le texte de la loi de 2010 interdisant la fabrication et la commercialisation de biberons contenant du BPA. Il s'agit d'étendre cette suspension, qui implique en outre l'importation, l'exportation et la mise sur le marché, à l'ensemble des conditionnements à usage alimentaire. L'application de cette mesure devra être effective au 1^{er} janvier 2015. Toutefois, elle l'est depuis le 1^{er} janvier 2013 pour les produits destinés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires pour les nourrissons et enfants en bas âge.

Le débat est loin d'être clos, et fort heureusement, les études scientifiques se poursuivent. Restons modestes face à la complexité du problème, mais essayons de faire le point, en évitant les slogans. La difficulté ne vient pas du manque d'information, mais au contraire de l'énorme masse de données cliniques souvent contradictoires, de rapports, enquêtes et controverses, à partir desquels il est très difficile de faire un travail de synthèse totalement objectif. Il n'est pas question de se substituer aux nombreux comités d'experts qui ont travaillé sur le sujet, mais tout au plus de regarder cette littérature avec un peu de recul.

De quoi parle-t-on ? Que disent la science, les agences de régulation et les associations environnementales ? Que font les décideurs ?

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Un perturbateur endocrinien (PE) potentiel est une substance (ou un mélange) exogène susceptible d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous-)populations. C'est la définition de l'OMS adoptée par l'Union européenne. Il n'existe pas de consensus international sur cette définition qui sera effectivement lourde de conséquences quand fin 2013, de nouveaux règlements européens régiront la mise sur le marché des pesticides et biocides. S'agira-t-il de toute substance capable d'interférer avec une voie hormonale, ou uniquement de celles qui sont recensées par les tests de toxicologie réglementaire ?

L'encadré 1 (p. 12) donne une liste (non exhaustive) de substances classées comme PE. Il n'est pas question dans cet article d'être complet et de couvrir l'océan de littérature

consacré à toutes ces molécules. Nous nous focaliserons sur le BPA, suspecté d'intervenir dans de nombreuses pathologies : infertilité, cancer, diabète, obésité, processus cognitifs et comportement.

Le choix est d'approfondir le sujet, plutôt que de faire un catalogue, les analyses et commentaires que l'on peut faire sur cet exemple étant probablement aisément transposables dans leur démarche aux autres substances.

Dans le même encadré, sont répertoriés les principaux usages du BPA. Deux produits le contenant sont particulièrement dans le collimateur : les polycarbonates (matière première des biberons interdits ainsi que d'autres récipients transparents, lentilles de contact...) et les résines époxy (revêtement intérieur des canettes et boîtes de conserve). Dans les deux cas, le BPA est utilisé comme monomère. Sa présence à l'état libre peut être due à des restes de monomère ou à son relargage à partir du polymère. Les papiers thermiques (tickets de caisse...) sont quant à eux recouverts de BPA non polymérisé qui sert de révélateur, en noircissant au chauffage.

Le BPA fut synthétisé pour la première fois en 1891, mais il a été très étudié, surtout dans les années 1930 en tant qu'estrogène (œstrogène) de synthèse potentiel, lors de l'étude des relations structure-activité (RSA) du distilbène. L'élément important est la présence dans ces deux composés des deux groupes -OH situés à une distance d'environ 10 Å, voisine de celle que l'on trouve dans l'hormone naturelle, l'estradiol (figure 1 p. 12).

Le distilbène a montré des propriétés estrogènes « intéressantes », avec le résultat que l'on sait. Prescrit massivement aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches, il a conduit à des conséquences graves chez les enfants de ces femmes, garçons et filles : malformations génitales, et chez les filles : infertilité, accouchements prématurés, cancers du vagin et de l'utérus... Des effets semblent apparaître également chez les petits enfants. Mis sur le marché en 1941, le distilbène a été interdit aux États-Unis en 1971, et en France en... 1977.

Glossaire

BPA : bisphénol A
BPS : bisphénol S
DJA : dose journalière acceptable
NOAEL : « no observed adverse effect level », dose critique
PE : perturbateur endocrinien
RE : récepteur des estrogènes
RSA : relations structure-activité

Encadré 1

Perturbateurs endocriniens et BPA

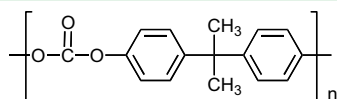
Exemples de familles de molécules à effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles

D'après : Expertise collective AFSSET/Inserm, 2008 : Cancer et environnement.

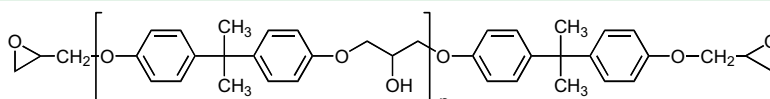
Famille chimique		Exemples
Phtalates	Plastiques (dont certains jouets pour enfants), cosmétiques	Dibutyl phtalate
Alkylphénols	Détergents, plastiques, pesticides, additifs pour carburants	Nonylphénol
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Sources de combustion : fumée de cigarette, émission des moteurs diesels, incendies	Benzo(a)pyrène
Polychlorobiphényles (ou pyralènes)	Transformateurs électriques	PCB, arochlor
Anciens pesticides	Résiduels de stockage, pollution rémanente	DDT, dieldrine, chlordane, chlordécone
Autres pesticides	Agriculture, nettoyages urbains, jardins particuliers	Atrazine, éthylène thiourée, heptachlore, lindane, malathion
Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényles (PBDE)
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénol A, parabènes, halogénophénols
Phytoestrogènes	Plantes (légumineuses)	Coumarines, isoflavones (génistéine)
Ions inorganiques	Cations métalliques divalents : Cd, Pb, Hg... Anions : nitrites, sélénites, perchlorate...	

Utilisations du BPA

Globalement, la production annuelle mondiale de BPA, estimée à plus de 3 millions de tonnes, est destinée pour environ 75 % à la fabrication de polycarbonates, 20 % à la production de résines époxydes et 5 % aux autres usages.



polycarbonates de BPA



résines époxy

Autres usages [14a] : additif dans les polyamides, réactif pour la fabrication des retardateurs de flamme, révélateur pour papier thermique, antioxydant dans l'industrie automobile, agent de traitement pour le resurfaçage du béton, fluides caloporteurs et lubrifiants, industrie des peintures, antioxydant dans les PVC, polymères à base de BPA dans des produits cosmétiques (hors France) et ciments dentaires.

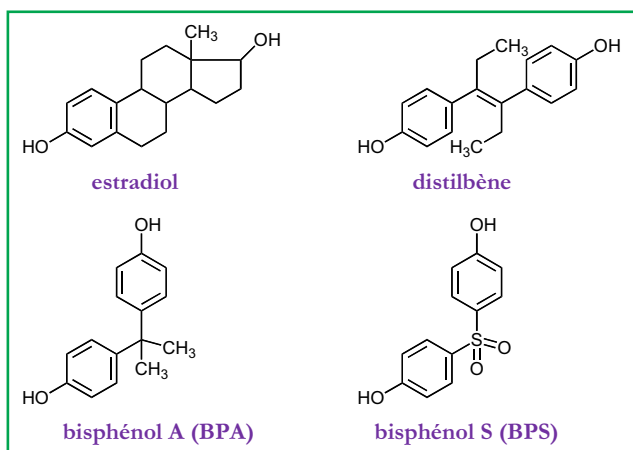


Figure 1.

