

Article court / Short article

Le bisphénol A (BPA) : le prochain scandale sanitaire pourra-t-il être évité ?

Bisphenol A (BPA): can the next health scandal be avoided?

Jean-Pierre Anger^{1*}, Pascal Kintz²

¹ Université Rennes 1, 10 allée de la Rivière, 35760 Saint Grégoire, France

² X-Pertise Consulting, 67025 Oberhausbergen, France

Résumé – Objectifs : Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique de synthèse retrouvée dans les revêtements de différents récipients à usage alimentaire (boîtes de conserve, canettes, bouteilles plastique ou biberons, par exemple). Par chauffage au four à micro-ondes ou dans un lave-vaisselle, le BPA est libéré et peut migrer dans l'aliment placé au contact de l'emballage. Bien qu'il possède une faible activité œstrogénique, le BPA est suspecté d'être un « perturbateur endocrinien », comme le fut un médicament de structure très proche : le diéthylstilboestrol ou Distilbène®, utilisé après la Seconde Guerre mondiale chez les femmes enceintes pour consolider leur grossesse et qui entraîna un certain nombre d'anomalies génitales chez leurs enfants et petits-enfants parvenus à l'âge adulte. **Méthodes :** Les auteurs se proposent de faire le point sur les acquits toxico-cinétiques et toxicologiques concernant le BPA, ses effets suspectés chez l'homme ainsi que les études analytiques permettant d'estimer le niveau de l'imprégnation de la population en général. **Résultats :** Massivement produit dans le monde et dispersé dans l'environnement depuis plusieurs années, le BPA est couramment retrouvé dans l'organisme d'une large majorité de la population, quel que soit l'âge. Les premières études de toxicité expérimentales menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effets significatifs à court ou à long terme. Cependant des travaux récents montrent que le BPA peut induire une puberté précoce, des altérations de l'utérus, du vagin et de l'ovaire chez les animaux femelles tandis que, chez les mâles, on peut observer des effets sur l'appareil génital (hypotrophie testiculaire, hypertrophie prostatique...) et sur la fertilité. Les mesures effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et autres tissus indiquent que plus de 90 % des personnes vivant dans les pays occidentaux sont exposés au BPA, notamment les enfants. Dans son récent rapport rédigé en 2010, l'INSERM estime que l'homme adulte ingère en moyenne, par le biais de son alimentation, 0,03 µg de BPA/kg de poids corporel et par jour. De son côté, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) considère, d'après les données de la littérature, que l'exposition des nourrissons résultant à la fois du biberon et de l'emballage du lait maternisé se situerait entre 0,2 et 2 µg de BPA/kg de poids corporel et par jour, soit 10 à 100 fois plus qu'un adulte. Ces valeurs restent toutefois bien inférieures à la DJA fixée à 50 µg/kg de poids corporel et par jour en 2007 par l'Agence Européenne de Sécurité Alimentaire (EFSA). **Conclusion :** Comme le souligne l'INSERM, il est très difficile de transposer les résultats de toxicité expérimentale à l'homme car trop peu d'études épidémiologiques ont évalué à court et à long terme, les effets d'une exposition au BPA sur la fonction de reproduction. Ces études constituent des « signaux d'alerte » dont il serait dangereux de ne pas tenir compte à l'avenir. En vertu du principe de précaution bien cher à nos institutions et sur recommandation de l'AFSSA, le Sénat puis l'Assemblée nationale, ainsi que la CEE viennent d'interdire récemment en France la fabrication et la commercialisation des biberons contenant du BPA.

Mots clés : Bisphénol A, plastiques alimentaires, risques toxiques

Abstract – Objectives: Bisphenol A (BPA) is a synthetic chemical, found at the surface of numerous food containers, including cans, cans of food, plastic bottles, babies' bottles...). When heated in a microwaves oven or in a wash dishes, BPA can be volatilized and can be in contact with food. Although the compound has a low œstrogenic activity, it is considered as an endocrine modifier as was diethylstilbestrol, a close pharmaceutical which was used after the second world war in pregnant women. This latter drug was responsible of numerous genital troubles once the children became adults. **Methods:** This review presents data dealing with BPA toxicity and analytical studies allowing its determination

