

LE REMPLACEMENT DU BISPHÉNOL A PAR D'AUTRES BISPHÉNOLS EST-IL JUDICIEUX POUR LA SANTÉ ?

**DOES REPLACING BISPHENOL A WITH OTHER BISPHENOLS MAKE
SENSE FOR HEALTH ?**

Mikhael ROUSSEL

Sous la supervision de Mme Scippo

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade

de Médecin Vétérinaire
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2021/2022

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

LE REMPLACEMENT DU BISPHÉNOL A PAR D'AUTRES BISPHÉNOLS EST-IL JUDICIEUX POUR LA SANTÉ ?

DOES REPLACING BISPHENOL A WITH OTHER BISPHENOLS MAKE
SENSE FOR HEALTH ?

Mikhael ROUSSEL

Sous la supervision de Mme Scippo

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade

de Médecin Vétérinaire
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2021/2022

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

LE REMPLACEMENT DU BISPHÉNOL A PAR D'AUTRES BISPHÉNOLS EST-IL JUDICIEUX POUR LA SANTÉ ?

Objectif du travail

L'objectif de ce travail est de discuter des effets des différents types de bisphénols sur la santé humaine et l'environnement. Une mise en garde est nécessaire contre l'utilisation de ces substances de remplacement du bisphénol A pour lesquelles nous avons encore moins de recul (études de qualité disponibles, années d'utilisation). Des moyens de lutte seront également proposés.

Résumé

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique utilisée depuis des décennies principalement pour la fabrication de plastique polycarbonate et de résines époxy. Il contamine l'environnement au sens large, que ce soit l'air, l'eau, les poissons et certaines denrées alimentaires de par la migration du packaging vers l'aliment en question. Il possède une activité oestrogénique connue depuis les années 1930, cependant ce n'est que depuis quelques années que les scientifiques se sont intéressés aux effets sur la santé en tant que perturbateur endocrinien (fertilité, cancer, diabète, maladies cardiovasculaires, obésité). La dose journalière tolérable (DJT) a été continuellement revue à la baisse par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en passant d'une valeur de XXX µg par kg poids corporel par jour en 20XX à la dose extrêmement faible de XXX ng par kg de poids corporel par jour en 2022. Une évaluation du risque lié à l'exposition du BPA est nécessaire. Cette inquiétude croissante pour l'utilisation du bisphénol A a mené à la recherche d'alternatives de la famille des bisphénols (bisphénol S, bisphénol F, ...) pour le remplacer, nommés analogues du bisphénol A. Cependant, encore moins d'études et de recul sont disponibles à leurs sujets. Ces composés, de par leur similitude de structure avec le BPA, possèdent vraisemblablement le même genre d'effet néfaste sur la santé et l'environnement. Il existe néanmoins des moyens pour dégrader le bisphénol A (biodégradation, photodégradation, adsorption, micro-organismes) dans

l'environnement. De vraies alternatives non-toxiques (jusqu'à preuve du contraire) existent suivant le type d'utilisation et le produit final considéré mais des études à long terme sont nécessaires comme pour les analogues du bisphénol A.

DOES REPLACING BISPHENOL A WITH OTHER BISPHENOLS MAKE SENSE FOR HEALTH ?

Objective of the work

The objective of this work is to discuss the different types of bisphenols on human health and the environment. A warning is needed against the use of these substances as substitutes for bisphenol A, for which we still have less experience (quality studies available, years of use). Ways to control it will be proposed

Summary

Bisphenol A (BPA) is a chemical substance that has been used for decades mainly in the manufacture of polycarbonate plastics and epoxy resins. It contaminates the environment in the broadest sense, including air, water, fish and some foodstuffs through migration from the packaging to the food in question. Its oestrogenic activity has been known since the 1930s, but it is only in recent years that scientists have been interested in its effects on health as an endocrine disruptor (fertility, cancer, diabetes, cardiovascular disease, obesity). The Tolerable Daily Intake (TDI) has been continuously revised downwards by the European Food Safety Authority (EFSA) from a value of XXX µg per kg body weight per day in 20XX to the extremely low dose of XXX ng per kg body weight per day in 2022. A risk assessment of BPA exposure is needed. This growing concern about the use of BPA has led to a search for alternatives from the bisphenol family (Bisphenol S, Bisphenol F, ...) to replace it, called BPA analogues. However, even fewer studies and hindsight are available on their subject. These compounds, because of their structural similarity to BPA, are likely to have the same kind of harmful effect on health and the environment. However, there are ways to degrade BPA (biodegradation, photodegradation, adsorption, microorganisms) in the environment. Real non-toxic (until proven otherwise) alternatives exist depending on the type of use and the final product considered, but long-term studies are needed as for BPA analogues.

Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement Madame Scippo pour son aide, son soutien comme pour ses conseils et sa disponibilité.

Je tiens également à remercier ma famille, mes amis proches pour m'avoir aidé à garder ma motivation et ma détermination quelles que soient les difficultés survenues.

Table des matières

1. Introduction
2. Bisphénol A : présentation
 - 2.1 Historique et définition du bisphénol A
 - 2.2 Bisphénol : cadre réglementaire
3. Les bisphénols et leur impact sur l'environnement
4. Les effets des bisphénols sur la santé
 - 4.1 Le BPA : perturbateur endocrinien - toxicologie
 - 4.2 Perturbations de la fertilité
 - 4.3 Impact sur l'incidence des cancers
 - 4.4. Implication dans le diabète *mellitus*
 - 4.5 Exposition au bisphénol et obésité ?
 - 4.6 Bisphénols et incidences des maladies cardiovasculaires
 - 4.7 Effets divers des bisphénols sur la santé.
 - 4.8 Evolution de la dose journalière tolérable du BPA et de la limite de migration spécifique
 - 4.9 voies d'exposition aux bisphénols
 - 4.9.1 Exposition alimentaire aux bisphénols
 - 4.9.2 Exposition non-alimentaire aux bisphénols
5. Evaluation du risque lié à l'exposition du BPA
6. Existe-t-il des alternatives non toxiques aux BPA ?
7. Réduction de la toxicité des Bisphénols

7.1 Biodégradation

7.2 Photodégradation

7.3 Adsorption

7.4 Micro-organismes

8. Conclusions

Références bibliographiques

1. Introduction

Le bisphénol A est un composé organique bien connu, utilisé depuis des décennies qui est bien présent à l'échelle mondiale pour de multiples usages et dans de multiples endroits.

Il est aujourd'hui établi que le bisphénol A a un impact négatif sur l'environnement au sens large (qualité des eaux) et sur la santé humaine comme sur la santé animale (fertilité, cancer, diabète, maladies cardiovasculaires).

Des alternatives au bisphénol A ont vu le jour et des analogues du bisphénol A (de la même famille, à savoir la famille des bisphénols) ont été synthétisés.

Ces analogues, comme le bisphénol S et F, ayant une structure assez similaire à celle du bisphénol A, on peut craindre que ces produits soient tout aussi nocifs pour l'environnement et la santé que ce dernier plus connu du grand public.

2. Bisphénol A : présentation

2.1 : Historique et définition

Avant de parler des analogues du bisphénol A (BPA) visant à remplacer le BPA, il est naturellement important de parler de ce dernier afin de planter le décor pour la suite de ce travail de fin d'étude.

Le bisphénol A (BPA ; 2,2-bis(4-hydroxyphényl) propane) (figure 1) est l'un des produits chimiques le plus produit au monde, il a été synthétisé pour la première fois en 1891 par un chimiste russe du nom d'Aleksandr Dianin. La connaissance des effets oestrogéniques, c'est-à-dire les effets engendrés lorsque le BPA se lie aux récepteurs des hormones œstrogènes, ne date pas d'hier. En effet, mais le BPA a seulement commencé à être utilisé en 1957 dans la production de plastique notamment sous la forme de polycarbonate, jusqu'à atteindre une production mondiale estimée à 10 tonnes en 2022 (Komarowska et al., 2021 ; Allard et al., 2011).

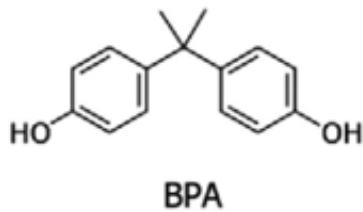


Figure 1 : structure du bisphénol A (Stecca et al., 2022)

C'est un solide incolore soluble dans les composés organiques mais qui l'est peu dans l'eau (Inadera et al., 2015). Il est résistant à la déformation maintenant sa structure à des températures élevées tout en étant un bon isolant électrique (Cyrene et al., 2021). C'est de par ses caractéristiques qu'il est utilisé dans la fabrication des plastiques polycarbonates (PC) et les résines époxy. On le retrouve également dans tout ce qui est food packaging, le papier thermique comme les tickets de caisse, les jouets, le matériel médical et informatique, les sous-vêtements ou bien d'autres choses encore (Chen, Da, et al., 2016) (Shamhari et al., 2021).

La résine époxy est un précurseur chimique de tout produit qui nécessite haute durabilité et résilience, comme des amalgames, du scellant dentaire, des équipements sportifs, des routes ainsi que des réservoirs. La résine époxy est utilisée également comme le revêtement interne des canettes et des boîtes de conserve (Shamhari et al., 2021 ; EFSA, 2022).

Suite à sa production, une quantité colossale est dispersée un peu partout dans l'environnement faisant de lui un contaminant ubiquiste important. Il est retrouvé dans le sol, l'eau sous toutes ses formes, l'air, la poussière de maison, les sédiments. Il existe une certaine accumulation de ladite substance dans les tissus car nous y sommes exposés en permanence dans notre vie quotidienne, à savoir, il en a été retrouvé dans le sérum humain, l'urine, le tissu placentaire et même le lait maternel (Cyrene et al., 2021).

Il est utile de parler d'avantage du polycarbonate (PC) étant donné sa large utilisation dans le domaine alimentaire et non alimentaire. Le bisphénol A est produit par la condensation du phénol en le faisant réagir avec de l'acétone, et ce dans un milieu acide. Ce monomère de BPA est ensuite polymérisé le plus souvent par la réaction

avec le chlorure de carbonyle (voie phosgène) formant dès lors le PC (figure 2) (figure 3) (British Plastics Federation, 2022).