Les propriétés estrogènes du BPA se sont révélées faibles et il ne fut pas utilisé comme tel. Mais c'est bien son interaction avec les récepteurs des estrogènes (RE) qui est au centre des discussions sur ses effets (figure 2), ce qui n'exclut pas qu'il interagisse avec d'autres cibles.

Il apparaît de plus en plus évident que les récepteurs des estrogènes sont ubiquitaires, présents dans pratiquement tous les tissus, et pas seulement dans les organes de la

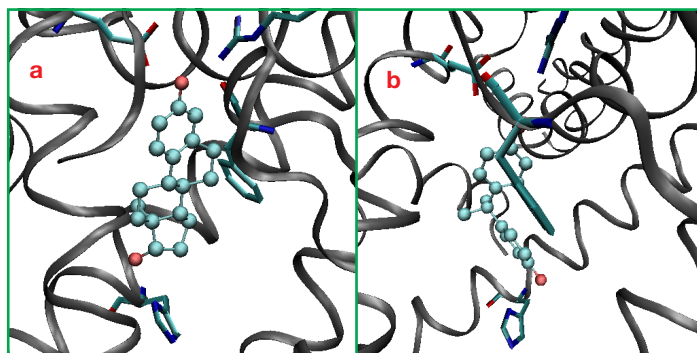


Figure 2 - Mode de liaison de l'estradiol (a) et du BPA (b) dans la poche du récepteur des estrogènes REα.

reproduction. Il n'est donc pas étonnant que les effets des PE soient multiples et suspectés dans de nombreuses pathologies.

Les études de RSA montrent que les groupements requis pour induire une affinité pour les RE sont deux phénols séparés par une partie hydrophobe, les deux groupes -OH étant distants d'environ 10 Å [1]. Il n'est donc pas non plus surprenant que la liste des PE potentiels soit longue, même si leurs affinités pour les RE peuvent être très variables.

Encadré 2

Comment fonctionnent les hormones stéroïdes ?

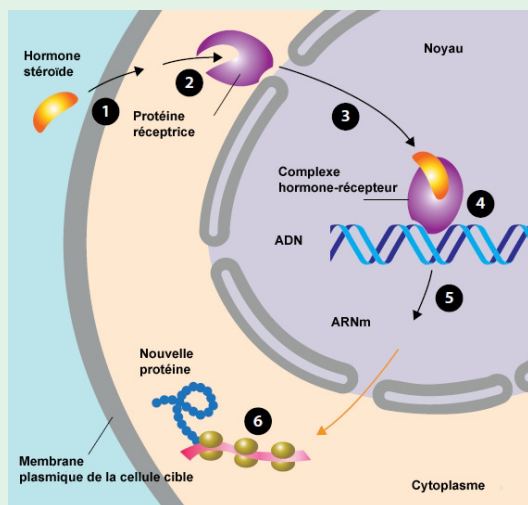


Schéma simplifié du mécanisme d'action d'une hormone stéroïde via les récepteurs nucléaires (d'après [14e]).

Comme la plupart des composés biologiquement actifs, les hormones stéroïdes agissent via un récepteur protéique. Alors qu'une grande majorité d'entre eux se trouvent dans la membrane cellulaire, il s'agit, dans le cas des stéroïdes, d'une famille de récepteurs dits nucléaires. Le stéroïde, lipophile, peut traverser la membrane et pénétrer directement dans la cellule pour se lier à la protéine réceptrice, présente dans le cytoplasme. Le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau, se fixe sur une région spécifique de l'ADN – le HRE (« hormone responsive element ») – de certains gènes cibles et régule ainsi via une machinerie assez bien décryptée, la biosynthèse des protéines codées par ces gènes.

Mais on a découvert récemment qu'il existe également, à côté de cette voie principale impliquant deux récepteurs nucléaires, RE α et RE β dans le cas des estrogènes, des récepteurs membranaires, dont l'origine et la fonction sont à présent discutées. La migration des RE, du noyau vers la membrane, a été observée [2]. Ce seraient donc les mêmes protéines qui navigueraient entre noyau et membrane, avec les mêmes affinités pour leur ligand. On a aussi découvert récemment des formes tronquées de ces récepteurs, qui jouent probablement un rôle physiologique. D'autres auteurs considèrent qu'une autre protéine membranaire bien identifiée, GPR30, est également un récepteur aux estrogènes [30]. Il n'y a pas encore consensus entre les différentes écoles.

Ce qui semble acquis aujourd'hui, c'est qu'outre leur action génomique (via les récepteurs nucléaires), les estrogènes interagissent également avec des récepteurs membranaires via un mécanisme rapide par rapport à celui de la voie génomique. Les médiateurs impliqués dans ce cas sont encore mal identifiés. Certaines expériences montrent des effets à faible dose de l'estradiol qui ne peuvent s'expliquer si ces récepteurs membranaires sont identiques à RE α et RE β , d'où l'hypothèse de la présence d'un ou plusieurs autre(s) récepteur(s) qui pourrait expliquer les courbes effet/dose non monotones observées [5] (voir figure 3).

L'interaction entre le BPA et ces récepteurs est assez bien documentée. C'est ainsi, par exemple, qu'une affinité de l'ordre du nanomolaire du BPA pour GPR30 a été mesurée. Des effets ont été observés pour une concentration picomolaire de BPA avec divers modèles cellulaires (augmentation du Ca²⁺ intracellulaire à l'origine de diverses réponses, prolifération...) [6]. L'effet rapide du BPA, non expliqué par son unique interaction avec les récepteurs nucléaires, est également compatible avec l'intervention des RE membranaires.

Le sujet n'est pas épuisé. On sait que le BPA peut interagir également avec d'autres récepteurs, nucléaires ou non, comme par exemple via la voie des protéines kinases qui stimule la prolifération cellulaire, mais cette discussion spécialisée dépasse le cadre de cet article.

Que dit la biologie ?

Les données biochimiques sur les récepteurs des estrogènes

Le mécanisme d'action classique des hormones stéroïdes est représenté dans l'encadré 2.

Ce schéma, établi depuis longtemps, montre une action sur le génome : l'hormone se lie à une protéine réceptrice et le complexe hormone-récepteur se fixe dans le noyau sur une zone spécifique de divers gènes. On parle donc de récepteurs nucléaires. Il s'en suit une régulation de l'expression de ces gènes, c'est-à-dire *in fine* de la synthèse de protéines codées par chacun d'eux. Ce mécanisme est maintenant assez bien connu.

