

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8697**Bisfenol A**

3 november 2010

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 30 september 2010 heeft de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (European Food Safety Authority - EFSA) een laatste advies gepubliceerd over het gebruik van bisfenol A (BPA) in materialen bestemd om met voedingsmiddelen in aanraking te komen. Dit advies bevestigt de twee voorheen gepubliceerde adviezen (2006 en 2008) en wijzigt de toelaatbare dagelijkse inname (TDI) van 50 µg/kg lichaamsgewicht (l.g.) niet. Net zoals in haar perscommuniqué wijst de EFSA evenwel op het bestaan van studies waarin melding gemaakt wordt van enige onzekerheid inzake sommige ongewenste effecten op de gezondheid. Aangezien deze studies verschillende leemten vertonen, is het niet mogelijk om de relevantie ervan te beoordelen.

Op de vergadering van de werkgroep op 08 oktober 2010 heeft de Europese Commissie (EC) de lidstaten een reglementering voorgesteld om het gebruik van BPA in sommige materialen bestemd om met zuigelingenvoeding in aanraking te komen, te verbieden. Dit besproken voorstel waarover de lidstaten het niet eens geraakten, wordt op 08 november 2010 opnieuw geformuleerd en besproken.

Het kabinet van Minister Onkelinx en van Minister Laruelle verzoekt in deze context de Hoge Gezondheidsraad (HGR) dringend om advies over het gebruik van BPA bij de vervaardiging van materialen bestemd om met voedingsmiddelen in aanraking te komen, en dan meer bepaald een antwoord op de volgende vragen :

1. Is het op grond van de bestaande wetenschappelijke adviezen wel aangewezen om maatregelen te nemen waarbij het gebruik van BPA wordt verboden in materialen bestemd om met voedingsmiddelen voor zuigelingen tussen 0 en 12 maanden in contact te komen?
2. Is het op grond van de bestaande wetenschappelijke adviezen wel aangewezen om maatregelen te nemen waarbij het gebruik van BPA wordt verboden in materialen bestemd om met voedingsmiddelen voor zuigelingen tussen 0 en 3 jaar in contact te komen?
3. In bevestigend geval: welke wetenschappelijke aanwijzingen in de bestaande adviezen kunnen dat verbod onderbouwen en in welke mate kan er in de in die wetenschappelijke adviezen aangetoonde twijfels voor een dergelijk verbod een verantwoording worden gevonden?
4. Is het noodzakelijk om te voorzien in bijkomende maatregelen betreffende de verkoop van die producten, zoals gebruiksaanbevelingen bv. inzake etikettering of elke andere maatregel?

2. AANBEVELINGEN

De meeste door de verschillende bij de voedselveiligheid betrokken autoriteiten gepubliceerde adviezen wijzen erop dat, op grond van gevalideerde toxicologische studies volgens de internationaal erkende criteria, de blootstelling van de bevolking aan BPA, met inbegrip van jonge kinderen, niet verontrustend is voor de gezondheid.

In diezelfde adviezen is men het er nochtans over eens dat er onzekerheid blijft bestaan wat betreft de neurotoxiciteit van deze molecule, zijn toxicokinetiek, zijn effect bij lage doses, zijn effect op het immunologische stelsel, zijn effect op de ontwikkeling en zijn mogelijk triggereffect op borstklierkanker bij een *in utero* –blootstelling of tijdens de borstvoeding. We wensen voor dit laatste punt aan te stippen dat de EFSA er terzake in zijn advies van 30 september 2010 op wijst dat hierover meer doorgedreven studies uitgevoerd moeten worden. Niet alle landen in Europa of wereldwijd houden in dezelfde mate met die onzekerheid rekening. Zo hebben maar sommige landen het gebruik van BPA in sommige materialen bestemd om in contact te komen met kindervoedingsmiddelen, verboden. Denemarken bv. heeft BPA in zuigflessen verboden en in Canada is zelfs nog een algemener verbod van kracht.

Rekening houdend met de bestaande onzekerheid wat de BPA-toxiciteit betreft, beveelt de HGR in het raam van het voorzorgsprincipe aan om de blootstelling van jonge kinderen aan BPA zo laag mogelijk te houden.