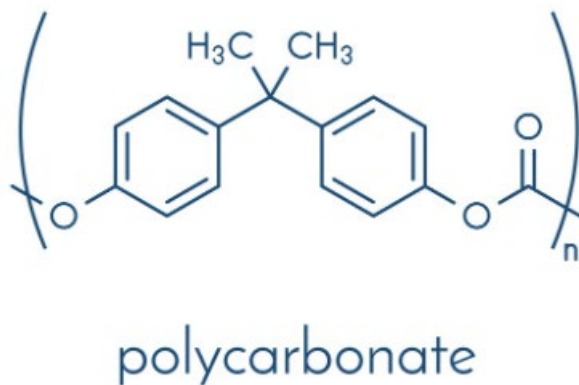


Figure 2 : monomère de bisphénol A formant le polycarbonate (British Plastics Federation, 2022)

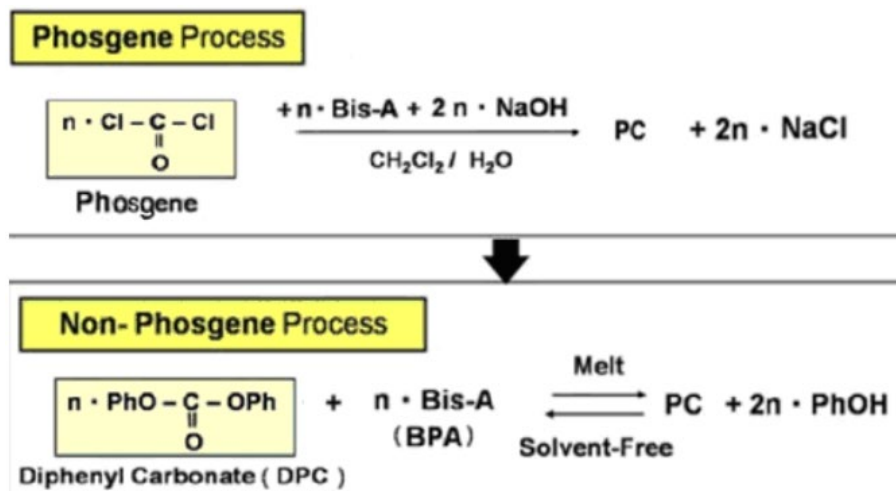


Figure 3 : Réaction de formation du polycarbonate (avec phosgène et sans phosgène) (VALCO, 2022)

Le polycarbonate est utilisé dans l'industrie de l'électronique (connecteurs, appareils électroménagers, boîte de batteries, téléphones portables, chargeur électrique, l'éclairage), dans l'industrie de l'automobile (lentilles de phares, revêtement intérieur, tableau de bord, pare-chocs, ...), dans les entreprises plus générales (outils électriques, matériel de jardinage, meubles de bureau, les articles de sport, applications médicales...) (British Plastics Federation, 2022). Cela fait donc partie des

utilisations non alimentaires du BPA. Dans l'industrie alimentaire, nous retrouvons le polycarbonate sous forme par exemple d'ustensiles de cuisine et récipients de stockage (ex : tupperware®), de biberons, couvercles de cuiseur vapeur, distributeurs d'eau d'entreprise et bien d'autres usages encore (British Plastics Federation, 2022) (Tupperware.be, 2022).

Il existe une série d'analogues du BPA (figure 4) dont certains ont été utilisés comme alternative au BPA comme les bisphénol S (BPS) et F (BPF). En observant cette figure (figure 4), on peut aisément se rendre compte que les molécules de cette famille possèdent en commun deux noyaux phénols comme le laisse sous-entendre le nom "bisphénol".

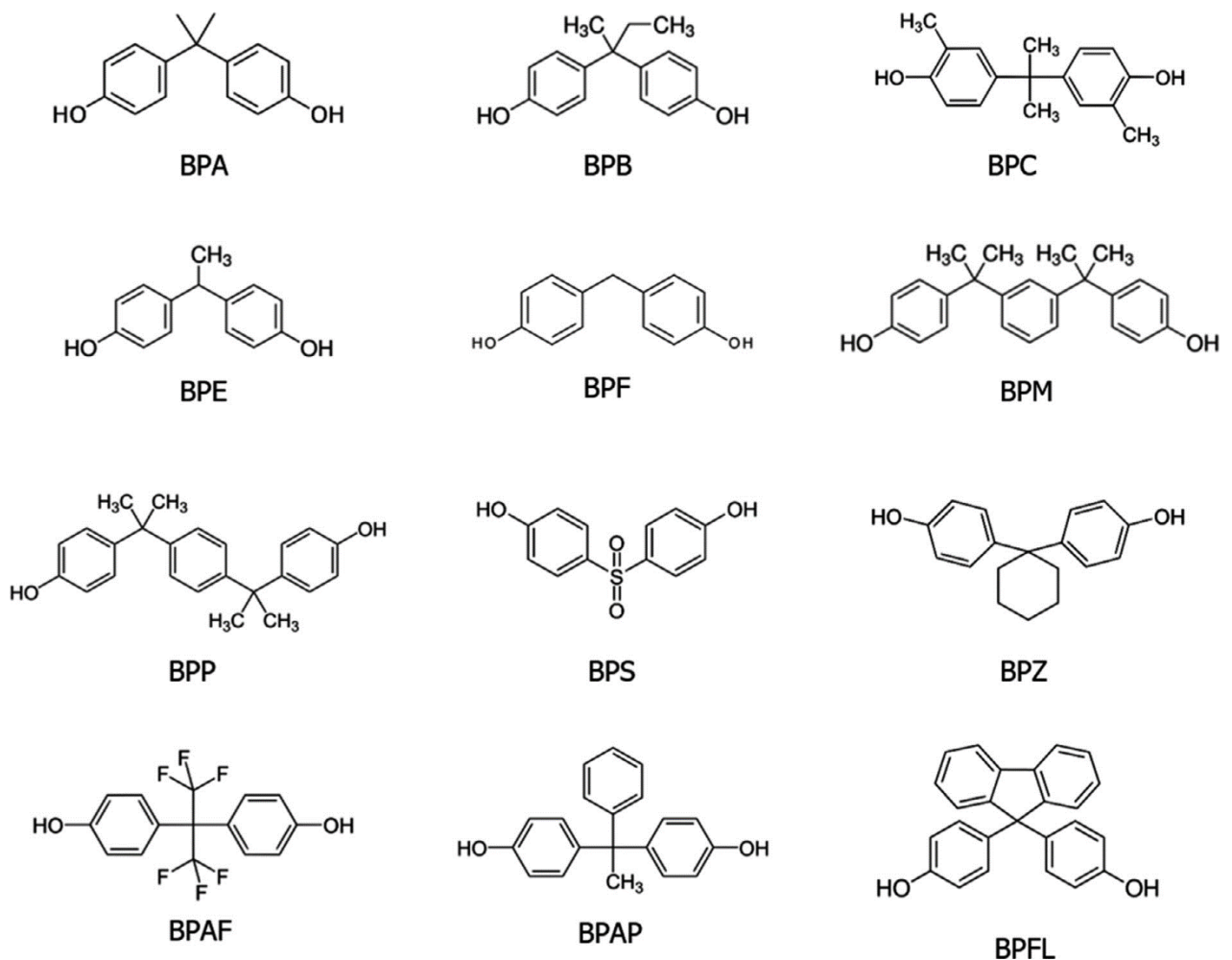


Figure 4 : Structure du BPA et de ses analogues (Stecca et al., 2022)

2.2 Bisphénol : cadre réglementaire

En 2011, le Bisphénol A a été interdit sur base de principe de précaution par la commission européenne dans la fabrication des biberons en polycarbonate. Il est donc autorisé à être utilisé et ce conformément au règlement UE du 10/2011/EU traitant des matériaux et articles en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (Commission européenne, 2018). A la suite d'études parues sur l'immunotoxicité du bisphénol A en 2016, l'EFSA a choisi de prendre encore plus de précautions concernant les populations à risque (enfants en bas âge, nourrissons). C'est pour cette raison qu'en 2018, cette interdiction a été étendue aux récipients en plastique destinés aux nourrissons et aux enfants de moins de 3 ans. Le bisphénol A a aussi été interdit en 2020 pour son utilisation dans la fabrication des papiers thermiques (Commission européenne, 2018 ; BfR, 2022).

3. Les bisphénols et leur impact sur l'environnement

Un des premiers endroits où l'on peut retrouver du bisphénol dans l'environnement est l'intérieur des bâtiments habités étant donné que c'est dans ces endroits que l'on retrouve des produits contenant du bisphénol. En effet, les humains peuvent s'y contaminer par la poussière par contact direct avec la peau suite à un transfert dudit objet contenant du bisphénol vers la poussière, et plus particulièrement par passage transdermique mais aussi par l'inhalation de ces bisphénols présents dans cette poussière (Zhang et al., 2020 ; Corrales et al., 2015). Le BPA est celui que l'on retrouve dans toutes les infrastructures (laboratoires, musées, maisons, ...), tous les pays étant concernés. Comme exemple notable, suivant une étude réalisée en Pologne, du BPA a été retrouvé en quantité importante dans un laboratoire de par la présence de résine époxy riche en BPA faisant partie intégrante du sol (Caban and Stepnowski, 2020). Des autres composés de la famille des bisphénols ont été de plus en plus utilisés suite à l'inquiétude croissante de l'utilisation du BPA, comme le bisphénol S et F. Il est donc normal d'en retrouver en seconde place, derrière le BPA, dans l'air à l'intérieur des bâtiments. (Cyrene et al., 2021). Les décharges et le recyclage des produits contenant du bisphénol libèrent ces derniers dans l'air extérieur (Vasiljevic et al., 2021)

Les maisons, les entreprises et les autres infrastructures rejettent des polluants organiques dont notamment les BPs dans l'environnement et plus particulièrement dans les eaux usées. Ces dernières sont collectées dans les égouts et délivrées aux stations d'épuration où elles seront traitées. Cyrene et collaborateurs (2021) ainsi que Luo et collaborateurs (2014) ont démontré que les BPs ne sont pas complètement éradiqués de ces eaux avec des capacités de filtration variant de 62.5 à 99.6%, permettant ainsi un certain relargage dans l'environnement avec du BPA en premier lieu, suivi du BPF et BPS en second lieu. C'est donc une des premières sources de pollution du milieu aquatique, les BPs se retrouvant dans l'eau, les poissons, les matières en suspension et les sédiments (Lalwani et al., 2020 ; Cyrene et al., 2021 ; Barbosa et al., 2020)

Suite au traitement de ces eaux usées dans les stations d'épuration sont aussi formées les boues d'épuration dont l'élimination constitue un des premiers problèmes environnementaux. Une valorisation agricole est une des solutions qui a été adoptée en Europe, son contenu riche en phosphore et azote en fait un bon fertilisant, lorsqu'elle est épandue sur les champs de culture. Outre ces éléments chimiques élémentaires, on retrouve dans les boues d'épuration de la matière organique sur lesquelles se fixent des microorganismes, des micropolluants tels que des bisphénols notamment, des métaux lourds, des hydrocarbures et bien d'autres encore (Pang et al., 2019 ; Sun et al., 2017 ; Sol et déchets en Wallonie : Boues d'épuration, 2022).

4. Les effets des bisphénols sur la santé

4.1 Le BPA perturbateur endocrinien - toxicologie

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il est important de définir un perturbateur endocrinien et un toxique car une discordance est née entre les toxicologues et les endocrinologues. Il existe beaucoup d'études *in vitro* sur le bisphénol A par rapport aux études *in vivo*, ces dernières sont donc plus intéressantes pour démontrer un quelconque effet perturbateur endocrinien à l'échelle du corps entier.