* Correspondance : Jean-Pierre Anger, jean-pierre.anger@wanadoo.fr

in the general population. **Results:** More than 3 million tons are produced each year, part of it being displayed in the environment since many years. Irrespective of the age, BPA is detectable in the human body. It is considered that about 90% of the western population is exposed to BPA, particularly children. Controversial results were obtained in animals (rat, mice). Anatomical changes of the genital organs have been observed, both in males and females. **Conclusion:** According to a recent report from INSERM, it is considered that an adult ingests *via* food about $0.03 \mu\text{g}$ of BPA per kg of body weight per day. In babies, according to AFSSA, the daily dosage varies from 0.2 to $2 \mu\text{g}$ of BPA per kg of body weight per day, something 10 to 100 times higher than an adult. However, this amount is far from the daily acceptable dosage, established in 2007 at $50 \mu\text{g}$ of BPA per kg of body weight per day. At this time, it is difficult to have a clear picture about the toxicity of BPA in humans. However, based on the precautionary principle, both French Assemblies (Sénat, Assemblée nationale) and the EU have banned the manufacturing and the marketing of BPA containing babies bottles.

Key words: Bisphenol A, plastic food, toxic hazards

Reçu le 30 mars 2011, accepté après modifications le 18 avril 2011

Publication en ligne le 8 juin 2011

1 Introduction

Après le scandale des pesticides organo-chlorés, de la dioxine et des PCB, celui de l'amiante et peut-être avant celui des OGM, voici venu le scandale du BPA !

Apparue au Canada en 2006, la polémique sur l'utilisation du BPA dans les plastiques alimentaires s'est rapidement amplifiée en atteignant les USA, l'Asie et plus récemment l'Europe [1].

Dans ce court article, nous proposons de faire le point sur la connaissance scientifique relative au bisphénol A et son implication sur la santé humaine.

2 Qu'est ce que le bisphénol A ?

La structure chimique du bisphénol A ou bis(hydroxy-4phenyl)-2,2 propane est présentée figure 1.

C'est un composé chimique de synthèse élaboré en 1891 et utilisé dans la fabrication industrielle des plastiques de type polycarbonate et des résines époxy-phénoliques à usage alimentaire depuis les années 60.

En 2008, la production mondiale était estimée à 4 millions de tonnes.

Le polycarbonate est un plastique rigide, transparent, de haute performance présent dans un grand nombre de récipients alimentaires courants : bouteilles recyclables, biberons, assiettes, tasses, gobelets, vaisselle pour four à micro-ondes, récipients de conservation des aliments, etc. On retrouve également des résidus de BPA dans divers objets courants (CD, lunettes) ainsi que dans les résines époxy utilisées pour fabriquer des revêtements internes et des films de protection dans les cannettes et les conserves alimentaires. Il est aussi présent dans les amalgames dentaires. Le BPA entre enfin dans la composition du PVC et de certains plastifiants, ignifugeants, papiers thermosensibles, etc.

L'emploi du BPA est autorisé dans les matériaux en contact avec les aliments au sein de l'Union européenne conformément à la directive 2004/19/CE avec une limite de migration spécifique (LMS) de $0,6 \text{ mg/kg}$ d'aliment. Il est également autorisé pour une utilisation alimentaire dans d'autres pays comme les USA ou le Japon [2].

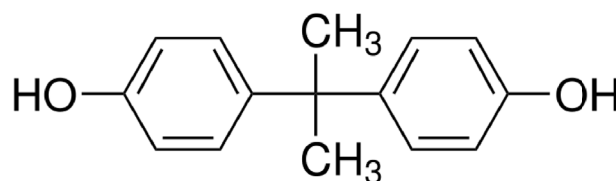


Fig. 1. Structure chimique du bisphénol A.

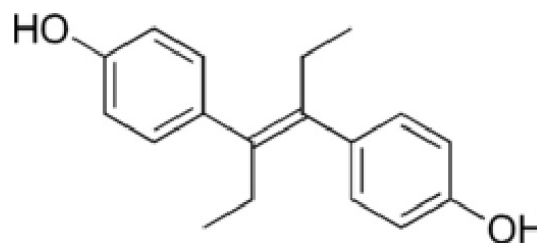


Fig. 2. Structure chimique du diéthylstilboestrol.

Il fut très étudié dans les années 30, au cours de la recherche d'œstrogènes de synthèse mais aussi vite oublié car son activité œstrogénomimétique se révéla 3 à 5 fois plus faible que celle de l'œstradiol dans divers tests *in vivo* et *in vitro*. À la même époque, Dodds synthétisa au Royaume-Uni une molécule, de structure très proche (figure 2), nettement plus intéressante mais qui s'avéra, par la suite, posséder une action tératogène transplacentaire. Cette molécule s'appelait le diéthylstilboestrol (DES) et fut commercialisée en France en 1940, sous le nom de « Distilbène® » [3].