De HGR beveelt dus aan om maatregelen te nemen om de aanwezigheid van BPA in materialen bestemd om in aanraking te komen met voedingsmiddelen voor zuigelingen tussen 0 tot 3 jaar aanzienlijk te beperken, aangezien zij niet de enige wijze van blootstelling aan BPA vormen (bv. ook via de huid).

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst met gebruikte afkortingen

AIST	<i>Japanese national institute of Advanced Industrial Science and Technology</i>
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, récemment renommée ANSES
ALARA	<i>As Low As Reasonably Achievable</i>
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BfR	<i>Bundesinstitut für Risikobewertung</i>
BPA	Bisfenol-A
BMDL	<i>BenchMark Dose Limit</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CEF	groupe CEF – Matériaux en contact avec les aliments, enzymes, arômes et auxiliaires technologiques (EFSA)
DTU	<i>national food institute, Technical University of Denmark</i>
EC	Europese Commissie
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FAVV	Federaal Agentschap voor Voedselveiligheid
HGR	Hoge Gezondheidsraad
INFOSAN	<i>INternational Food Safety Authorities Network</i>
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
l.g.	lichaamsgewicht
MOE	<i>Margin Of Exposure</i>
NOAEL	<i>NO Adverse Effect Level</i>

NTP-CEHR	National Toxicology Program – Center for the Evaluation of risks to Human Reproduction
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
PVC	PolyVinylChloride
SC	Santé Canada
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
WCMV	Wetenschappelijk Comité voor Menselijke Voeding
WGO	WereldGezondheidsOrganisatie

3.1 Methodologie

Om op de vraag te antwoorden werd er een werkgroep opgericht bestaande uit deskundigen in de algemene en kindervoeding, algemene en therapeutische scheikunde, fysiologie en fysiopathologie van de voeding, voedingsmiddelenwetenschap, toxicologie, bromatologie, additieven, residuen, contaminanten, industriële microbiologie en technologie, preventieve geneeskunde en volksgezondheid.

Dit dringende advies is gebaseerd op het onderzoek van de wetenschappelijke adviezen van verschillende nationale en internationale instanties (AFSSA, BfR, EFSA, FAO-WGO, Santé Canada, enz.), sommige recente wetenschappelijke publicaties en de mening van de deskundigen.

3.2 Uitwerking

BPA [2,2-bis(4-hydroxyfenyl)propan, CAS n° 80-05-7] wordt bij de vervaardiging van polycarbonaat en epoxyharsen als monomeer alsook als antioxydans en eindremmer van polymerisatie in PVC-plastieksoorten gebruikt. Polycarbonaat wordt gebruikt in materialen bestemd om in aanraking te komen met voedingsmiddelen, zoals sommige herbruikbare plastic flessen, zuigflessen, borden, drinkbekers, kopjes en bestek in plastic, terwijl de epoxyharsen bij de inwendige bekleding van conservenblikken gebruikt worden.

BPA wordt omschreven als hormoonontregelaar want talrijke *in vitro* studies hebben aangetoond dat het oestrogene eigenschappen bezit. Het is met name in staat zich te binden aan de receptor van de oestrogene hormonen en die zelfs te activeren maar met een capaciteit die 1.000 tot 5.000 keer lager is dan 17 β -oestradiol (FAVV, 2009).

BPA wordt als reprotoxische stof van categorie 3 (zorgwekkende stof voor de vruchtbaarheid van de mens - INSERM, 2010) ingedeeld.

Specifieke migratielimiet in voedingsmiddelen

Richtlijn 2002/72/EG (en amendementen) voorziet thans in een specifieke migratielimiet voor BPA die in voedingsmiddelen niet overschreden mag worden. Deze limiet wordt op 0,6 mg/kg voedingsmiddel vastgesteld. We stippen hier aan dat deze drempel in 2004 reeds naar beneden herzien werd (Richtlijn 2004/19/EG), nl. van initieel 3 mg/kg voedingsmiddel naar de huidige waarde van 0,6 mg/kg voedingsmiddel.

