

Maisons-Alfort, le 26 septembre 2011

Le directeur général

Appel à contributions de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Rapports relatifs aux « effets sanitaires et aux usages du bisphénol A »

La présente note vise à lancer une consultation et un appel à contributions sur la base des travaux menés par l'Anses sur le Bisphénol A (BPA), au travers de deux rapports et de la note de synthèse de son comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES), rendus disponibles sur son site internet. Cet appel à contributions se déroulera jusqu'au 30 novembre 2011. Il vise à recueillir des données scientifiques ou informations utiles, tout particulièrement sur les produits de substitution du BPA disponibles en fonction des usages, afin de les prendre en compte dans l'avis que l'Anses rendra début 2012 en première réponse aux saisines des ministères chargés de la santé et de l'environnement sur les perturbateurs endocriniens, dont le BPA.

Contexte

Depuis 2008, le bisphénol A (BPA) a fait l'objet de nombreux travaux d'expertise et de la publication de différents avis de l'Agence (24 octobre et 21 novembre 2008, 7 juillet 2009, 29 janvier, 2 mars et 7 juin 2010). Dans ce cadre, des recommandations ont été émises visant notamment à :

- réduire les expositions au BPA, en particulier des populations les plus sensibles (enfants, femmes enceintes),
- améliorer l'information des consommateurs par un étiquetage systématique des ustensiles et récipients ménagers en contact avec les aliments et contenant du BPA afin d'éviter leur utilisation pour un chauffage excessif des aliments,
- mobiliser les industriels pour mettre au point des substituts du BPA, dont l'innocuité serait démontrée, pour les usages alimentaires.

Les travaux d'expertise collective sur le BPA sont menés depuis 2010 en mobilisant un groupe de travail d'experts français et étrangers sous l'égide du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques », en réponse aux saisines suivantes:

- saisine n°2009-SA-0331 : la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Agence, par courrier en date du 4 juin 2009, pour mener une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à une exposition à des substances reprotoxiques et/ou des perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le BPA.
- saisine n°2010-SA-0197 : la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) a saisi l'Agence, par courrier en date du 18 février 2010, pour mener une

expertise sur le BPA, et notamment identifier les usages, les expositions, les différents effets toxiques, au-delà des effets reprotoxiques et/ou liés à la perturbation endocrinienne, et évaluer la pertinence de réaliser une évaluation des risques sanitaires. La DGPR en outre demande d'identifier les substituts potentiels du BPA et de caractériser leurs effets.

Afin de compléter les données scientifiques publiées et recueillir les questionnements des acteurs concernés, des auditions de scientifiques reconnus au niveau national ou international ainsi que de différentes parties prenantes ont été réalisées et se poursuivent. Les questions abordées incluent la définition de la perturbation endocrinienne, la classification des substances concernées, la prise en compte des incertitudes (méthodes d'évaluation des effets, connaissance des expositions, ...) ou encore les préoccupations en relation avec les composés chimiques suspectés de présenter un effet perturbateur endocrinien. L'analyse globale des contributions issues de ces auditions est en cours et sera finalisée ultérieurement.

Parallèlement, l'agence a réalisé un important travail d'identification des usages des substances reprotoxiques et/ou potentiellement perturbatrices endocriniennes, en particulier du BPA. Il a porté sur près d'une soixantaine de secteurs d'activité potentiellement utilisateurs de BPA qui ont été identifiés, soit *via* une recherche bibliographique, soit *via* un questionnaire envoyé aux industriels français potentiellement utilisateurs de cette substance.

Le CES a adopté le 30 juin 2011 un rapport d'expertise relatif aux effets sanitaires du BPA et sur cette base une note d'expertise collective. Un rapport d'étude sur les usages du BPA a quant à lui été examiné en séance le 30 juin 2011.

Ces travaux concluent la première étape de l'expertise de l'Agence en réponse aux saisines. L'agence poursuivra ses travaux avec le CES en 2011 et au premier semestre 2012 avec pour objectif de caractériser les expositions alimentaires ou environnementales au BPA en fonction de ses usages et examinera la possibilité de conduire une évaluation des risques relative à cette substance au regard des données scientifiques disponibles.