Selon la société d'endocrinologie, un perturbateur endocrinien est : « un produit chimique exogène non naturel ou un mélange de produits chimiques, qui interfèrent avec tout aspect de l'action hormonale » (EDC guide 2020). On entend par « toxique

» toute molécule étrangère à l'organisme, c'est-à-dire des xénobiotiques, capable d'exercer des effets néfastes sur les êtres vivants (Gustin, 2020). Cette définition sous-entend qu'il faut qu'un effet *in vivo* soit prouvé pour qualifier une substance de perturbateur endocrinien (EFSA, 2022).

La majorité des données exploitables sur l'impact sur la santé humaine concerne le bisphénol A (BPA). Les expositions actuelles au BPA semblent capables d'avoir des effets néfastes et les retombées sur le quotidien ne peuvent être totalement exclues. Il semblerait qu'une exposition chronique à des doses faibles puisse entraîner des désordres cardio-vasculaires, immunitaires, hormonaux et même oncologiques. (Cyrene et al., 2021 ; EFSA, 2022)

La majorité de l'exposition aux bisphénols chez l'Homme passe par la manipulation de tickets de caisse, par l'ingestion d'aliments conservés dans des boîtes de conserve et également par l'eau de boisson (Inadera et al., 2015). Ces composés sont donc très présents dans le quotidien d'un très grand nombre d'individus.

La mesure de l'exposition aux bisphénols A, F et S chez l'Homme repose sur la concentration urinaire en ces composés. Ceux-ci sont les principaux bisphénols utilisés et sur lesquels on retrouve le plus de données disponibles. Nous allons exposer et comparer leurs effets néfastes sur la santé humaine.

4.2 Perturbations de la fertilité

Le premier effet néfaste notable des bisphénols concerne la fertilité humaine.

En effet, chez les femmes, plusieurs études prospectives de cohorte mettent en évidence une corrélation négative entre concentration urinaire en BPA et présence d'oocytes fécondés et implantation des oocytes pour un total de 800 femmes (Shen et al., 2020 ; Radwan et al., 2020). Chez ces femmes, l'exposition au BPA estimée due à l'alimentation fluctue entre 0,008 µg/kg/j et 0,29 µg/kg/j, valeurs largement supérieures à la dose journalière tolérée de 0,04 ng/kg/j.

Une autre étude prospective concernant 692 couples tentant de procréer montre une baisse de la fécondité et de la fertilité chez les femmes dont la concentration urinaire en BPA est dans le quartile le plus élevé de l'étude, c'est-à-dire supérieure à 2,33

ng/ml (Wang et al., 2018) (tableau I). En effet, les chercheurs ont observé une augmentation de l'intervalle de temps entre les premières tentatives de fécondation et la grossesse chez ces femmes.

Tableau I : Association entre fécondité ou infertilité et concentrations urinaires en BPA chez les femmes en termes de « Odd ration » (OR) (Wang et al., 2018).

Fecundability odds ratios and infertility odds ratios according to urinary concentrations of BPA among women ($n = 700$).

BPA (ng/mL)	FOR (95% CI)			Infertility OR (95% CI) ^a		
	Pregnancies (%)	Unadjusted	Adjusted ^b	Infertility (%)	Unadjusted	Adjusted ^b
Continuous ^c	58.9	0.89 (0.81, 0.99)	0.87 (0.78, 0.98)	28.0	1.18 (0.98, 1.40)	1.23 (1.00, 1.50)
Q1 (< 0.69)	65.1	1.00	1.00	23.8	1.00	1.00
Q2 (0.70–1.29)	55.4	0.85 (0.64, 1.13)	0.81 (0.61, 1.08)	27.3	1.20 (0.71, 2.05)	1.21 (0.69, 2.12)
Q3 (1.30–2.33)	60.6	0.93 (0.71, 1.23)	0.83 (0.62, 1.12)	28.7	1.29 (0.76, 2.19)	1.61 (0.89, 2.91)
Q4 (> 2.33)	54.3	0.74 (0.56, 0.99)	0.70 (0.51, 0.96)	32.2	1.52 (0.90, 2.56)	1.64 (0.90, 2.98)
<i>p</i> -Trend ^d		0.06	0.06		0.13	0.14

BPA, bisphenol A; Q, quartile; FOR, fecundability odds ratios; OR, odds ratios; CI, confidence interval.

^a The estimates did not include unpregnant women who tried to conceive < 12 months ($n = 120$) and those undergoing medical treatment to achieve a pregnancy ($n = 8$). The corresponding BPA quartiles (ng/mL): Q1: < 0.68; Q2: 0.69–1.31; Q3: 1.32–2.31; Q4: > 2.31.

^b Adjusted for maternal age, BMI, education, parity conditional on gravidity, and creatinine.

^c Natural log-transformed.

^d *p*-Values for test of trend were derived using a continuous variable coded as the median quartile concentration.

On constate ici que la fécondité ajustée des femmes diminue de 30% entre celles appartenant au groupe dont la concentration urinaire en BPA est la plus faible et celles appartenant au groupe où cette concentration est la plus élevée. L'ajustement de la fécondité correspondant à des manœuvres statistiques visant à mettre en évidence que l'effet du bisphénol, ou du moins de s'en rapprocher le plus possible en limitant les autres facteurs perturbateurs. Le pourcentage d'infertilité est également significativement plus élevé chez les femmes dont la concentration en BPA urinaire est la plus élevée.

Des perturbations de la fertilité sont également mises en évidence chez les hommes : une étude de cohorte sur 315 individus a mis en évidence une corrélation entre des taux élevés de BPA urinaire et une immaturité des spermatozoïdes, une diminution de leur motilité et une plus grande fréquence de spermatozoïdes anormaux. Ces baisses de qualité de la semence semblent être liées, bien que les mécanismes moléculaires ne soient pas élucidés, à une surproduction de ROS (Reactive oxygen species) et une diminution en adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire en présence du BPA. (Cyrene et al., 2021)

Les chercheurs ont remarqué une augmentation du taux d'hormone lutéinisante (LH) sanguin chez les individus ayant de forts taux de BPA, sa présence semble perturber le métabolisme des cellules de Leydig, leur sécrétion d'androgènes et de testostérone ce qui peut expliquer l'effet néfaste au niveau de la fertilité (Cyrene et al., 2021).

L'impact négatif sur la fertilité des analogues BPS et BPF ont été investigués dans une étude récente. Celle-ci porte sur 984 individus mâles en bonne santé, sans maladie métabolique ou hormonale concomitante pouvant perturber leur fertilité. Elle met en évidence une diminution significative de la concentration de la semence, du nombre total de spermatozoïdes et de leur motilité individuelle et massale en présence de concentration en BPS élevée (tableau II) (Chen et al., 2022).

Les doses d'exposition aux différents bisphénols ne sont pas disponibles dans cette étude, mais les concentrations urinaires en ces composés sont détectables dans des intervalles de 0.69 à 5.22 µg/L pour le BPA, 0.39 à 2.17 µg/L pour le BPF et 0.17, à 0.81 µg/L concernant le BPS (Chen et al., 2022).

Si aucune corrélation n'est observée entre l'exposition au BPF et la diminution du nombre total de spermatozoïdes et leur motilité, on observe significativement une plus grande proportion de spermatozoïdes avec une tête anormale en présence de cet analogue (tableau III) (Chen et al., 2022).

Cette étude semble montrer que les autres bisphénols ont également un impact négatif sur les fonctions reproductives chez l'Homme. On regrettera l'absence d'une littérature plus étoffée et traitant de la fertilité chez la femme, mais les données actuelles semblent tout de même tendre vers le fait que la substitution du BPA par ces analogues ne semble pas en mesure de limiter les potentiels effets négatifs sur la fertilité humaine (Chen et al., 2022).

On peut constater ici que les odds ratios sont significativement positifs (c'est à dire que le nombre d'individus présentant le caractère en dehors de la norme est significativement plus important dans le groupe étudié) quant à une réduction de la concentration de la semence et de la motilité massale et individuelle des spermatozoïdes dans le groupe d'hommes dont la concentration en BPS urinaire est la plus élevée (Chen et al., 2022).

On constate une augmentation significative du nombre de spermatozoïdes présentant une tête anormale chez les individus présentant les plus hauts taux d'exposition au BPF (Chen et al., 2022).

Tableau II : Association entre qualité de la semence et concentration urinaire en bisphénols en termes de coefficient de régression (et IC95%) (Chen et al., 2022).

Bisphenols	Sperm concentration ^b	Total sperm count ^b	Progressive motility	Total motility
BPA				
<25th	ref	ref	ref	ref
25–50th	-2.22 (-13.94, 11.11)	-3.51 (-16.71, 11.79)	-2.16 (-5.31, 0.98)	-2.02 (-5.59, 1.56)
50–75th	2.06 (-10.20, 16.00)	3.30 (-10.86, 19.72)	-1.89 (-5.04, 1.27)	-1.58 (-5.16, 2.00)
>75th	-13.25 (-23.65, -1.44)	-16.16 (-27.63, -2.88)	-5.78 (-8.93, -2.64)	-6.32 (-9.89, -2.75)
P for trend	0.06	0.05	< 0.01	< 0.01
BPF				
<25th	ref	ref	ref	ref
25–50th	-3.46 (-15.06, 9.74)	-6.48 (-19.32, 8.41)	-0.04 (-3.20, 3.12)	0.36 (-3.24, 3.95)
50–75th	4.51 (-8.12, 18.88)	1.27 (-12.70, 17.48)	2.22 (-0.96, 5.39)	2.60 (-1.02, 6.21)
>75th	6.68 (-6.11, 21.20)	7.24 (-7.44, 24.23)	2.27 (-0.88, 5.42)	3.13 (-0.45, 6.71)
P for trend	0.19	0.22	0.08	0.04
BPS				
<25th	ref	ref	ref	ref
25–50th	6.87 (-5.97, 21.47)	13.39 (-2.16, 31.43)	1.25 (-1.90, 4.41)	1.03 (-2.55, 4.61)
50–75th	0.91 (-11.21, 14.69)	8.56 (-6.33, 25.82)	0.86 (-2.29, 4.01)	0.36 (-3.22, 3.94)
>75th	-2.74 (-14.49, 10.62)	8.80 (-6.21, 26.21)	-3.15 (-6.32, 0.02)	-3.86 (-7.46, -0.25)
P for trend	0.50	0.38	0.06	0.04

Concentrations (ug/g créatinine) médiane (25th et 50th) en BPA : 1.81 (0.63,4.42) ; BPF : 0.69 (0.27,1.87) ; BPS : 0.29 (0.13,0.69)

Tableau III : Association entre déficits morphologiques de la semence et concentration urinaire en bisphénols (Chen et al., 2022).