Mais la grande découverte récente, c'est que ces récepteurs sont également présents dans d'autres compartiments cellulaires. La migration des RE du noyau vers la membrane ne fait désormais plus aucun doute [2]. Cependant, pour rendre compte de certaines données expérimentales, il est nécessaire d'envisager l'implication d'autres protéines réceptrices [3]. Les mécanismes d'action via ces deux types de récepteurs, nucléaires et membranaires, sont différents, celui des seconds étant encore mal compris. En bref, il s'agit d'un domaine en pleine effervescence. « On a ouvert une boîte de Pandore », dit un des chercheurs travaillant sur ce sujet.

Quel rôle joue le bisphénol A ?

• Au niveau des récepteurs des estrogènes (encadré 2)

Ce rôle a d'abord été attribué à son interaction avec les récepteurs nucléaires vis-à-vis desquels il est considéré comme un agoniste, mais les différentes expériences publiées sont loin de constituer une image cohérente. En particulier, sa faible affinité pour ces récepteurs (plus de mille fois inférieure à celle de l'hormone naturelle, l'estradiol) [4] est peu compatible avec les effets observés à faible dose (de l'ordre du picomolaire) et avec l'existence de courbes en U inversé pour les effets dose-réponse [5] (figure 3 p. 14). Ce sont des récepteurs estrogènes membranaires (et peut-être d'autres) qui en sont jugés responsables [6].

• À travers l'épigénétique (encadré 3 p. 15)

On sait aussi que certaines substances xénobiotiques exercent leur activité à travers l'épigénétique. La complexité des mécanismes de l'épigénétique, encore largement explorés, rend également le problème très difficile. Il est cependant clair que cela passe, entre autres, par la méthylation de l'ADN et par la modification des histones. Il a été montré que le profil de méthylation de l'ADN est dépendant de l'alimentation et de certaines substances présentes dans l'environnement [7].

De nombreuses études révèlent que l'exposition au BPA provoque une hypométhylation de divers gènes, ce qui se traduit par une diminution de l'expression des protéines correspondantes [8].

Diverses expériences montrent que le profil de méthylation est conservé lors des divisions cellulaires, jusqu'à l'âge adulte, ce qui peut expliquer des pathologies survenant tardivement. D'autre part, le fait que ces modifications du degré de méthylation soient transmissibles aux générations suivantes est étayé par un certain nombre d'observations biologiques ou épidémiologiques [9].

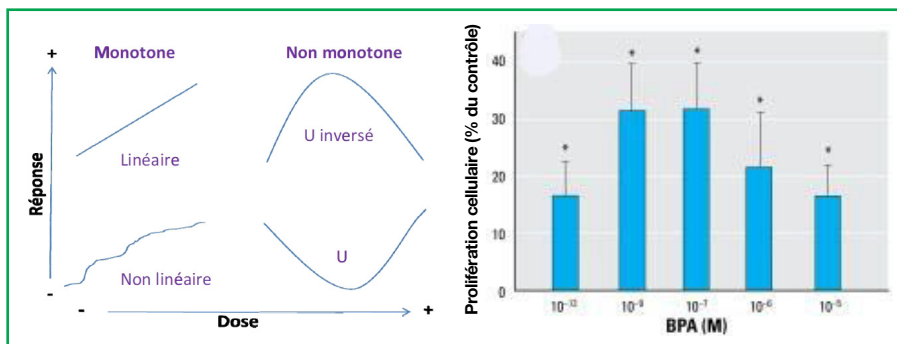


Figure 3 - À gauche : différents types de courbes dose-réponse observés [10b]. À droite : courbe expérimentale de prolifération d'une lignée de cellules testiculaires humaines [5].

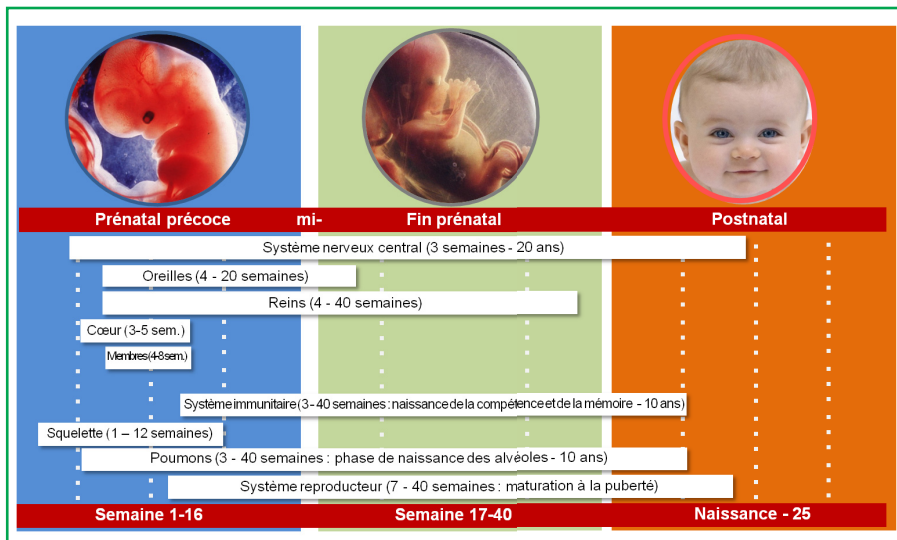


Figure 4 - Chronologie de l'organogenèse (d'après [14e]).

• Fenêtres de sensibilité

Il est établi par ailleurs que l'effet des substances exogènes dépend de la période et de la durée d'exposition au cours du développement d'un individu. Bon nombre de tissus se formant au cours d'une période spécifique, qui est la fenêtre de sensibilité privilégiée aux PE, on comprend aisément pourquoi ce sont les enfants, surtout dans la période prénatale, qui sont les plus sensibles à ces expositions (figure 4).

Ce qui précède montre que la toxicité des perturbateurs endocriniens est scientifiquement rationalisable et plausible. Mais qu'en est-il en réalité, en termes de santé humaine et environnementale, et de quels autres outils disposons-nous pour l'appréhender ?

Que dit la toxicologie ?

On se référera avec profit au numéro thématique « Toxicologie environnementale et humaine » de *L'Actualité Chimique* qui fait le point sur les avancées récentes et les défis de cette science en plein développement [10a].

Rappelons simplement que la démarche de la toxicologie classique, qui est le socle de la toxicologie réglementaire, consiste à tester un composé à différentes doses (généralement plus élevées que celles auxquelles les systèmes vivants sont exposés) et à diminuer ces doses jusqu'à ce qu'aucun effet

ne soit observé. On détermine ainsi une dose critique : le NOAEL (« no observed adverse effect level »), ou encore le LOAEL (« lowest observed adverse effect level »), qui sont, il faut le reconnaître, des notions assez floues.

Et si « la dose ne faisait pas le poison » ?

Une quasi-révolution est intervenue quand on a découvert que la fameuse formule de Paracelse pouvait être mise en défaut [10b].

Les relations dose-réponse observées sont le plus souvent linéaires ; toutefois, elles suscitent un premier débat. Peut-on extrapoler la courbe vers les faibles concentrations auxquelles on n'observe pas d'effet ? En cas de réponse négative, on conclura à l'existence d'un seuil, et la dose retenue sera validée. Par contre dans certains cas, on estime qu'il est légitime d'extrapoler ; il s'agira donc d'une relation dose-réponse sans seuil. Mais les arguments pour choisir l'une ou l'autre hypothèse sont souvent faibles ou même subjectifs [11].

