

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8697**Bisphénol A**

3 novembre 2010

1. INTRODUCTION ET QUESTION

En date du 30 septembre 2010, l'autorité européenne pour la sécurité des aliments (European Food Safety Authority - EFSA) a publié un dernier avis relatif à l'utilisation du bisphénol A (BPA) dans les matériaux entrant en contact avec les denrées alimentaires. Cet avis confirme les deux avis précédemment publiés (2006 et 2008) et ne modifie pas la dose journalière tolérable (DJT) établie à 50 µg/kg de poids corporel (p.c.). Néanmoins et comme mentionné dans son communiqué de presse, l'EFSA indique l'existence d'études faisant état d'incertitudes en ce qui concerne certains effets indésirables sur la santé. La pertinence de ces études ne peut être évaluée car ces dernières présentent différentes lacunes.

Lors de la réunion du groupe de travail du 08 octobre 2010, la Commission Européenne (CE) a proposé aux états membres une réglementation visant à interdire l'usage du BPA dans certains matériaux destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires destinées aux nourrissons. Cette proposition discutée et divisant les états membres sera reformulée et rediscutée en date du 08 novembre 2010.

Dans ce contexte, le Cabinet de Madame la Ministre Onkelinx, conjointement avec celui de Madame la Ministre Laruelle sollicite en urgence le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) afin d'obtenir un avis sur l'utilisation du BPA dans la fabrication des matériaux destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires et demande plus particulièrement une réponse aux questions suivantes :

1. Sur base des avis scientifiques existants, est-il judicieux de prendre des mesures interdisant l'utilisation du BPA dans les matériaux destinés à entrer en contact avec les aliments destinés aux nourrissons de 0 à 12 mois ?
2. Sur base des avis scientifiques existants, est-il judicieux de prendre des mesures interdisant l'utilisation du BPA dans les matériaux destinés à entrer en contact avec les aliments destinés aux nourrissons de 0 à 3 ans ?
3. Dans l'affirmative, quels sont les éléments scientifiques issus des avis existants qui permettraient d'asseoir cette interdiction et dans quelle mesure les incertitudes mises en évidence dans ces avis scientifiques justifient une telle interdiction ?
4. Est-il nécessaire de prévoir des mesures supplémentaires encadrant la mise sur le marché de ces produits telles que des recommandations d'utilisation de type étiquetage ou tout autre mesure ?

2. RECOMMANDATIONS

La plupart des avis publiés par les diverses autorités impliquées dans la sécurité alimentaire indiquent que, sur base des études toxicologiques validées selon des critères internationalement reconnus, l'exposition de la population au BPA, y compris celle des jeunes enfants, ne semble pas inquiétante pour la santé.

Toutefois, ces mêmes avis s'accordent à dire que des incertitudes persistent quant à la neurotoxicité de cette molécule, sa toxicocinétique, son effet aux faibles doses, son effet sur le système immunologique, son effet sur le développement et son effet éventuel de promoteur de cancer de la glande mammaire lors d'une exposition *in utero* ou pendant la lactation. Notons que pour ce dernier point, l'EFSA indique dans son avis du 30 septembre 2010 qu'il devrait faire l'objet d'études plus poussées. Ces incertitudes ne sont pas prises en compte de la même manière par tous les pays au niveau européen et au niveau mondial. Ainsi, certains pays seulement ont interdit l'utilisation du BPA dans certains matériaux destinés à entrer en contact avec les aliments destinés aux enfants. Par exemple, le Danemark a interdit le BPA dans les biberons et le Canada l'a interdit de manière plus générale.

Compte tenu des incertitudes existantes relatives à la toxicité du BPA, le CSS recommande, dans le cadre du principe de précaution, de limiter l'exposition des jeunes enfants au BPA à un niveau aussi faible que possible.

