

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 avril 2017

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC¹) du
bisphenol A pour son caractère de perturbateur endocrinien**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 09 mai 2016 par le Ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer pour la réalisation de l'expertise suivante : soumission à l'ECHA² d'un dossier d'identification du bisphenol A (BPA) comme « substance extrêmement préoccupante » (SVHC) en raison en particulier de ses propriétés de perturbateur endocrinien (PE) pour l'Homme, au titre du règlement européen n°1907/2006 dit règlement REACH.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement REACH définit dans son article 57 les propriétés permettant d'identifier une substance chimique comme « extrêmement préoccupante » (SVHC).

Une identification SVHC a pour conséquence directe une obligation pour l'industrie de notifier à l'ECHA la présence de la substance dans les articles fabriqués ou importés contenant du BPA à plus de 0,1% (tel que défini à l'art. 7 de REACH) et d'informer l'acquéreur d'un article de la présence de BPA (tel que défini à l'art. 33). Elle ouvre la possibilité d'une mise à l'autorisation (Annexe XIV du règlement) qui limiterait les usages du BPA en les conditionnant à l'octroi d'une autorisation temporaire et renouvelable. Ces dispositions concernent les usages tels que définis notamment par l'article 56 de REACH. En particulier, elles ne concernent pas les usages du BPA en tant qu'intermédiaire, notamment pour ses usages polymères.

¹ substance extrêmement préoccupante / *Substance of Very High Concern*(SVHC) telle que définie dans le Règlement n°1907/2006 dit règlement REACH

² Agence européenne des produits chimiques / *European Chemicals Agency* (ECHA)

En réponse à la saisine, le caractère SVHC du bisphénol A (BPA, CAS 80-05-7) a été examiné en lien avec plusieurs propriétés éligibles à l'identification SVHC :

- Le BPA a un classement européen harmonisé pour ses effets sur la fertilité (reprotoxique 1B). Sur la base de ces éléments factuels, l'Anses a déposé le 8 août 2016 un dossier d'identification SVHC selon les critères 57(c) de REACH. L'identification du BPA en tant que SVHC pour cette propriété a été reconnue par consensus et le BPA a été ajouté à la liste des substances SVHC (Liste candidate³) par décision de l'ECHA du 4 janvier 2017 (ED/01/2017).
- Une substance présentant des propriétés de perturbation endocrinienne (PE) est éligible à une identification SVHC selon l'article 57(f) de REACH. Une identification selon l'article 57 (f) a des conséquences spécifiques sur le plan réglementaire par comparaison avec l'identification selon l'article 57 (c), en particulier sur le seuil d'application des mesures applicables à un SVHC et le cas échéant sur le contexte de l'évaluation de futures demandes d'autorisation. C'est également le seul moyen réglementaire permettant aujourd'hui d'identifier une substance chimique⁴ en tant que PE. La collecte, l'analyse et la synthèse des éléments de preuve en lien avec ces propriétés PE a donc été réalisée de façon détaillée dans le cadre de la présente saisine.
- En raison de travaux précédents menés par les autorités allemandes sur les effets PE potentiels pour les espèces de l'environnement, il a été décidé de ne pas inclure ce sujet dans l'analyse de l'Anses qui examine spécifiquement les propriétés de perturbation endocrinienne du BPA pertinentes pour la santé humaine.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), qui est compétent sur les dossiers SVHC et CES référent sur cette saisine, ainsi que du Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE), compétent sur ce sujet spécifique et investit de l'analyse scientifique dans cette saisine. Les travaux ont été discutés aux GT PE qui ont eu lieu du 11 mars 2016 au 13 janvier 2017 et ils ont été présentés au CES REACH-CLP du 29 mars 2016 ; du 8 novembre 2016 et du 6 décembre 2016, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport a été adopté par le CES REACH-CLP réuni le 24 janvier 2017.

L'analyse a été menée dans le cadre des procédures et du format fixés par l'ECHA au niveau européen.

Il est considéré dans cette analyse qu'une substance peut être identifiée PE si elle remplit les recommandations⁵ du groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013), en

³ La liste candidate est définie à l'article 59(1) de REACH et la liste des substances formellement identifiées comme SVHC et pouvant donc être faire l'objet d'une mise à l'autorisation (Annexe XIV).

⁴ Hors substances biocides et pesticides

⁵ *"the elements for identification of an endocrine disrupter were demonstration of an adverse effect for which there was convincing evidence of a biologically plausible causal link to an endocrine disrupting mode of action and for which disruption of the endocrine system was not a secondary consequence of other non-endocrine-mediated systemic toxicity."*

lien avec la définition d'un PE formulée par l'OMS/IPCS⁶ en 2002. En conséquence, les informations disponibles ont été analysées sur les points suivants:

- Effets néfastes sur la santé
- Mode d'action endocrinien
- Lien plausible entre les effets néfastes et le mode d'action endocrinien
- Pertinence pour l'homme

L'analyse des effets néfastes du BPA faisant intervenir un mode d'action PE a été conduite à partir des expertises précédentes de l'Anses réalisées sur le BPA au niveau national (Anses 2013b) et européen (Anses 2013a and 2014). Elle a été complétée par l'examen des données pertinentes publiées jusqu'à mai 2016. Pour la partie du rapport concernant l'identification des usages et alternatives du BPA, les travaux précédents (Anses 2011, 2012 et 2013a) ont été complétés par la consultation des dossiers d'enregistrements sous REACH, par l'audition ou échanges par voie électronique avec les parties prenantes, à savoir l'Association nationale des industries alimentaires (ANIA) conjointement avec le Syndicat national des fabricants de boîtes, emballages et bouchages métalliques (SNFBM) en date du 1^{er} juin 2016, le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM) en date du 8 juin 2016, Plastics Europe fin mai-début juin 2016, le Comité de coordination des activités dentaires (COMIDENT) en juin 2016, le Dr Sylvain Caillol, directeur adjoint de l'Institut Carnot Chimie Balard en juin 2016. Elle a été complétée par les commentaires reçus lors de la consultation publique mise en œuvre pour l'identification du BPA comme SVHC-57(c).

L'Anses a analysé les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE DU GT PE ET CONCLUSIONS DU CES REACH-CLP

■ 3.1 Analyse par le GT PE des effets du BPA liés à un mode d'action PE en vue d'une identification SVHC

La présente analyse propose d'identifier le BPA comme SVHC sur la base de ses propriétés de perturbation endocrinienne pertinentes pour la santé humaine. Les effets néfastes du BPA analysés en détail pour soutenir l'identification SVHC en lien avec les propriétés de perturbation endocrinienne (PE) ont été choisis sur la base des critères suivants :

- l'effet néfaste est caractérisé avec un niveau de preuve suffisant dans les discussions européennes dans le cadre réglementaire, c'est-à-dire que cet effet est reconnu soit par une classification harmonisée soit du fait de la prise en compte de l'effet dans le processus d'évaluation des risques par le Comité d'Evaluation des Risques ((RAC pour *Risk Assessment Committee*) dans le cadre de la restriction du BPA (ECHA, 2015) ;
- il existe des éléments probants pertinents que ces effets résultent d'un mode d'action PE.