Conclusions et recommandations soumises à consultation par l'Agence

Dès à présent, l'Anses endosse les conclusions et les recommandations de son CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur la caractérisation des effets sanitaires du BPA.

Il convient de souligner que cette expertise s'inscrit dans un contexte scientifique et réglementaire riche et en constante évolution depuis ces cinq dernières années, tant au plan national qu'international. Différentes études épidémiologiques décrivent l'évolution au cours des dernières décennies de pathologies diverses portant sur des organes de la reproduction ou des altérations de la fertilité. Ces études soulèvent des interrogations sur l'imputabilité éventuelle de ces pathologies à des expositions environnementales au sens large. Ainsi, la part attribuable aux perturbateurs endocriniens dans l'accroissement de

l'incidence de pathologies du système reproducteur ou d'autres systèmes est largement discutée et fait l'objet de nombreuses études. Différents travaux visant à documenter leur impact potentiel sur l'environnement et les écosystèmes sont également menés par ailleurs.

Dans ce contexte, depuis plusieurs années de fortes préoccupations sont exprimées par certains scientifiques et des parties prenantes sur l'impact sanitaire des substances potentiellement perturbatrices endocriniennes présentes dans l'environnement ou dans des produits de consommation, notamment du BPA.

Les interrogations portent principalement sur sa toxicité aux faibles doses, ses sources d'exposition notamment par voie orale et les niveaux d'imprégnation de la population. Elles ont en particulier fait l'objet de discussions et propositions dans différents documents récents :

- différents avis de l'Afssa,
- les conclusions de l'expertise collective de l'INSERM « Reproduction et environnement » (2011) incluant le BPA,
- les expertises d'instances internationales publiées récemment sur le BPA (EFSA, FAO-OMS, NTP-CERHR, etc.).

Ces travaux conduisent à des initiatives ou des développements réglementaires au niveau national et international. Ils concernent en particulier dans la période récente :

- l'interdiction dans l'Union européenne des biberons en polycarbonate depuis le 1^{er} juin 2011,
- les discussions en cours au niveau européen en vue de définir les critères de caractérisation d'un perturbateur endocrinien dans un cadre réglementaire,
- le contexte législatif et réglementaire français et en particulier la loi n°2010-729 du 30 juin 2010 visant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de bisphénol A,
- le rapport parlementaire du Sénateur G. Barbier, « les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution » (2011).

Pour sa part, l'Anses procède à une analyse complète des travaux scientifiques publiés sur le BPA afin de proposer avant le milieu de 2012 une ré-évaluation de la classification des dangers de cette substance dans le cadre réglementaire européen. L'Anses étudie aussi une proposition de classification spécifique des perturbateurs endocriniens qui permettrait notamment d'améliorer l'information des usagers, par exemple par un étiquetage.

Les travaux du CES de l'agence et de son groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » se poursuivent sur la base des données de scénarios d'exposition en vue de caractériser les risques sanitaires du BPA ainsi que les risques liés aux autres substances potentiellement perturbatrices endocriniennes. Les experts se réservent évidemment la possibilité de mettre à jour l'expertise sur les effets sanitaires du BPA en fonction de nouvelles publications. La complexité et l'ampleur des questions

posées conduisent à inscrire ces travaux d'expertise dans la durée. Néanmoins, l'Anses considère que les différents éléments réunis quant aux effets sanitaires de la substance permettent d'ores et déjà de tirer des premières conclusions et recommandations relatives au BPA. Elles ne préjugent pas des conclusions de l'expertise sur l'évaluation des risques liés au BPA qui va se poursuivre dans les mois à venir.