Samenvatting van de wetenschappelijke adviezen over BPA

Wetenschappelijk Comité voor menselijke voeding (WCMV) en Europese autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA)

De toxische effecten van BPA werden in 1984 voor de eerste maal bestudeerd door het WCMV (Wetenschappelijk Comité voor menselijke voeding - WCMV, 1986); dat heeft er op basis van studies over blootstellingen langs orale weg op lange termijn (90 dagen) bij de rat en de muis een TDI van 0,05 mg/kg l.g. aan toegekend. De *NO Adverse Effect Level* (NOAEL), werd beschouwd als een vermindering van het lichaamsgewicht bij dieren van 25 mg/kg l.g./dag, waarop wegens onvolledige gegevens een onzekerheidsfactor van 500 toegepast werd.

De met BPA verbonden gezondheidsrisico's werden vervolgens in 2002 door de CSAH opnieuw beoordeeld, dat er deze keer op basis van studies bij de rat een voorlopige TDI van 0,01 mg/kg l.g. aan toekende (blootstelling langs orale weg gedurende 90 dagen en 3-generatiesstudies). De NOAEL die het ongewenste effect op het lichaamsgewicht vertegenwoordigt, bedroeg 5 mg/kg l.g./dag (WCMV, 2002).

In 2006 kende EFSA aan BPA een TDI van 0,05 mg/kg l.g. toe op basis van een NOAEL, die ongewijzigd was t.o.v. van het vorige advies van 5 mg/kg l.g./dag maar waaraan op basis van vollediger gegevens dan in 2002 een onzekerheidsfactor van 100 i.p.v. 500 werd toegekend (EFSA, 2006).

In 2008 heeft de EFSA een advies over de toxicokinetiek van BPA gepubliceerd, waarbij die een TDI van 0,05 mg/kg l.g. bevestigde. Er werd daarbij op gewezen dat de verschillen inzake toxicokinetiek bij dieren en mensen volgens de leeftijd geen verantwoording inhielden om de onzekerheidsfactor te verhogen, gelet op het feit dat pasgeborenen in staat zouden zijn om BPA te metaboliseren (deze gevolgtrekking is afkomstig van studies van het type "relatie structuur – activiteit") (EFSA, 2008).

Zeer onlangs nog heeft EFSA op 30 september 2010 zijn recentste advies gepubliceerd dat gebaseerd werd op een beoordeling aan de hand van 3 verschillende doelstellingen:

- 1) Evalueren van de door Stump en medewerkers in 2009 gepubliceerde studie over de ontwikkelingsneurotoxiciteit van BPA bij de rat ;
- 2) Nakijken van de recente wetenschappelijke literatuur om het BPA-gebonden risico en de bepaling van de TDI opnieuw te beoordelen;
- 3) Uitbrengen van een advies of een mening over de risicobeoordeling door het *national food institute, Technical University of Denmark* (DTU, 2010) en te trachten om het eruitvoortvloeiende verbod te onderbouwen, te weten BPA uit zuigflessen te weren.

Na een statistisch deskundig onderzoek (EFSA, 2010) besluit de EFSA inzake punt 1 dat er op grond van de studie van Stump en medewerkers geen conclusies mogelijk zijn.

Inzake punt 2 werden de volgende besluiten geformuleerd :

- de toxicokinetische studies van BPA hebben aangetoond dat het bij primaten sneller dan bij knaagdieren wordt uitgescheiden. Prematuren kunnen BPA op doeltreffende wijze metaboliseren en uitscheiden. Dezelfde conclusie geldt voor de "trage metabolisatoren" (mensen bij wie de metabolisatie-iso-enzymen minder goed tot uitdrukking komen en minder actief zijn).
- de blootstelling van de foetus *in utero* en van de borstgevoede zuigeling lijkt beperkt.
- met de recente epidemiologische studies die een verband aangetoond hebben tussen de blootstelling aan BPA (geraamd op basis van de urineconcentraties) en effecten op de

gezondheid van volwassenen (in het cardiovasculair en voortplantingsstelsel) en op het gedrag van jonge meisjes, kan er, gelet op de zwakke punten in die studies, geen rekening gehouden worden.

