

Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments suite à une demande de la Commission relative au

**2,2-BIS(4-HYDROXYPHÉNYL) PROPANE
(Bisphénol A)**

Question n° EFSA-Q-2005-100

Adopté le 29 novembre 2006

RESUME

Le groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments (AFC) a été sollicité pour réévaluer l'utilisation du bisphénol A (BPA) dans les matériaux plastiques et les articles destinés à entrer en contact avec les aliments, en accordant une attention particulière à l'exposition des nourrissons.

Utilisation dans les matériaux en contact avec les aliments

Le BPA est présent dans certains matériaux en contact avec les aliments car il est utilisé dans la production du polycarbonate et de résines époxy-phénoliques. Le polycarbonate est un plastique très utilisé dans les articles tels que les biberons, la vaisselle (assiettes, tasses, carafes, gobelets), la vaisselle pour four à micro-ondes, les boîtes de conservation, les bouteilles d'eau et de lait recyclables, ainsi que les conteneurs d'eau réutilisables. Le polycarbonate est également utilisé dans les canalisations d'eau. Les résines époxy-phénoliques sont présentes dans le revêtement intérieur de protection des cannettes et des boîtes de conserve ainsi que dans les couvercles métalliques des pots et des bouteilles en verre. Les résines époxy-phénoliques sont également utilisées comme revêtement de surface pour les conteneurs d'eau potable et les cuves à vin.

Exposition alimentaire au BPA

Seule l'exposition des consommateurs via l'alimentation a été prise en compte dans la présente évaluation. Une évaluation de l'exposition alimentaire sur le BPA a été menée par le groupe scientifique sur les adultes, les nourrissons et les enfants. Les estimations de l'exposition alimentaire totale sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1. Estimations protectrices de l'exposition alimentaire totale au bisphénol A à différents âges

Âge du consommateur	Aliments/boissons consommés	Exposition alimentaire au BPA d'après une valeur protectrice de migration en microgramme/kg de poids corporel/jour (les chiffres entre parenthèses représentent l'exposition d'après une valeur de migration typique)
Nourrisson de 3 mois	Lait maternel uniquement	0,2
Nourrisson de 3 mois	Formule infantile administrée dans un biberon en verre ou sans polycarbonate	2,3
Nourrisson de 3 mois	Formule infantile administrée dans un biberon contenant du polycarbonate	11* (4 [#])
Nourrisson de 6 mois	Formule infantile administrée dans un biberon contenant du polycarbonate + aliments/boissons du commerce	13* (8,3 [#])
Enfant d'un an et demi	2 kg d'aliments du commerce/boissons	5,3
Adulte	3 kg d'aliments du commerce/boissons	1,5

* D'après une valeur supérieure de 50 microgrammes de BPA/litre de lait maternisé

D'après une valeur type de 10 microgrammes de BPA/litre de lait maternisé

L'évaluation de l'exposition humaine au bisphénol A via le suivi biologique de l'excrétion dans les urines des métabolites du bisphénol A dans la population générale donne une exposition journalière moyenne au BPA estimée à jusqu'à 7 microgrammes de BPA/adulte/jour; l'exposition maximale pouvant aller jusqu'à 10 microgrammes de BPA/adulte/jour (0,16 microgramme BPA/kg de poids corporel/jour pour une personne de 60 kg) aux États-Unis et 0,04 à 0,08 microgramme/kg de poids corporel/jour au Japon

(intervalle de confiance à 95 %). La différence entre les niveaux d'exposition tels qu'estimés à l'aide des marqueurs biologiques urinaires et les niveaux d'exposition estimés plus haut (en combinant la consommation d'aliments avec les concentrations de BPA dans l'alimentation) est très certainement due aux hypothèses protectrices émises.

Évaluations précédentes

L'Union européenne a publié en 2003 un rapport détaillé d'évaluation des risques sur le BPA (quelle que soit son origine) dans le contexte de la législation sur les substances existantes. En 2002, le comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH) avait également évalué le BPA pour une utilisation dans les matériaux plastiques et les articles destinés à entrer en contact avec les aliments. Le CSAH a considéré que la NOAEL globale (dose sans effet indésirable observé) par voie orale dérivée des données expérimentales alors disponibles sur les animaux, pour le BPA était de 5 milligrammes/kg de poids corporel/jour. La NOAEL a été déterminée à l'aide d'une étude complète sur la reproduction portant sur 3 générations chez le rat; cette étude utilisait des doses à partir de 1 microgramme/kg de poids corporel/jour. En appliquant un facteur d'incertitude de 500 à la NOAEL, le CSAH a fixé une dose journalière acceptable (DJA) temporaire de 0,01 mg de BPA/kg de poids corporel/jour. Depuis lors, de très nombreux articles nouveaux sur les divers aspects de la toxicité du BPA ont été publiés dans la littérature scientifique, notamment sur sa métabolisation et sur le problème des effets possibles à faible dose. Il est connu que le BPA a une activité œstrogénique faible. La présente réévaluation s'appuie sur l'évaluation précédente du CSAH et est centrée sur les effets du BPA sur les fonctions reproductrices et endocrines (hormonales), qui ont suscité de nombreux débats scientifiques.