Le CSS recommande donc de prendre des mesures permettant de limiter de manière importante la présence de BPA dans les matériaux destinés à entrer en contact avec les aliments destinés aux nourrissons de 0 à 3 ans, d'autant plus que ces matériaux ne sont pas les seules voies d'exposition au BPA, la voie cutanée par exemple en étant une autre.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AIST	<i>Japanese national institute of Advanced Industrial Science and Technology</i>
AFSCA	Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire
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	BisPhénol-A
BMDL	<i>BenchMark Dose Limit</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CE	Commission Européenne
CEF	groupe CEF – Matériaux en contact avec les aliments, enzymes, arômes et auxiliaires technologiques (EFSA)
CSAH	Comité Scientifique pour l'Alimentation Humaine
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
DJT	Dose Journalière Tolérable
DTU	<i>national food institute, Technical University of Denmark</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
INFOSAN	<i>INternational Food Safety Authorities Network</i>
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
MOE	<i>Margin Of Exposure</i>

NOAEL	<i>NO Adverse Effect Level</i>
NTP-CEHR	<i>National Toxicology Program – Center for the Evaluation of risks to Human Reproduction</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développements Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
p.c.	poids corporel
PVC	PolyChlorure de Vinyle
SC	Santé Canada

3.1 Méthodologie

Afin de répondre à la question, un groupe de travail a été constitué au sein duquel des expertises en nutrition générale et pédiatrique, chimie générale et chimie thérapeutique, physiologie et physiopathologie de l'alimentation, sciences des denrées alimentaires, toxicologie, bromatologie, additifs, résidus, contaminants, microbiologie industrielle et technologie, médecine préventive et santé publique sont représentées.

Cet avis urgent se base sur l'analyse des avis scientifiques émis par diverses instances nationales et internationales (AFSSA, BfR, EFSA, FAO-OMS, Santé Canada, etc.), certaines publications scientifiques récentes ainsi que sur l'opinion des experts.

3.2 Elaboration

Le BPA [2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane, CAS n° 80-05-7] est utilisé comme monomère dans la fabrication du polycarbonate et des résines époxydes, ainsi que comme antioxydant et inhibiteur de fin de polymérisation dans les plastiques en polychlorure de vinyle (PVC). Le polycarbonate est utilisé dans les matériaux destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires, comme certaines bouteilles en plastique réutilisables, les biberons, les assiettes, gobelets, tasses et couverts en plastique, tandis que les résines époxydes sont utilisées dans le revêtement interne des boîtes de conserve.

Le BPA est qualifié de perturbateur endocrinien car de nombreuses études *in vitro* ont montré qu'il possède des propriétés œstrogènes. Il est notamment capable de se lier et d'activer le récepteur des hormones œstrogènes mais, avec une capacité 1.000 à 5.000 fois moindre que le 17β-œstradiol (AFSCA, 2009).

Le BPA est classé en tant que substance repro-toxique de catégorie 3 (substance préoccupante pour la fertilité de l'espèce humaine - INSERM, 2010).

Limite de migration spécifique dans les denrées alimentaires

La directive 2002/72/CE (et ses amendements) indique actuellement une limite de migration spécifique du BPA à ne pas dépasser dans les denrées alimentaires. Cette limite est fixée à 0,6 mg/kg d'aliment. Notons que ce seuil avait déjà été revu à la baisse en 2004 (Directive 2004/19/CE), pour passer initialement de 3 mg/kg d'aliment à la valeur actuelle de 0,6 mg/kg d'aliment.

Synthèse des avis scientifiques émis au sujet du BPA

Comité Scientifique pour l'Alimentation Humaine (CSAH) et autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)

Les effets toxiques du BPA ont été évalués pour la première fois en 1984 par le CSAH (Comité scientifique pour l'alimentation humaine - CSAH, 1986), qui lui a attribué une DJT de 0,05 mg/kg de p.c., sur base d'études d'expositions par voie orale à long terme (90 jours) réalisées chez le rat et la souris. Le *NO Adverse Effect Level* (NOAEL), était considéré comme une diminution du poids corporel des animaux fixée à 25 mg/kg p.c./jour, auquel un facteur d'incertitude de 500 avait été appliqué en raison de données incomplètes.

Les risques sanitaires liés au BPA ont ensuite été réévalués en 2002 par le CSAH qui lui a attribué cette fois une DJT *provisoire* de 0,01 mg/kg p.c., sur base d'études réalisées chez le rat (exposition par voie orale durant 90 jours et étude sur 3 générations). Le NOAEL représentant l'effet indésirable affectant le poids corporel, était quant à lui de 5 mg/kg p.c./jour (CSAH, 2002).

