

Evaluation des risques liés au Bisphénol A (BPA)



Audition publique

Assemblée Nationale 3 juin 2009

André CICOLELLA

Chimiste Toxicologue

Porte parole du Réseau Environnement Santé (RES)

Impact sanitaire du BPA

38 scientifiques (USA, Japon, Allemagne, Espagne, GB, Italie) : Déclaration de la Conférence de Chapel Hill (NIEHS, EPA)

« le BPA est suspecté d'être impliqué dans les grands problèmes de santé actuels : cancer du sein, cancer de la prostate, diabète de type 2 et obésité, atteinte de la reproduction, problèmes neuro-comportementaux, maladies cardio-vasculaires.... »

Source : Reproductive Toxicology 24 (2007) 131–138

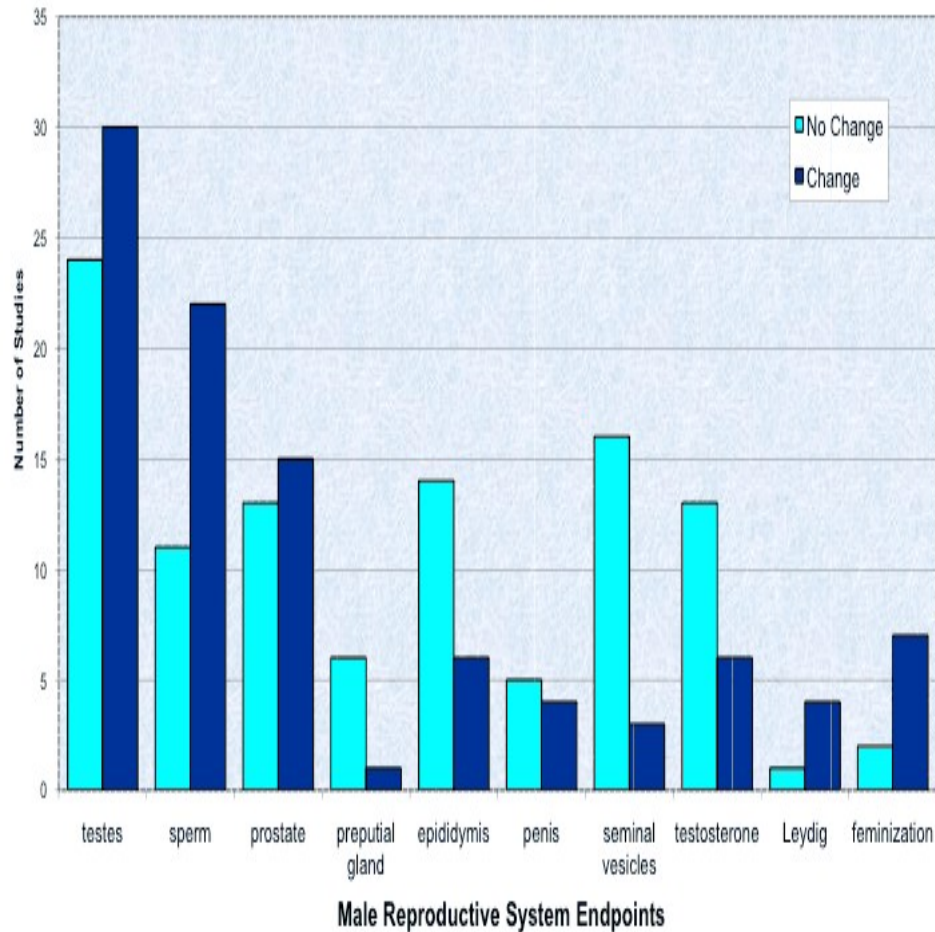
Effets < 1mg/kg ■ In vivo : 156 (Mammifères)