On a également observé qu'il pouvait exister des relations non monotones, dites biphasiques, avec des courbes en U ou U inversé (figure 3). Une telle courbe en U inversé a précisément été observée avec les hormones stéroïdes, les phytoestrogènes et certains perturbateurs endocriniens. Ceci a suscité bien des controverses [12], certains refusant cette remise en cause du dogme. Mais l'évidence s'installe... La question est alors : comment est-ce possible ?

On vient de voir que les mécanismes d'action, aussi bien des hormones que des PE, étaient multiples ; ils correspondent très probablement à l'interaction de ces molécules avec des cibles différentes, cibles pour lesquelles elles n'ont pas les mêmes affinités, voire des réponses opposées. Les effets induits par l'interaction avec ces différentes cibles résultent de mécanismes différents. Leur compétition peut dépendre de la nature de la cellule, de son état physiologique, de ses voies métaboliques, de la durée d'exposition, etc.

Même si leur analyse reste complexe, l'existence de ces courbes non monotones n'a donc rien de surprenant.

Les sources d'incertitude

Contrairement à l'approche biochimique, souvent basée sur des expériences avec des systèmes acellulaires ou des cultures cellulaires, qui sont relativement reproductibles, les études de toxicité sont encore très souvent menées sur l'animal (même si on cherche de plus en plus à développer des méthodes alternatives). Elles ont une marge d'incertitude beaucoup plus grande.

De nombreux facteurs peuvent expliquer la non-reproductibilité entre les résultats obtenus dans différents laboratoires :

- l'utilisation de matériels biologiques et protocoles différents, de techniques analytiques différentes, plus ou moins sensibles ;
- les facteurs de biodisponibilité qui conditionnent la concentration effective à un temps donné et qui dépendent du mode d'administration, du métabolisme, de la cinétique d'élimination, etc. ;

- la valeur des études statistiques, qui dépend du nombre d'animaux utilisés ;
- la non-inclusion des faibles doses et de l'exposition à long terme dans les expériences.

Toxicologie expérimentale et évaluation des risques pour l'homme

De la valeur du NOAEL déterminé expérimentalement, il faut, pour la réglementation, déduire la dose journalière acceptable (DJA), qui sera la référence officielle. Pour cela, on divise le NOAEL par un facteur entre 10 et 1 000 selon les études, pour laisser une large marge de sécurité. La grande variabilité de ce facteur dépend de l'évaluation quantitative des incertitudes, qui dépend elle-même du modèle choisi par les auteurs et, pourquoi pas, d'une dose de subjectivité.

En l'absence de données, il faut quand même des règles, mais il ne faut jamais croire à 100 % à la DJA !

Deux facteurs sont particulièrement importants. Au premier chef, la transposition à l'homme des résultats obtenus chez l'animal pose un vrai problème car l'homme peut être plus sensible que l'animal, ou moins.

Alors que la plupart des données expérimentales ont été obtenues chez l'animal, une publication récente [13], largement médiatisée par l'Inserm et le CEA, montre pour la première fois que de faibles concentrations de BPA sont suffisantes pour agir négativement sur des tissus de testicule humain. Le BPA induit une diminution de la production de testostérone, l'hormone de la masculinisation. La même expérience réalisée sur des testicules de rat et de souris indique qu'ils sont moins sensibles que les tissus humains.

L'autre facteur très limitant est l'évaluation de l'exposition de la population générale (alimentation, environnement...), ce qui n'est pas une mince affaire. Le manque de données à cet égard est criant.

Il est à souligner que les études reposent toutes sur les doses administrées, sans tenir compte du temps d'exposi-

tion. Mais quid d'une administration de très faibles doses d'estrogènes (bien inférieures aux doses limites) sur de longues périodes, aspect trop souvent ignoré ? La multiexposition à différents PE, avec des effets probablement additifs, doit évidemment être également étudiée.

L'apport de l'épidémiologie

Les études épidémiologiques sont indispensables dans la mesure où elles sont les seules à rapporter des résultats sur l'homme ! Mais il s'agit d'une discipline dépassant les compétences des auteurs qui ne sont pas en mesure de faire une analyse pertinente des résultats. Les propos qui suivent se réfèrent aux différents rapports publiés ces trois dernières années par les grandes institutions.

Que disent les rapports institutionnels ?

Nous avons consulté quelques-uns d'entre eux, émanant de l'Anses, de la Commission européenne, de l'OMS/PNUE⁽¹⁾, de l'OPECST⁽²⁾, de l'Académie de médecine et de l'Inserm [14]. La totalité représente un volume de l'ordre de mille pages. Le lecteur comprendra qu'on ne puisse pas rapporter l'ensemble des contenus. Ces rapports sont bien documentés scientifiquement, équilibrés, avec cependant des angles de vue différents. Nous avons choisi de développer celui de l'Anses, qui est le plus récent et consacré exclusivement au BPA.

Le rapport de l'Anses 2013

Le rapport 2013, « Évaluation des risques du bisphénol A pour la santé humaine »⁽³⁾ [14b], fait suite à une première étude publiée en 2011 [14a], dans laquelle sont très bien analysées les difficultés méthodologiques rencontrées pour faire une synthèse des études existantes, difficultés que nous

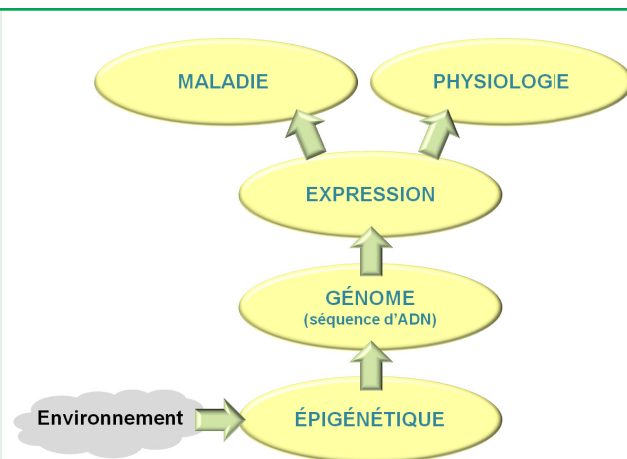
Encadré 3

Qu'est-ce que l'épigénétique ?

L'épigénétique est l'étude des changements d'expression des gènes, transmissibles au travers des divisions cellulaires, voire au travers des générations (même quand le stimulus initial a disparu), sans changement de la séquence d'ADN. La séquence du génome n'explique pas tout. Il existe une centaine de cellules aux propriétés et fonctions différentes, alors qu'elles portent toutes la même information dans leurs gènes. L'épigénétique fait le lien entre le génotype et le phénotype (l'ensemble des caractères exprimés). Les marques biochimiques de l'épigénétique se trouvent sur l'ADN et les histones (protéines autour desquelles s'enroule l'ADN dans le noyau). La marque la mieux étudiée est la méthylation des promoteurs ou des séquences régulatrices des gènes, qui réprime généralement leur expression. Diverses expériences montrent que cette méthylation est conservée au cours des divisions cellulaires qui se produisent lors du développement de l'embryon, jusqu'à l'âge adulte [9]. C'est un mécanisme important par lequel les substances exogènes présentes dans l'environnement influencent la physiologie d'un organisme.