Dans ce contexte, l'Anses souligne les principales conclusions issues de ses travaux d'expertise :

Les conclusions du rapport d'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA, et notamment :

- **l'élaboration et la mise en œuvre d'un classement des effets** se fondant sur une analyse critique de l'ensemble des publications disponibles récentes visant à caractériser les effets sanitaires potentiels du BPA aux faibles doses,
- **la mise en évidence de ces effets à des doses notablement inférieures aux doses de référence utilisées à des fins réglementaires,**
- **les effets suspectés chez l'Homme :**
 - les effets reprotoxiques (maturation ovocytaire),
 - les effets sur le métabolisme (pathologies cardiovasculaires, diabète),
- **les effets avérés chez l'animal :**
 - les effets reprotoxiques (production spermatique, kystes ovariens),
 - les effets hyperplasiques (sein et endomètre),
 - les autres effets sur le métabolisme et la neurogénèse,
 - les effets écotoxicologiques,
- **les multiples modes d'action potentiellement impliqués** dans l'apparition de ces différents effets,
- **l'existence possible d'une relation dose-effet non linéaire,**
- **la difficulté à définir un seuil de dose sans effet** sur la base des données scientifiques disponibles,
- **les interrogations qui subsistent s'agissant de certains effets**, quant à la transposition à l'Homme des observations faites chez l'animal,
- **l'existence de fenêtres d'exposition** correspondant à des périodes de susceptibilités aux effets du BPA,
- **l'existence de populations sensibles** (femmes enceintes, nourrissons, jeunes enfants),
- **l'imprégnation de la population au BPA** témoignant d'une exposition ubiquitaire¹,
- **l'exposition cumulée à d'autres substances** potentiellement perturbatrices endocriniennes et la possibilité de synergies et d'interactions.

¹ INSERM (2011) Expertise collective Reproduction et environnement. Synthèse. Page 14.

Les conclusions du rapport d'étude sur les usages du BPA réalisé en 2011 visant à recueillir auprès des industriels des informations, non exhaustives, sur les usages du BPA, et notamment :

- **la très grande diversité des secteurs industriels déclarant une utilisation du BPA,**
- **ses principales utilisations** concernant la production de polycarbonate et la synthèse de résines époxydes, notamment utilisés dans des matériaux au contact des denrées alimentaires intéressant des populations sensibles,
- **une consommation en augmentation régulière,** notamment dans certains secteurs d'activités (automobile, bâtiment, électronique et dispositifs médicaux).

Sur ces bases, l'agence considère qu'il existe aujourd'hui des éléments scientifiques suffisants pour identifier comme objectif prioritaire la prévention des expositions des populations les plus sensibles que sont les nourrissons, les jeunes enfants, ainsi que les femmes enceintes et allaitantes.

Cet objectif passe par la réduction des expositions au bisphénol A, notamment par sa substitution dans les matériaux au contact des denrées alimentaires qui constituent la source principale d'exposition des populations les plus sensibles.

Dans ce contexte, l'Anses lance un **appel à contributions visant à recueillir, d'ici au 30 novembre prochain, des données scientifiques ou informations utiles sur les produits de substitution disponibles en fonction des usages du BPA intéressant les populations les plus sensibles** (matériaux au contact des denrées alimentaires, jouets, articles de puériculture, etc.), et permettant en particulier de **s'assurer de leur innocuité**

Par ailleurs, au regard de la diversité des usages du BPA, l'Anses rappelle sa recommandation formulée en 2010 relative à un étiquetage permettant d'identifier les articles ou produits commercialisés contenant du BPA et pouvant conduire à une exposition des populations les plus sensibles.

Enfin, l'agence transmettra également dès à présent le résultat de ces premiers travaux relatifs aux effets sanitaires du BPA aux instances européennes concernées (EFSA, ECHA, ...), en vue d'examiner la pertinence des doses de référence utilisées à des fins réglementaires.