Bisphenols	Percent abnormal head	Percent normal morphology
BPA		
<25th	ref	ref
25–50th	-1.80 (-3.63, 0.02)	0.50 (-0.93, 1.94)
50–75th	-1.92 (-3.75, -0.10)	0.09 (-1.35, 1.53)
>75th	-1.29 (-3.12, 0.53)	-0.45 (-1.88, 0.99)
<i>P</i> for trend	0.18	0.45
BPF		
<25th	ref	ref
25–50th	-0.36 (-2.18, 1.47)	-0.19 (-1.63, 1.24)
50–75th	0.82 (-1.01, 2.65)	0.20 (-1.24, 1.65)
>75th	1.58 (-0.24, 3.39)	-0.60 (-2.03, 0.84)
<i>P</i> for trend	0.04	0.54
BPS		
<25th	ref	ref
25–50th	-0.65 (-2.48, 1.18)	0.04 (-1.40, 1.47)
50–75th	-0.44 (-2.27, 1.39)	0.61 (-0.83, 2.04)
>75th	-0.44 (-2.28, 1.40)	-0.45 (-1.90, 0.99)
<i>P</i> for trend	0.71	0.74

CI: confidence interval; ref, reference group; BPA, bisphenol A; BPF, bisphenol F; BPS, bisphenol S.

Concentrations (ug/g créatinine) médiane (25th et 50th) en BPA : 1.81 (0.63,4.42) ; BPF : 0.69 (0.27,1.87) ; BPS : 0.29 (0.13,0.69)

4.3 Impact sur l'incidence des cancers

L'exposition au BPA est fortement corrélée à une augmentation de la prolifération, des capacités invasives et métastatiques des cellules tumorales des cancers ovariens, de par l'activation par le bisphénol de la voie moléculaire Wnt (famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogénèse et l'homéostasie des tissus adultes), engendrant une dédifférenciation de ces cellules ovariennes et rendant la pathologie plus agressive (Hui et al., 2018).

Le BPA semble également activer des voies de signalisation impliquant des récepteurs de protéines G, des facteurs de croissance épidermique, favorisant la migration des cellules tumorales des adénomes mammaires humains *in vitro* (Cyrene et al., 2021).

En laboratoire, les faibles concentrations en BPS semblent également avoir un impact néfaste sur l'incidence des cancers. Ce composé engendrerait des méthylations dans des régions de l'ADN au niveau de gènes connus impliqués dans le développement d'adénomes mammaires (CDH1, SFN). La méthylation anormale de certaines régions promotrices peut entraîner une expression non régulée de gènes de contrôle de la prolifération cellulaire, ce qui peut initier l'acquisition d'un phénotype malin aux cellules (Cyrene et al., 2021).

La publication de Lei et collaborateurs (2018) sur une étude *in vitro* a également montré que le BPF était impliqué dans la progression des tumeurs mammaires via l'activation des récepteurs de protéines G, l'augmentation de la production de ROS et une hausse de la concentration en calcium intracellulaire. Ces éléments favorisent les lésions au niveau de l'ADN cellulaire et l'incidence de cellules tumorales.

À la lumière de cette littérature, en laboratoire, il semble que les propriétés des différents bisphénols soient semblables quant à leur impact négatif sur l'incidence de tumeurs. Le remplacement du BPA par ses analogues ne semble pas permettre une diminution de ce risque (Cyrene et al., 2021).

4.4 Implication dans le diabète *mellitus*

Le diabète *mellitus* est une des pathologies dont l'incidence est l'une des plus élevées au sein de l'humanité, elle concernerait 500 millions d'êtres humains à travers le monde. Ces dernières années, un lien entre le diabète de type II et l'exposition au BPA a été mis en évidence (Hwang et al., 2018), de par les perturbations du métabolisme glucidique engendrées par ce dernier. Ces conclusions sont apportées par une méta-analyse de Huang et collaborateurs traitant 20 publications qui englobent 41320 patients. Des études sur 504 personnes ont également montré qu'une forte concentration en BPS dans les urines et le sérum des individus est significativement corrélée à une incidence supérieure du diabète de type II chez l'homme (Duan et al., 2018).

De plus, Zhang et collaborateurs (2019) a étudié l'association entre la présence des BPA, BPS et BPF et le diabète gestationnel. Cette étude de cohorte prospective sur 1841 femmes enceintes a mis en évidence une corrélation entre l'incidence de la pathologie et la présence de BPS en quantité significative dans les urines des individus. Cette publication conclut que le BPS est un composé dont l'exposition augmente le risque d'apparition du diabète gestationnel chez la femme.

4.5 Exposition au bisphénol et obésité ?

Une étude par Stecca et collaborateurs (2022) qui se sont intéressés à l'augmentation du taux d'obésité des enfants au cours de ces dernières décennies. Ils ont suspecté que cette augmentation serait due, parmi d'autres facteurs (génétique, ...) à la présence de facteurs chimiques obésogènes dans l'environnement comme les bisphénols, ces derniers joueraient un rôle de perturbateur endocrinien vis-à-vis des hormones intervenant dans l'obésité, le BPA est le facteur obésogène le plus étudié à ce jour.

Ils ont pour se faire pris des individus âgés entre 6 et 12 ans pour lesquels ils ont récoltés l'urine, des cheveux, la salive, des ongles afin d'y analyser le pourcentage des différents bisphénols. Ils ont même réalisé des frottis dans un soucis de

complétude. En ce qui concerne l'aspect visuel de l'obésité, des mesures ont été réalisées, à savoir : taille, poids, circonférence de la taille et des hanches et la bio-impédance pour mesurer le pourcentage de masse musculaire et grasseuse. Un questionnaire a été soumis concernant l'exposition de l'enfant au bisphénol, les habitudes alimentaires et l'activité physique des individus.

100 aliments dans des emballages cartons (tetra pak®), des canettes et des contenants plastiques ont été choisis dans cette étude afin de déterminer le pourcentage de bisphénol présent, ce choix représentant au mieux les habitudes alimentaires des sujets. 51% des échantillons analysés présentaient des bisphénols avec du bisphénol A (28%) en majorité, suivi du BPS (26%) et du BPE (4%) (figure 5). Les autres bisphénols n'ont pas été détectés dans la nourriture analysée.

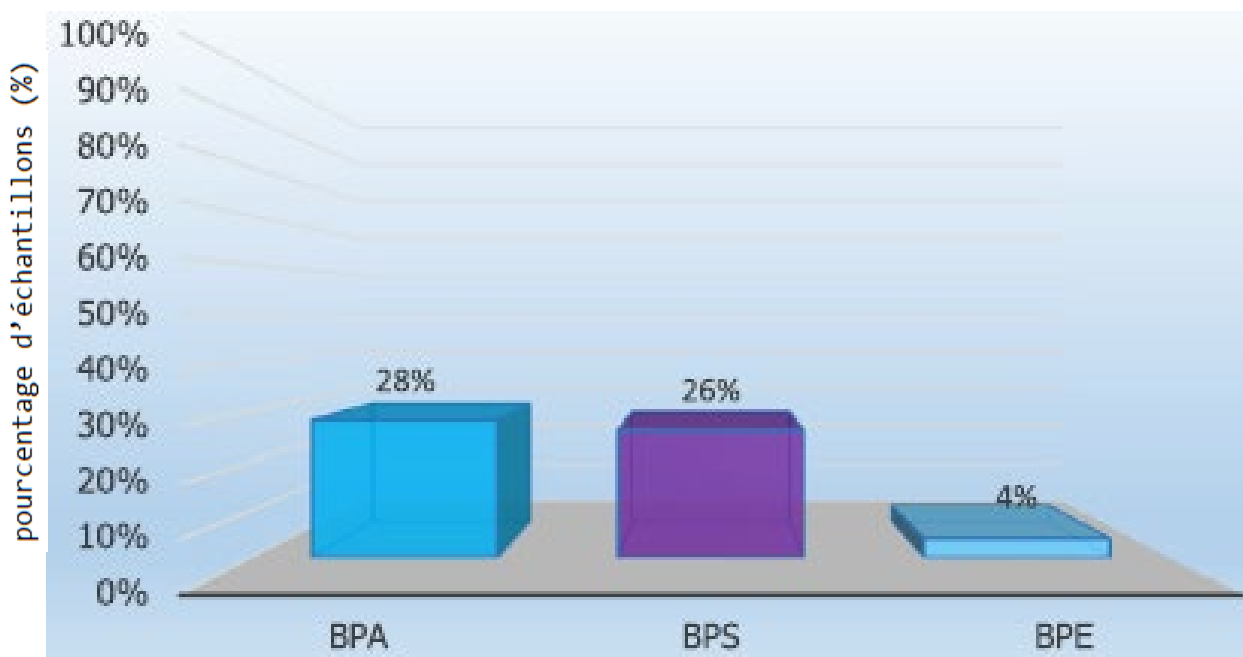


Figure 5 : pourcentage d'échantillons d'aliments contenant des bisphénols (Stecca et al., 2022).

Les concentrations variant de 1 ng /g (chocolat à l'huile de palme) à 409 ng/g (thon en boîte de conserve). La plus grande quantité de bisphénol a donc été retrouvé dans la nourriture en conserve, ce qui correspond à la conclusion d'études précédentes étant donné l'utilisation du BPA dans le revêtement interne de certaines boîtes de conserves. Il est a noté que plus l'aliment est dans le conditionnement, plus les BPs

peuvent migrer or les conserves sont les aliments qui sont entreposés les plus longtemps.

C'est la première étude menant des analyses aussi poussées sur la salive d'enfant, elle n'est donc pas comparable aux études antérieures. Dans 38% des 74 échantillons de salive prélevée, le BPA était présent. D'autres Bisphénols comme le BPP ont aussi été retrouvés (figure 6).