Si lors de la gestation, l'exposition à un toxique intervient sur le niveau de méthylation de l'ADN, l'effet pourra se faire sentir chez l'adulte, au terme de multiples divisions cellulaires [9].

La transmission aux générations suivantes est étayée par de nombreuses observations, mais son mécanisme est loin d'être compris [7a]. Ce sont les expériences *in vivo* sur l'animal qui éclairent le sujet. Une des plus classiques a été réalisée avec une souche de souris dite *agouti* [9]. Ces souris ont le même gène *agouti*, responsable de la couleur du pelage. Malgré cela, certaines sont brun chiné et d'autres jaunes... Ceci n'est pas dû à une mutation génétique, mais à l'état de méthylation d'une petite séquence d'ADN proche du



Mécanisme proposé de l'influence de l'environnement sur l'épigénétique (d'après [9a]).

gène *agouti*. Elles sont jaunes quand ce gène est exprimé, c'est-à-dire quand il n'est pas méthylé. À l'état méthylé, le gène est réprimé : la couleur sera brune. Dans la descendance d'une mère brune, on observe une proportion plus importante de petits bruns, ce qui incite à penser que la marque épigénétique, c'est-à-dire la méthylation, est capable de passer à travers les générations. L'exposition de la mère au BPA provoque une hypométhylation de l'ADN et augmente la proportion de souris jaunes. On a par ailleurs constaté que les jaunes étaient plus susceptibles à l'obésité, au diabète et au cancer, d'où l'implication plausible de ce perturbateur endocrinien dans ces pathologies.

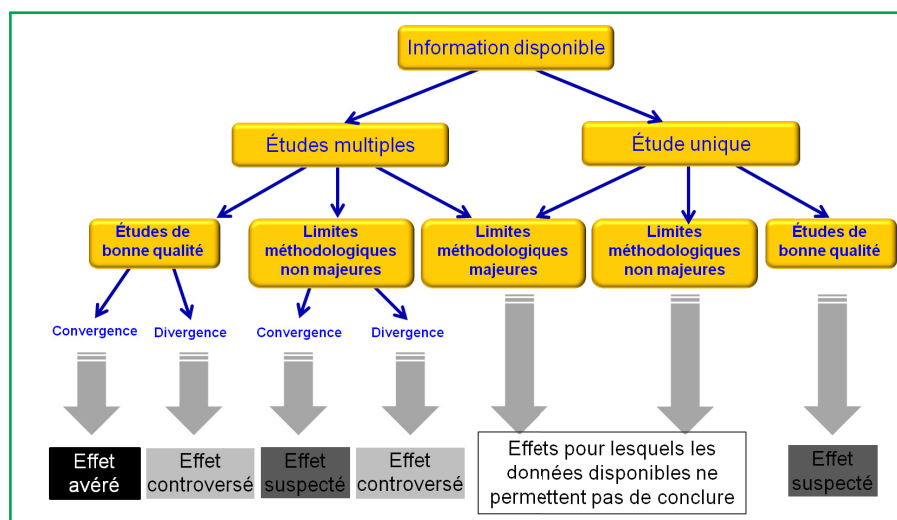


Figure 5 - L'arbre de décision (d'après [14a]).

venons de répertorier dans la partie « Que dit la toxicologie ? ». L'arbre de décision utilisé dans cette étude est indiqué figure 5.

Le rapport 2013 prend en compte les données postérieures, mais les conclusions et recommandations n'ont pas vraiment changé. Il conclut à des effets avérés chez l'animal et suspectés chez l'homme. C'est ce sur quoi repose l'estimation des risques sanitaires, via l'évaluation des repères toxicologiques. Ces conclusions identifient, en l'état actuel des connaissances et sur la base de la méthodologie adoptée, des situations à risque pour l'enfant à naître liées à une exposition au BPA pendant la grossesse. Ces risques portent sur la glande mammaire (augmentation du nombre de structures épithéliales indifférenciées ainsi que de la sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale). Le niveau de confiance a été qualifié de « modéré »⁽⁴⁾.

En ce qui concerne l'exposition, l'étude a mis en évidence la part prépondérante de l'exposition alimentaire. Néanmoins, l'étude de scénarios particuliers d'exposition au cours de la grossesse a permis d'identifier des risques spécifiques associés à la manipulation de papiers thermiques et par ailleurs à la consommation d'eaux conditionnées dans des bonbonnes en polycarbonate. Le scénario relatif à la manipulation de papiers thermiques conduit ainsi à mettre en évidence, outre l'effet sur la glande mammaire, des situations à risque sur d'autres effets sanitaires pour l'enfant à naître. Ils peuvent concerner le cerveau et le comportement, le métabolisme et l'obésité, ou encore l'appareil reproducteur féminin. Compte tenu des nombreuses incertitudes associées à l'exercice d'évaluation des risques, le niveau de confiance a été qualifié de « limité » par les experts⁽⁴⁾. À ce jour, les données disponibles sont insuffisantes pour conduire une évaluation du risque pour d'autres populations (nourrissons, enfants, adolescents...).

À noter dans cette dernière édition, une étude consacrée aux alternatives à l'utilisation du BPA. Il s'agit effectivement d'une question urgente. Plus de 70 études ont été recensées, la conclusion étant que la validation est impossible compte tenu des données disponibles, et aucune alternative n'a encore émergé. Une attention particulière a été portée aux autres composés de la famille des bisphénols qui sont des substituts potentiels. Le bisphénol S (BPS) (figure 1) commence à être utilisé dans les papiers thermiques (figure 6) ou comme monomère dans les résines polysulfones. Là encore, les données sont insuffisantes pour permettre une évaluation du

risque fiable. Mais tous ces bisphénols ont des propriétés estrogéniques, ce qui est logique vu leur structure, comme nous l'avons souligné.

Il semble qu'aucune étude de toxicité *in vivo* du BPS n'a été conduite jusqu'ici. Ceci est d'autant plus urgent que même si le BPS est un estrogène faible vis-à-vis des récepteurs nucléaires, il vient d'être montré qu'il interfère aussi à très faible dose avec les voies de signalisation membranaires estrogéno-dépendantes [15]. De plus, le BPS est beaucoup moins biodégradable que le BPA dans les eaux, où il est quasiment persistant [16].

Le rapport aborde également les représentations sociales des incertitudes concernant les PE, examinées à travers une série d'auditions. Les questions qui ont émergé dans les débats ont porté sur les aspects déjà soulignés : courbes dose-réponse non mono-

tones, pertinence des tests, extrapolation de l'animal à l'homme, effets des mélanges, effets transgénérationnels. Le rapport constate « *un faible contraste des propos, là où les prises de position auraient pu être plus marquées.* »

Recommandations :

Elles n'ont rien de révolutionnaire :

- diminuer l'exposition, en particulier par voie alimentaire et par l'utilisation des papiers thermiques contenant du BPA ou d'autres bisphénols ;
- acquérir des connaissances nouvelles (mécanisme d'action, exposition post-natale) ;
- développer les produits de substitution ;
- classer le BPA comme reprotoxique dans le cadre du règlement REACH (« Registration, Evaluation, Autorisation of Chemicals »).