En 2006, l'EFSA attribuait au BPA une DJT de 0,05 mg/kg p.c., sur base d'un NOAEL, inchangé par rapport à l'avis précédent, de 5 mg/kg p.c./jour mais auquel a été attribué un facteur d'incertitude de 100 au lieu de 500, sur base de données plus complètes qu'en 2002 (EFSA, 2006).

En 2008, l'EFSA a publié un avis portant sur la toxico-cinétique du BPA et confirmait la DJT de 0,05 mg/kg p.c. en indiquant que les différences de toxico-cinétique selon l'âge chez les animaux et les humains ne justifiaient pas d'augmenter le facteur d'incertitude, sur base du fait que les nouveaux-nés seraient capables de métaboliser le BPA (cette déduction provient d'études de type « relation structure – activité ») (EFSA, 2008).

Très récemment, le 30 septembre 2010, l'EFSA a publié son avis le plus récent basé sur une évaluation qui avait été menée avec 3 objectifs distincts:

- 1) évaluer l'étude publiée par Stump et collaborateurs en 2009 concernant la neurotoxicité développementale du BPA chez le rat ;
- 2) revoir la littérature scientifique récente, afin de réévaluer le risque lié au BPA et la détermination de sa DJT ;
- 3) émettre un avis ou une opinion à propos de l'évaluation du risque réalisée par le *national food institute, Technical University of Denmark* (DTU, 2010) et tenter d'étayer l'interdiction qui en a suivi, à savoir le bannissement du BPA dans les biberons.

En ce qui concerne le point 1, suite à une expertise statistique élaborée (EFSA, 2010), l'EFSA conclut que l'étude de Stump et collaborateurs (2009) ne permet pas de tirer de conclusions.

En ce qui concerne le point 2, les conclusions suivantes ont été émises :

- les études de toxico-cinétique du BPA ont montré que le BPA était éliminé plus rapidement chez les primates que chez les rongeurs. Les enfants prématurés sont capables de métaboliser et d'excréter le BPA de manière efficace. La même conclusion est émise également pour les « métaboliseurs lents » (personnes chez qui les isoenzymes de métabolisation sont moins bien exprimées et moins actives).
- l'exposition du fœtus *in utero* et du nourrisson allaité par sa mère semble limitée.
- les études épidémiologiques récentes ayant montré un lien entre l'exposition au BPA (estimée sur base des concentrations urinaires) et des effets sur la santé de l'adulte (au niveau du système cardiovasculaire et de l'appareil reproductif) et sur le comportement de

- jeunes filles ne peuvent être pris en compte dans l'évaluation du risque, en raison de faiblesses dans ces études.
- les études des effets du BPA à faible dose (< NOAEL) sur la toxicologie développementale et la reproduction, réalisées chez le rat, ne peuvent être considérées comme valides.
 - d'après une étude sur le comportement sexuel des rats femelles (contrairement aux rats traités avec des œstrogènes utilisés comme contrôles positifs), le BPA ne semble pas avoir d'effet œstrogène *in vivo*.
 - deux études récentes indiquent que le BPA, suite à une exposition pendant la lactation (Jenkins et al, 2009) ou *in utero* (Betancourt et al, 2010), augmenterait la sensibilité de la glande mammaire à développer un cancer, suite à l'exposition à une substance carcinogène. Les deux études présentent des limitations et ne peuvent être prises en compte mais l'EFSA indique que les effets potentiels signalés par les deux études mériteraient d'être étudiés plus avant.
 - plusieurs études ont montré des effets du BPA sur le système immunitaire, mais elles ne peuvent être validées en raison de limitations expérimentales.
 - plusieurs études *in vitro* et *in vivo* (mais ne correspondant pas aux critères de sélection établis par le panel d'expert de l'EFSA pour être prises en considération dans l'évaluation du risque) ont montré des modifications (y compris à de faibles doses) au niveau de récepteurs, du système immunitaire, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose, au niveau génomique et épigénétique. Ces modifications sont en relation avec l'effet perturbateur endocrinien potentiel du BPA. Ces études présentent des limitations et il est difficile d'en déduire un mode d'action clair aux faibles doses ainsi qu'un effet sur la santé humaine.