- de studies van de effecten van BPA bij lage doses (< NOAEL) op de ontwikkelingstoxicologie en de voortplanting bij de rat mogen niet als geldig beschouwd worden.
- volgens een studie over het seksueel gedrag bij wijfjesratten (in tegenstelling met ratten behandeld met oestrogenen die als positieve controles worden gebruikt), lijkt BPA *in vivo* geen oestrogeen effect te hebben.
- twee recente studies wijzen erop dat BPA na blootstelling gedurende de lactatie (Jenkins et al, 2009) of *in utero* (Betancourt et al, 2010) de vatbaarheid van de borstklier voor het ontwikkelen van kanker na blootstelling aan een carcinogene stof verhoogt. Beide studies bevatten beperkingen en mogen niet in aanmerking genomen worden. EFSA wijst er echter op dat de door beide studies vermelde mogelijke effecten verder onderzoek verdienen.
- meerdere studies hebben effecten van BPA op het immuunstelsel aangetoond maar kunnen omwille van experimentele beperkingen niet gevalideerd worden.
- meerdere studies *in vitro* en *in vivo* (die echter niet beantwoorden aan de door het deskundigenpanel van de EFSA bepaalde selectiecriteria om voor risicobeoordeling in aanmerking te komen) hebben wijzigingen aangetoond (ook bij lage doses) bij de receptoren van het immuunstelsel, de celproliferatie, de apoptose, op epigenetisch en genomenniveau. Die wijzigingen houden verband met het mogelijke hormoonontregelingseffect van BPA. De studies omvatten beperkingen en het is moeilijk om er een duidelijke werking bij lage doses evenals een effect op de menselijke gezondheid uit af te leiden.

Inzake het derde punt had de DTU van Denemarken 3 argumenten naar voren gebracht (DTU, 2010) :

- de onzekerheid inzake het effect van BPA op het leervermogen (studie van Stump et al, 2009) ;
- het bestaan van twijfel betreffende het monotoon verband van de dosis-respons curve van BPA (waarbij met de effecten bij lage doses geen rekening gehouden wordt) ;
- sommige effecten werden niet bestudeerd: leren en geheugen, angstig gedrag en geslacht-specifiek gedrag (seksueel dimorfisme).

Voor de hierboven ontwikkelde argumenten (betreffende de twee eerste punten) beschouwt EFSA die argumenten niet als relevant.

Dit advies van EFSA bevat eveneens een minderheidsadvies van een lid van de CEF-groep - materialen in contact met voedingsmiddelen, enzymen, aroma's en technische hulpstoffen (EFSA). Deze laatste wenst zich te distantiëren van de besluiten van het advies en wenst zijn ongerustheid mee te delen over het eventuele effect van BPA op de menselijke gezondheid, rekening houdend met de hierboven beschreven onzekerheden.

Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)

Het AFSSA heeft op 20 oktober 2009 op eigen initiatief besloten om op 3 vragen te beantwoorden:

- 1) Toont de studie inzake toxiciteit op de ontwikkeling van het zenuwstelsel van BPA uitgevoerd overeenkomstig richtlijn 426 van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) effecten aan die toe te schrijven zijn aan de blootstelling van de nakomelingen tijdens de dracht en de borstvoeding ?

De deskundigen zijn van mening dat deze studie geen neurotoxisch effect aantoonde op de

nakomelingen bij doses zonder effect voor de moeder maar dat dit nog niet kan leiden tot een definitief besluit voor hogere doses, gelet op de afwezigheid van onderzoek naar de oorsprong van de bij enkele ratten waargenomen stuip trekkingen.

- 2) Kan met deze studie de toxiciteit van lage doses van deze verbinding op de neurologische en gedragsontwikkeling ontkracht worden? Bevestigen de recente literatuurgegevens het opduiken van verontrustende effecten in termen van gezondheidsveiligheid bij zeer lage doses? Leiden die gegevens ertoe om de aangenomen dosis zonder effect voor de bepaling van de TDI te wijzigen?

