



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 2 mars 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à des précisions suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 février 2010 par la Direction Générale de la Santé (DGS) d'une demande d'avis relatif à des précisions suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A.

2. CONTEXTE

Cette demande fait suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A pour apporter des précisions, sous quinze jours, sur les points suivants :

- la période critique d'exposition au bisphénol A,
- les travaux européens et internationaux relatifs à la toxicité du bisphénol A,
- l'innocuité des matériaux aujourd'hui utilisés ou utilisables en remplacement des plastiques et des résines contenant du bisphénol A.

3. METHODE D'EXPERTISE

Une expertise interne du dossier a été réalisée par l'Unité d'Evaluation des Risques Physico-Chimiques (UERPC) sur la base du rapport du Groupe de Travail (GT) « Bisphénol A », en cours de finalisation dans le cadre de la saisine 2009-SA-0270 et après consultation du Comité d'experts spécialisés (CES) « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » réuni le 22 février 2010.

4. ARGUMENTAIRE

1. S'agissant de la période critique d'exposition au bisphénol A

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur le rapport du GT « Bisphénol A » et sur la consultation du CES « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

Sur la base des études toxicologiques analysées par le GT « Bisphénol A » (Murray *et al.* 2007, Howdeshell *et al.* 2008, Palanza *et al.* 2008, Fernandez *et al.* 2009, Monje *et al.* 2009, Nakagami *et al.* 2009, Ryan *et al.* 2009, Salian *et al.* 2009a, b, c, Somm *et al.* 2009, Bosquiazio *et al.* 2010,

Braniste *et al.* 2010), des conclusions des rapports du NTP-CERHR¹ (septembre 2008) et de l'OEHHA² (octobre 2009), la phase du développement du système nerveux et du système reproducteur qui s'étend depuis l'exposition *in utero* (via la femme enceinte) jusqu'à l'âge de 3 ans constitue la période critique d'exposition au bisphénol A.

Toutefois, l'Afssa souligne que d'autres stades du développement de l'organisme sont également sensibles aux perturbateurs endocriniens, telle que la puberté (voire la pré-puberté), mais qu'à notre connaissance aucune étude de toxicité du bisphénol A n'a spécifiquement exploré ces périodes d'exposition.

L'Afssa rappelle que les études de toxicité du bisphénol A administré durant la période périnatale des rongeurs (durant la gestation et pendant l'allaitement jusqu'au sevrage) qui ont été menées selon les normes internationales n'ont jusqu'à ce jour pas objectivé de risque pour la santé aux doses auxquelles le consommateur est exposé.

Comme indiqué dans son avis du 29 janvier 2010, l'Afssa poursuit son travail d'expertise, en lien avec le réseau international des agences sanitaires, pour approcher la signification sanitaire pour l'homme des effets observés à des doses inférieures à celle sur laquelle se fonde la dose journalière tolérable.

Concernant les sources d'exposition alimentaire au bisphénol A, les contributeurs majeurs pourront être identifiés à l'issue d'études d'évaluation de l'exposition de la population française, qui seront détaillées dans un prochain avis de l'Afssa (en réponse à la saisine 2010-SA-0041). Notamment, il sera possible de déterminer la contribution d'une part, pour les nourrissons des biberons en polycarbonate, des laits maternisés, des petits pots et du lait maternel et d'autre part, pour les femmes enceintes ou allaitante, celle des conserves, des boissons en cannette, etc.

In fine, il sera possible de déterminer le rôle respectif de l'exposition des nourrissons par la mère (pendant la grossesse et allaitement) et par les biberons, les laits maternisés et les petits pots dans la période périnatale.

2. S'agissant des travaux européens et internationaux relatifs à la toxicité du bisphénol A

En matière d'identification de travaux européens et internationaux relatifs à la toxicité du bisphénol A, cinq actions ont été mises en œuvre :

- a) En juin 2009, l'Afssa a initié une consultation européenne par l'intermédiaire des points de contact nationaux de l'EFSA. Le résultat de cette consultation peut être mis à la disposition des services de la DGS.
- b) En octobre 2009, l'EFSA a procédé à la même interrogation et a actualisé les informations reçues par l'Afssa.
- c) La plateforme d'échange d'informations de l'EFSA (IEP) est régulièrement consultée par le point focal de l'Afssa (accès réservé aux points de contacts nationaux).
- d) L'Afssa participe aux travaux d'un groupe de liaison international nommé IFCSLG (International Food Chemical Safety Liaison Group) qui réunit les instances suivantes :
 - Canada (Santé Canada)
 - USA – FDA
 - Australie et Nouvelle Zélande (FSANZ)
 - UE - EFSA
 - Commission Européenne - DG Sanco
 - France (Afssa)
 - Japon (Food Safety Committee)
 - Royaume-Uni (UK-FSA)

L'Afssa a participé à la réunion qui s'est tenue les 4-5 novembre 2009 à Parme (avec un point sur le bisphénol A à l'ordre du jour) ainsi qu'à la réunion téléphonique du 9 février 2010. Cette dernière était spécifiquement dédiée au bisphénol A et portait sur

¹ NTP-CERHR : National Toxicology Program - Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (comité d'experts américain).

² OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch (antenne californienne de l'US-EPA, l'Agence américaine de protection de l'environnement).

l'organisation de la consultation FAO/OMS sur le bisphénol A prévue en octobre 2010 au Canada. Il a été possible d'inventorier les travaux d'intérêt et de recenser les mesures de gestion en cours ou prévues (le compte-rendu peut être mis à la disposition des services de la DGS). L'Afssa continue de suivre activement les travaux de ce groupe. Par ailleurs, la version anglaise de l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 a été transmise à l'OMS le 10 février.