En raison de la biodisponibilité nettement plus faible du BPA ingéré par voie orale par rapport aux autres voies d'exposition et de la pertinence de la voie orale pour l'exposition humaine par les aliments, les effets constatés dans le cadre des expérimentations d'administration par voie orale menées chez l'animal ont été considérés comme les données les plus pertinentes pour l'évaluation des risques.

Toxicocinétique et toxicodynamique

Le groupe scientifique a remarqué que les données comparatives sur la toxicocinétique du BPA montrent qu'il existe des différences majeures entre les espèces rongeurs et l'homme sur la façon dont le BPA est assimilé par l'organisme. Par exemple, il existe des différences majeures dans la disposition du glucuronide de BPA chez les rongeurs et les primates en raison des différentes voies d'élimination par le foie. Dans le cadre de l'évaluation des risques sur la santé humaine, cela a des répercussions importantes sur la pertinence des observations sur les effets du BPA chez des souches sensibles de rongeurs, y compris les effets à faible dose.

Chez l'homme et d'autres primates, le BPA administré par voie orale est rapidement transformé en glucuronide de BPA lors du métabolisme de premier passage dans l'intestin et le foie. Le glucuronide de BPA formé, qui est dépourvu d'activité endocrine, est rapidement excrété dans l'urine, avec une demi-vie d'élimination de moins de

6 heures. Par conséquent, il y a une très faible biodisponibilité par voie orale de la substance mère, le BPA, chez l'homme et d'autres primates. En raison de cette biotransformation rapide, et de l'excrétion et la fixation aux protéines plasmatiques chez l'homme, les concentrations maximales de BPA après une exposition alimentaire au BPA disponible pour la liaison à un récepteur sont prévisiblement très faibles, même dans les pires scénarios d'exposition. Chez le rat, le BPA administré par voie orale subit également de façon prédominante une glucuronidation, mais le glucuronide de BPA ainsi formé est excrété du foie dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile. Dans l'intestin, le glucuronide de BPA est alors dégradé en BPA et en acide glucuronique et le BPA est réabsorbé tel quel dans la circulation sanguine. Cette circulation entérohépatique entraîne une élimination lente du BPA chez les rongeurs. Le groupe scientifique a remarqué que, alors que la glucuronidation du BPA semble être la voie principale de biotransformation du BPA chez le rat, chez la souris des produits d'oxydation du BPA ont été identifiés après administration d'une faible dose, suggérant la formation possible de métabolites avec un pouvoir œstrogénique plus fort. Le groupe scientifique a également remarqué qu'il existe des différences majeures entre les espèces souris et homme, à la fois dans la physiologie de la gestation et dans leur sensibilité toxicodynamique aux œstrogènes, la souris étant particulièrement sensible aux œstrogènes, ce qui pourrait prédisposer cette espèce à une sensibilité aux œstrogènes faibles tels que le BPA.

Études de toxicité

En analysant les études précédentes et celles publiées récemment sur le BPA, le groupe scientifique a remarqué que certaines études indiquaient des différences dans les paramètres de comportements ou de reproduction entre les animaux témoins et ceux traités à des niveaux de dose inférieurs à la NOAEL globale précédemment acceptée de 5 mg/kg de poids corporel/jour. Cependant, le groupe scientifique a émis des réserves importantes à propos de l'importance biologique des observations signalées et de la fiabilité des études.