In de literatuurstudies stemmen de vernoemde effecten bij zeer lage doses overeen met subtiele functionele (neurologische, motorische of sensorïële), hormonale of metabolische wijzigingen die als alarmsignalen geïnterpreteerd moeten worden aangezien de schadelijke gevolgen ervan voor de menselijke gezondheid niet vaststaan. Die studies bevatten echter grote methodologische bias en er kan geen dosis-effectrelatie mee vastgesteld worden noch een dosis zonder effect waarop een TDI gebaseerd kan worden. In de huidige stand van kennis is het onmogelijk om de bij de mens vastgestelde diffusiegegevens te correleren met de in vivo bij proefdieren waargenomen effecten omdat er onvoldoende toxicokinetische gegevens voorhanden zijn.

- 3) Is meer algemeen gezien de beoordelingsmethodologie van de risico's gebaseerd op het TDI-concept de best geschikte voor verbindingen van het type hormoonontregelaars, zoals BPA ?

De TDI stemt overeen met de maximumhoeveelheid van een contaminant die gedurende het hele leven dagelijks gebruikt mag worden zonder voor schadelijke effecten voor de menselijke gezondheid te hoeven vrezen. In het geval van hormoonontregelaars die naar gelang van het ontwikkelingsstadium (kritische blootstellingsvensters tijdens welke er schadelijke effecten kunnen opduiken, vooral in de perinatale periode) verschillende effecten kunnen veroorzaken, blijkt de TDI niet de meest geschikte beoordelingsmethode voor risicobeoordeling te zijn. Richtlijn 426 van de OESO lijkt overigens ook niet geheel geschikt om subtiele effecten op het zenuwstelsel te karakteriseren, zoals die met hormoonontregelaars en met name BPA waargenomen kunnen worden.

In zijn advies wijst AFSSA op de aanwezigheid van alarmsignalen in de *in vitro* en *in vivo*-studies bij doses lager dan NOAEL (5 mg/kg l.g./dag), en waarvan de betekenis bepaald zou moeten worden.

AFSSA beveelt aan om het MOE-beginsel (*Margin Of Exposure*) te gebruiken om het risico van blootstelling aan BPA te beoordelen maar daarvoor moet de betekenis van de alarmsignalen bepaald worden en moet de toxicologische referentiedosis eventueel herzien worden (AFSSA, 2010).

BfR (*Bundesinstitut für Risikobewertung*)

Op 29 juli 2010 heeft het BfR een advies gepubliceerd over de studies van Stump en medewerkers (2009) alsmede van Ryan en medewerkers (2010). De studie van Stump had tot doel de neurotoxiciteit van BPA en de effecten ervan op het gedrag bij de rat bij verschillende doses, m.i.v. lage doses, te bestuderen. De studie van Ryan had tot doel de oestrogene effecten bij de rat te bestuderen : studie over het nakomelingschap van wijfjesratten waarvan de moeders gedurende de dracht en de lactatie met BPA behandeld waren.

Volgens het BfR levert geen enkele van die studies een substantieel bewijs voor een specifiek toxisch effect van BPA (BfR, 2010).

We stippen aan dat EFSA, na een doorgedreven statistisch onderzoek dat zwakke punten in het experimentele design (EFSA, 2010) aangetoond heeft, de studie van Stump eveneens ongeldig verklaard heeft. Wat de studie van Ryan betreft, heeft EFSA besloten dat die studie geldig was en dat die geen enkel effect van BPA bij lage dosis op de ontwikkeling van een abnormaal seksueel gedrag bij wijfjesratten aangetoond heeft

Santé Canada (SC)

In 2008 publiceerde SC een risicobeoordeling over de neurocomportementale toxiciteit van BPA. SC besloot dat de bewijzen voor de neurotoxiciteit van BPA beperkt waren. Uit voorzorg en om de blootstelling van kinderen op jonge leeftijd te beperken (toepassing van het "ALARA"-blootstellingsbeginsel - *As Low As Reasonably Achievable*), heeft de Canadese regering nochtans het gebruik van polycarbonaat bij de vervaardiging van zuigflessen verboden (dat verbod is op 11 maart 2010 van kracht geworden).

Japanese national institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) (Japan)

In 2005 heeft het AIST een risicobeoordeling voor de mens op basis van het toxicologische profiel van BPA (effecten op toegenomen lichaamsgewicht, de lever en de reprotoxiciteit) en op basis van schattingen van de menselijke blootstelling gepubliceerd.