Relevance of the data to humans should be assumed in the absence of appropriate data demonstrating non-relevance." - Report from the European Commission's Endocrine Disruptors Expert Advisory (JRC 2013)

⁶ "An exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations" - Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors (WHO/IPCS 2002)

Dans l'éventualité de futures demandes d'autorisation, il importe que l'amplitude des effets sanitaires associés à la perturbation endocrinienne du BPA soit définie de façon adéquate et aussi complète que possible. De plus, l'analyse conjointe des différents effets néfastes du BPA résultant d'un effet PE est d'autant plus justifiée que ces effets présentent des caractéristiques communes qui étayent utilement la vraisemblance d'un effet global. Par conséquent, les effets suivants ont été sélectionnés :

- effet sur la fonction reproductrice, tel que mis en évidence plus spécifiquement par l'altération de la cyclicité œstrale;
- altérations du développement de la glande mammaire conduisant à une susceptibilité accrue aux substances cancérogènes par le biais de modifications morphologiques;
- altérations du développement du tissu cérébral et des fonctions cognitives, mises en évidence plus spécifiquement en lien avec des troubles de l'apprentissage et de la mémoire;
- altérations métaboliques, mises en évidence plus spécifiquement en lien avec une altération de la capacité de synthèse de l'insuline et de l'insulinosensibilité.

- Altération des cycles œstraux

Une étude épidémiologique menée chez l'Homme a analysé le lien entre le BPA et les caractéristiques des cycles menstruels (Jukic *et al.*, 2015). Une association entre BPA urinaire et des phases lutéales courtes a été observée. Cependant, il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive chez l'Homme sur la base d'une seule étude. Chez l'animal, malgré des disparités entre les études, des résultats fiables ont été rapportés de façon répétée dans plusieurs études expérimentales chez le rat et la souris, montrant un effet néfaste du BPA sur le cycle œstral, notamment des cycles irréguliers et prolongés, après différentes périodes d'exposition :

- après exposition de femelles adultes (Tyl *et al.*, 2008 ; Laws *et al.*, 2000 ; Lee *et al.*, 2013),
- après exposition au cours de la phase de développement du système reproducteur, c'est-à-dire après une exposition *in utero* (Honma *et al.*, 2002 ; Nikaido *et al.*, 2004 ; Wang *et al.*, 2014a), périnatale (Rubin *et al.*, 2001 ; Mendoza *et al.*, 2011 ; Patisaul *et al.*, 2014 ; Delclos *et al.*, 2014), postnatale (Nah *et al.*, 2011 ; Adewale *et al.*, 2009 ; Fernandez *et al.*, 2009) ou prépubertaire (Zaid *et al.*, 2014).

Cet effet a été reconnu par le RAC en 2014 dans son avis à l'appui de la classification du BPA comme toxique pour la reproduction, catégorie 1B (Repr 1B) – H360F, et en 2015 dans son avis concernant la restriction du BPA (ECHA 2015).

Le maintien d'une bonne cyclicité est considéré comme indispensable à une ovulation efficace. Une altération de la cyclicité peut donc induire une diminution de la fertilité du fait d'un trouble de l'ovulation (retardée ou absente). Comme le résumait Kortenkamp *et al.*, (2012), une association entre les caractéristiques du cycle menstruel, la sous-fécondité et l'avortement spontané a été observée chez la femme en âge de procréation. De plus, certaines caractéristiques du cycle menstruel ont été associées à des maladies chroniques, notamment les cancers du sein et des ovaires, les fibromes utérins, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Une altération de la cyclicité est donc considérée comme un effet clairement néfaste.

En ce qui concerne l'altération du cycle suite à une exposition au stade adulte, un effet négatif du BPA sur la production ovarienne d'œstrogènes est clairement démontré chez les rongeurs *in vivo* (Lee *et al.*, 2013) et confirmé par les effets similaires observés sur les cellules ovariennes de rongeurs et humaines *in vitro* (Kwintkiewicz *et al.*, 2010 ; Mansur *et al.*, 2016). Alors que l'effet du BPA sur les cellules interstitielles de la thèque dépend du modèle expérimental et du protocole, le

BPA inhibe la conversion des androgènes en œstrogènes dans les cellules de la granulosa de manière concordante dans toutes les études identifiées dans la littérature.

Que ce soit chez les mammifères primates ou non primates, la sélection, la croissance et la maturation des follicules, l'ovulation, la qualité des ovocytes et la fonction ultérieure du corps jaune dépendent de la régulation des gonadotropines⁷ et des facteurs de régulation intra-ovariens, exercée par des contrôles réciproques et séquentiels. En outre, les ovaires et le système hypothalamo-hypophysaire sont en communication endocrinienne permanente. En conséquence, toute perturbation du cycle est liée à des perturbations des activités endo/para/autocrines des ovaires et/ou du système hypothalamo-hypophysaire. Compte tenu du schéma de régulation du cycle œstral, une altération de l'activité stéroïdogène du follicule préovulatoire, comme observée après exposition d'animaux adultes au BPA (Lee *et al.*, 2013), peut induire une perturbation du cycle œstral. Ces résultats démontrent un mode d'action endocrinien, à savoir l'altération de l'activité stéroïdogène ovarienne, à l'origine d'une perturbation du cycle œstral chez les rongeurs adultes.

Si la plupart des éléments probants disponibles résultent d'études sur des rongeurs, des données obtenues *in vitro* montrent également un même effet négatif du BPA sur la production d'œstrogènes dans des cellules folliculaires humaines. En outre, chez certaines femmes, l'exposition au BPA a été associée à une diminution de la capacité de leurs follicules à produire des œstrogènes (Mok-Lin *et al.*, 2010 ; Ehrlich *et al.*, 2012). Enfin, le rôle des œstrogènes dans la régulation du cycle est similaire chez les rongeurs et chez la femme. Ainsi, il est probable que le BPA puisse altérer le cycle ovarien chez la femme par le biais d'une perturbation de l'activité endocrinienne du follicule ovarien.

La place de mécanismes endocriniens ou neuroendocriniens dans l'altération du cycle observée suite à une exposition au BPA durant le développement est moins clairement établie que chez l'adulte. Néanmoins, de nombreuses études montrent que les mécanismes (neuro)endocriniens à l'origine de la régulation précise de la fonction gonadotrope qui gouverne le cycle œstral peuvent être altérés en réponse à une exposition au BPA après des expositions *in utero* et/ou périnatale. Il a été démontré que le BPA affecte l'expression dans l'hypothalamus de la kisspeptine, un neuropeptide fondamental dans la régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique (HPG) et dans la mise en place des circuits hormonaux permettant ultérieurement une régulation hormonale d'un cycle efficace. En particulier, des études de Monje *et al.* (2010) et Fernandez *et al.* (2009) décrivent un lien entre des modifications neuroendocriniennes et l'altération des cycles par observation concomitante d'une altération des hormones de l'axe HPG et d'une perturbation du cycle. Les cibles affectées sont similaires dans une large mesure aux cibles affectées par un agoniste aux œstrogènes ou par des contrôles positifs œstrogéniques. Dans l'ensemble, les données animales et *in vitro* corroborent l'hypothèse selon laquelle le système endocrinien intervient dans la perturbation de la cyclicité œstrale après une exposition intra-utérine au BPA.