Le DES fut d'abord prescrit par les médecins à l'époque, aux femmes qui subissaient des avortements à répétition ou des accouchements prématurés ; il fut donc considéré comme un moyen sécuritaire pour consolider la grossesse. Mais dans les années qui ont suivi sa commercialisation, un certain nombre d'anomalies génitales ont été rapportées chez les enfants nés de ces mères ayant pris du DES [4] :

- chez les filles et petites filles devenues adultes, on a observé des malformations génitales, des risques augmentés de cancers du vagin et de nombreux cas de stérilité ;

- chez les garçons, on a rapporté des cas de sténose ou de malformations de l'urètre, des kystes de l'épididyme, une hypotrophie testiculaire et une oligospermie.

En 1971, la FDA (Food and Drug Administration) en interdit la prescription chez les femmes enceintes aux États-Unis, puis ce fut le tour du Canada, de la France et enfin des pays européens de 1976 à 1983. Aujourd'hui le DES est parfois prescrit aux patients présentant des métastases du cancer de la prostate.

3 Sources d'exposition au BPA

Nous avons vu précédemment différentes sources possibles d'exposition au BPA pour la population en général du fait de sa présence dans notre environnement immédiat. Rappelons que pour l'enfant l'une des sources d'exposition au BPA résulte de contacts alimentaires, comme par exemple le chauffage à haute température de récipients et ustensiles contenant du BPA qui facilite la migration de la substance dans les aliments ou la boisson [5].

Le BPA migre dans le lait lorsque le biberon est chauffé au micro-ondes ou si un liquide bouillant y est versé. D'autres facteurs interviennent : le vieillissement du polycarbonate, l'exposition aux UV, le passage au lave-vaisselle, le nettoyage avec des détergents puissants [6].

Chez le nourrisson, l'exposition se fait essentiellement *via* le lait maternel et/ou le lait maternisé car la mère peut en effet se trouver exposée au BPA à partir de la consommation de conserves chauffées, de la présence d'amalgames dentaires ou d'autres sources possibles : manipulation de papiers thermosensibles (notamment chez les caissières) [7], lors de retraits bancaires ou enfin après inhalation de poussières contaminées par le BPA, etc.

En 2009, sur la base d'une consommation journalière de lait de 174 mL/kg de poids corporel, les données (USA, Japon, Canada) montraient que les nourrissons étaient exposés entre [8–10] :

- 0,30–1, 30 μg BPA/kg poids corporel/jour par le lait maternel ;
- 0,20–2,10 μg BPA/kg poids corporel/jour par le lait maternisé (emballage) ;
- 0,02–0,12 μg BPA/kg poids corporel/jour par migration à partir du biberon ;

dans des conditions réalistes d'utilisation, soit au total près de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ poids corporel/jour.

Aujourd'hui, en Europe, l'intoxication du nourrisson est générée 10 fois plus par le lait maternel et 20 fois plus par le lait maternisé que par le biberon lui-même, affirme l'AFSSA.

Selon l'AESA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments), les niveaux d'exposition des nourrissons au BPA, à travers l'alimentation infantile et l'utilisation de biberons en polycarbonate, ont été estimés d'après des scénarios réalistes à 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ poids corporel/jour pour les nourrissons de 3 mois et à 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ poids corporel/jour pour les nourrissons de 6 mois.

On retrouve du BPA dans le sang, l'urine, le lait maternel de 90 % des occidentaux : la plus forte imprégnation se retrouve chez les enfants (3–5 ans) où le taux urinaire moyen atteint 3,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ [11].

Les évaluations de risque ont conduit à définir une dose sans effet (DES) expérimentale chez le rat, à 5 mg/kg poids corporel/jour puis à une dose journalière admissible pour l'homme (DJA) à 50 μg de BPA par kg de poids corporel et par jour, après application d'un facteur de sécurité (FS) égal à 100, soit 3 mg par jour pour un adulte (70 kg) ou 0,3 mg pour un enfant de 7 kg.