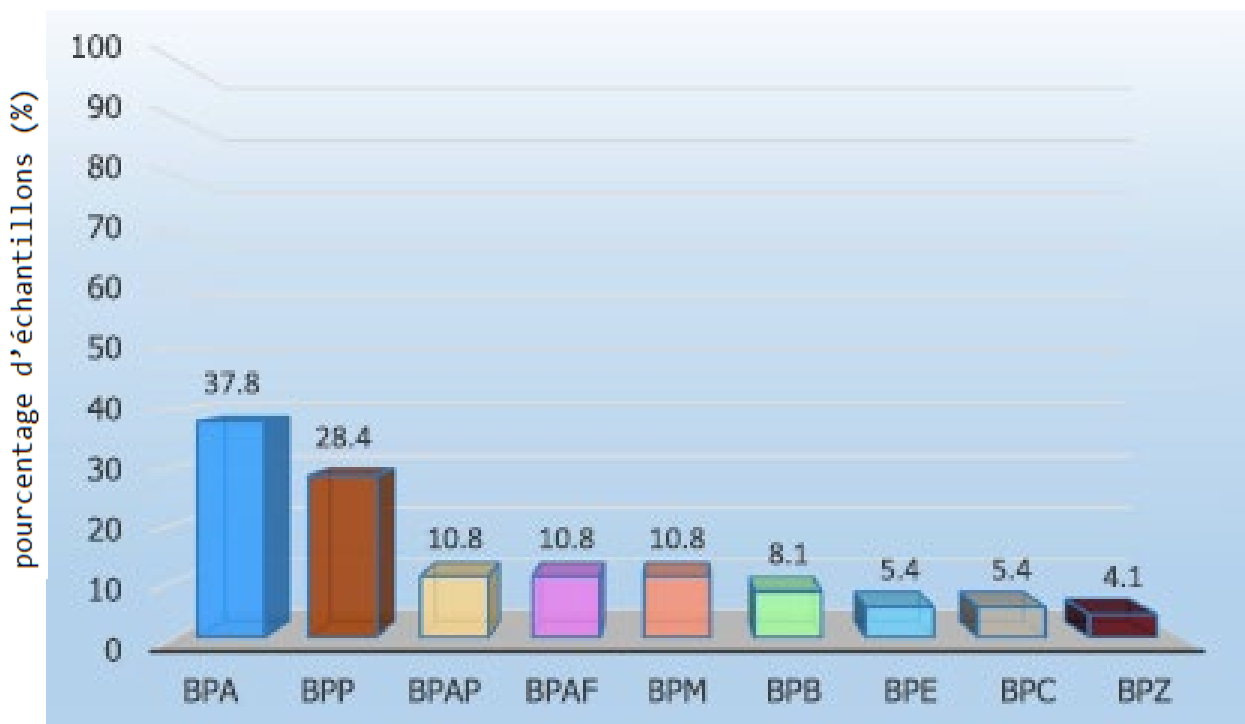


Figure 6 : pourcentage d'échantillons de salive d'enfants contenant des bisphénols (Stecca et al., 2022).

Les bisphénols les plus abondants dans l'urine des enfants sont le BPA (40%) suivi du BPAF (5,3%) ET DU BPF (1,6%) (figure 7). Des résultats similaires ont été retrouvés dans les études précédentes.

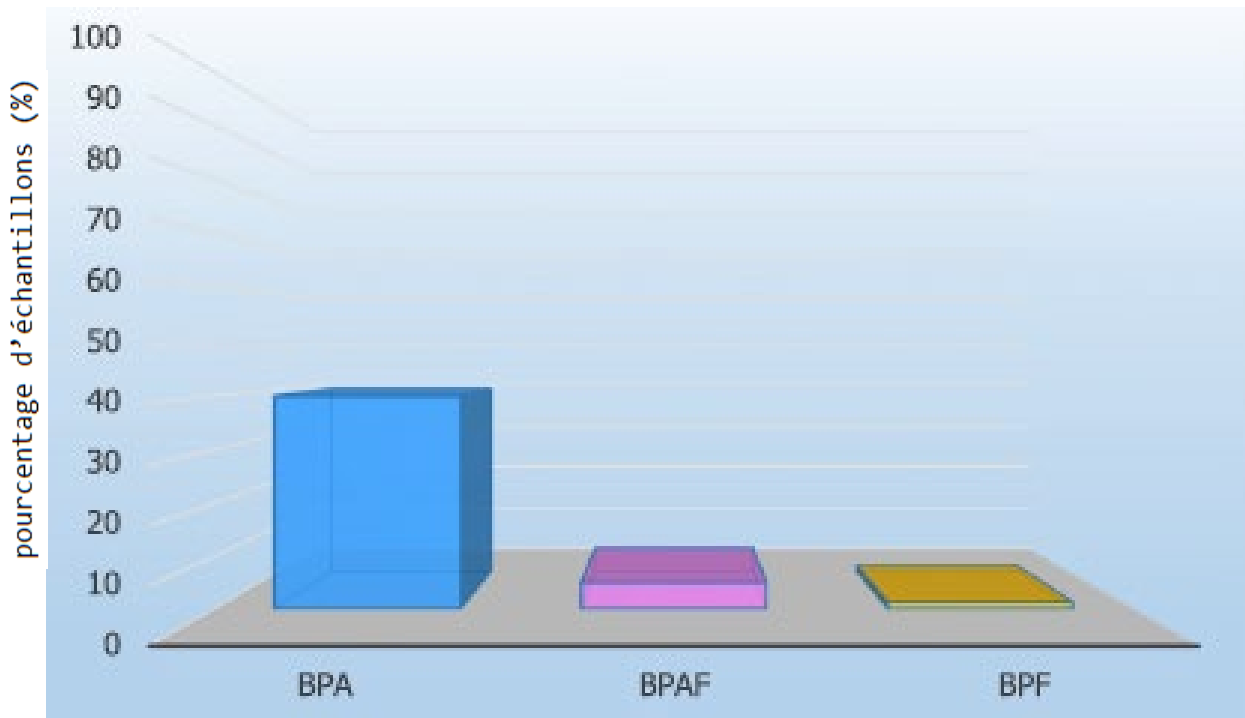


Figure 7 : pourcentage d'échantillons d'urine d'enfants contenant des bisphénols (Stecca et al., 2022).

Cette étude conclut que la présence de bisphénols dans la nourriture peut s'accumuler dans le corps de l'enfant comme en démontrent notamment les analyses d'urine et de salive (Biomonitoring). Cependant, l'analyse de cette étude concernant le lien entre BPA et obésité chez les enfants est encore en cours (Stecca et al., 2022).

Le lien entre obésité et bisphénol est encore obscur étant donné les contradictions entre différentes études, les unes concluant une haute concentration en BPA dans les urines d'enfants non-obèses par rapport aux obèses alors que d'autres ne mettent pas en évidence de corrélation entre BPA et obésité. (Mahfouz et al., 2021)

4.6 Bisphénols et incidences des maladies cardiovasculaires

La littérature disponible traite principalement de l'exposition au BPA et des maladies cardiovasculaires : une corrélation positive avec les insuffisances cardiaques congestives, les maladies des artères coronaires, les angines de poitrine et les dysfonctions myocardiques a été mise en évidence à partir des données de la "United States National Health and Nutrition Examination Survey" dans une étude englobant 9139 individus. A noter que ces corrélations semblent plus significatives chez les hommes que chez les femmes (Cai et al., 2020).

Les mécanismes moléculaires seraient liés à une perturbation du métabolisme des œstrogènes par le BPA, celui-ci ayant une structure moléculaire semblable au 17 β -œstradiol, il semblerait pouvoir jouer le rôle d'agoniste de récepteurs œstrogéniques. Cette activité anormale de cette voie de signalisation engendrerait à la fois une suractivation des fibroblastes de la matrice extracellulaire cardiaque, et donc un remodelage fibreux de celle-ci, une diminution de la contractilité atriale de part une baisse de synthèse de NO, et enfin une augmentation du stress oxydatif des cardiomyocytes. (Zhang et al., 2020)

Des études *in vitro* sur des cardiomyocytes de rats semblent montrer un impact semblable du BPS vis à vis du métabolisme de ces cellules par rapport au BPA, (Ferguson et al., 2019) mais à ce jour il n'existe pas de données épidémiologiques *in vivo* reliant directement l'incidence de maladies cardiovasculaires à une exposition au BPS, cependant d'après (Zhang et al., 2020), cette dernière est corrélée à une augmentation de l'urémie chez les enfants, un facteur de risque pour les maladies cardiaques.

Aucune donnée expérimentale n'a pu être mise en évidence concernant le BPF. Bien que les données épidémiologiques de grandes ampleurs ne soient pas disponibles pour les analogues au BPA, le fait que l'impact métabolique *in vitro* du BPS semble semblable à celui du BPA, il est raisonnable de penser que les effets néfastes avérés *in vivo* du BPA risquent de se retrouver chez les autres bisphénols. (Zhang et al., 2020 ; Cyrene J et al., 2021)

4.7 Implications dans d'autres problèmes de santé

L'exploitation des données de la "United States National Health and Nutrition Examination Survey" ont permis de mettre en exergue une corrélation positive entre le BPA et le BPF avec une incidence accrue de l'obésité chez les enfants et adolescents, principalement chez les individus de sexe masculin. Cette corrélation n'a pas été retrouvée avec l'exposition au BPS. (Liu et al., 2019)

Les bisphénols auraient des effets perturbateurs du système immunitaire et semblent être impliqués dans une incidence accrue des maladies allergiques, notamment l'asthme. L'étude de (Mendy et al. 2020) montre une corrélation positive entre d'importantes concentrations en BPA urinaire et l'asthme infantile chez les enfants de 6 à 11 ans, sur un échantillon de 738 individus. Cette étude semble lier le BPF et l'asthme principalement chez les adultes, et des niveaux de BPS élevés ne sont associés à de l'asthme que chez les individus de sexe masculin.

4.8 Evolution de la dose journalière tolérable du BPA et de la limite de migration spécifique

La limite de migration spécifique (LMS) est "la quantité maximale autorisée d'une substance donnée cédée par un matériau ou objet aux denrées alimentaires ou aux simulants de denrées alimentaires". Afin de fixer la LMS pour le bisphénol A, une hypothèse d'exposition classique a été choisie, à savoir : « Une personne dont le poids corporel est de 60 kg consomme quotidiennement 1 kg de denrées alimentaires et que l'ensemble de l'exposition provient des matériaux en contact avec les denrées alimentaires. » La LMS avait été déterminée à 0,6mg/kg de denrée alimentaire avant 2015. Celle-ci a été revue à la baisse à la suite de l'évolution des moyens de mesures, d'études parues et de la réévaluation de la dose journalière tolérable (DJT) par l'EFSA en 2015. (Commission européenne, 2018)

La DJT est : "la quantité de substance qui peut être ingérée quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans risque appréciable pour la santé ". C'est EFSA, et plus particulièrement le groupe CEP (groupe scientifique de l'EFSA sur les matériaux en contact avec les aliments, les enzymes, les arômes et les auxiliaires technologiques)

qui s'occupe de fixer dose journalière tolérable (DJT) pour des substances se retrouvant dans l'alimentation in fine comme à titre d'exemple le BPA, celui-ci pouvant migrer des emballages vers les aliments En 2006, L'EFSA a émis son premier compte rendu en ce qui concerne les risques associés au BPA fixant une DJT à 50µg par kg de poids corporel par jour (Commission européenne, 2018 ; EFSA, 2022).L'EFSA a utilisé la méthode de la dose de référence pour calculer sa nouvelle dose journalière tolérable (de 2015). Cette méthode est statistique et elle permet d'estimer la dose à laquelle une certaine substance provoque un effet minime mais mesurable sur un organe. Une modification du poids de 10% d'un rein constituerait par exemple cette valeur de base nommé point de référence. Les chercheurs ont déterminé que cette modification avait lieu à la dose de 8 960 µg/kg pc/jour chez la souris. En prenant en compte les différences inter-espèces de métabolisation et d'élimination du BPA, Ils ont ensuite transposé cette valeur à l'homme à une dose orale de 609 µg/kg pc/jour. Un facteur d'incertitude de 25 y a ensuite été ajouté pour pallier au différences individuelles et un facteur de 6 car il fallait tenir compte des incertitudes relevées sur les effets sur la glande mammaire et sur le système immunitaire neurocomportemental, métabolique, reproductif. La dose orale équivalente pour l'homme a été multipliée par ce facteur d'incertitude total de 150 (6X25) menant à une dose journalière tolérable de 4 µg/kg pc/jour (Commission européenne, 2018 ; EFSA, 2022).