- e) Dans le cadre d'un accord de coopération entre l'agence allemande (BfR) et l'Afssa, une délégation française a présenté récemment au BfR (1-2 février 2010) les conclusions du récent avis de l'Afssa sur le bisphénol A et les interrogations que soulevaient cet avis. Il a été convenu d'intensifier la collaboration bilatérale sur ce thème. Cela se traduira dans un premier temps par l'organisation conjointe de 2 manifestations sur le thème des perturbateurs endocriniens (19-20 avril 2010 en Allemagne, fin 2010 en France).

3. S'agissant de l'innocuité des matériaux aujourd'hui utilisés ou utilisables en remplacement des plastiques et des résines contenant du bisphénol A.

En matière d'innocuité des matériaux aujourd'hui utilisés ou utilisables en remplacement des plastiques et des résines contenant du bisphénol A, il convient de préciser que ceux-ci relèvent de la réglementation européenne sur les matériaux au contact des denrées alimentaires (règlement (CE) n°1935/2004) et plus spécifiquement de celle applicable aux matières plastiques (directive 2002/72/CE modifiée).

Ainsi, il est possible de rappeler que seuls les monomères autorisés au niveau européen après une évaluation des risques réalisée par l'EFSA (ou antérieurement par le SCF) peuvent entrer dans la composition de plastiques ou de résines. Dans cette réglementation, les matériaux finis ne font pas l'objet d'une évaluation préalable par l'agence européenne mais sont mis sur le marché sous la responsabilité des industriels.

S'appuyant sur l'exemple du bisphénol S (monomère du polyéther sulfone utilisé en remplacement du polycarbonate pour les biberons) dont l'évaluation a été réalisée en 2000 par le SCF et repose sur seulement 4 études de toxicité, l'Afssa estime important que soit rapidement discutée au niveau communautaire l'opportunité d'une réévaluation des produits de substitution actuellement sur le marché.

5. CONCLUSION

Afin de réduire, par des produits de substitution, l'exposition des personnes au bisphénol A et, en particulier, des femmes enceintes et des nouveau-nés, l'Afssa rappelle l'importance d'un processus rigoureux d'évaluation des risques de tout produit candidat à la substitution du bisphénol A. Ce processus d'évaluation s'inscrit dans le cadre de la réglementation européenne pour laquelle une réévaluation sur la base des connaissances scientifiques actuelles des monomères autorisés antérieurement serait pertinente.

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la DGS concernant une demande d'avis relatif à des précisions suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Bisphénol A, exposition critique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afssa (2010). Avis du 29 janvier 2010 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A.
- Bosquiaz V.L., Varayoud J., Muñoz-de-Toro M., Luque E.H., Ramos J.G., (2010). Effects of Neonatal Exposure to Bisphenol A on Steroid Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Endothelial Cell Proliferation in the Adult Rat Uterus. *Biol Reprod.* 82(1):86-95
- Braniste V., Jouault A., Gaultier E., Polizzi A., Buisson-Brenac C., Leveque M., Martin P.G., Theodorou V., Fioramonti J., Houdeau E., (2010). Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(1):448-53.
- Fernández M., Bianchi M., Lux-Lantos V., Libertun C., (2009). Neonatal Exposure to Bisphenol A Alters Reproductive Parameters and Gonadotropin Releasing Hormone Signaling in Female Rats. *Environ. Health Perspect.* 117: 757-762.
- Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R., Wilson V.S., Ryan B.C., Gray Jr L.E., (2008). Gestational and Lactational Exposure to Ethinyl Estradiol, but not Bisphenol A, Decreases Androgen-Dependent Reproductive Organ Weights and Epididymal Sperm Abundance in the Male Long Evans Hooded Rat. *Toxicol Sci.* 102(2): 371–382.
- Monje L., Varayoud J., Muñoz-de-Toro M., Luque E.H., Ramos J.G., (2009). Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reprod. Toxicol.* 28(4):435-42.
- Murray T.J., Maffini M.V., Ucci A.A., Sonnenschein C., Soto A.M., (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod. Toxicol.* 23:383-390.
- Nakagami A., Negishi T., Kawasaki K., Imai N., Nishida Y., Ihara T., Kuroda Y., Yoshikawa Y., Koyama T., (2009). Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1189-1197.
- NTP (National Toxicology Program). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A, September 2008, NIH Publication No. 08 – 5994, 321p.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch), Evidence on the developmental and reproductive toxicity of bisphenol A. Draft May 2009 (297 p), version finale d'octobre 2009 (302p).
- Palanza P., Gioiosa L., vom Saal S.F., Parmigiani S., (2008). Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental Research* 108: 150–157.
- Ryan B.C., Hotchkiss A.K., Crofton K.M., Gray E.A. (2009). In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility and anatomy of female LE rats. *Toxicol Sci.*, in press.
- Salian S., Doshi T., Vanage G., (2009a). Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male offspring perinatally exposed to bisphenol A. *Life Science*, 85: 11-18.
- Salian S., Doshi T., Vanage G. (2009b). Neonatal exposure of male rats to Bisphenol A impairs fertility and expression of sertoli cell junctional proteins in the testis. *Toxicology* 265(1-2):56-67.
- Salian S., Doshi T., Vanage G., (2009c). Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci.* 85(21-22):742-52.
- Somm E., Schwitzgebel VM, Toulotte A., Cederrroth CR, Combescure C., Nef S., Aubert ML, Hüppi P.(2009) Perinatal Exposure to Bisphenol A Alters Early Adipogenesis in the Rat. *Environ. Health Persp.*, 117:1549-1555.