En ce qui concerne le troisième point, le DTU au Danemark avait avancé 3 arguments (DTU, 2010) :

- l'incertitude liée à l'effet du BPA sur la capacité d'apprentissage (étude de Stump et al, 2009) ;
- l'existence d'un doute quant à la relation de type monotone de la courbe dose-réponse du BPA (qui ne tient pas compte des effets aux faibles doses) ;
- certains effets n'ont pas été étudiés : apprentissage et mémoire, comportement anxieux et comportement genre-spécifique (dimorphisme sexuel).

Pour les arguments développés plus haut (concernant les 2 premiers points), l'EFSA ne considère pas ces arguments comme pertinents.

Cet avis de l'EFSA reprend également un avis minoritaire d'un membre du groupe CEF - matériaux en contact avec les aliments, enzymes, arômes et auxiliaires technologiques (EFSA) - qui a souhaité marquer son désaccord avec les conclusions de l'avis et faire part de son inquiétude vis-à-vis de l'effet éventuel du BPA sur la santé humaine, compte tenu des incertitudes décrites plus haut.

Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)

L'AFSSA s'est auto-saisie le 20 octobre 2009 pour répondre à 3 questions :

- 1) L'étude de toxicité du BPA sur le développement du système nerveux, menée selon la ligne directrice 426 de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), montre-t-elle des effets consécutifs à l'exposition des portées durant la gestation et l'allaitement maternel ?

« Les experts estiment que cette étude ne montre pas d'effet neurotoxique dans les portées aux doses sans effet pour la mère mais qu'elle ne permet pas de conclure de manière définitive, pour les doses les plus fortes, compte tenu de l'absence d'investigation sur l'origine des convulsions observées chez quelques rats. »

- 2) Cette étude permet-elle d'infirmer la toxicité des faibles doses de ce composé sur le développement neurologique et comportemental ? Les données récentes de la littérature confirment-elles la survenue d'effets préoccupants en termes de sécurité sanitaire à très faibles doses ? Ces données conduisent-elles à modifier la dose sans effet retenue pour établir la DJT ?

« Dans les études de la littérature, les effets relevés à très faibles doses correspondent à des modifications subtiles fonctionnelles (neurologiques, motrices ou sensorielles), hormonales ou métaboliques et sont à interpréter comme des signaux d'alerte car leurs conséquences néfastes pour la santé humaine ne sont pas établies. Cependant, ces études comportent des biais méthodologiques importants et ne permettent pas d'établir une relation dose-effet ni de définir une dose sans effet sur laquelle fonder une DJT. Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de corréler les données d'imprégnation relevées chez l'homme avec les effets observés in vivo chez les animaux de laboratoire, en raison de données toxico-cinétiques insuffisantes. »

- 3) De manière plus générale, la méthodologie d'évaluation des risques basée sur le concept de DJT est-elle la mieux adaptée aux composés de type perturbateurs endocriniens, tels que le BPA ?

« La DJT correspond à la quantité maximale d'un contaminant pouvant être consommée quotidiennement durant la vie entière sans que l'on puisse craindre d'effets néfastes pour la santé humaine. Dans le cas des composés perturbateurs endocriniens pouvant exercer des effets différents selon le stade de développement (fenêtres critiques d'exposition au cours desquelles des effets néfastes peuvent apparaître, en particulier la période périnatale), la DJT n'apparaît pas être l'approche d'évaluation des risques la mieux adaptée. Par ailleurs, la ligne directrice 426 de l'OCDE n'apparaît pas entièrement adaptée pour caractériser des effets subtils sur le système nerveux, tels qu'ils pourraient être observés avec des perturbateurs endocriniens et notamment le BPA. »

Dans son avis, l'AFSSA indique la présence de signaux d'alerte dans des études *in vitro* et *in vivo*, à des doses inférieures à la NOAEL (5 mg/kg p.c./jour), dont la signification devrait être déterminée.

L'AFSSA recommande d'utiliser le principe de la MOE (*Margin Of Exposure*) pour évaluer le risque lié à l'exposition au BPA, mais pour cela, il faudrait déterminer la signification des signaux d'alerte et éventuellement revoir la dose toxicologique de référence (AFSSA, 2010).