Voor de 3 waargenomen effecten bedroegen de NOAEL of de *BenchMark Dose Limit* (BMDL) 5 tot 50 mg/kg l.g./dag met een MOE van 85.000 tot 1.800.000. In een extreem scenario (*worst case*) bedroeg de MOE > 1000. Het AIST heeft dan besloten dat de blootstellingsniveaus aan BPA waarschijnlijk geen onaanvaardbaar risico voor de menselijke gezondheid vormden.

National Toxicology Program – Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP – CERHR) (USA)

Het NTP maakt zich enige zorgen over de mogelijke effecten van BPA op de hersenen, het gedrag en de prostaat bij foetussen, jonge kinderen en kinderen blootgesteld aan BPA ("*the NTP has some concern*").

De effecten op de borstklier en de ontwikkeling van vervroegde puberteit bij foetussen, zuigelingen en kinderen blootgesteld aan BPA zijn lichtjes zorgwekkend ("*minimal concern*").

De gevolgen van de blootstelling van de zwangere vrouw aan BPA worden, wat de mortaliteit van foetussen of pasgeborenen, verminderd geboortegewicht of de groei van het kind betreft, als verwaarloosbaar ("*negligible concern*") beschouwd.

De effecten van BPA op de voortplanting worden bij niet beroepsmatig blootgestelde volwassenen als verwaarloosbaar ("*negligible concern*") en bij beroepsmatig blootgestelde volwassenen als weinig zorgwekkend ("*minimal concern*") beschouwd (NTP-CERHR, 2008).

Food and Agriculture Organization (FAO) – Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)

In zijn nota van 27 november 2009 wees INFOSAN (*International Food Safety Authorities Network*), voortvloeiend uit de FAO en de WGO, erop dat er bij de risicobeoordeling van BPA onzekerheid bestaat betreffende de volgende punten :

- effecten op neurocomportementaal vlak na blootstelling aan BPA gedurende de ontwikkelingsperiode bij lagere doses dan de NOAEL ;
- grote verschillen tussen primaten (met inbegrip van de mens) en knaagdieren wat de absorptiekinetica, het metabolisme en de uitscheiding van BPA betreft;
- dierlijke studies hebben geen overtuigend bewijs geleverd voor risico op kanker door blootstelling aan BPA.

Na een oproep om gegevens en een oproep tot deskundigen door FAO en WGO samen werd er in Canada op 1 november 2010 een vergadering belegd met als doel de volgende punten te bekijken:

- voorkomen van BPA in voedingsmiddelen ;
- blootstelling aan BPA via verschillende bronnen en in het bijzonder via voedingsmiddelen ;
- toxiciteit van BPA in diermodellen ;
- overzicht van de epidemiologische studies ;
- risicobeoordeling voor de mens, met inbegrip van de gevoelige bevolkingsgroepen (jonge kinderen).

EFSA zal aan die vergadering deelnemen.

Risicobeoordeling

De voor het ogenblik beschikbare gegevens wijzen (behalve voor de blootgestelde werknemers) op een blootstelling lager dan de TDI. Zie hieronder bij wijze van voorbeeld gegevens van de NTP (2008) :

- Kinderen (0-6 maanden) gevoed met gehumaniseerde melk : 1 – 11 µg/kg l.g./dag
- Kinderen (0-6 maanden) gevoed met moedermelk : 0,1 – 1 µg/kg l.g./dag
- Kinderen (6 – 12 maanden) : 1,65 – 13 µg/kg l.g./dag
- Kinderen (1,5 – 6 jaar) : 0,043 – 14,7 µg/kg l.g./dag
- Volwassenen (algemene bevolking) : 0,008 – 1,5 µg/kg l.g./dag
- Volwassenen (blootgestelde werknemers) : 0,043 - 100 µg/kg l.g./dag

Effecten bij lage dosis

Over het algemeen vertonen de toxische effecten van een chemische stof een lineaire dosis-respons relatie.

Hetzelfde geldt niet voor de stoffen die op de receptoren inwerken (zoals de hormoonontregelaars) omdat de receptoren bij lage dosis geactiveerd en bij een hogere concentratie geremd kunnen worden. Men stelt dan een “klokvormige” dosis-respons relatie vast (“*bell shape*”). Dergelijke effecten bij lage dosis werden voor BPA beschreven maar dan wel in studies met enkele zwakke punten waarvan de resultaten niet gevalideerd konden worden teneinde de TDI naar beneden te herzien (EFSA, 2010).