Les effets du BPA remarqués dans certaines études à faible dose dans l'organisme d'animaux sensibles étaient de petits changements dans le poids des organes ou des changements dans l'architecture des tissus, une expression accrue ou réduite des récepteurs, des variations des concentrations hormonales dans le plasma ou les tissus, des petits décalages au niveau des délais nécessaires pour atteindre les stades de la puberté et des effets sur le comportement. Le groupe scientifique a remarqué que, souvent, les changements observés ne persistaient pas à l'âge adulte. Les conséquences biologiques de plusieurs de ces changements chez les animaux touchés sont inconnues et certains d'entre eux, tel une légère augmentation du poids de la prostate, ne sont pas considérés comme des précurseurs d'un changement pathologique. Bien que certains de ces changements puissent être le signe de marqueurs biologiques d'effet sur des espèces et des souches très sensibles, au vu des connaissances actuelles, ils ne peuvent pas encore être interprétés comme des effets indésirables.

Le groupe scientifique a également remarqué que, dans certaines études faisant état d'effets à faible dose, un seul niveau de dose avait été étudié ou la relation entre la dose et la réponse n'avait pas été démontrée lorsque plusieurs niveaux de dose avaient été

utilisés. De nombreuses études se sont également contentées d'utiliser un petit nombre d'animaux par groupe de dose. Il y a, en outre, d'autres facteurs potentiels de confusion dans ce type d'études, susceptibles de contribuer au manque de cohérence dans la base de données. Cela est abordé plus en détail dans l'avis.

Pour que les études soient utilisées dans le cadre de l'évaluation des risques, il est important qu'un nombre adéquat d'animaux soient testés afin de vérifier la variabilité individuelle des réponses; par ailleurs, une plage adéquate de doses doit être testée pour montrer une relation entre la dose et la réponse. Concernant l'argument des réponses non monotones à la dose pour le BPA, le groupe remarque également que les toxicologues rencontrent souvent des courbes de réponse en U et en U inversé pour les activités hormonales. Pourtant, la présence d'une réponse à un seul niveau de dose n'indique pas nécessairement une relation de cause à effet entre l'administration d'une substance et un changement observé. Pour mettre en avant les réponses à la dose en U d'une façon solide, il est nécessaire de disposer d'intervalles de doses raisonnablement espacés, habituellement des multiplications par 10 maximum, et non des multiplications par 1 000 comme dans certaines études récentes.

Le groupe scientifique a également remarqué que les résultats des études signalant des effets à faible dose contredisent les résultats d'autres études utilisant des protocoles complets développés pour tester à la fois la structure et la fonction reproductrice chez les parents et leur progéniture et menées en suivant des lignes directrices reconnues au niveau international pour la conception de l'étude et le choix des modèles animaux. Une étude de toxicité sur la reproduction de deux générations a récemment été réalisée sur une souche de souris sensibles aux œstrogènes auxquelles des doses de BPA comprises dans une large plage ont été administrées via l'alimentation. L'administration de BPA dans la plage de dose inférieure n'a pas entraîné de changements sur les organes reproducteurs ou sur les performances reproductrices et a généré une NOAEL globale de 5 mg/kg de poids corporel/jour, la toxicité hépatique étant le critère le plus sensible. La substance de contrôle positif, le 17 β -œstradiol, a eu des effets toxiques sur les fonctions reproductrices et le développement.

Par ailleurs, plusieurs autres études appliquant de faibles doses de BPA n'ont pas non plus été en mesure de démontrer des effets à faible dose sur la reproduction ou le développement. Par conséquent, la littérature reste incohérente en ce qui concerne la sensibilité des souches et des espèces aux effets à faible dose du BPA.

Conclusions

Le groupe scientifique considère que les effets à faible dose du BPA sur les rongeurs n'ont pas été démontrés d'une façon solide et reproductible aux fins de permettre leur utilisation comme des essais pivots pour l'évaluation des risques. De plus, les différences de toxicocinétique en fonction des espèces, le BPA en tant que composé parent étant moins biodisponible chez l'homme que chez les rongeurs, suscitent des doutes considérables quant à la pertinence pour l'homme de toutes les observations sur les faibles doses chez les rongeurs. La forte sensibilité probable de la souris aux œstrogènes

soulève d'autres doutes sur la valeur de cette espèce particulière comme modèle d'évaluation des risques du BPA chez l'homme.

Pour ces raisons, le groupe scientifique a conclu que la NOAEL globale de 5 mg/kg de poids corporel/jour, basée sur les résultats d'une étude complète sur trois générations chez le rat et identifiée dans l'évaluation de 2002 du CSAH, est toujours valide; d'après le groupe scientifique, elle est confortée par la NOAEL de 5 mg/kg de poids corporel/jour déterminée dans une étude récente concernant la toxicité du BPA sur la fonction reproductrice chez deux générations de souris. La NOAEL dérivée de l'étude multigénérationnelle chez les rats a été utilisée par le CSAH pour établir une DJA temporaire de 0,01 mg/kg de poids corporel, avec un facteur d'incertitude de 500, dont 10 pour les différences interspèces, 10 pour les différences interindividus et 5 pour les incertitudes dans la base de données sur la toxicité pour la reproduction et le développement.