+ 78 (Autres) ; In vitro: 127

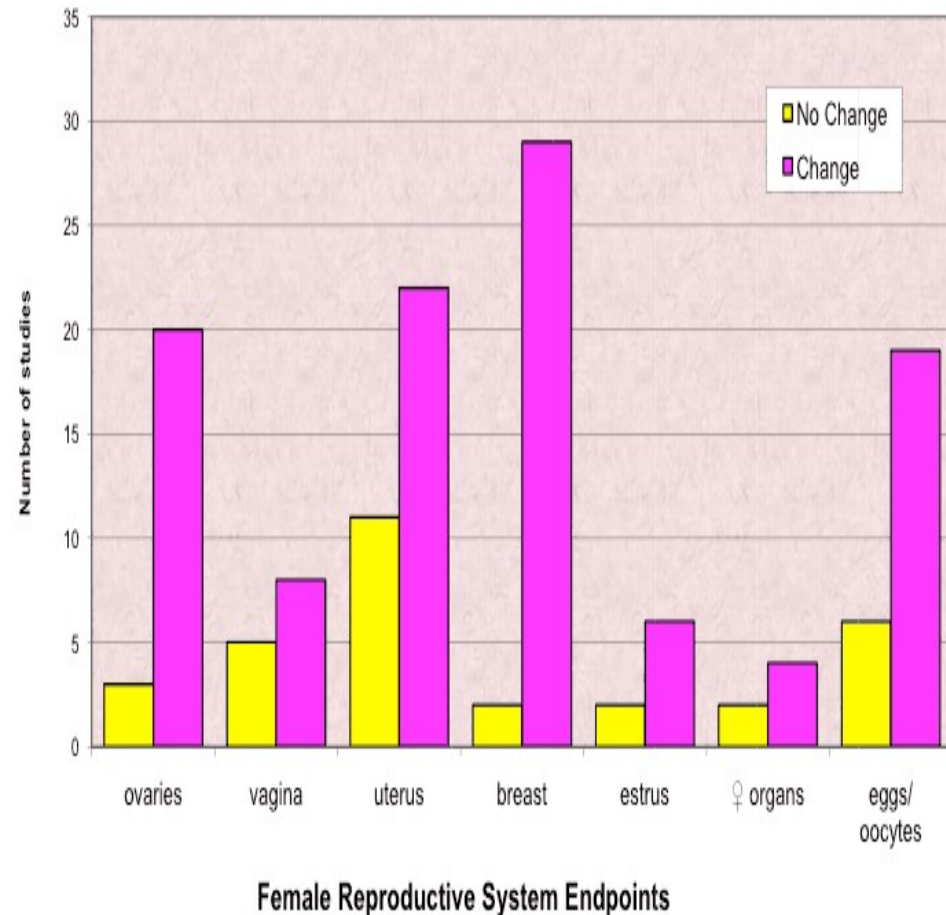
April 15, 2008

Site TEDX

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm

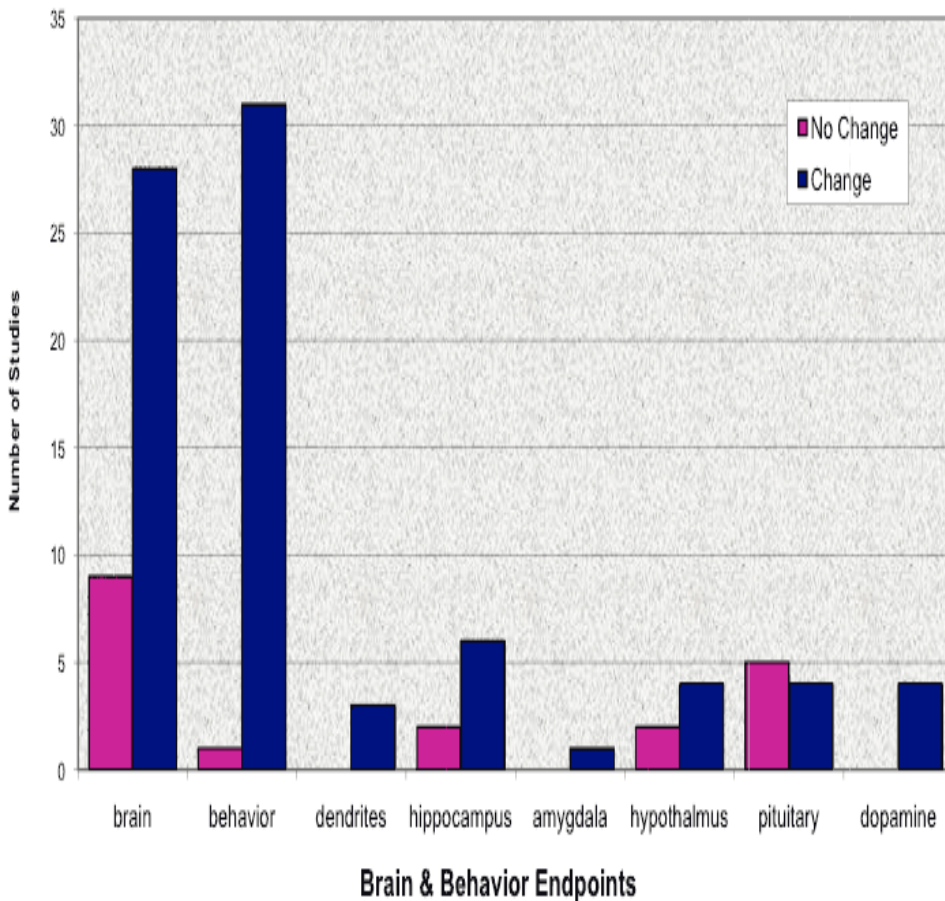


Effets < 1mg/kg : In vivo : 156 (Mammifères) + 78 (Autres) ; In vitro: 127

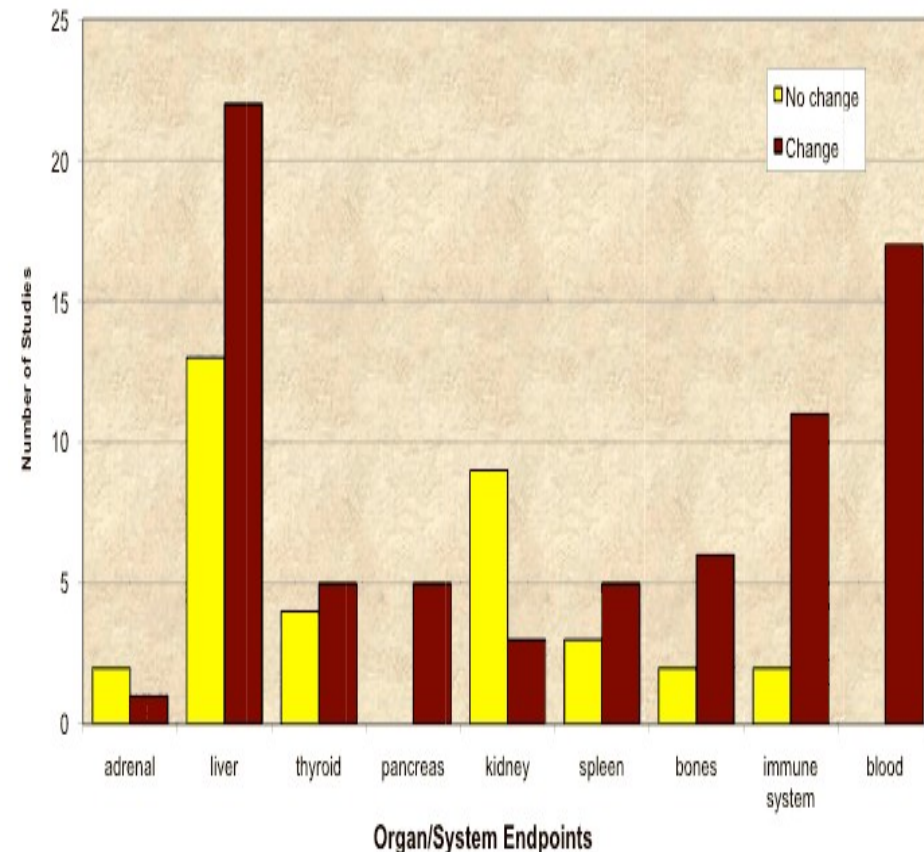
April 15, 2008