Chez l'Homme, le rôle de la kisspeptine dans le contrôle neuroendocrinien de l'axe HPG a été démontré. De plus, une étude récente de Kurian *et al.* (2015) menée sur des singes rhésus femelles d'âge pubertaire suggère qu'une exposition continue au BPA pourrait altérer la fonction reproductrice femelle en influençant directement la fonction neuroendocrinienne de l'hypothalamus comme le montre l'altération de la sécrétion de la kisspeptine et de la pulsativité de la GnRH. Par conséquent, on peut considérer que les altérations induites par le BPA du système kisspeptine/GnRH dans l'hypothalamus sont également pertinentes chez la femme. Elles peuvent avoir une incidence sur la cyclicité œstrale à distance d'une exposition intra-utérine ou périnatale et sont alors considérées comme irréversibles.

⁷ En particulier de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH)

- Altération du développement de la glande mammaire conduisant à une susceptibilité accrue aux substances cancérigènes par le biais de modifications morphologiques

Il existe très peu d'études épidémiologiques sur le risque de survenue de cancer du sein après exposition au BPA en début de vie. D'après ces études (il s'agit principalement d'études cas-témoins ou d'études transversales), un lien entre l'exposition au BPA et la survenue de cancers du sein n'a pas pu être déterminé (Aschengrau *et al.*, 1998, Yang *et al.*, 2009, Sprague *et al.*, 2013 et Trabert *et al.*, 2014). Il convient de noter que les études existantes évaluent l'exposition au BPA à la date de l'étude, tandis que les effets observés sont des effets à long terme qui apparaissent plusieurs décennies après l'exposition. Sur le plan biologique, une étude épidémiologique longitudinale mesurant l'imprégnation au BPA *in utero* et l'apparition de cas de cancers du sein plusieurs années après serait plus pertinent. La glande mammaire se développe en trois étapes distinctes au cours du cycle de vie : au stade fœtal, autour de la puberté et pendant la grossesse (Fenton, 2006) avec une implication hormonale comme la signalisation par l'œstradiol dans l'épithélium mammaire, la participation des récepteurs de la progestérone (PR) et de la prolactine (PL) selon la période de développement. De plus, l'épithélium mammaire répond différemment aux stimuli hormonaux selon son stade de développement.

En ce qui concerne la régulation hormonale, il semble qu'il y ait des similitudes importantes entre les espèces. Chez la plupart des mammifères, les ovaires sécrètent dans un premier temps des œstrogènes en réponse à une augmentation de la sécrétion de gonadotropines, et la maturité sexuelle coïncide avec l'établissement de pics cycliques de sécrétion de progestérone par les ovaires. Une activité proliférative est observée dans l'épithélium mammaire chez la femme (Masters *et al.*, 1977 ; Longacre et Bartow, 1986) concomitamment au pic de progestérone durant la phase lutéale. Ainsi, l'épithélium mammaire de rongeur et l'épithélium mammaire humain semblent régulés de la même façon, au moins en ce qui concerne le contrôle hormonal de la prolifération cellulaire.

Bien que l'anatomie du sein chez la femme soit plus complexe que celle de la glande mammaire de rongeur, certaines structures du sein humain (l'unité terminale ducto-lobulaire ou TDLU, de l'anglais « *Terminal Ductal Lobular Unit* ») sont similaires aux structures mammaires des rongeurs (bourgeons terminaux ou TEB, de l'anglais « *Terminal End Buds* ») durant les mêmes étapes du cycle de vie. Ces structures sont indifférenciées et ont un taux élevé de prolifération. Comme telles, elles sont en outre sensibles aux effets des substances cancérigènes et à d'autres substances chimiques.

D'après l'analyse des données sur le BPA, des études menées sur des rongeurs et des primates démontrent qu'une exposition prénatale et postnatale au BPA provoque, selon la période d'exposition, des modifications dans les tissus de la glande mammaire, incluant une augmentation du nombre de TEB par rapport à la région ductale, une diminution du nombre de cellules de TEB en apoptose, une augmentation des ramifications latérales et une hyperplasie ductale, une augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution de l'apoptose dans l'épithélium glandulaire, une hyperplasie ductale (et occasionnellement lobuloalvéolaire) et une hyperplasie intraductale. Ces modifications augmentent par voie de conséquence leur susceptibilité aux substances chimiques cancérigènes, comme décrit précédemment (Anses, 2013b et Soto *et al.*, 2013), et le nombre de carcinomes canaux in situ (*Ductal Carcinoma in situ* (DCIS)) chez des rats traités par le BPA (Durando *et al.*, 2007, Jenkins *et al.*, 2009 et 2012, Betancourt *et al.*, 2010). Delclos *et al.* (2014) ont observé une hyperplasie ductale accompagnée d'un nombre très limité d'adénocarcinomes mammaires. Globalement, sur la base de toutes les études *in vivo* disponibles, la similarité structurelle entre humains et rongeurs et les contrôles hormonaux communs de la prolifération cellulaire laissent supposer que les études sur les rongeurs apportent des preuves substantielles que des expositions au BPA en début de vie conduisent à une susceptibilité accrue au cancer du sein chez la femme.

Des expériences *in vitro* réalisées sur des cellules mammaires normales (MCF-10F ou MCF-12A) montrent une augmentation de la prolifération cellulaire suite à une exposition au BPA et l'engagement de ER α et de son co-activateur (Sengupta *et al.*, 2013). Dans les cellules cancéreuses du sein et les fibroblastes associés au cancer exempts de ER classique, il a été montré que le récepteur des œstrogènes couplé aux protéines G (ou GPER, de l'anglais « *G protein-coupled estrogen receptor* ») est nécessaire pour obtenir des effets sur la croissance et la migration (Pupo *et al.*, 2012). Des modèles 3D *in vitro* du développement de la structure glandulaire du sein, utilisant des cellules épithéliales mammaires MCF-10F et MCF-12A non transformées, ont montré que le BPA peut altérer les structures ductales et alvéolaires dans la matrice de collagène, avec une structure similaire à celle de E2 (Fernandez et Russo, 2010). Lorsqu'un traitement par le BPA ou le 17 β -œstradiol a été combiné à des inhibiteurs de ER ou de GPER (ICI 182 780 et G15, respectivement), les effets (acini déformés) ont été annulés, ce qui suggère un rôle de ER et de GPER dans la perturbation induite par le BPA. Comme le GPER est nécessaire à la croissance et la migration des cellules cancéreuses (SKBR3) et des fibroblastes associés au cancer (ou CAF, (*cancer-associated fibroblasts*) et étant donné que les effets de prolifération induits par le BPA ont été annulés lorsque l'expression de GPER a été rendue silencieuse par une technique de biologie moléculaire, on peut conclure que le BPA induit des effets de stimulation en tant qu'agoniste de GPER dans les cellules cancéreuses du sein et des CAFs. La déformation des acini et la prolifération de cellules cancéreuses induites par le BPA passent donc par des récepteurs à des hormones dans les modèles *in vitro* utilisés.

Des études utilisant des analyses de transcription sur le compartiment stromal et le compartiment épithélial isolés de la glande mammaire fœtale (souris) démontre qu'une exposition au BPA des mères modifie l'expression de gènes liés à l'apoptose (augmentation de l'expression du gène anti-apoptotique, Birc2, Abl1), à la différenciation des cellules myoépithéliales, à la composition de la matrice extracellulaire (MEC) et à l'adipogénèse des cellules mésenchymateuses et épithéliales (Wadia *et al.*, 2013).