Qu'en est-il des conclusions et recommandations des autres rapports ?

Les différents rapports mentionnés sont tous bien documentés scientifiquement. Leurs conclusions présentent beaucoup d'analogies, même si chacun a une coloration propre, et tout le monde est à peu près d'accord sur la complexité du problème et l'insuffisance des données. Il est impossible de tout reprendre ici.

• Le rapport de l'Académie de médecine [14c] s'intéresse uniquement aux cancers. Il conclut que pour la plupart des formes de cancer, « *des données convergentes sont en faveur d'un effet co-carcinogène du BPA possible voire probable dans l'espèce humaine, surtout dans les fenêtres d'exposition pré et périnatales et chez les sujets qui n'auraient pas la capacité d'inactiver in vivo le BPA notamment par conjugaison.* »

Il recommande en outre de mieux informer le public, de modifier les DJA réglementaires, mais de l'interdire seulement quand on aura des produits de remplacement bien contrôlés.

• Le rapport Kortenkamp [14d] est orienté vers les recommandations à mettre à disposition de la régulation européenne. Il insiste en particulier sur la grande insuffisance des tests validés pour la réglementation, et de même au niveau recherche. Il soutient la proposition de créer une classe spéciale, en termes de régulation, pour les PE.

- Celui de l'OMS [14e] souligne que la plupart des données acquises concernent les pays développés et que tout reste à faire pour les autres. Il insiste également beaucoup sur la validation des tests.
- Celui de l'OPECST [14f] analyse également de manière précise les données scientifiques disponibles. Il insiste comme il se doit sur « le temps de l'action » et la mise en œuvre du principe de précaution.
- Le rapport de l'Inserm [14g] est plus général et s'intéresse à l'ensemble des pesticides. Il met l'accent sur les études épidémiologiques et insiste en particulier sur la nécessité d'améliorer les moyens d'étude des expositions.

Les controverses

Après ce résumé qui se veut objectif des données scientifiques du problème, il reste à se demander pourquoi le sujet est si passionnel, et les discussions si vives ? Qu'il y ait controverses sur ce terrain encore très mouvant n'a rien d'inattendu. Elles sont de deux natures :

- **Le premier niveau**, scientifique, concerne les recherches en cours sur les nouveaux mécanismes envisagés, les études de toxicologie expérimentale et les modèles épidémiologiques. Ces discussions n'ont rien que de très normal si l'on considère la complexité du problème et la masse des inconnues. Mais ceci ne justifie pas la passion qui les accompagne, et il faut bien admettre qu'elle est induite par l'intrusion dans le domaine purement scientifique d'éléments extérieurs (conflits d'intérêts, convictions politiques...).

C'est ainsi qu'une revue récente [17], commandée par la Société allemande de toxicologie⁽⁵⁾, qui compile les résultats de centaines d'études sur le BPA, conclut avec une belle certitude « *that the current TDI (Tolerated Daily Intake Value) for BPA is adequately justified and that the available evidence indicates that BPA exposure represents no noteworthy risk to the health of the human population, including newborns and babies.* » Dans cette revue, les publications rapportant un effet néfaste du BPA sont systématiquement considérées comme non valides pour l'évaluation du risque. Compte tenu de tout ce que l'on sait par ailleurs, que nous venons de rapporter, il est permis d'être surpris !

De son côté, l'American Chemistry Council (l'association américaine des industries chimiques) publie « What are the BPA myths? » [18], réfutant la plupart des données sur les effets adverses du BPA, en s'appuyant sur les seuls rapports qui vont dans le même sens. Le choix du mot « myth » n'est-il pas inapproprié ?

En fait, il ne s'agit pas de documents isolés. Les rapports que nous avons analysés, ainsi que la plupart des papiers qui s'intéressent à ces controverses, soulignent que l'on constate une grande divergence entre les conclusions des travaux financés sur fonds publics et ceux qui sont conduits dans l'industrie ou financés par elle. Par exemple, une étude portant sur 231 publications rapporte que toutes celles financées par l'industrie (14/14) concluent à l'absence d'effets du BPA à faible dose, tandis que 202/217 papiers émanant de la recherche académique concluent à un effet néfaste [19].

La controverse est également vive au niveau des agences : aux États-Unis par exemple, deux agences

gouvernementales émettent des avis différents. Pour la FDA (Food and Drug Administration), le BPA est sans danger au niveau courant d'exposition, tandis que le NTP (National Toxicology Programme) conclut qu'il est préoccupant.

En Europe, la position de l'EFSA (European Food Safety Authority) [20] suscite des polémiques particulièrement vives. Elle conclut qu'il n'y a aucune raison de modifier la DJA pour le BPA et rejette la prise en compte des effets des faibles doses. Mais le choix des experts qu'elle recrute et sa gestion des conflits d'intérêt sont fortement critiqués par diverses instances européennes (parlement, cour des comptes).

Il faut aussi remarquer que les divers rapports institutionnels sont si touffus qu'il est aisé d'en extraire (de bonne foi ou pas) les phrases qui illustrent la thèse que l'on défend !

L'histoire des sciences en a vu d'autres, et la science finit par vaincre. Mais cela prendra du temps... Et en attendant ?

- **Le second niveau** se situe dans l'espace public. Les controverses y sont alimentées par les interventions des associations de défense de la santé et de l'environnement, et par celles des médias. Tout ceci est parfaitement légitime. Ne soyons pas scientifiques et acceptons que d'autres voix aient quelque chose à dire.

Comme l'a souligné l'Anses à propos des auditions conduites lors de l'élaboration du dernier rapport [14b], « *l'intérêt majeur de ces auditions aura été de montrer que le champ des perturbateurs endocriniens déborde aujourd'hui largement le champ scientifique propre, s'inscrivant dans un positionnement social, idéologique et politique.* » On est face à un problème de santé publique et il est normal que les citoyens interviennent dans le débat, via les associations et tout ce qui construit l'opinion. Lors du colloque organisé par la commission Chimie et Société et le Centre d'Alembert sur « Les nouveaux enjeux de l'expertise scientifique » [21], une réflexion approfondie a été menée sur ce thème, qui a bien montré l'intérêt de cette « coproduction », à condition bien sûr de respecter, à certaines étapes de l'expertise, l'indépendance de la science. L'Anses vient de faire un grand pas dans cette direction, en adoptant avec quatre autres établissements publics, dont l'INERIS, une charte d'ouverture de l'expertise à la société [22].