Le Directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Bisphénol A, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, neurotoxicité, perturbateur endocrinien

**ANNEXE : LISTE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET DES SUBSTANCES DE CATEGORIE 3
INCLUS DANS LA SAISINE 2009-SA-0331**

**Annexe : Liste des perturbateurs endocriniens et les substances de catégorie 3
inclus dans la saisine 2009-SA-0331**

▪ **Substances à étudier lors de la phase de test (5 substances du programme scientifiques de l'INSERM)**

- *Diisononyl phtalate = 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINP) [28553-12-0]
- Bisphénol B [77-40-7]
- p-hydroxybenzoate [99-96-7]
- *Decabrominated diphenyl ether (decaBDE) [1163-19-5]
- Perfluorooctane sulfonate (PFOS) [1763-23-1, 29081-56-9, 2795-39-3]

▪ **Dérivés du phénol et autres (12 substances usages identifiés)**

- *4-tert-butylphenol [98-54-4]
- 4-tert octylphenol = 1,1,3,3-Tetramethyl-4-butylphenol [140-66-9]
- o-phenylphenol [90-43-7]
- *4-nonyl-phénol [104-40-5]
- 4-nitrophénol [100-02-7] (métabolite du methyl parathion; du parathion; EPN = ethyl 0-4-nitrophenyl phenylphosphothioate ; du nitrobenzène)
- *2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol DEGME [111-77-3]
- n-hexane [110-54-3] (dont les coupes pétrolières contenant le n-hexane sous forme d'impureté)
- Chloroacétamide [79-07-2]
- *Toluène [108-88-3]
- *Methyl tertiary butyl ether (MTBE) [1634-04-4]
- 4-chloro-3-methylphenol [59-50-7]
- Chlorure de cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane Quaternium 15 [51229-78-8]

▪ **Bisphénols, phtalates, polybromés, et perfluorés (15 substances du programme scientifiques de l'INSERM + DPHP)**

- *Bisphénol A [80-05-7]
- Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE) [1675-54-3]
- Bisphénol M (4,4'-(1,3-phénylène-bis(1-méthyléthylidène))bis-phénol [(13595-25-0)]
- *Butylbenzylphtalate (BBP) [85-68-7]
- *Di-(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP) [117-81-7]
- *Diisodecyl phtalate (DIDP) [26761-40-0]
- *Di-n-butylphtalate (DBP) [84-74-2]
- Di isopentylphtlate (DIIP) [131-18-0]
- Mono-n-butylphtalate [131-70-4]
- Dipropylphtalate [131-16-8]
- Diisobutylphtalate (DIBP) [84-69-5]
- Di-n-hexylphtalate [84-75-3]
- Di (2-propyl heptyl) phtalate [53306-54-0]
- Di-propyl-heptyl-phtalate (DPHP) [53306-54-0]
- 2,2',4,4'-Tetrabrominated diphenyl ether (2,2',4,4'-tetraBDE) [5436-43-1]
- Acide de perfluorooctane (PFOA) [335-67-1]

▪ **Parabènes (4 substances du programme scientifiques de l'INSERM)**

- Ethyl 4-hydroxybenzoate [120-47-8]
- n-propyl p-hydroxybenzoate [94-13-3]
- n-butyl p-hydroxybenzoate [94-26-8]
- Méthyl p-hydroxybenzoate [99-76-3]

▪ **Divers (substances avec usages identifiés)**

- 2,4 Dichlorophenol [120-83-2] (métabolite du triclosan ; du 2,4 – D ; du bifénox ; du dichlorprop)
- Hydrochlorure de vert malachite [569-64-2]
- 4-nonylphénoldiéthoxylate [20427-84-3]
- Phenol, 2-[[tributylstannyl]oxy]carbonyl Phenol [4342-30-7]
- Resorcinol [108-46-3]
- *Styrene [100-42-5]
- Thiourée [62-56-6]
- 1,3,5-trioxanne [110-88-3]
- Octaméthylcyclotétrasiloxane [556-67-2]
- Disulfure de Carbone [75-15-0]
- *Nitrobenzène [98-95-3]
- bis (η⁵-cyclopentadiényl) bis (2,6-difluoro-3-[pyrrol-1-yl] phényl) titanium [125051-32-3]
- 1,3-diphénylguanidine [102-06-7]