Alternatieven voor BPA

Polycarbonaatflessen kunnen door polypropyleen- of polyether sulfone-flessen vervangen worden. De met deze stof vervaardigde zuigflessen worden als “BPA-loos” voorgesteld maar in zijn recente advies (BfR, 2010) merkt het BfR op dat polypropyleen ook meer stoffen dan polycarbonaat in de voeding kan afgeven en dat de toxiciteit van polyether sulfone minder bestudeerd werd dan die van BPA. Het beste alternatief blijft dus de glazen zuigfles.

Andere wijzen van blootstelling dan materialen in contact met levensmiddelen

De HGR wenst erop te wijzen dat de andere blootstellingswegen (speelgoed en andere voorwerpen in polycarbonaat of PVC) dan materialen bestemd om met levensmiddelen in aanraking te komen een niet te verwaarlozen bron van blootstelling aan BPA vormen. Deze

opmerking vindt men eveneens terug in de studie van Geens en medewerkers (2010). Een recente studie levert bv. bewijs van de doordringing van BPA via de huid (Zalko et al., 2010).

4. REFERENTIES

- AFSCA – Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risques chimiques émergents - Etude de cas: les perturbateurs endocriniens (dossier Sci Com 2007/07bis : auto-saisine). Bruxelles : AFSCA ; 2009.
- AFSSA - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis du 29 janvier 2010 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A. Paris : AFSSA ; 2010.
- AIST - national institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan. Bisphenol A (BFA) Risk Assessment Document. AIST, Research Centre for Chemical Risk Assessment. Japan: AIST; 2005.
Available from (résumé en anglais) :
URL:<http://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/BFA_Summary_English.pdf>
- Betancourt AM, Mobley JA, Russo J and Lamartiniere CA. Proteomic analysis in mammary glands of rat offspring exposed *in utero* to bisphenol A. Journal of Proteomics 2010a; 73 :1241-53.
- Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J and Lamartiniere CA. *In utero* Exposure to Bisphenol A Shifts the Window of Susceptibility for Mammary Carcinogenesis in the Rat. Environmental Health Perspectives 2010b. [Epub ahead of print].
- BfR - Bundesinstitut für Risikobewertung. Bisphenol A: Studies by Stump et al. (2010) and Ryan et al. (2010) provide no indications for adverse effects on neurological development and behaviour. BfR Opinion Nr. 035/2010.
Available from: Available from:
URL:<http://www.bfr.bund.de/cm/290/bisphenol_a_studys_by_stump_et_al_2010_and_ryan_et_al_2010.Pdf>
- CE - Commission Européenne. Directive 2002/72/CE concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires. Journal Officiel, 2002; L 220:18-58.
- CE - Commission Européenne. Directive 2004/19/CE de la Commission du 1er mars 2004 portant modification de la directive 2002/72/CE concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires. Journal Officiel 2004; L71:8-21.
- CSAH - Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine. EUR 10778 Report of the Scientific Committee for Food (17th series). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1986. Catalogue no CD-NA-10778-EN-C
Available from: URL:<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports_en.print.html>
- CSAH - Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine. Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. Brussels; CSAH, 2002.
Available from: URL :<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf>
- DTU – Danmarks Tekniske Universitet fødevareinstituttets. Evaluation by the DTU Food Institute of the industry's new developmental neurotoxicity study (DNT, OECD TG 426) of bisphenol A and the significance of the study for the Food Institute's assessment of the

potential harmful effects of bisphenol A on the development of the nervous system and behaviour. 2010.