4 Que sait-on de la dangerosité du BPA ?

4.1 Toxicocinétique chez l'homme [12]

Une étude a été réalisée sur des volontaires exposés oralement à la dose 70 mg/kg (H^3) BPA. Les auteurs notent une absorption rapide et importante après exposition orale ou cutanée. Le BPA se distribue dans tous les tissus. Dans le plasma on retrouve essentiellement le glucuroconjugué (inactif) avec un pic plasmatique à 80 min et 1/2-vie de 1h30.

La concentration sanguine en BPA libre est très faible (1,25 $\mu\text{g}/\text{L}$). Il n'y a pas de fixation protéique. Le glucuronide est libéré par le foie dans la circulation systémique et excrété par l'urine. L'élimination se fait également par les fèces sous forme inchangée.

De faibles taux de BPA (supérieurs à la LOD de 0,5 $\mu\text{g}/\text{L}$) ont été retrouvés dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus chez les rongeurs et dans l'espèce humaine. Le BPA est donc capable de franchir la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus.

4.2 Toxicité expérimentale [12]

Le BPA est peu toxique pour l'animal (rat, souris, lapin) en exposition aiguë. La DL50 varie de 2,2 à 5 g/kg selon la voie d'administration. C'est un irritant sévère pour les yeux et un irritant sensoriel pour le tractus respiratoire, mais non irritant ni sensibilisant pour la peau.

In vitro comme *in vivo*, le BPA n'est ni mutagène, ni clastogène. Il perturbe la division cellulaire et engendre des adduits à l'ADN. Il n'est pas cancérogène par voie orale chez le rat et la souris.

À doses non toxiques pour les mères, le BPA n'a pas d'effet sur la fertilité ou le développement du rat et de la souris. Cependant des études récentes menées sur diverses souches de rongeurs montrent que le BPA même à faible dose, *via* la lactation, peut provoquer chez les plus jeunes animaux des troubles neuro-comportementaux ainsi que la survenue de tumeurs à l'âge adulte.

4.3 Effets chez l'homme

On ne dispose que de très peu d'informations sur les risques du BPA chez l'homme. Quelques effets irritants ont été rapportés en pathologie professionnelle.

Une étude menée chez 1455 Américains âgés de 18 à 74 ans, publiée en septembre 2008 [13] dans le JAMA révélait que le BPA serait à l'origine de nombreux problèmes de santé chez l'homme et suggérait pour la première fois l'existence

d'un lien entre des taux urinaires élevés de BPA et l'augmentation de l'incidence de diverses maladies graves : pathologies cardiovasculaires, diabète, obésité, malformations génitales, cancers, etc.

L'EFSA, en octobre 2008, a estimé que cette étude n'apportait pas de preuves suffisantes pour établir un lien causal entre le BPA et ces affections. Elle n'a donc pas remis en question la DJA précédemment établie (50 µg/kg poids corporel/jour).

Une autre recherche publiée en octobre 2010 menée durant 5 ans sur 514 ouvriers chinois constate que ceux qui ont les plus fortes teneurs en BPA dans leurs urines multiplient le risque de produire un sperme de mauvaise qualité [14].

Simultanément, une étude réalisée à Mexico trouve une corrélation entre imprégnation en BPA et naissance prématurée [15].

Le bisphénol A est actuellement classé en tant que substance reprotoxique de catégorie 3, c'est-à-dire jugée « préoccupante pour la fertilité humaine » en raison « d'effets toxiques possibles » mais non encore démontrés, sur la reproduction.

5 Rapport INSERM – juin 2010

Face aux interrogations de la société sur la dangerosité du BPA, la Direction Générale de la Santé a sollicité l'INSERM pour une analyse de ses effets sur la reproduction. En France, en juin 2010, un groupe pluridisciplinaire d'experts a donc cherché, en regroupant 300 articles, à évaluer les effets d'une exposition expérimentale au BPA.

Ce rapport vient confirmer différents faits suggérés depuis maintenant plus de deux ans par diverses études sur ce sujet :

- les bisphénols interagissent avec les mêmes récepteurs que les œstrogènes naturels ;
- on note des effets au niveau du développement des organes de la reproduction (testicule, ovaire, vagin) et de la fonction de reproduction ;
- certains effets observés chez l'animal après une exposition *in utero* persistent à l'âge adulte ;
- une transmission de ces effets à la descendance des animaux exposés *in utero* est évoquée.