Site TEDX

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



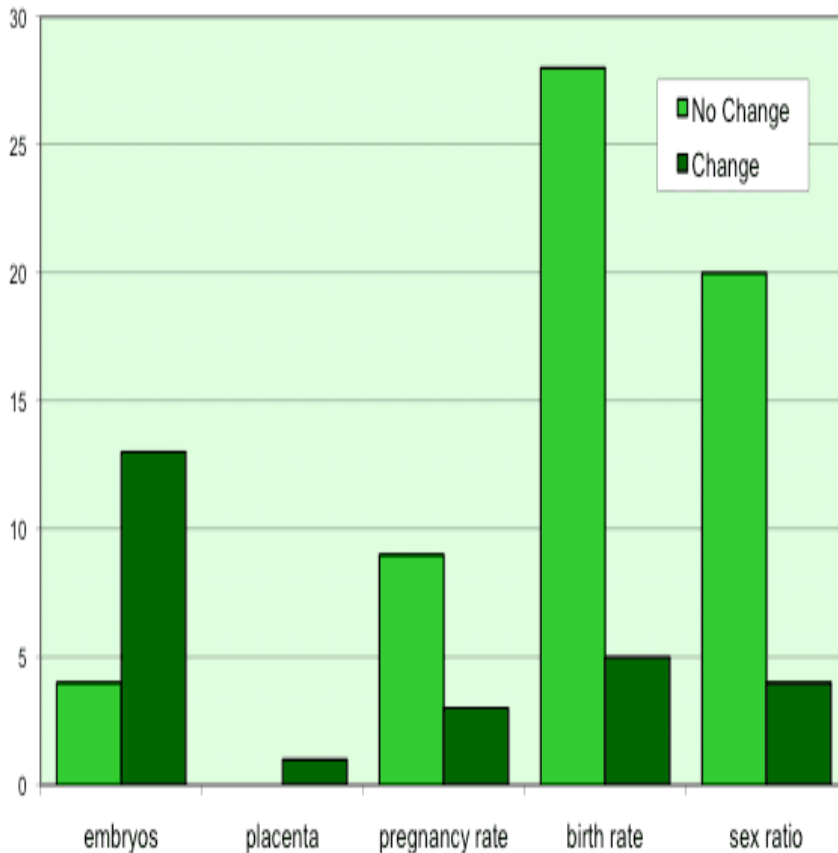
Effets < 1mg/kg : In vivo : 156 (Mammifères)