Cette dernière est provisoire, l'EFSA attendant entre autres 'une étude menée par la National toxicology program (Programme Clarté-BPA) étudiant les effets du BPA chez des rats soumis à une exposition chronique pendant la période périnatale (EFSA, 2022).

Sur base de cette DJT temporaire de 2015 notamment, une LMS de 0,05 mg/kg de denrée alimentaire pour les matériaux et objets en plastique a été proposée pour ne pas dépasser cette dose temporaire et ainsi provoquer des effets délétères sur la santé humaine. (Commission européenne, 2018)

Cependant, fin 2021, une nouvelle DJT a donc été proposée suite aux conclusions d'études menées sur la santé entre 2016 et 2020 dont l'étude du Programme Clarté-

BPA : celle-ci est désormais 100 000 fois inférieure (0,04 ng/kg/j) pour être considérée comme sûre pour la santé. (EFSA, 2022).

Bien que le rapport de cette étude de deux ans soit disponible et qu'une réévaluation de la dose provisoire de 2015 ait été revue bien à la baisse, nous attendons toujours le verdict final de L'EFSA concernant notamment cette nouvelle dose pour le BPA, un avis scientifique étant prévu pour le cours de l'année 2022 à l'instar de ce que l'on a eu en 2015 (EFSA, 2022).

4.9. Voies d'exposition aux bisphénols

4.9.1. Exposition alimentaire aux bisphénols

La voie par laquelle les humains se contaminent est principalement la voie alimentaire à savoir via la nourriture ayant été en contact avec les Bisphénols et l'eau de boisson (figure 8). Nous sommes donc particulièrement intéressés par le food packaging et la migration des bisphénols à partir de ces emballages dans la nourriture (tableau IV). Nous avons déjà expliqué comment pourraient se retrouver les bisphénols dans l'eau de boisson. Le poisson que nous mangeons et plus particulièrement ceux pêchés présentent aussi un risque, les bisphénols pouvant s'accumuler dans le foie et les muscles. Il a été mis en évidence que les poissons (*Dicentrarchus labrax*, *Trachurus trachurus*, les microplastiques *Scomber colias*) étaient plus riches en bisphénols s'ils étaient aussi contaminés par les microplastiques. (Barbosa et al., 2020) (Shamhari et al., 2021)

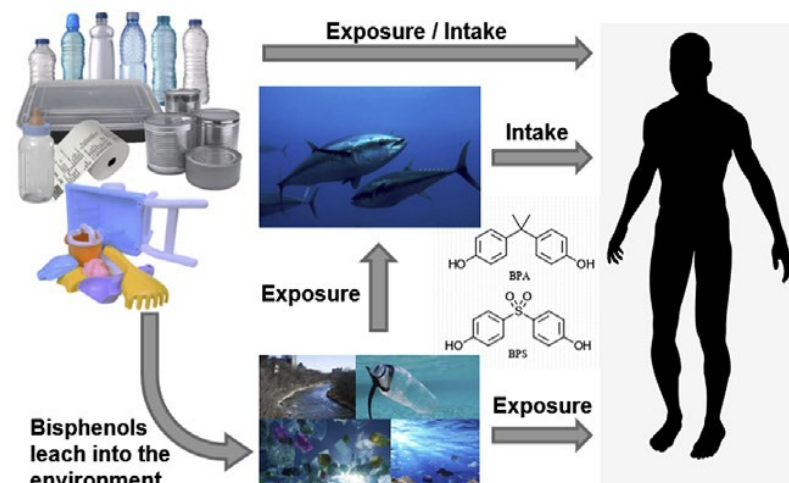


Figure 8 : voies par lesquelles l'homme peut être exposés au bisphénol A (Cyrene et al., 2021)

Tableau IV : Concentrations et estimation de l'apport quotidien/dose d'exposition cutanée de bisphénols dans les produits de consommation (ng /g), les aliments (ng/g) et les boissons (ng/L) (Cyrene et al., 2021)

Sample	Country	Compound(s)	n ^a	Concentration range	Estimated daily intake
thermal paper receipts	Nigeria	BPA	80	1.50x10 ⁶ - 3.16x10 ⁶	0.20 µg/day (general population) 9.89 µg/day (workers)
	Spain & UK	BPA	17	6.0x10 ⁴ - 6.3x10 ⁷	-
	Brazil	BPA, BPS	22	BPA: <1.7x10 ⁵ - 1.69x10 ⁷ BPS: <3.0x10 ⁴ - 8.93x10 ⁶	-
	France		47	BPA: <1.7x10 ⁵ - 2.03x10 ⁷ BPS: <3.0x10 ⁴ - 1.26x10 ⁷	-
	Spain		43	BPA: <1.7x10 ⁵ - 1.93x10 ⁷ BPS: <3.0x10 ⁴ - 1.33x10 ⁷	-
	China	BPA, BPS	120	BPA: ND ^b - 1.87x10 ⁷ BPS: ND - 1.68x10 ⁷	ΣBP: 1.77 µg/day
infant socks	Spain	BPA	96	44.4-3736	19.6 pg/kg/day
childcare items and jewellery	Israel	BPA	70	0.04-9.9 ppm ^c	-
pantyhose	China, Japan, South Korea, Portugal, Chile, US	BPA, BPS, BPF, BPB, BPP, BPZ, BPAF	74	BPA: <1.3-504 BPS: <0.3 - 2.19x10 ⁶ BPF: <12.5 - 1.28x10 ⁶ BPB: <1.3-7230 BPP: <1.3-34.5 BPZ: <0.5 BPAF: <0.1-0.8	ΣBP: 0.82-58000 pg/kg bw/day
canned & non-canned foods	Spain	BPA, BPB, BPE	40	BPA: <0.17 - 88.66 BPB: <0.17-4.19 BPE: <0.17 - 12.35	BPA: 0.23 µg/kg bw/day (canned), 0.03 µg/kg bw/day (non-canned) BPB: 0.004 µg/kg bw/day, 0.005 µg/kg bw/day BPE: 0.002 µg/kg bw/day, 0.01
meat	Egypt	BPA		31.02 - 724.06 ppb ^d	-
fish				57.68 - 168.52 ppb	-
vegetables and fruits				5.57-233.78 ppb	-
milk				30.89 - 312.08 ppb	-
beverages				13.96 - 154.34 ppb	-
feed additives				2.87-937.49 ppb	-
canned foods and beverages	China	BPA, BPS, BPF	151	BPA: ND-837 BPS: ND-1.6 BPF: ND-75.4	BPA: 28.1-73.4 ng/kg bw/day BPS: 0.2-0.4 ng/kg bw/day BPF: 4.3-11.1 ng/kg bw/day

^a n: sample size.

^b ND: not detected.

^c ppm: parts per million.

^d ppb: parts per billion.

4.9.2. Exposition non-alimentaire aux bisphénols

Il existe d'autres voies d'exposition aux bisphénols tel que l'inhalation de particules en suspension dans l'air, que ce soit l'air extérieur ou l'air à l'intérieur des bâtiments. En effet, cette voie est vicieuse puisque le transport de l'air sur de longue distance, sur des centaines de kilomètres est possible (figure 9) (Vasiljevic et al., 2021).

Un contact direct avec la peau est possible via le papier thermique (tableau IV). Cette voie d'absorption touche principalement les caissiers qui sont en contact étroit avec les tickets de caisse (Shamhari et al., 2021). Un contact direct est également envisageable avec tous les autres produits contenant du BPA (polycarbonate, résines époxy, ...). Le contact avec le milieu aquatique est aussi une voie d'absorption directe envisageable par la peau, étant donné la présence de bisphénols dans les rivières, les océans, ... (Cyrene et al., 2021).

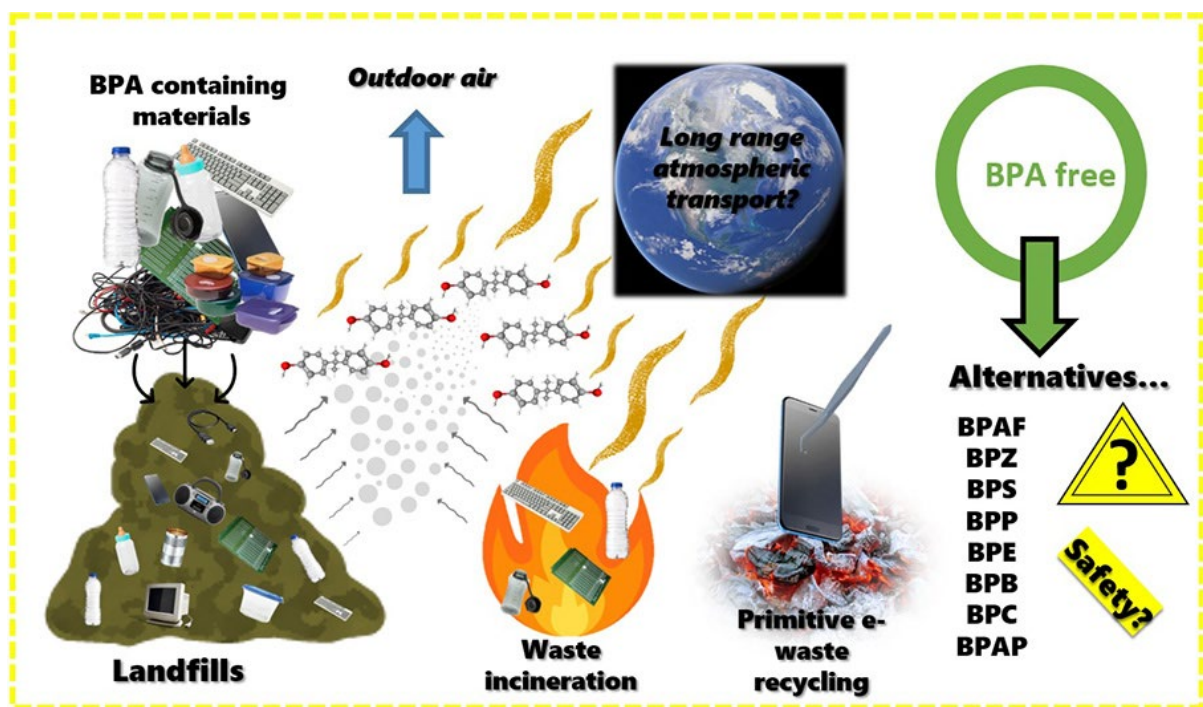


Figure 9 : transport du BPA par l'air (Vasiljevic et al., 2021)

5. Evaluation du risque lié à l'exposition du BPA

Les niveaux d'ingestion et d'exposition au BPA suivant les différents produits concernés (tableau IV) sont largement supérieurs à la DJT actuelle de 4 ng/kg de poids corporel par jour, ce qui indique un risque avéré pour la santé.