BfR (*Bundesinstitut für Risikobewertung*)

Le 29 juillet 2010, le BfR a publié un avis concernant les études de Stump et collaborateurs (2009) et de Ryan et collaborateurs (2010). L'étude de Stump avait pour but d'étudier la neurotoxicité du BPA et ses effets sur le comportement, chez le rat, à diverses doses, y compris des faibles doses. L'étude de Ryan avait quant à elle pour objectif d'étudier les effets oestrogéniques chez le rat : étude sur la descendance de rats femelles dont les mères avaient été traitées au BPA durant la gestation et la lactation.

Selon le BfR, aucune des deux études n'apporte de preuve substantielle d'un effet toxique spécifique du BPA (BfR, 2010).

Notons que l'EFSA a également invalidé l'étude de Stump, suite à une analyse statistique poussée qui a montré des faiblesses dans le design expérimental (EFSA, 2010). En ce qui concerne l'étude de Ryan, l'EFSA a conclu que l'étude était valide et qu'elle ne montrait aucun effet du BPA à faible dose sur le développement d'un comportement sexuel anormal chez les rats femelles.

Santé Canada (SC)

En 2008, SC publiait une évaluation du risque concernant la toxicité neurocomportementale du BPA. SC concluait que les preuves de la neurotoxicité du BPA étaient limitées. Par mesure de précaution et pour limiter l'exposition des enfants en bas âge (application du principe d'exposition « ALARA » - *As Low As Reasonably Achievable*), le gouvernement canadien a néanmoins interdit l'utilisation du polycarbonate pour la fabrication des biberons (entrée en vigueur de cette interdiction le 11 mars 2010).

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

En 2005, l'AIST a publié une évaluation des risques pour l'humain, sur base du profil toxicologique du BPA (effets sur le gain de poids corporel, le foie et reprotoxicité) et sur des estimations de l'exposition humaine.

Pour les 3 types d'effets observés, le NOAEL ou la *Benchmark Dose Limit* (BMDL) étaient de 5 à 50 mg/kg p.c./jour, avec une MOE de 85.000 à 1.800.000. Dans un scénario extrême (*worst case*), la MOE était > 1000. L'AIST a donc conclu que les niveaux d'exposition au BPA ne comportaient vraisemblablement pas de risque inacceptable pour la santé humaine.

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

Le NTP a quelques inquiétudes quant aux effets possibles du BPA sur le cerveau, le comportement et la prostate chez les fœtus, les jeunes enfants et les enfants exposés au BPA sont inquiétants (« *the NTP has some concern* »).

Les effets sur la glande mammaire et le développement d'une puberté précoce chez les fœtus, nourrissons et les enfants exposés au BPA sont légèrement inquiétants (« *minimal concern* »).

Les conséquences de l'exposition de la femme enceinte au BPA sont considérées comme négligeables (« *negligible concern* ») quant à la mortalité foetale ou néonatale, la réduction du poids à la naissance, ou la croissance de l'enfant.

Les effets du BPA sur la reproduction sont considérés comme négligeables (« *negligible concern* ») chez l'adulte non exposé professionnellement et peu inquiétants (« *minimal concern* ») chez l'adulte exposé professionnellement (NTP-CERHR, 2008).

Food and Agriculture Organization (FAO) – Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Dans sa note du 27 novembre 2009, l'INFOSAN (*International Food Safety Authorities Network*) émanant de la FAO et de l'OMS, indiquait qu'il persistait des incertitudes dans l'évaluation du risque du BPA, concernant les points suivants :

- effets au niveau neurocomportemental après exposition au BPA pendant la période de développement, à des doses inférieures à la NOAEL ;
- différences importantes entre primates (y compris les humains) et les rongeurs en ce qui concerne la cinétique d'absorption, le métabolisme et l'excrétion du BPA ;
- les études sur animaux n'ont pas apporté de preuves convaincantes en ce qui concerne le risque de cancer lié à une exposition au BPA.

Suite à un appel à données et un appel à experts, conjoint de la part du FAO et de l'OMS, une réunion est prévue le 1^{er} novembre 2010, au Canada, dans le but d'examiner les points suivants :

- occurrence du BPA dans les aliments ;
- exposition au BPA via différentes sources et en particulier les aliments ;
- toxicité du BPA dans des modèles animaux ;

- revue des études épidémiologiques ;
- évaluation du risque pour l'humain, y compris les populations sensibles (jeunes enfants).