Les associations s'expriment toutes sur le sujet, et plus largement sur l'impact des produits chimiques sur la santé, avec plus ou moins de nuances, certaines étant tout à fait extrémistes. Elles jouent cependant un rôle indispensable de lanceurs d'alerte, rôle qui vient d'ailleurs d'être officiellement reconnu⁽⁶⁾. En ce qui concerne le BPA, il faut souligner l'influence prépondérante exercée par le Réseau Environnement Santé, dont les membres, sous des étiquettes diverses, ont ouvertement fait du lobbying à Bruxelles pour faire avancer la promulgation du règlement REACH. Ils ont poursuivi ce lobbying à propos du BPA, et leur intervention a été décisive pour l'adoption des mesures d'interdiction déjà prises. Même s'ils ont un discours orienté, ils font une veille scientifique sérieuse. Ils s'appuient sur de nombreux contacts avec des chercheurs et leurs colloques sont patronnés par diverses institutions publiques.

L'ensemble des médias relaient toutes les informations, comme il se doit, mais souvent de manière quelque peu schématique. Certes, il est très difficile d'être totalement objectif, comme nous l'avons souligné, certes le rôle des médias est

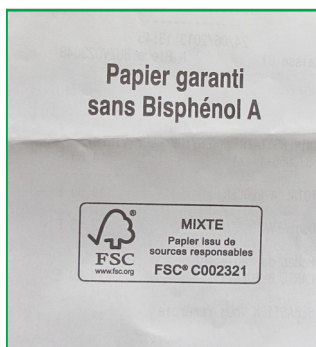


Figure 6 - Depuis peu, la mention « sans bisphénol A » apparaît sur les tickets de caisse. Mais quid du bisphénol S ?

de simplifier et de frapper les esprits, mais un peu plus de mesure ne nuirait pas ! La presse généraliste publie souvent des articles alarmistes (parfois plus dans le titre que dans le corps de l'article d'ailleurs !). Les documentaires produits à la télévision donnent généralement une vision d'apocalypse... Mais on ne peut cependant pas leur reprocher de dénoncer les ravages du chlordécone en Guadeloupe par exemple...

Soulignons par ailleurs que les médias jouent un grand rôle pour véhiculer l'opposition chimique/naturel. Pour rester dans le thème de cet article, prenons l'exemple des phytoestrogènes, présents dans un certain nombre de plantes, longtemps considérés comme des estrogènes sans danger et recommandés pour les traitements de substitution après la ménopause. Ils sont utilisés comme compléments alimentaires sans aucun contrôle. Or diverses études contestent leur efficacité, et qui plus est, pointent du doigt leur dangerosité potentielle, comme celle de tous les composés estrogéniques [23]. Cette information est-elle passée dans la grande presse ?

Plutôt que d'analyser une foule d'articles dont chacun a pu prendre connaissance, mentionnons deux ouvrages dont les auteurs sont par ailleurs très présents dans les médias :

- *Notre poison quotidien* [24], qui fut suivi d'un documentaire du même titre, diffusé pour la première fois sur Arte en 2011, avec la présentation suivante sur le site de la chaîne : « Notre poison quotidien est une grande enquête qui démontre de manière implacable comment l'industrie chimique empoisonne nos assiettes » ! Plutôt que de rediffuser en boucle ces documentaires assassins, ne peut-on pas avoir une vraie programmation d'émissions scientifiques formatrices, enseignant l'esprit critique ?

- *La fabrique du mensonge : comment les industriels manipulent la science et nous mettent en danger* [25] : l'auteur, journaliste scientifique dans un grand quotidien, souligne qu'il utilise les chiffres, non pas « ceux de Greenpeace ou des Amis de la Terre, mais ceux des autorités publiques de veille sanitaire », mais son réquisitoire est tout aussi sévère. L'ouvrage n'est pas dépourvu de militantisme, ce qu'il y a lieu d'accepter.

Ces deux documents contiennent un certain nombre d'informations justes, mais pourquoi présenter comme des certitudes des assertions qui pourraient être nuancées ? Pourquoi adopter un ton qui *a priori* empêche le dialogue ?

Conclusion

Que conclure de tout cela ? La toxicité du BPA à faible dose (et celle d'autres perturbateurs endocriniens pour lesquels les données sont plus incertaines car ils ont été moins étudiés) a été établie sur divers modèles expérimentaux. La traduction des résultats en termes de santé humaine et environnementale est plus incertaine dans l'état actuel des connaissances, mais on peut affirmer que la situation est préoccupante, même si nous ne mourrons pas tous demain matin après nous être nourris ! Soulignons que les risques de pollution diffuse et insidieuse font peur, peut-être plus que les risques de catastrophes industrielles⁽⁷⁾.

Au niveau politique et réglementaire, un certain nombre de mesures ont été prises. C'est le cas de l'interdiction du BPA, au nom du principe de précaution. Il est de bon ton dans nos milieux de ne plus prononcer ce mot, synonyme de frein à la science et d'obscurantisme idéologique. Pourtant, appliqué à bon escient et avec mesure, il est incontournable.

Il y a quasi unanimité pour dire qu'il faut développer la recherche de produits de substitution, mais le problème est qu'ils ne sont pas là, et qu'il faudra un certain temps pour les produire et évaluer leur toxicité. Comme nous l'avons vu, l'activité internationale concernant le BPA est intense. Mentionnons l'existence en France du Programme national sur les perturbateurs endocriniens (PNPE), lancé en 2005 par le MEDDAT (Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie) [26a], suite à un premier rapport publié en 2003 par le Comité de la prévention et de la précaution [26b]. Actuellement, le PNPE finance et stimule recherches et colloques. L'INERIS est également en pointe sur le sujet.

Risquons l'accusation d'angélisme. Ces perpétuels conflits entre les industries chimiques, agroalimentaires, cosmétiques... et les associations citoyennes sont-ils fixés dans le marbre ? En France, l'Union des Industries Chimiques (UIC) salue les bénéfices du règlement REACH, même si elle n'en est pas à l'origine, et malgré la lourdeur administrative et certains dysfonctionnements. Elle s'est d'ailleurs engagée résolument dans une démarche responsable, le Responsible Care[®], qui est une initiative mondiale de l'industrie chimique pour l'amélioration continue des performances dans les domaines de la santé, de la sécurité et de l'environnement (HSE) [27].

D'un autre côté, certaines ONG ont fait un vrai travail de formation scientifique et ont une réelle compétence. On a l'impression que les conditions sont réunies pour que l'on puisse dialoguer sans se lancer d'anathèmes.

Que dire des chercheurs de la recherche publique, en particulier des chimistes ? Sont-ils suffisamment présents dans la sphère médiatique pour y exprimer leur point de vue ?⁽⁸⁾

Un groupe de travail chargé par le Ministère de l'Écologie d'élaborer une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, rassemblant toutes les parties prenantes, vient de publier son rapport. Ce rapport est soumis à consultation publique, mais d'ores et déjà, les ONG participantes formulent un certain nombre de réserves. Nous entrons dans une période d'intense confrontation dans ce débat à forte dimension politique, dont le contenu est à suivre.

Paris, le 16 septembre 2013

Les auteurs remercient chaleureusement pour leur aide scientifique Dominique Guianvarch, maître de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie (UMR 7203 UPMC/CNRS/ENS), ainsi que Josée Brienne-Jacques.