Les risques objectivables sur la santé quant à cette exposition semblent plutôt concerner les maladies cardiovasculaires chez les adultes de sexe masculin et chez les enfants suite à une exposition chronique, le diabète *mellitus* chez les adultes et le diabète gestationnel, et des perturbations de la fertilité aussi bien chez les hommes que chez les femmes, et enfin peut être certaines maladies allergiques comme l'asthme infantile.

L'influence sur les cancers n'a elle été objectivée que lors des études de laboratoire sur cultures cellulaires ou sur animaux, à des doses bien supérieures à celles qu'un humain rencontre au quotidien, le risque semble ainsi assez limité.

6. Existe-t-il de vraies alternatives non toxiques aux bisphénols A ?

Comme énoncé précédemment, le bisphénol a beaucoup d'applications (papier thermique, polycarbonate, boîte de conserve, résine époxy, ...) et il possède de nombreuses propriétés à titre d'exemple, pour les contenants, il peut résister aussi bien à l'acidité qu'à la basicité, le rendant utile dans le domaine alimentaire pour toutes sortes d'aliments emballés, son remplacement n'est donc pas chose aisée.

Les analogues de bisphénol (BPS, BPF, ...) posent des problèmes similaires voire plus toxiques que le BPA lui-même, avec moins de recul et d'études sur le sujet que pour le BPA. L'Anses, à savoir l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, déconseille donc le remplacement du BPA par d'autres bisphénols. Celle-ci avait déjà mis en évidence en 2013 plus de 70 substances pouvant remplacer le bisphénol suivant l'application souhaitée. (Anses, 2022)

Afin de remplacer une substance chimique dans certains procédés ou applications, il existe plusieurs étapes à suivre et il est nécessaire d'être systématique. La première étape consiste en la qualification de la dangerosité ou non de la substance chimique. Ensuite, la substance devrait avoir idéalement les mêmes propriétés techniques que la substance d'origine, elle doit être durable, écologique, substituable sur le plan financier et surtout, elle devrait être plus sûre (Anses, 2022).

Par rapport à la sûreté de la substance, en l'occurrence celle du BPA et ses analogues, il y a deux notions à définir, à savoir celle de danger et de risque. Le danger est "une menace possible pour la santé, due aux propriétés intrinsèques d'une substance, par exemple sa capacité à endommager les reins ou à induire un cancer" alors que le risque dépend de trois choses, le temps d'exposition ; le moment d'exposition (stade fœtale, enfance, adolescence, ...) et la quantité de substance entrant en contact avec l'individu (Anses, 2022).

C'est pourquoi, les industriels sont invités à se renseigner sur les substances possibles de remplacement (hors famille des bisphénols) sur la base de données de l'ECHA (l'Agence européenne des produits chimiques) sur base du règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) qui œuvre à la protection de la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, l'état actuel de l'utilisation de ces dernières en Europe y est également répertorié (ECHA, 2022).

Outre le remplacement de ladite substance, il est possible d'envisager plusieurs solutions suivant l'application ou le produit final. A savoir, à titre d'exemple, remplacer le conditionnement ; le polymère de matière plastique par un autre dans le domaine du possible, comme le carton ou bien changer complètement le procédé de fabrication que les industriels ont mis en place afin que des bisphénols ne soient plus utilisés et ne puissent ainsi plus se retrouver dans le produit final en question (Anses, 2022).

7. Moyens de dégradation du bisphénol

7.1 Biodégradation

Bien que les bisphénols se dégradent dans l'environnement au bout d'un certain temps, la biodégradation via des microorganismes tels que *Bacillus thuringiensis*, *Pseudomonas putida* YC-AE1, et *Sphingomonas paucimobilis* FJ-4 permet d'accélérer le processus. Ils existent également des levures permettant de dégrader le BPA tels que *Lactococcus Lactis*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus faecalis* et *Saccharomyces cerevisiae* comme démontré par Gloria et collaborateurs, cette dégradation variant de 39.1 à 51.9%. Ce procédé étant économique et sûr pour l'environnement (Xing et al., 2022).

7.2 Photodégradation

Le mécanisme exact est peu clair mais il se pourrait qu'il soit dû au fait que les radicaux hydroxyles attaquent les molécules de bisphénol A en passant par l'intermédiaire d'une cascade enzymatique menant à la formation d'acides organiques. Cette photodégradation est plus efficace dans l'eau. L'interaction entre un catalyseur et un photon est nécessaire pour mener au mieux cette méthode. Comme exemple de catalyseur ayant prouvé leur efficacité et étant largement utilisé, nous avons les composés binaires TiO₂ et ZnO. Cela permet d'augmenter la capacité d'absorption de la lumière afin d'améliorer le taux de dégradation de ce BPA. Ils existent d'autres composés pouvant être utilisés à des fins photodégradantes à savoir l'oxyde de fer, l'acide oxalique, la β -cyclodextrine, l'acide humique et enfin *Chlorella vulgaris*, cette dernière étant une algue (Xing et al., 2022).

7.3 Adsorption

C'est un procédé plus efficace que ceux précités, qui est bon marché, simple avec peu de sous-produits néfastes (Zhao et al., 2019) L'adsorption, qui n'est pas à confondre avec l'absorption, est "un phénomène de surface par lequel des atomes, des ions ou des molécules (adsorbats) se fixent sur une surface solide (adsorbant) depuis une phase gazeuse, liquide ou une solution solide" (INRS, 2022)

Le mécanisme repose principalement sur des interactions hydrophobes, des ponts hydrogènes, des empilements pi avec le BPA, ces différentes liaisons pouvant agir de concert ou seules. Comme catégories d'adsorbants, nous retrouvons les naturels, les nanomatériaux, le carbone et le graphène (tableau V) (Bhatnagar and Anastopoulos, 2017).

Tableau V : différents types d'adsorbant avec leurs capacités d'adsorption maximale et leurs mécanismes d'action (Xing et al., 2022).

Adsorbents	Isotherm models	Maximum adsorption capacity	Adsorption mechanism
Organic clay made of montmorillonite	Langmuir Freundlich	151.52 mg/g	Hydrophobic interactions
Carbon W20	Langmuir	382.12 mg/g	Surface charge π - π interaction
Hydrophobic zeolite	Redliche-Peterson	129.6 mg/g	London force
Carbon WV A1100	N.A.	382.12 mg/g	Specific surface area Hydrophobic interactions
Carbon WV A1100 nitrogen thermal modified sample	N.A.	432.34 mg/g	Specific surface area Hydrophobicity
Graphene	Langmuir	94.06 mg/g	π - π interaction
Single-walled carbon nanotubes	Langmuir	71 mg/g	Specific surface area
Multi-walled carbon nanotubes	Langmuir	111 mg/g	Specific surface area
Hollow carbon porous nanospheres	N.A.	23.09 mg/g	Specific surface area
Imine-based covalent organic frameworks	Langmuir	200 mg/g	π - π interaction Hydrogen bonds
Modified polypropylene porous microspheres	N.A.	44.43 mg/g	π - π interaction Hydrogen bonds
PVC microplastic	Pseudo-second order Freundlich	N.A.	Hydrophobic interactions Hydrogen bond Halogen bond

N.A.: not available, PVC: polyvinyl chloride,

7.4 Phytoremédiation

Cela permet de retirer de l'eau des polluants aussi bien organiques, comme le BPA, que inorganiques à l'aide de plantes. Comme exemple de plantes pouvant être plus ou moins efficaces, il y a la sauge, les plantes de radis et de moelle, *Phragmites australis*, *Ceratophyllum demersum* et *Myriophyllum spicatum*. Des interactions hydrophobes sont nécessaires à la bonne diffusion du BPA dans les racines et les plantes où il sera métabolisé en composés moins toxiques (Xing et al., 2022).

8. Conclusions

On constate au final qu'à la vue de la littérature scientifique, l'exposition chronique à de très faibles doses des différents bisphénols est corrélée à l'incidence de nombreuses pathologies chez l'homme. Les études épidémiologiques les plus solides concernent principalement l'exposition au BPA, mais les recherches *in vitro* semblent

montrer que les propriétés métaboliques des analogues (BPF, BPS, ...) sont semblables à celles du BPA. On peut donc en attendre des effets néfastes semblables. Il est tout de même intéressant de ne pas perdre de vue que corrélation n'est pas causalité.

La plus grande prudence est de mise de par le possible impact sur la santé de ces composés, en effet depuis 2006, l'EFSA n'a fait que revoir sa DJT à la baisse, si on en croit la dernière dose DJT proposée par l'EFSA de 0,04 ng /kg pc/J, nous sommes maintenant au-dessus de la dose toxique à laquelle nous pouvons être soumis quotidiennement.

Remplacer le BPA par ses analogues, la même famille de composés, ne semble pas judicieux d'un point de vue de la santé humaine et animal. En effet, c'est remplacer un problème par un autre potentiellement plus important. Mais cela ne veut pas dire, que les remplaçants (hors famille des bisphénols) sont exempts d'effets nocifs sur la santé, ces composés devront donc être tout autant étudiés que les composés bisphénolés.

Les études valent ce qu'elles valent jusqu'à preuve du contraire. Outre la méthodologie et l'interprétation des résultats qui ne doivent pas présenter de lacunes, il est difficile d'obtenir des études valables prenant en compte l'association de plusieurs polluants (BPA, les analogues du BPA, une autre classe de polluants ayant des effets endocriniens par exemple les phtalates). En effet, il existe peut-être des synergies potentielles qui sont à prendre en considération dans l'évaluation d'une dose journalière tolérable. Les études devraient également être réalisées idéalement sur les humains, hors la plupart des études sont *in vitro* et menées sur les animaux pour des raisons d'éthique.

Autre point, qu'il est important de détailler est le côté économique. Même si des options sont disponibles pour diminuer la toxicité, les industriels, dont le but est tout de même d'être un maximum rentables, n'adopteront pas les mesures nécessaires concernant la lutte contre le bisphénol s'ils n'y sont pas obligés (sauf si l'image de l'entreprise a plus d'importance que le profit), il faut donc que ce soit réglementé.

Enfin Il est à noter que nous importons toujours des produits provenant de pays tiers, hors Europe, pour lesquels l'utilisation dans le domaine alimentaire est toujours autorisée, et ce peu importe le produit, comme la Chine et le Japon (EFSA, 2022).