Une série d'études menées au sein d'un même groupe scientifique (il s'agit de l'équipe de Mandal) a décrit comment le BPA peut altérer la programmation épigénétique du promoteur de HOTAIR et de EZH2, gènes dont l'expression dépend de l'éthinylestradiol (EE2). De plus, ces gènes ont été décrits comme étant impliqués lors de l'augmentation de la prolifération cellulaire, durant la croissance invasive observée dans certaines tumeurs du sein, et comme contribuant au développement du cancer du sein.

En outre, une exposition au BPA au stade fœtal provoque une augmentation de l'expression des gènes RankL (lien crucial entre la progestérone et la prolifération des cellules épithéliales) et Wnt4 (impliqué dans les ramifications latérales induites par la progestérone au début de la vie adulte) au stade adulte (voir respectivement Jenkins *et al.*, 2009 et Ayyanan *et al.*, 2011).

En conclusion, les données disponibles étayent la plausibilité que le BPA, à travers une interaction avec les ER nucléaires ou le GPER, et indirectement avec la PR, module les activités agonistes des œstrogènes et des progestatifs. De nouvelles études épigénétiques ont rapporté que des modifications de gènes dépendants des œstrogènes (tels que EZH2 et HOTAIR) et des gènes HOX (impliqués dans l'embryogénèse et le développement post-natal) par le BPA peuvent être associés au développement anormal de la glande mammaire et à sa susceptibilité accrue au cancer.

- Altération des performances de l'apprentissage et de la mémoire

Les preuves épidémiologiques d'un lien entre l'exposition au BPA en particulier en début de vie et les performances liées à l'apprentissage et à la mémoire sont insuffisantes pour tirer des conclusions. Cependant, une grande majorité des études menées sur des rongeurs (un total de 26/35 soit 74 %) rapporte des troubles de la mémoire spatiale et non spatiale suite à une

exposition au BPA, quelle que soit la période d'exposition. Le nombre d'études soutenant l'identification de cet effet a sensiblement augmenté ces dernières années et elles tendent dans l'ensemble à conclure que le BPA altère la mémoire chez les rongeurs. De plus, les études ayant rapporté des troubles du comportement cognitif suite à une exposition au BPA ont été réalisées dans des conditions expérimentales diverses (différentes doses, espèces, voies et périodes d'exposition testées) ce qui étaye la plausibilité de cet effet. Il est intéressant de noter que cet effet peut n'apparaître selon les études que chez les mâles/femelles ou différer selon le sexe. Par ailleurs, bien qu'ils n'aient pas été systématiquement évalués dans toutes les études, des effets sur les structures neuronales ont été observés en association aux altérations du comportement. Ils consistent en une réduction du niveau d'expression des sous-unités NMDAR, des kinases, des enzymes impliquées dans la régulation des neurotransmetteurs et des protéines synaptiques ainsi qu'en une diminution de la densité spinale ou de la neurogénèse. De telles modifications moléculaires, cellulaires et structurelles sont pleinement pertinentes et pourraient être à l'origine de la réduction des performances de l'apprentissage et de la mémoire observées chez les mêmes animaux.

Enfin, malgré le nombre limité d'études menées chez des primates non humains, des études ont montré que le BPA a des effets néfastes sur le système dopaminergique mésencéphalique et sur les synapses spinales dans l'hippocampe suite à une exposition prénatale, tandis qu'il n'a pas d'effet s'il est appliqué au stade juvénile (Elsworth *et al.*, 2013). De plus, des singes adultes exposés au BPA ont montré d'importants troubles cognitifs (Elsworth *et al.*, 2015). Il est également intéressant de noter qu'une autre étude du même laboratoire a rapporté que le BPA annule l'effet de stimulation des synapses spinales induite par l'œstradiol dans l'hippocampe et le cortex préfrontal chez des singes adultes ovariectomisés (Leranth *et al.*, 2008).

Dans l'ensemble, il est donc considéré comme démontré que le BPA altère la mémoire et l'apprentissage après une exposition au BPA au stade périnatal, pubertaire ou au stade adulte, sur la base de multiples études expérimentales convergentes. Celles-ci décrivent également des modifications moléculaires et cellulaires dans le cerveau en adéquation avec les modifications fonctionnelles observées qui corroborent de façon cohérente l'existence d'un effet néfaste.

La possibilité que le BPA altère les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémoire par le biais d'une perturbation des voies dépendant des œstrogènes a été suggérée pour la première fois dans l'étude de Xu *et al.* (2010a et 2010b). Elles décrivent une diminution de l'expression de ER β . Dans l'étude de Xu *et al.* (2014b), le lien entre les effets induits par le BPA sur les processus d'apprentissage et de la mémoire et la perturbation de la voie œstrogénique a été clairement établi : l'utilisation de l'antagoniste à ER (ICI 182,780) a inversé à la fois les effets induits par le BPA sur la modulation de l'ER α et sur la mémoire. Trois autres études réalisées sur des animaux adultes ont montré que le BPA peut aussi s'opposer aux effets induits par l'œstradiol sur le comportement et la densité spinale chez les rongeurs (Xu *et al.*, 2015b ; Inagaki *et al.*, 2012) et sur la synaptogénèse chez les primates non humains (Leranth *et al.*, 2008). Des éléments probants supplémentaires ont été fournis par des études *in vitro* montrant que les effets induits par le BPA sur la signalisation des NMDAR et les protéines synaptiques ont été inversés par l'antagoniste de ER. Dans une étude *in vitro*, la perturbation induite par le BPA concerne aussi d'autres récepteurs des œstrogènes non classiques (ERRY).

Les effets modulateurs des œstrogènes sur les processus cognitifs et le comportement chez les adultes sont à présent bien établis. Bien qu'ils soient plus largement étudiés chez les animaux femelles (Galea *et al.*, 2013 ; Pawluski *et al.*, 2009), l'importance de la voie œstrogénique dans la régulation du comportement cognitif et la plasticité synaptique a également été rapportée chez des rongeurs mâles (Picot *et al.*, 2016). Les effets des œstrogènes au stade adulte sur l'apprentissage et la mémoire et les mécanismes à l'origine de ces effets chez les mâles et chez les femelles sont décrits en détail dans des études récentes (Frick *et al.*, 2015 ; Hamson *et al.*, 2016). Les

différences entre les sexes quant à l'imprégnation hormonale pendant les étapes critiques du développement et leur influence sur les performances cognitives ont été décrites par Roof et Havens (1992). Ces effets peuvent expliquer les différences entre les sexes observées dans l'expression des comportements cognitifs et leur altération par le BPA.

L'ensemble de ces données étayent fortement la plausibilité que l'altération de l'apprentissage et de la mémoire par le BPA est induite par la perturbation des voies œstrogéniques. D'autres éléments présentés dans le dossier montrent également que d'autres voies stéroïdes pourraient être impliquées.

Chez l'Homme, la fonction cognitive implique des voies de signalisation qui semblent similaires à celles décrites chez les rongeurs. L'implication de la voie de signalisation des NMDAR dans les processus de la mémoire dans des cerveaux sains ou malades a été largement étudiée (par exemple, par Gilmour *et al.*, 2012 ; Campos *et al.*, 2016 ; Arnsten *et al.*, 2016). Il a été montré que les œstrogènes modulent l'apprentissage dépendant de l'hippocampe chez les femmes et les primates non humains (Hampson, 1990 ; Lacreuse, 2006 et Hamson *et al.*, 2016). La testostérone module également les fonctions cognitives chez les hommes. Étant donné ces similitudes en termes d'effets modulateurs des stéroïdes sexuels sur les fonctions cognitives entre les rongeurs et l'humain, il est probable que la perturbation endocrinienne observée chez les rongeurs se produise chez l'Homme et affecte les processus cognitifs chez l'Homme de la même façon que chez les rongeurs. À l'appui de cette hypothèse, l'étude *in vivo* menée sur des primates femelles adultes non humains a montré qu'une exposition sous-cutanée au BPA (50 µg/kg/jour) contrecarre l'effet synaptogène de l'œstradiol dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (Leranth *et al.*, 2008).