Available from:

URL:<http://www.food.dtu.dk/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2fFiler%2fNyheder%2fvurdering_BFA-studie.pdf>

- EC - European Commission. Updated Risk Assessment Report of 4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A) (human health). Final approved version awaiting publication, April 2008.
Available from
URL:<http://ecb.jrc.it/documents/Existingchemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf>
- EFSA - European Food Safety Authority. Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments [AFC] relative au 2,2-BIS(4-HYDROXYPHÉNYL) PROPANE (Bisphénol A). The EFSA Journal 2006; 428:1-75.
Available from: URL:<<http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/scdoc/428.htm>>
- EFSA - European Food Safety Authority. Toxicocinétique du bisphénol A - Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments (AFC). The EFSA Journal 2008; 759:1-10.
Available from: URL :<<http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/scdoc/759.htm>>
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. EFSA Journal 2010; 8:1829.
Available from: URL:< <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1829.pdf>>
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific report. Statistical re-analysis of the Biel maze data of the Stump et al (2010) study: "Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats". EFSA Journal 2010; 8:1836.
- Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are non-food sources important for the human exposure to bisphenol-A? 30th International symposium on halogenated persistent organic pollutants (POPs) – Dioxin; 2010 Sep 12-17; San Antonio, USA.
- INFOSAN – International Food Safety Authorities Network. BISPHENOL A (BFA) - Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO. INFOSAN Information Note 2009; No. 5/2009. Available from:
[URL:<http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_en.pdf>](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_en.pdf)
- INSERM – Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Bisphénol A: Effets sur la reproduction. Rapport préliminaire. Paris: INSERM; 2010.
- Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J and Lamartiniere CA. Oral Exposure to Bisphenol A Increases Dimethylbenzanthracene-Induced Mammary Cancer in Rats. Environmental Health Perspectives 2009; 117:910-5.
- NTP-CERHR - National Toxicological Program - Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction., 2008. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. NIH Publication No. 08-5994;

2008.

Available from: URL:<<http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/bisphenol/bisphenol.pdf>>

- OCDE - Organisation de Coopération et de Développement Economiques. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4: Effets sur la santé. Essai n° 426 : Étude de neurotoxicité pour le développement. Available from: URL:<<http://www.oecdbookshop.org/oecd/display.asp?cid=sourceoecd&lang=fr&sf1=DI&st1=5L4FG25J9WZR>>
- SC - Santé Canada, 2008. Évaluation des risques pour la santé liés au bisphénol A dans les produits d'emballage alimentaire. Available from: URL:<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-emball/BFA/BFA_hra-ers-fra.php>
- Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, Garman RH, Freshwater L, Sheets LP, et al.. Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. Toxicological Sciences 2010; 115:167-82.
- Ryan BC, Hotchkiss AK, Crofton KM, and Gray LE Jr. *In utero* and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility, and anatomy of female LE rats. Toxicological Sciences 2010; 114:133-48.
- U.S. FDA (Food and Drug Administration), 2010b. Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications. Available from: URL:<<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>>
- Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. Chemosphere 2010, In press.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BRASSEUR Daniel*	(voeding in de pediatrie - ULB)
DE BACKER Guy*	(preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie - UGent)
DE HENAUW Stefaan*	(<i>public health nutrition</i> - UGent)
DESTAIN Jacqueline*	(industriële microbiologie, technologie – FUSAGx)
FONDU Michel	(scheikunde, additieven, contaminanten – ULB)
GOSSET Christiane*	(volksgezondheid – ULg)
GOEYENS Leo	(analytische en omgevingscheikunde - VUB)
KOLANOWSKI Jaroslaw	(fysiologie en pathofysiologie van de voeding; fysiopathologie van obesitas, van het metaboliisch syndroom en van diabetes type 2 – UCL)
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	(levensmiddelenanalyse – ULg)
NEVE Jean*	(therapeutische scheikunde en voedingswetenschap – ULB)
NOIRFALISE Alfred	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel*	(scheikunde, technologie – FUSAGx)

RIGO Jacques*	(voeding in de pediatrie - ULg)
SCIPPO Marie-Louise*	(residuen en contaminanten, stabiliteit van vetzuren - ULg)
VAN CAMP John*	(nutritionele waarde van levensmiddelen, voeding en gezondheid – UGent)

De administratie werd vertegenwoordigd door:

BERTHOT Carl (FOD Volksgezondheid, DG 4)

Het voorzitterschap werd verzekerd door Guy MAGHUIN-ROGISTER en het wetenschappelijk secretariaat door Katty CAUWERTS en Anne-Madeleine PIRONNET.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, een referentieraad) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>.