6 Quelles recherches mener pour compléter les évaluations du risque au BPA chez l'homme ?

Les études épidémiologiques (imprégnation et exposition) permettant de confirmer ou d'infirmer chez l'homme les effets à long terme observés chez l'animal sont encore trop rares aujourd'hui, pas assez précises, peu fiables et donc peu susceptibles d'apporter des réponses avant de nombreuses années. Il faudrait :

- trouver des indicateurs plus pertinents permettant d'évaluer la fonction de reproduction à la fois dans des situations d'exposition au BPA *in utero* et après la naissance ;
- trouver des modèles animaux plus pertinents que le rat ou la souris, pour l'espèce humaine ; par exemple, le poisson zèbre ou la grenouille chez qui le BPA induit des anomalies de l'oreille interne [16] ;

- utiliser de nouveaux modèles d'étude à base de cellules humaines, ce qui permettrait sans doute de caractériser les effets et les mécanismes d'action du BPA chez l'homme.

7 Quelques mesures de prévention

- Préférer les biberons en verre ou en propylène ;
- laver les biberons à l'eau chaude savonneuse avec une éponge. Éviter de les laver avec des détergents puissants ou au lave-vaisselle ;
- éviter de chauffer les récipients en polycarbonate au micro-ondes ;
- réduire la consommation d'aliments et de boissons en conserve.

8 Conclusion générale

La polémique autour du bisphénol A ne cesse d'enfler. Présent dans de nombreux contenants alimentaires et dans les biberons, il favoriserait le développement de cancers et de nombreuses affections : pathologies cardio-vasculaires, diabète, infertilité masculine, malformations génitales, etc.

Cependant, comme le souligne l'INSERM, « trop peu d'études épidémiologiques fiables et précises n'ont encore évalué à court et à long terme ses effets sur la reproduction humaine. Il n'y a donc pas de certitude sur la toxicité du BPA, mais des signaux d'alerte dont il faut tenir compte ».

En fonction de ces éléments et en vertu du principe de précaution si cher à nos institutions et sur recommandation de l'AFSSA, le Sénat puis l'Assemblée nationale ont voté en France à l'unanimité, le 23 juin 2010 ainsi que la CEE, le 25 novembre 2010, la loi demandant la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de biberons contenant du bisphénol A.

Les biberons au BPA ont déjà été interdits avant le vote de la loi dans les crèches de plusieurs municipalités françaises. En revanche, ce composé reste autorisé dans les autres plastiques alimentaires !

Affaire à suivre. . .

Conflit d'intérêt. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Document consulté sur le site <http://www.chuzeville.com/bloc-notes/08/080608-scandale-bisphenol-a-polycarbonate-biberons-recipients-plastique.php> le 2 septembre 2010.
2. Document consulté sur le site http://fr.wikipedia.org/wiki/Bisphenol_A le 20 août 2010.
3. Document consulté sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Diethylstilbestrol> le 20 août 2010.
4. Document consulté sur le site http://www.esculape.com/gynecologie/distilbene_bordeaux.html le 20 août 2010.
5. Document consulté sur le site <http://www.danger-sante.org/category/bisphenol-a> le 2 septembre 2010.

6. Document consulté sur le site <http://www.bioaddict.fr/article/le-bisphenol-a-un-produit-chimique-toxique-dans-les-biberons-a183p1.html> le 2 septembre 2010.
7. Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*. 2011; 82: 424-430.
8. Kersting M, Alexy U, Sichert-Hellert W, Manz F, Schoch G. Measured consumption of commercial infant food products in German infants: results from the DONALD study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27: 547-552.
9. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr*. 2004; 18: 501-507.
10. Document consulté sur le site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=DetailsSearch&term=Cao+et+al.+Sante+Canada.+2009&save_search=true, le 2 septembre 2010.
11. Document consulté sur le site <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectivites>, le 3 juin 2010.
12. Bonnard M, Brondeau M-T, Falcy M, Jargot D, Schneider O. Fiche Toxicologique INRS FT 279. 2010: 1-8.
13. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008; 300(11): 1303-1310.
14. He Y, Miao M, Wu C, Gao E, Zhou Z, LI DK. Occupational exposure levels of biphenol A among Chinese workers. *J Occup Health*. 2009; 51: 432-436.
15. Document consulté sur le site [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=DetailsSearch&term=Cantonwine+D.&save_search=true&log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=DetailsSearch&term=Cantonwine+D.&save_search=true&log$=activity), le 2 septembre 2010.
16. Document consulté sur le site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040707/?tool=pubmed>, le 2 septembre 2010.