+ 78 (Autres) ; In vitro: 127

April 15, 2008

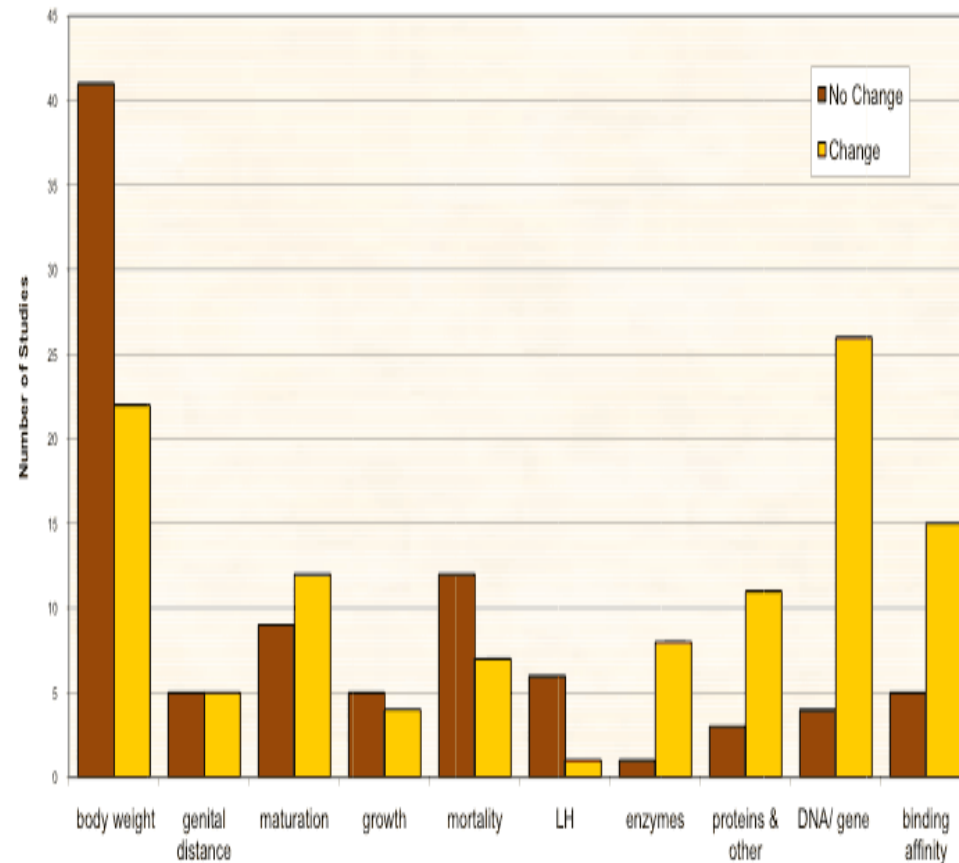
Site TEDX

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Early Offspring Endpoints

Comparison of Studies Reporting Effects vs No Effects as the Result of Exposure to BPA at Less than 1 ppm



Miscellaneous Endpoints

115 études sur mammifères au 31/12/04 Vom Saal EHP 2005

- 82 % études positives (96% sans études sur rat CD-SD, souche peu sensible aux oestrogènes)
- 31 études Dose < DJA(EFSA/FDA) 50 µg/kg/j

Table 1. Biased outcome due to source of funding in low-dose *in vivo* BPA research as of December 2004.

Source of funding	All studies		CD-SD rat studies		All studies except CD-SD rats	
	Harm	No harm	Harm	No harm	Harm	No harm
Government	94 (90.4)	10 (9.6)	0 (0%)	6 (100)	94 (96)	4 (4)
Chemical corporations	0 (0)	11 (100)	0 (0%)	3 (100)	0 (0)	8 (100)

Values shown are no. (%).

Données nouvelles (In vivo, In vitro)

- Souris Exposition génération F0 (1,2 et 2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de 12^{ème} j gestation à 21j post-natal F1) => Effets sur la spermatogénèse de la génération F3 (profils d'expression des récepteurs stéroïdiens) (*Salian Life Sc 2009*)
- (25 et 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) + DMBA souris => \uparrow K sein (*Jenkins EHP 2009*)
- (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) Atteintes cérébrales sur le singe de même nature que chez le rat (*Leranth PNAS 2008*)
- 1nM (0,23 $\mu\text{g}/\text{kg}$) \uparrow cellule cancéreuse testiculaire humaine (séminome) (*Bouskine EHP 2009*)
- 0,1 nM + 1nM blocage de l'adiponectine, hormone des adipocytes \uparrow sensibilité insuline (*Hugo, EHP, 2008*) > Oestradiol
- \downarrow Efficacité traitement chimiothérapie cellule humaine: K sein (*doxorubicine, cisplatine, and vinblastine*) BPA 1nM (*La Pensée EHP 2009*) ; id 1nM pour K prostate (*Hess-Wilson CCC 2009*)

Données chez l'Homme

■ Imprégnation :

- Urine USA : 92,6 % (*Calafat EHP 2008, 2009*) F > H ; Prématurés = 8 x Enfants (6-8) > Adultes ; Faibles revenus > Hauts revenus; Chine : 50% ; (*Ye EnvRes 2009*)
- Sang, Cordon ombilical, Placenta (12,7ng/l) vs 3,1 ng/l plasma maternel, 2,3ng/l plasma foetal (*Schönfelder, EHP, 2002*)
- Niveaux équivalents au niveaux mesurés chez l'animal (Expo maternelle souris 25µg/kg/j => Impact sanitaire ; conc foetus souris= conc foetus humain) (*Vom Saal RepTox, 2007*)
- Lait jusqu'à 7 µg/l (*Calafat, EHP 2006*)

■ Impact sanitaire

- Taux élevé BPA urinaire lié à Maladies coronariennes, Infarctus du Myocarde, Troubles hépatiques, Diabète (*Lang, JAMA 2008*) :