Sur la base a) de la quantité considérable de données animales *in vivo* et *in vitro* montrant d'une part l'existence de troubles de l'apprentissage et de la mémoire suite à une exposition au BPA et d'autre part l'altération potentielle des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de ces processus du fait de la perturbation de la voie œstrogénique, b) des similitudes dans les voies de signalisation sous-tendant la fonction cognitive humaine et c) des nombreuses données montrant l'existence d'une régulation de ces comportements par les stéroïdes sexuels, on peut considérer que l'exposition au BPA pourrait altérer les capacités cognitives humaines du fait de la perturbation des voies œstrogéniques.

- Effets sur le métabolisme

D'après les résultats d'études réalisées sur des animaux exposés au cours de la période prénatale et/ou périnatale ou au stade adulte, il existe à présent des éléments de preuves montrant que le BPA peut augmenter l'incidence du diabète de type 2 *via* un effet PE. En particulier, il a été montré que le BPA altère la synthèse et/ou la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques, ou la signalisation de l'insuline (mécanismes de signalisation) au sein des organes sensibles à l'insuline (c'est-à-dire, le foie, les muscles, les tissus adipeux). Ces modifications conduisent à des variations de l'expression des marqueurs des tissus hépatiques ou adipeux révélateurs d'un état d'insulinorésistance. Ces effets sont considérés par les experts comme caractéristiques d'effets néfastes hormonaux, en particulier si les effets sont combinés, chacun conduisant à une insulinorésistance des différents tissus sensibles à l'insuline. De plus, si la plupart des études ont été réalisées sur des mâles, quelques études ont également analysé l'incidence du BPA sur les deux sexes ou spécifiquement sur les animaux femelles. Cependant, d'autres études doivent être entreprises avant de conclure à une spécificité sexuelle ou non de l'incidence métabolique du BPA sur la synthèse/libération et la signalisation de l'insuline.

De récentes études expérimentales *in vivo* et *in vitro* indiquent que ces effets peuvent impliquer les voies ER α , ER β ou GPR30. D'autres hormones, telles que la leptine ou l'adiponectine, impliquées dans l'insulinorésistance et la lipogénèse, subissent également des modifications suite à une

exposition au BPA. Ceci montre que le BPA pourrait perturber l'équilibre entre la sécrétion d'insuline et l'action de l'insuline, qui contrôle de la glycémie.

Globalement, les données suggèrent que les fonctions endocrines du pancréas constituent une cible du BPA et que les mécanismes pourraient différer selon que l'exposition se produit au stade foetal ou à l'âge adulte. La différenciation foetale du pancréas s'avère être très sensible à une exposition au BPA d'après les résultats analysés, par exemple, la prolifération des cellules β et l'apoptose. Il existe peu de données relatives à l'incidence du BPA sur les cellules α et la sécrétion du glucagon. De plus, le BPA peut susciter des modifications histopathologiques au stade foetal avec des conséquences sur la synthèse et/ou la libération de l'insuline.

Par ailleurs, la plupart des études *in vitro* montrant des effets néfastes du BPA sur la différenciation et la fonction des adipocytes met en évidence une altération des mécanismes endocriniens (par exemple, la sécrétion de l'adiponectine, les effecteurs de la cascade de signalisation de l'insuline). Cependant, des incertitudes subsistent s'agissant d'une éventuelle activation par le BPA des récepteurs PPAR γ et/ou d'autres récepteurs nucléaires (interactions possibles entre les récepteurs nucléaires).

Les études épidémiologiques disponibles ne permettent toutefois pas de tirer de conclusions définitives. Les effets identifiés sont jugés pertinents pour l'Homme parce qu'il existe des similitudes dans la régulation homéostatique de la production d'insuline et la sensibilité entre les rongeurs (étudiée principalement dans les études expérimentales) et l'Homme et du fait de données expérimentales *in vitro* utilisant des cellules ou des tissus humains.

- Conclusions générales concernant les effets du BPA induits par une PE

De nombreux éléments probants montrent que le BPA peut affecter plusieurs fonctions et fonctions physiologiques chez les mammifères par le biais des voies œstrogéniques. Comme détaillé ci-dessus, le BPA altère la fonction reproductive, le développement de la glande mammaire, les fonctions cognitives et le métabolisme via une PE.

Il est important de souligner que, bien que les étapes des mécanismes d'action respectifs soient spécifiques à chaque effet, la perturbation des voies œstrogéniques est systématiquement impliquée dans chacun des quatre effets. La cible principale du BPA n'est toutefois pas connue avec certitude. Le BPA se lie aux récepteurs des œstrogènes (ER), mais avec une affinité faible. De plus, le BPA se lie également à d'autres types de ER tels que GPER ou ERR- γ avec une affinité plus élevée. Ainsi, ces récepteurs peuvent également être impliqués dans les effets induits par le BPA, en particulier à faibles doses. La complexité de la réponse toxique au BPA laisse également supposer que de multiples modes d'actions peuvent interagir. Cependant, des éléments probants qui ont été détaillés pour chaque effet permettent d'établir spécifiquement que la perturbation de la régulation œstrogénique est essentielle et commune. D'autres éléments mécanistiques ont aussi été identifiés en lien avec des effets induits par le BPA, par exemple des modifications épigénétiques. Leur dépendance aux œstrogènes n'est pas connue mais l'existence de voies mécanistiques supplémentaires ne contredit pas l'importance des voies œstrogéniques dans les effets induits par le BPA.

Les œstrogènes sont essentiels dans la régulation de la fonction reproductive et interagissent aussi avec de nombreuses autres fonctions physiologiques, en particulier avec le système nerveux et avec le métabolisme. Le schéma des effets observés avec le BPA est par conséquent cohérent avec une PE par le biais des voies œstrogéniques.

Par ailleurs, il existe des éléments probants « émergents » qui indiquent que le BPA peut avoir des effets immunotoxiques (Ménard *et al.*, 2014a et 2014b). La variabilité des effets observés rend l'interprétation et la transposition de ces effets à l'Homme incertaine. Il convient toutefois de noter que le rôle des œstrogènes a été fréquemment identifié dans l'immunocompétence et dans le

développement de la réponse immunitaire innée et adaptative (Fish *et al.*, 2008). Par conséquent, on ne peut exclure l'hypothèse que la gamme des effets liés aux propriétés PE du BPA puisse être plus large que celle décrite dans ce dossier.