Notes et références

- (1) PNUE : Programme des Nations unies pour l'environnement.
- (2) OPECST : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
- (3) Il s'agit d'une expertise collective réalisée à la demande de la DGS (Direction générale de la Santé, Ministère des Affaires sociales et de la Santé) et de la DGPR (Direction générale de la Prévention des risques, Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie).
- (4) Niveau de confiance : élevé, modéré, limité (par l'analyse de l'incertitude).
- (5) Réalisée par un panel de neuf experts, dont des industriels et des représentants d'agences de régulation.
- (6) Le Parlement a adopté en avril 2013 une proposition de loi qui prévoit une procédure d'enregistrement et de suivi des alertes en matière de santé publique et d'environnement, et la protection des lanceurs d'alerte.
- (7) C'est ce qui ressortait d'une enquête « Chimie et Société : quel dialogue ? » réalisée en 2010 [28].
- (8) « Le rôle de la communauté scientifique dans le débat sur les substances chimiques », Recommandations du Comité d'éthique du CNRS à l'occasion de la mise en œuvre du règlement REACH (sept. 2009) et [29].

- [1] www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=41, p. 322.
- [2] Levin E.R., Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen, *Mol. Endocrinol.*, **2005**, 19, p. 1951.
- [3] Nadal A. et al., Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor α and estrogen receptor β , *PNAS*, **2000**, 97, p. 11603.
- [4] Kuiper G. et al., Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta, *Endocrinology*, **1998**, 139, p. 4252.
- [5] Bouskine A. et al., Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor, *Env. Health Perspect.*, **2009**, 117, p. 1053.
- [6] Watson C.S. et al., Endocrine disruption via estrogen receptors that participate in nongenomic signaling pathways, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2011**, 127, p. 44.
- [7] a) Dossier « Épigénétique », *Science et Santé*, Inserm, **2012**, 11 ; b) Heard E., *Épigénétique et mémoire cellulaire*, Leçon inaugurale au Collège de France, **2012**.
- [8] Singh S., Li S.S.-L., Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates, *Int. J. Mol. Sci.*, **2012**, 13, p. 10143.
- [9] a) Skinner M.K. et al., Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology, *Trends Endocrinol. Metab.*, **2010**, 21, p. 214 ; b) Baccarelli A., Bollati V., Epigenetics and environmental chemicals, *Curr. Opin. Pediatr.*, **2009**, 21, p. 243.
- [10] a) « Toxicologie environnementale et humaine », *L'Act. Chim.*, **2012**, 367-368 ; b) dans ce numéro : Wallet F., Les faibles doses, p. 48.
- [11] Bard D., Les effets des faibles doses : un débat épistémologique et ses conséquences décisionnelles, *Environnement, Risques et Santé*, **2006**, 5, p. 65.
- [12] Fagin D., Toxicology: the learning curve, *Nature*, **2012**, 490, p. 462.
- [13] Habert R. et al., Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function, *PLoS ONE*, **2013**, 7, p. e51579.
- [14] a) Anses, *Effets sanitaires du bisphénol A - Rapport d'expertise collective*, **2011** ; b) Anses, *Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective*, **2013** ; c) Rochefort H., Jouannet P., *Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers - Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques*, Académie nationale de médecine, **2011** ; d) Kortenkamp A. et al., *State of the art assessment of endocrine disruptors*, European commission, **2012** ; e) Bergman A. et al., *Rapport OMS/PNUE, State of the science of endocrine disrupting chemicals*, **2012** ; f) Barbier G., *Rapport OPECST, Les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution*, **2011** ; g) Pesticides : effets sur la santé - Une expertise collective de l'Inserm, **2013**.
- [15] Viñas R., Watson C.S., Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: Effects on cell functions, *Environ. Health Persp.*, **2013**, 121, p. 352.
- [16] Danz E. et al., Biodegradation of bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S in seawater, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2009**, 6, p. 1472.
- [17] Hengstler J.G. et al., Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A, *Crit. Rev. Toxicol.*, **2011**, 41, p. 263.
- [18] www.factsaboutbpa.org/what-are-the-bpa-myths
- [19] <http://endocrinedisruptors.missouri.edu/vomsaal/vomsaal.html>
- [20] Statement on the ANSES reports on bisphenol A, *EFSA Journal*, **2011**, 9, p. 2475.
- [21] www.maisondelachimie.asso.fr/chimiesociete
- [22] Vergriette B., L'ouverture de l'expertise à la société et la mobilisation des sciences sociales à l'Anses, *Hermès*, **2012**, 64, p. 96.
- [23] This P. et al., A critical view of the effects of phytoestrogens on hot flashes and breast cancer risk, *Maturitas*, **2011**, 70, p. 222.
- [24] Robin M.-M., *Notre poison quotidien - La responsabilité de l'industrie chimique dans l'épidémie des maladies chroniques*, La Découverte-Arte Éditions, **2011**.
- [25] Foucart S., *La fabrique du mensonge - Comment les industriels manipulent la science et nous mettent en danger*, Denoël Impacts, **2013**.
- [26] a) www.pnrpe.fr ; b) *Les perturbateurs endocriniens : quels risques ?*, Rapport du Comité de la Prévention et de la Précaution, **2003**.
- [27] www.uic.fr
- [28] Marquet A., Chimie et Société : quel dialogue ?, *L'Act. Chim.*, **2011**, 355, p. 33.
- [29] Monneret C., Faut-il interdire le bisphénol A ?, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **2010**, 68, p. 99.
- [30] Maggolini M., Picard D., The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor, *J. Endocrinol.*, **2010**, 204, p. 105.



A. Marquet

Andrée Marquet

est professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie (UMR 7203 UPMC/CNRS/ENS)*, fondatrice et membre du bureau de chimie & société.

Yves Jacquot

est enseignant-chercheur à l'UPMC*.



Y. Jacquot

* Laboratoire des BioMolécules (UMR 7203 UPMC/CNRS/ENS), Département de Chimie, École Normale Supérieure, Université Pierre et Marie Curie, 24 rue Lhomond, F-75231 Paris Cedex 05.
Courriels : andree.marquet@upmc.fr, yves.jacquot@upmc.fr



Maîtrisez l'ébullition.



PC 3001 VARIO^{PRO}

Le groupe de pompage PC 3001 VARIO^{PRO} permet l'évaporation de la plupart des solvants à haut point d'ébullition (par exemple dans un évaporateur rotatif). La régulation automatique du vide, très précise, évite tout retard à l'ébullition ou moussage. Le temps de travail s'en trouve raccourci, et la sécurité du process sensiblement améliorée, même sans surveillance.

www.vacuubrand.com

VACUUBRAND GMBH + CO KG · France

Sébastien Faivre · Secteur Est et Sud

Tél.: +33 388 980 848

sebastien.faivre@vacuubrand.com

Patrice Toutain-Keller · Secteur Ouest et Nord

Tél.: +33 169 090 678

patrice.toutain-keller@vacuubrand.com

vacuubrand

Technologie du vide