Une norme EFSA/FDA/EPA basée sur une déontologie discutabile

- DJA basée sur l'étude de Tyl (2002) Etude reproduction sur 2 générations
 - DMENO = 50 mg/kg/j ↓ poids
 - DSENO = 5 mg/kg ==> DJA 50 µg/kg/j
- Etude Industrie de type Good Laboratory Practices (GLP)
- Etude sur le rat CD-SD, souche peu sensible aux oestrogènes
- Etude sur souris **CD-1, 2008**
 - ***"Aberrant insensitivity of mouse to estrogens" Résultats différents de ceux obtenus habituellement sur cette souche (Myers,EHP 2009)***
 - poids prostate animaux témoins "anormaux")
- Rejet études non GLP: 28/28 études sur troubles du comportement de la descendance après expo maternelle notamment à 10 µg/kg/j sur souris CD-1 (↓comportement maternel)

Une norme EFSA/FDA basée sur une déontologie discutabile

- **Myers et 29 autres scientifiques ayant publié sur le BPA selon les critères des National Institutes of Health (NIH) (EHP Mars 2009) : "Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A".**
- Critique des études de Tyl : "**Flawed prostate dissection**"
- Critique du modèle GLP
 - Référentiel datant de 1978 « outdated »
 - Non conçu pour mettre en évidence l'impact des Perturbateurs endocriniens (1991: Déclaration de Wingspread sur les PE) Par ex : troubles du comportement "a **glaring omission**", transformation précancéreuse des cellules mammaires, prostate....

Une norme EFSA/FDA basée sur une déontologie discutabile

- Bonnes pratiques en Evaluation des Risques (Réf Académie des Sciences USA 1983, Règlement 793/93 UE...)

==> Prise en compte des effets survenant aux doses plus faibles

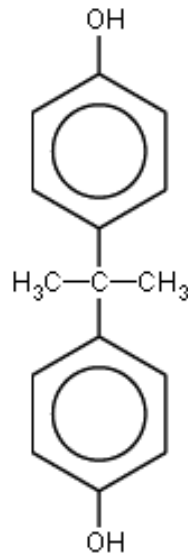
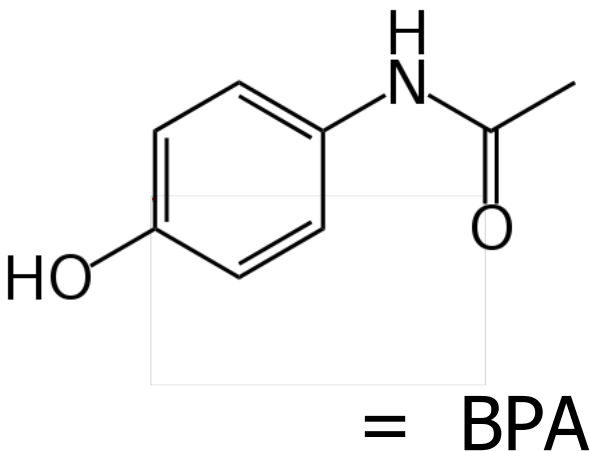
==> Application de Facteurs de Sécurité :

- - 10 : Animal-Homme
- - 10 : Variation au sein de l'espèce humaine
- - 10 : selon nature des données (Pas de dose sans effet)

Une norme européenne basée sur une déontologie discutable (Doc. 9/7/2008)

le nouveau-né moins sensible que l'adulte sur la base d'une assimilation

paracétamol



“ No information on the biotransformation of BPA in human neonates is available....qualitative conclusions on the biotransformation of BPA in human neonates may be drawn from toxicokinetic data such as the paracetamol” ==> Meilleure détoxification du Foetus/Adulte

Or Enzyme hépatique UGT

- 1/5 foetus/adulte (Cappiello, EJDP 2000)
- Aucune activité UGT foie foetus homme (Strassburg, Gut 2002) foetus rat (Matsumoto EHP 2002) ==> « This means that a fetus can face a higher risk from BPA than adult » (Kang, Tox 2006)

Une norme européenne basée sur une déontologie discutable

- ◆ l'homme moins sensible que le rat ("*rats would therefore be more susceptible to BPA-induced toxic effects than humans*") = Elimination urinaire sous forme de BPA conjugué (non PE) plus élevée (mais non totale) chez l'homme que chez le rat .