Les effets sur l'environnement ne sont pas traités dans ce rapport. Cependant, des données expérimentales identifient des modes d'action liés aux œstrogènes impliqués dans la perturbation de la reproduction observée dans plusieurs groupes taxonomiques. En particulier, certaines données indiquent un effet du BPA agoniste aux œstrogènes chez les poissons (effet sévère sur la reproduction affectant la population dans Yokota *et al.*, 2000 et induction de la vitellogénine dans Kashiwada *et al.*, 2002), chez les amphibiens (sexe-ratio déséquilibré en faveur des femelles dans Levy *et al.*, 2004 et induction de la vitellogénine dans Oehlmann *et al.*, 2009), chez les mollusques (effet stimulant du BPA sur la production d'œufs antagonisé par un anti-œstrogène dans Oehlmann *et al.*, 2006) et éventuellement une action de type œstrogènes chez les échinodermes (développement anormal des larves dans Roepke *et al.* 2005).

Dans l'ensemble, des éléments probants cohérents indiquent que le BPA affecte la fonction reproductive, le développement de la glande mammaire, les fonctions cognitives et le métabolisme. Ces altérations sont induites par la perturbation des œstrogènes et des voies œstrogéniques. Ces effets sont considérés comme étant des effets graves sur la santé. Bien qu'ils puissent survenir à la suite d'une exposition directe (altération des cycles œstraux et des performances de la mémoire/l'apprentissage), ils sont également observés s'agissant des quatre effets, après une exposition intra-utérine avec des conséquences ultérieures sur la descendance.

- Démonstration d'un niveau de préoccupation équivalent à des propriétés CMR (cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction)

Pour remplir les conditions d'identification d'un SVHC selon l'article 57(f), il est nécessaire de démontrer que les effets néfastes médiés par les propriétés PE du BPA donnent lieu à un niveau de préoccupation équivalent aux propriétés CMR. Dans ce but, les paramètres suivants sont discutés :

- Type d'effet : en ce qui concerne la PE, le BPA exerce une gamme d'effets qui sont jugés sévères. Le BPA peut affecter la régulation de la fonction reproductrice et peut être impliqué dans l'altération de la fertilité, comme le reflète sa classification harmonisée comme substance présentant une toxicité pour la reproduction en catégorie 1B (Repr 1B). Sur cette base, il répond sans ambiguïté aux critères de gravité et, donc de niveau de préoccupation équivalent par comparaison avec les substances CMR. Le BPA altère le développement et la structure de la glande mammaire et le BPA est considéré comme présentant un facteur de risque important en augmentant la susceptibilité à l'induction de tumeurs mammaires. Le BPA est également impliqué dans l'altération de l'apprentissage et de la mémoire ainsi que de la structure neuronale du cerveau. Toutes ces modifications sont reconnues par les experts au sein du programme de l'OMS « Environmental Health Criteria » et au sein de l'EFSA (JRC, 2015) comme étant des effets neurotoxiques néfastes. Les effets du BPA sur le métabolisme après une exposition prénatale et/ou périnatale ou au stade adulte chez des animaux (rongeurs et non rongeurs) sont associés à de graves pathologies chroniques telles que le diabète de type 2. Le diabète est accompagné d'importantes comorbidités et d'une diminution de l'espérance de vie. Au total, la PE par le BPA est considérée comme étant à l'origine de nombreux effets graves pour la santé.
- Irréversibilité et délai de survenue : certains effets endocriniens du BPA ont été identifiés après une exposition directe. Cependant, ils sont également tous typiquement observés après une exposition au BPA durant les phases de développement, avec des conséquences qui sont observées plus tard au cours de la vie (cycle œstral, glande mammaire, neurotoxicité, synthèse de l'insuline et insulino-résistance), sans exposition

directe. Compte tenu du fait que les effets apparaissent longtemps après l'exposition, ils sont de fait considérés comme permanents et irréversibles.

- Altération de la qualité de vie : la perturbation des cycles ovariens peut engendrer différentes conséquences chez les femmes, avec des incidences plus ou moins graves sur la vie quotidienne, telles que des saignements anormaux, une perturbation de la fertilité (due par exemple à une diminution du nombre de cycles ovariens et ainsi une probabilité plus faible de grossesse dans le cas d'une élongation des cycles), une perturbation de la sexualité, un inconfort, un désagrément et en général une moins bonne qualité de vie. Une vulnérabilité accrue de la glande mammaire due à une exposition durant le développement et/ou prénatale ou postnatale augmente le risque de développer un cancer du sein plus tard au cours de la vie. Outre les éventuels traitements curatifs lourds, le cancer du sein peut aussi avoir de nombreuses autres conséquences négatives sur la vie des personnes, telles que par exemple l'absentéisme, l'isolement social, la dépression, l'anxiété et plus généralement une moins bonne qualité de vie. Une diminution des fonctions cognitives peut avoir une incidence sur la vie quotidienne en compromettant la capacité d'un individu à accomplir les tâches quotidiennes et faire face aux difficultés d'une manière efficace et autonome. Elle peut se présenter sous diverses formes, comme par exemple une désorientation temporo-spatiale, une mémoire défaillante, une perturbation des capacités d'apprentissage, etc. De nouveaux éléments probants existent sur l'anxiété qui peut être également associée à une éventuelle incidence sur le bien-être et les capacités sociales de ces individus. L'exposition au BPA peut accroître le risque de diabète du fait d'une augmentation de l'insulinorésistance. Le diabète peut nécessiter un contrôle quotidien de la glycémie ainsi qu'une observation stricte d'habitudes alimentaires spécifiques qui peuvent affecter la vie sociale. La qualité de vie peut également être altérée par des symptômes de glycémie faible ou très élevée et des craintes liées à des complications potentielles ou réelles. Dans l'ensemble, les effets néfastes du BPA, tels que démontrés dans le rapport peuvent conduire à une baisse de la qualité de vie.
- Préoccupation sociétale : les effets néfastes du BPA tels que démontrés dans le rapport suscitent dans leur ensemble une préoccupation sociétale incontestable. En particulier, ils sont associés à des affections (notamment le cancer du sein, les troubles neurocomportementaux, le diabète) qui sont observées avec une incidence croissante au cours des dernières décennies et une prévalence élevée. Le taux d'incidence du cancer du sein est de 90 pour 100 000 chez les femmes européennes et le cancer du sein est le type de cancer causant le plus grand nombre de décès chez les femmes (17,2 %). Des difficultés d'apprentissage affectent potentiellement jusqu'à 10 % des écoliers américains. 8,5 % des adultes de l'UE sont atteints de diabète en 2014. Il n'existe toutefois aucune estimation de la part attribuable au BPA dans ces pathologies. De plus, ces effets néfastes nécessitent des traitements qui représentent des coûts très lourds pour la société. Bien que la part pouvant être attribuée au BPA n'ait pas été évaluée spécifiquement, l'étude de l'Alliance pour la santé et l'environnement (*Health and Environment Alliance* (HEAL)) a examiné les dépenses associées aux pathologies liées aux produits chimiques PE dans l'UE-28. L'étude a conclu que les dépenses directes relatives à l'infertilité masculine et féminine liée aux PE pour ce qui est des technologies de procréation assistée sont comprises entre 48 et 155 millions d'euros par an, les dépenses directes de santé relatives aux cancers du sein liés aux PE sont comprises entre 128 et 320 millions d'euros par an et les dépenses directes et indirectes relatives au diabète dû aux PE sont estimées entre 6 et 15 milliards d'euros par an. Dans une autre analyse, Rijk *et al.* (2016) ont indiqué que les troubles du comportement sont les affections qui contribuent le plus au coût socioéconomique total estimé qui est associé aux PE. En particulier, la perte de QI est la contribution qui domine les coûts, représentant entre 32 et 184 milliards d'euros par an dans l'UE-28 (coûts indirects).