L'EFSA participera à cette réunion.

Evaluation de l'exposition

Les données disponibles à l'heure actuelle indiquent une exposition inférieure à la DJT (sauf pour des travailleurs exposés). A titre d'exemple, voici des données émanant du NTP (2008) :

- Enfants (0-6 mois) nourris au lait maternisé : 1 – 11 µg/kg p.c./jour
- Enfants (0-6 mois) nourris au lait maternel : 0,1 – 1 µg/kg p.c./jour
- Enfants (6 – 12 mois) : 1,65 – 13 µg/kg p.c./jour
- Enfants (1,5 – 6 ans) : 0,043 – 14,7 µg/kg p.c./jour
- Adultes (population générale) : 0,008 – 1,5 µg/kg p.c./jour
- Adultes (travailleurs exposés) : 0,043 - 100 µg/kg p.c./jour

Effets à faible dose

Classiquement, les effets toxiques liés à une substance chimique obéissent à une relation dose-réponse linéaire.

Il n'en est pas de même pour les substances agissant sur des récepteurs (tels que les perturbateurs endocriniens) car les récepteurs peuvent être activés à faible dose et inhibés à plus forte concentration. On observe alors une relation dose-réponse « en cloche » (« *bell shape* »). De tels effets à faible dose ont été décrits pour le BPA mais, dans des études présentant certaines faiblesses qui ne permettent pas de valider les résultats en vue de revoir à la baisse la DJT (EFSA, 2010).

Alternatives au BPA

Les bouteilles en polycarbonates peuvent être remplacées par des bouteilles en polypropylène ou en polyéther sulfone. Les biberons réalisés en ces matières sont présentés comme « sans BPA » mais, dans son avis récent (BfR, 2010), le BfR fait remarquer que le polypropylène peut relarguer plus de substances dans l'alimentation que le polycarbonate et que la toxicité du polyéther sulfone a été moins étudiée que celle du BPA. La meilleure alternative reste donc le biberon en verre.

Autres voies d'exposition que les matériaux en contact avec les denrées alimentaires

Le CSS souhaite faire remarquer que les autres voies d'exposition (jouets et autres objets en polycarbonate ou en PVC), que les matériaux destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires, représentent une source non négligeable d'exposition au BPA. Cette remarque est également reprise dans l'étude de Geens et collaborateurs (2010). Une étude récente démontre par exemple la pénétration du BPA par la peau (Zalko et al., 2010).

REFERENCES

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 (BPA) 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/BPA_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_BPA-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/bisphenol_a_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 (BPA) - 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>

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/bpa/bpa_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.

4. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BRASSEUR Daniel*	(nutrition pédiatrique - ULB)
DE BACKER Guy*	(médecine préventive, santé publique, épidémiologie - UGent)
DE HENAUW Stefaan*	(nutrition et santé publique)
DESTAIN Jacqueline*	(microbiologie industrielle, technologie – FUSAGx)
FONDU Michel	(chimie, additifs, contaminants – ULB)
GOSSET Christiane*	(santé publique – ULg)
GOEYENS Leo	(santé publique)
KOLANOWSKI Jaroslaw	(physiologie et physiopathologie de l'alimentation ; physiopathologie de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 – UCL)
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	(sciences des denrées alimentaires – ULg)
NEVE Jean*	(chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles – ULB)
NOIRFALISE Alfred	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel*	(chimie, technologie – FUSAGx)
RIGO Jacques*	(nutrition pédiatrique - ULg)
SCIPPO Marie-Louise*	(résidus et contaminants, stabilité des acides gras - ULg)
VAN CAMP John*	(valeur nutritionnelle des aliments, alimentation et santé – UGent)

L'administration est représentée par :

BERTHOT Carl (SPF Santé publique, DG 4)

Le groupe de travail a été présidé par Guy MAGHUIN-ROGISTER et le secrétariat scientifique a été assuré par Katty CAUWERTS et Anne-Madeleine PIRONNET.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant:

<http://www.css-hgr.be/rss>.