Mais :

- ◆ Urine → Hommes BPA 29,1%, BPA-Sulfate 4,8% BPA-Gluc 66,2% → Femmes BPA 33,4% BPA-Sulfate 33,5% BPA-Gluc 33,1% (*Kim Tox Let 2002*)
- ◆ conjugaison/déconjugaison intestin
- ◆ fecés 56-82% BPA libre (*Kang, Tox 2006*)
- ◆ BPA libre présent dans le lait maternel jusqu'à 7,3µg/L (*Calafat, 2006*)

Quels Risques ?

■ Quelle DJA ?

- Effets sur le comportement (*Palanza ER 2008*): DMENO 10 µg/kg/j => DJA = 0,01 µg/kg/j (10 ng/kg/j)
- Baisse production sperme et fertilité 0,2 µg/kg/j (*Vom Saal, TIH 1998*) => DJA 0,2ng/kg/j
- Altération glande mammaire foetale 0,025 µg/kg/j (*Munoz-deToro, End 2005*) => DJA 0,025 ng/kg/j
- Effets *in vitro* à partir de 1pg/kg (*Wozniak, EHP 2005*) = 0,001ng/kg

■ Dose Journalière Moyenne : Nourrisson:1,6 µg/kg/j ; Enfants: 1,2 µg/kg/j; Adultes:0,4 µg/kg/j (*EFSA 2002*)

- Exposition nourrisson: 1 an , 9kg Consommation 500 ml/j
 - Biberons chauffés à 70 °C, la migration varie de 228 to 521 µg/L==> DJ Max 28,9 µg/kg/j

Impact des PE chez l'homme :

Le cas du Distilbène

- Médicament 100 µg/kg > Années 50-70 pendant la grossesse

→ Impact sur la descendance: malformations génitales, infertilité, cancer (vagin)

- Bilan Comparaison Souris/Homme

(Newbold EHP1995) →

- Excès K sein (Palmer,CEB 2006)

- Effet sur la 3ème génération (Titus-Ernstoff ,Epid 2008)

Table 1. Comparative developmental effects of prenatal exposure to DES in the female offspring of humans and mice.

Developmental effect	Observed in	
	Mouse	Human
Immune dysfunction	+	+
Mammary tumors	?	?
Ectopic pregnancy	?	+
Subfertility and infertility	+	+
Uterine tumors	+	?
Anatomical masculinization	+	+
Ovarian cysts	+	?
Ovarian tumors	+	?
Elevated serum testosterone levels	?	+
Elevated testosterone secreted by the ovary	+	?
Salpingitis isthmica nodosa of oviduct	+	+
Structural abnormalities of the uterus	+	+
Malformed cervical canal	+	+
Cervical and vaginal hood and polyps	+	+
Vaginal adenocarcinoma	+	+
Vaginal adenosis	+	+
Persistent vaginal cornification	+	?

Table 2. Comparative developmental effects of prenatal exposure to DES in male offspring of humans and mice.

Developmental effect	Observed in	
	Mouse	Human
Subfertility	+	+
Sperm abnormalities	+	+
Decreased sperm counts	+	+
Epididymal cysts	+	+
Hypoplastic and cryptorchid testes	+	+
Testicular tumors		+
Interstitial cell tumors	+	?
Seminoma	+	+
Rete tumors	+	+
Anatomical feminization	+	+
Microphallus	+	+
Hypospadias	+	+
Retention of Müllerian duct remnants	+	+
Tumors in retained Müllerian duct remnants	+	?
Seminal vesicle tumors	+	?
Prostatic inflammation	+	+
Prostatic tumors	+	?
Immune dysfunction	+	?
Skeletal changes	+	?

Impact des PE chez l'homme :

Nouveau paradigme

Ancien paradigme (Paracelse **1493-1541**) :

« C'est la dose qui fait le poison »

Nouveau paradigme (Theo Colborn 1996
"Our stolen future" "L'homme en voie de
disparition")

- La période fait le poison : sensibilité de la période de gestation
- Relation dose-effet non linéaire: effet plus fort à faible dose qu'à forte dose
- Coexposition ==> Amplification de l'impact
- Ne pas attendre d'avoir la preuve épidémiologique pour agir