- Peut-on établir une valeur de concentration sans risque pour les personnes exposées ? En ce qui concerne l'altération de la fonction reproductrice, l'incertitude associée à la dose-réponse a été reconnue par le RAC dans son avis sur la restriction du BPA (ECHA, 2015) qui conclut que « les effets sur le système reproducteur ont été observés dans une gamme de dose égale ou inférieure à celle produisant des effets sur les reins, le RAC considère prudent de les prendre en compte dans l'évaluation des dangers et des risques et dans l'évaluation de l'impact sanitaire. Le RAC reconnaît toutefois que les informations disponibles ne permettent pas de quantifier la relation dose-réponse. » Une conclusion similaire (études pas suffisamment convaincantes pour quantifier la relation dose-réponse mais justifiant par prudence de prendre en compte l'effet dans l'établissement des facteurs d'évaluation) a été formulée en ce qui concerne l'effet de prolifération dans les tissus mammaires, les effets sur le comportement et les effets sur le métabolisme. De plus, plusieurs études rapportent des effets à des doses inférieures au point de départ utilisé pour l'établissement des DNEL⁸ (BMDL⁹10 pour les effets sur les reins chez la souris). L'allure de la relation dose-réponse et les paramètres ayant un impact sur la dose-réponse (période d'exposition et présence concomitante d'œstrogènes, en particulier) sont encore en discussion. Dans l'ensemble, la base de données montre donc d'importantes incertitudes dans l'établissement d'une relation dose-réponse quantitative ainsi que des niveaux sans effet pour la santé, certaines études identifiant des effets à des doses inférieures au point de départ utilisé pour l'établissement des DNEL.

Globalement, les effets du BPA induits par la PE qu'il entraîne sont donc considérés comme remplissant les critères d'un niveau de préoccupation équivalent à des propriétés CMR. Par conséquent, il est justifié d'identifier le BPA comme SVHC conformément à l'article 57(f) de REACH, pour les effets sur la santé humaine exercés via un mode d'action PE.

■ 3.2 Conclusion du CES REACH-CLP

Sur la base de l'analyse présentée ci-dessus, le CES confirme que les données disponibles permettent d'identifier le BPA en tant que SVHC selon l'article 57(f) de REACH en raison de ses propriétés PE pour la santé humaine.

Par ailleurs, le CES constate :

- le caractère exemplaire et innovant de ce dossier, rapprochant des effets sanitaires chez l'Homme avec un mode d'action PE pour chaque effet néfaste retenu, en phase avec la définition européenne actuelle. Ce dossier illustre la somme de données et l'effort d'agrégation nécessaires pour étayer un dossier d'identification PE,
- que ce dossier fait fort utilement appel à des études de recherche, n'appliquant pas nécessairement les protocoles standardisés, privilégiés par le règlement REACH. Pour beaucoup d'entre elles, il s'agit d'expérimentations conduites chez l'animal,
- qu'en l'état, la portée réglementaire de cette mesure d'identification SVHC, en cas d'acceptation européenne, pourrait être très limitée. En effet, l'autorisation mesure la plus contraignante qui peut être associée au statut SVHC, ne s'applique pas aux monomères et intermédiaires de synthèse. Une quantité très importante (estimée à 90%) de BPA est mise sur le marché en tant que monomère et intermédiaire de synthèse. En dépit d'une

⁸ Derived No Effect Level ou niveau dérivé sans effet

⁹ Benchmark dose level

exposition claire et bien documentée des consommateurs et de l'environnement, à une substance perturbatrice endocrinienne, le régime dérogatoire accordé aux monomères dans la réglementation REACH restreint fortement les options de gestion en excluant l'autorisation ainsi que la restriction,

- la très grande qualité et complétude du dossier d'identification SVHC du BPA selon l'article 57(f). Le travail de rédaction de ce dossier, mobilisant des ressources humaines très importantes dans un délai contraint, a été possible en raison de l'abondance de données relatives à cette substance,
- que les substances chimiques candidates à la substitution du BPA ont un profil toxicologique trop peu documenté.

Par conséquent le CES recommande :

- de créer une catégorie de danger pour identifier les substances perturbatrices endocriniennes au sein de la réglementation. A l'instar d'autres classes de danger (par exemple CMR), la propriété PE devrait être intégrée dans la réglementation avec des critères de classification et systématiquement évaluée au même titre que les autres classes de danger, sans nécessairement requérir la quantité de données disponibles pour le BPA,
- qu'un effort de recherche soit entrepris pour documenter la toxicité/innocuité des substituts au BPA,
- de poursuivre dans ce but les travaux sur les modèles *in vitro* avec des modèles cellulaires complexes et *in silico* et de promouvoir leur intégration dans la réglementation,
- que le régime dérogatoire systématiquement accordé aux monomères et intermédiaires de synthèse isolés dans la réglementation REACH soit rediscuté,
- de prendre en compte dans la réglementation et les évaluations de risques sanitaires, les études non standardisées selon une ligne directrice et issues de travaux de recherche, dans la mesure où elles apportent des éléments informatifs qui ne sont pas toujours analysés dans les études « guidelines ». Les études non standardisées doivent être prises en compte pour leur qualité scientifique propre. Le système de cotation de Klimisch n'est pas adapté à l'évaluation de la fiabilité de ces dernières et des modalités de cotation alternative doivent être promues,
- que les dossiers d'enregistrement satisfassent à l'obligation réglementaire de répertorier l'ensemble des données existantes, y compris de la littérature scientifique.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail conclut en accord avec l'analyse présentée dans la section 3, que le BPA peut altérer la fonction reproductrice, le développement de la glande mammaire, les fonctions cognitives et le métabolisme par le biais d'un mécanisme d'action faisant intervenir une perturbation endocrinienne, en particulier une perturbation des œstrogènes et des voies œstrogéniques.

En conséquences, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande d'identifier le bisphénol A comme substance SVHC selon l'article 57(f) de REACH en raison de ses propriétés PE pour la santé.

Par ailleurs, en lien avec les conclusions du CES, l'Agence recommande:

- de créer une catégorie de danger pour identifier les substances perturbatrices endocriniennes au sein de la réglementation. A l'instar d'autres classes de danger (par exemple CMR), la propriété de PE devrait être intégrée dans la réglementation avec des critères de classification et systématiquement évaluée au même titre que les autres classes de danger tel que préconisé dans l'avis relatif à la définition des critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens de l'Anses du 19 juillet 2016. Dans cet avis, l'Anses recommande de distinguer les PE en trois catégories: PE «avérés», PE «présumés» et PE «suspectés» en s'appuyant sur la définition OMS/IPCS d'un PE tout en reflétant le niveau d'incertitudes. Un tel dispositif permettrait l'application d'une classification unique et d'une gestion adaptée aux différents contextes réglementaires selon les usages et les populations,
- qu'un effort de recherche soit entrepris pour documenter la toxicité/innocuité des substituts au BPA,
- de poursuivre dans ce but les travaux sur les modèles *in vitro* avec des modèles cellulaires complexes permettant d'investiguer des mécanismes d'actions rattachés à une PE,
- que le régime dérogatoire accordé aux monomères et intermédiaires de synthèse isolés dans la réglementation REACH soit rediscuté afin de permettre la gestion des risques des polymères,
- de prendre en compte dans la réglementation et les évaluations de risques sanitaires, les études non standardisées selon une ligne directrice. Les études issues de travaux de recherche peuvent fournir des données utiles sur des paramètres qui ne sont pas toujours analysés dans les études conduites selon les lignes directrices en vigueur, comme mentionné dans l'avis de l'Anses du 25 mars 2013 relatif à l'évaluation des risques liés au bisphenol A pour la santé humaine. Ces études doivent être prises en compte pour leur qualité scientifique propre. Pour permettre l'évaluation de leur fiabilité, des outils de cotation alternatifs au système de cotation de Klimisch doivent être promus,
- que les dossiers d'enregistrement satisfassent à l'obligation réglementaire de répertorier l'ensemble des données existantes, y compris celles issues de la littérature scientifique.