Bibliographie :

Adsorption – INRS. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204263>, consulté le 15 Juillet 2022

Allard, P., Colaiacovo, M.P., 2011. Chapter 50 - bisphenol A. In: Gupta, R.C. (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology*. Academic Press, San Diego, pp. 673–686.

Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/efsa_fr, consulté le 28 Juillet 2022

Barboza, L.G.A., Cunha, S.C., Monteiro, C., Fernandes, J.O., Guilhermino, L., 2020. Bisphenol A and its analogs in muscle and liver of fish from the North East Atlantic Ocean in relation to microplastic contamination. Exposure and risk to human consumers. *J. Hazard Mater.* 393, 122419.

BfR bundesinstitut für risikobewertung – bisphenol A. https://www.bfr.bund.de/en/az_index/bisphenol_a-129760.html, consulté le 29 Juillet 2022

Bhatnagar, Amit, and Ioannis Anastopoulos. "Adsorptive removal of bisphenol A (BPA) from aqueous solution: A review." *Chemosphere* 168 (2017): 885-902.

Bisphénol A - Anses. <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>, consulté le 30 Juillet 2022

Bisphénol A - EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol>, consulté le 25 Juillet 2022

British Plastic Federation (BPF) – le polycarbonate. <https://www.bpf.co.uk/plastipedia/polymers/Polycarbonate.aspx#:~:text=Polycarbonates%20are%20strong%2C%20stiff%2C%20hard,or%20special%20grades%20even%20lower>, consulté le 13 Aout 2022

Caban, Magda, and Piotr Stepnowski. "Determination of bisphenol A in size fractions of indoor dust from several microenvironments." *Microchemical Journal* 153 (2020): 104392.

Shaofang Cai, Xianming Rao, Jianhong Ye, Yuxiao Ling, Shuai Mi, Hanzhu Chen, Chunhong Fan and Yingjun Li. Relationship between urinary bisphenol a levels and cardiovascular diseases in the U.S. adult population, 2003-2014. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 192, 110300.

Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y. L., Wu, Y., & Widelka, M. (2016). Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity—a review. *Environmental science & technology*, 50(11), 5438-5453.

Chen, Q., Yin, D., Jia, Y., Schiwiy, S., Legradi, J., Yang, S., & Hollert, H. (2017). Enhanced uptake of BPA in the presence of nanoplastics can lead to neurotoxic effects in adult zebrafish. *Science of the Total Environment*, 609, 1312-1321.

Commission européenne - Règlement (UE) 2018/213 de la commission relatif à l'utilisation du bisphénol A dans les vernis et les revêtements destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/txt/pdf/?uri=celex:32018r0213&from=el>, consulté le 13 aout 2022

Comprendre REACH – ECHA.

<https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>, consulté le 29 Juillet 2022

Corrales, J., Kristofco, L. A., Steele, W. B., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, E. S., & Brooks, B. W. (2015). Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose-response*, 13(3), 1559325815598308.

Gustin P., Cours de Toxicologie - Introduction. 1^{er} master en médecine vétérinaire, 2020

Cyrene J., Catenza, Farooq, A., Shubear, N. S., & Donkor, K. K. (2021). A targeted review on fate, occurrence, risk and health implications of bisphenol analogues. *Chemosphere*, 268, 129273.

Duan, Y., Yao, Y., Wang, B., Han, L., Wang, L., Sun, H., & Chen, L. (2018). Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes *mellitus*: a case-control study. *Environmental pollution*, 243, 1719-1726.

Effets du bisphénol A sur le système immunitaire : de nouveaux éléments de preuve utiles mais limités <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/161013>, consulté le 28 Juillet 2022

Ferguson, M., Lorenzen-Schmidt, I., & Pyle, W. G. (2019). Bisphenol S rapidly depresses heart function through estrogen receptor- β and decreases phospholamban phosphorylation in a sex-dependent manner. *Scientific reports*, 9(1), 1-12.

Hui, L et al., 2018. Low dose of bisphenol A modulates ovarian cancer gene expression profile and promotes epithelial to mesenchymal transition via canonical Wnt pathway. *Toxicological Sci* 164, 527e538.

Lin, H., Li, H., Lu, G., Chen, Z., Sun, W., Shi, Y., ... & Wu, Y. (2018). Low dose of bisphenol a modulates ovarian cancer gene expression profile and promotes epithelial to mesenchymal transition via canonical wnt pathway. *Toxicological Sciences*, 164(2), 527-538.

Hwang, S., Lim, J. E., Choi, Y., & Jee, S. H. (2018). Bisphenol A exposure and type 2 diabetes *mellitus* risk: a meta-analysis. *BMC endocrine disorders*, 18(1), 1-10.

Inadera, Hidekuni. (2015). Neurological effects of bisphenol A and its analogues. *International journal of medical sciences*, 12(12), 926.

Komarowska, M. D., Grubczak, K., Czerniecki, J., Hermanowicz, A., Hermanowicz, J. M., Debek, W., & Matuszczak, E. (2021). Identification of the Bisphenol A (BPA) and the Two Analogues BPS and BPF in Cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 694669.

Lalwani, D., Ruan, Y., Taniyasu, S., Yamazaki, E., Kumar, N. J., Lam, P. K., ... & Yamashita, N. (2020). Nationwide distribution and potential risk of bisphenol analogues in Indian waters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 200, 110718.

Lei, B., Sun, S., Xu, J., Feng, C., Yu, Y., Xu, G., ... & Peng, W. (2018). Low-concentration BPAF-and BPF-induced cell biological effects are mediated by ROS in MCF-7 breast cancer cells. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(4), 3200-3208.

LES DÉCIDEURS POLITIQUES, S. L. P. PLASTIQUES, SANTÉ ET PRODUITS CHIMIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE) - EDC guide 2020. https://ipen.org/sites/default/files/documents/edc_guide_2020_v1_6bw-fr.pdf consulté le 29 Juillet 2022

Liu, B., Lehmler, H. J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L. G., ... & Bao, W. (2019). Association of bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents. *Diabetes & metabolism journal*, 43(1), 59-75.

Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. H., Nghiem, L. D., Hai, F. I., Zhang, J., ... & Wang, X. C. (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Science of the total environment*, 473, 619-641.

Mahfouz N, Salah E, Armaneous A, Youssef MM, Abu Shady MM, Sallam S, Anwar M, Morsy S and Hussein J, 2021. Association between bisphenol A urine level with low-grade albuminuria in egyptian children and adolescents. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 9, 1092–1097. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6499>

Mendy, A., Salo, P. M., Wilkerson, J., Feinstein, L., Ferguson, K. K., Fessler, M. B., ... & Zeldin, D. C. (2020). Association of urinary levels of bisphenols F and S used as bisphenol A substitutes with asthma and hay fever outcomes. *Environmental research*, 183, 108944.

Pang, Long, Yang, H., Lv, L., Liu, S., Gu, W., Zhou, Y., ... & Dong, J. (2019). Occurrence and estrogenic potency of bisphenol analogs in sewage sludge from wastewater treatment plants in central China. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 77(3), 461-470.

Chen, P. P., Liu, C., Zhang, M., Miao, Y., Cui, F. P., Deng, Y. L., ... & Zeng, Q. (2022). Associations between urinary bisphenol A and its analogues and semen quality: A cross-sectional study among Chinese men from an infertility clinic. *Environment International*, 161, 107132.

Perturbateurs endocriniens : pourquoi les remplaçants du bisphénol A posent aussi problème ? Anses. <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-pourquoi-les-rempla%C3%A7ants-du-bisph%C3%A9nol-posent-aussi-probl%C3%A8me>, consulté le 27 février 2022

Radwan, P., Wielgomas, B., Radwan, M., Krasiński, R., Klimowska, A., Kaleta, D., & Jurewicz, J. (2020). Urinary bisphenol A concentrations and *in vitro* fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Reproductive Toxicology*, 96, 216-220.

Shamhari, A. A., Abd Hamid, Z., Budin, S. B., Shamsudin, N. J., & Taib, I. S. (2021). Bisphenol A and its analogues deteriorate the hormones physiological function of the male reproductive system: a mini-review. *Biomedicines*, 9(11), 1744.

Shen, J., Kang, Q., Mao, Y., Yuan, M., Le, F., Yang, X., ... & Jin, F. (2020). Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing *in vitro* fertilisation. *Ecotoxicology and environmental safety*, 187, 109816.

Sol et déchets en Wallonie - Boues d'épuration. <https://sol.environnement.wallonie.be/home/sols/matieres/boues-depuration.html>, consulté le 27 Juillet 2022

Stecca, L., Moscoso-Ruiz, I., Gálvez-Ontiveros, Y., & Rivas, A. (2022). Association between dietary exposure to bisphenols and body mass index in Spanish schoolchildren. *EFSA Journal*, 20, e200421.

Sun, Qian, Wang, Y., Li, Y., Ashfaq, M., Dai, L., Xie, X., & Yu, C. P. (2017). Fate and mass balance of bisphenol analogues in wastewater treatment plants in Xiamen City, China. *Environmental Pollution*, 225, 542-549.

Tupperware – qualité et sécurité. <https://www.tupperware.be/fr/apropos/sansbpa/>, consulté le 13 Aout 2022

VALCO - Process de fabrication du Polycarbonate.

<https://www.valcogroup-valves.com/fr/faq/polycarbonate-process-de-fabrication/> consulté le 13 Aout 2022

Vasiljevic, T., & Harner, T. (2021). Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. *Science of The Total Environment*, 789, 148013.

Xing, Jianing, Zhang, S., Zhang, M., & Hou, J. (2022). A critical review of presence, removal and potential impacts of endocrine disruptors bisphenol A. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 109275.

Zhang, Junjie, Lei Wang, Kurunthachalam Kannan. (2020) "Microplastics in house dust from 12 countries and associated human exposure." *Environment international* 134: 105314.

Zhang, W., Xia, W., Liu, W., Li, X., Hu, J., Zhang, B., ... & Li, Y. (2019). Exposure to bisphenol A substitutes and gestational diabetes *mellitus*: a prospective cohort study in China. *Frontiers in endocrinology*, 10, 262.

Zhang, Yin-Fenget, Shan, C., Wang, Y., Qian, L. L., Jia, D. D., Zhang, Y. F., ... & Xu, H. M. (2020). Cardiovascular toxicity and mechanism of bisphenol A and emerging risk of bisphenol S. *Science of the Total Environment*, 723, 137952.

Zhao, Yufeng, Cho, C. W., Cui, L., Wei, W., Cai, J., Wu, G., & Yun, Y. S. (2019). Adsorptive removal of endocrine-disrupting compounds and a pharmaceutical using

activated charcoal from aqueous solution: kinetics, equilibrium, and mechanism studies. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(33), 33897-33905.