Les études disponibles couvrent la majorité des critères considérés comme pertinents pour l'évaluation des effets sur la reproduction et les autres toxicités et n'indiquent pas la présence d'effets sur la reproduction ou le développement à des doses inférieures à 50 mg/kg de poids corporel/jour. La NOAEL la plus faible de 5 mg/kg de poids corporel/jour déduite dans la récente étude de toxicité sur la reproduction sur deux générations chez la souris est basée sur les effets hépatiques. Des effets toxiques suite à des administrations répétées de BPA ont également été observés sur le foie des souris dans des études précédentes avec une LOAEL (plus petite dose avec effet indésirable observé) de 120 mg/kg de poids corporel/jour, ce qui suggère que la toxicité pour le foie est un critère au moins aussi sensible pour le BPA que les effets sur la reproduction et le développement. La NOAEL pour la toxicité hépatique chez la souris est identique à la NOAEL déduite pour la toxicité reproductive du bisphénol A chez les rats utilisée dans le rapport d'évaluation des risques de l'UE, qui s'appuie sur les effets sur le gain de poids de l'adulte et de la progéniture.

Les conclusions du groupe scientifique sont fondées sur la base de données détaillée, désormais disponible, concernant la toxicité à dose répétée ainsi que la toxicité sur la reproduction et le développement du BPA chez les rongeurs et sur la comparaison de la toxicocinétique chez les primates, y compris l'homme, et les rongeurs. Le groupe scientifique a conclu que les nouvelles études fournissent une base pour réviser les facteurs d'incertitude utilisés par le CSAH pour déduire la DJA temporaire de 0,01 mg/kg de poids corporel en 2002. En particulier, le groupe scientifique considère désormais que la base de données concernant la reproduction et le développement a été considérablement complétée et que le facteur d'incertitude supplémentaire de 5, introduit par le CSAH en 2002 pour les incertitudes de la base de données sur la reproduction et le développement, n'est plus nécessaire. Le groupe scientifique a également conclu, au vu des différences d'espèces bien décrites dans la toxicocinétique et indiquant un faible niveau de BPA libre chez l'homme par rapport au rat, qu'un facteur d'incertitude de 100 par défaut appliqué à la NOAEL globale déduite des études sur les rongeurs peut être considéré comme prudent. Par conséquent, le groupe a établi une DJA totale de 0,05 mg

de BPA/kg de poids corporel, calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 à la NOAEL globale de 5 mg/kg de poids corporel/jour.

Les évaluations de l'exposition alimentaire au BPA ont été réalisées par le groupe scientifique pour des adultes, des nourrissons et des enfants. Les estimations d'exposition alimentaire potentielle au BPA pour les nourrissons ont pris en compte l'allaitement maternel, le lait maternisé dans des biberons contenant du polycarbonate et la consommation d'aliments et de boissons du commerce. Les évaluations d'exposition qui en résultent étaient comprises entre 0,2 microgramme/kg de poids corporel/jour chez les nourrissons de 3 mois nourris au sein et 13 microgrammes/kg de poids corporel/jour chez les nourrissons de 6 à 12 mois. Ces estimations étaient basées sur des valeurs de migration prudentes du BPA et sur le 95^e centile de consommation. Les estimations d'exposition alimentaire potentielle pour les jeunes enfants et les adultes étaient respectivement de 5,3 et 1,5 microgrammes/kg de poids corporel/jour d'après des valeurs prudentes de migration du BPA et des estimations prudentes de consommation d'aliments et de boissons du commerce. Le groupe scientifique a remarqué que les estimations prudentes d'exposition étaient inférieures à 30 % de la DJA dans tous les groupes de population étudiés. Ces estimations d'exposition comprennent la migration du BPA dans les aliments en contact avec des boîtes de conserve et de la vaisselle ou des boîtes de conservation contenant du polycarbonate. Cela étant, elles ne prennent pas en compte la migration potentielle de BPA dans la nourriture au cours du chauffage au four micro-ondes ou la migration potentielle du BPA dans l'eau potable en raison de l'utilisation du polycarbonate et de résines époxy-phénoliques dans les canalisations et les conteneurs à eau. Des informations sur la migration potentielle du BPA à partir de ces sources seraient utiles.