En outre, l'Agence recommande de façon complémentaire :

- que dans le cadre de l'évaluation de possibles demandes d'autorisation d'usages du BPA dans REACH, la pertinence de retenir une approche sans seuil ou avec seuil soit discutée. Les incertitudes liées à la caractérisation de la dose-réponse et celles liées au champ des effets potentiels du BPA du fait de ses effets PE doivent être prises en compte dans cette discussion.
- que les propriétés de perturbation endocrinienne du BPA sur les espèces de l'environnement soient aussi présentées au niveau européen en vue d'une possible identification SVHC complémentaire.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Bisphenol A / BPA / CAS 80-05-7
REACH
Substance extrêmement préoccupante / Substance of Very High Concern / SVHC
Perturbateur endocrinien / Endocrine disruptor

BIBLIOGRAPHIE

L'ensemble de la bibliographie figure dans le rapport d'identification du BPA en tant que SVHC pour ces propriétés PE pour la santé.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS » (2014-2017)

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur de Recherche - LABERCA, INRA-Oniris - Nantes

Mme Martine APPLANAT - Directrice de Recherche – CNRS

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Rémy BEAUDOUIN - Chargé de Recherche - INERIS

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, INRA

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER - Chargée de Recherche - INRA -Dijon
M. Nicolas CHEVALIER - Professeur des Universités-Praticien Hospitalier - CHU de Nice
Mme Cecile CHEVRIER – Chargée de Recherche - INSERM
Mme Martine CLAUW - Professeur de Toxicologie, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris
Mme Florence EUSTACHE - Médecin Biologiste- CECOS, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint –Denis, Hôpital Jean Verdier, Paris
M. René HABERT - Professeur des universités – INSERM – CEA - Université Paris Diderot
Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directrice de Recherche – INSERM – Métropole de Lyon
Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directrice de Recherche – CNRS
M. Christophe MINIER - Professeur d'écotoxicologie - Université du Havre
M. Luc MULTIGNER - Directeur de Recherche - INSERM
M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence – Université de Lorraine
M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM
Mme Catherine VIGUIE –Directrice de Recherche - INRA

RAPPORTEURS

Mme Martine APPLANAT - Directrice de Recherche – CNRS
M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, INRA
Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER - Chargée de Recherche – INRA - Dijon
Mme Cecile CHEVRIER –Chargée de Recherche-INSERM
Mme Martine CLAUW - Professeur de Toxicologie, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. René HABERT - Professeur des universités – INSERM – CEA - Université Paris Diderot
Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directrice de Recherche – INSERM - – Métropole de Lyon
Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directrice de Recherche – CNRS
M. Luc MULTIGNER - Directeur de Recherche - INSERM
M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence – Université de Lorraine
Mme Catherine VIGUIE –Directrice de Recherche - INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ «SUBSTANCES CHIMIQUES VISEES PAR LES REGLEMENTS REACH ET CLP» (2013-2017)

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant : CES
« Substances chimiques visées par les Règlements REACH et CLP »

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT, président - Chef du Laboratoire d'Analyses de Surveillance et d'Expertise de la Marine (LASEM) de Toulon. Service des Armées

Vice-présidente

Mme Paule VASSEUR, vice-présidente – Professeur de Toxicologie, émérite - Université de Lorraine

Membres

M. Dominique BICOUT – Ingénieur de Recherche - ENV Lyon, EPSP-TIMC

M. Jean-Marc BRIGNON – Ingénieur - INERIS

M. Jean-François CERTIN – Responsable de laboratoire et ingénieur-conseil CARSAT - en retraite

M. Franck-Olivier DENAYER – Doyen de la Faculté Ingénierie et Management de la Santé – Maître de conférences en Toxicologie et Ecotoxicologie - Université de Lille Droit et Santé

Mme Laurence DURUPT – Ingénieur, Chef de la section analyse de l'air, Pôle Environnement - LCPP

M. Laurent GERBAUD – Chef de Service - CHU de Clermont-Ferrand

Mme Claire HABERT - Responsable de la Cellule de Toxicologie Industrielle - SNCF

Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directrice de Recherche - INRA

Mme Sophie LANGOUET – Directrice de Recherche - INSERM

Mme Laura MAXIM – Chargée de Recherche - CNRS

M. Christian MOUGIN – Directeur de Recherche - INRA

M. Jean-Ulrich MULLOT, président - Chef du Laboratoire d'Analyses de Surveillance et d'Expertise de la Marine (LASEM) de Toulon. Service des Armées

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'études toxicologue - CNRS

Mme Sophie ROBERT – Expert assistance conseil risques chimiques et toxicologiques - INRS

M. Bernard SALLES – Directeur d'unité INRA/université et professeur de Toxicologie - Université de Toulouse/INRA

Mme Paule VASSEUR, vice-présidente - Professeur de Toxicologie, émérite - Université de Lorraine

M. Jean Christophe VERGNAUD – Directeur de Recherche – CNRS

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Elodie PASQUIER – Chef de Projets Scientifiques – Anses

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de Projets Scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Lauranne VERINES – Chargée de Projets Scientifiques – Anses

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de Projets Scientifiques – Anses

Mme Elodie PASQUIER – Chef de Projets Scientifiques – Anses

Mme Karine FIORE – Chef de Projets Scientifiques – Anses

M. Pierre LECOQ - Chef de Projets Scientifiques – Anses

M. Stéphane LECONTE - Chef de Projets Scientifiques – Anses

Mme Cécile MICHEL – Adjointe au Chef d'Unité UESC - Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'Unité UESC - Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Association nationale des industries alimentaires

Mme Bérénice MAZOYER – Responsable qualité – Association nationale des industries alimentaires (ANIA)

Syndicat national des fabrications de boîtes, emballages et bouchages métalliques

M. Olivier DRAULLETTE – Délégué général – Syndicat national des fabrications de boîtes, emballages et bouchages métalliques (SNFBM)

Syndicat national de l'industrie des technologies médicales

Mme Pascale COUSIN – Directeur des affaires technico-réglementaires – Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM)

M. Gabriel DAUBECH – Responsable des affaires publiques – Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM)

Mme Florence OLLE – Pharmacien affaires réglementaires – Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM)

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

Objet de la contribution : « Données sur le polycarbonate » ; M. Michel LOUBRY– Director West Region - Plastics Europe

Objet de la contribution : « Utilisation du BPA dans le secteur dentaire » ; Mme Céline WURTZ – Délégué Général – Comité de coordination des activités dentaires (COMIDENT)

Objet de la contribution : « Substitution du BPA » ; Dr. Sylvain CAILLOL– Directeur adjoint – Institut Carnot Chimie Balard