

Bisphenol A in the spotlight again

Many chemicals that ushered in the modern industrial era are pollutants! Chemical pollution has not passed unnoticed. The scientific detective story and bestseller *Our stolen future*, published by Theo Colborn (1927-2014) et al. in 1996, popularised the theory that synthetic chemicals, with properties similar to natural hormones, can affect all animals including humans. Colborn's book tells us about the origin and development of the hypothesis of endocrine disrupting chemicals (EDC) in which bisphenol A (BPA) has a central role.

It was not until 2017, however, that the European Chemicals Agency (ECHA) listed BPA as a substance of very high concern (SVHC) since its endocrine disrupting properties cause serious health problems. SVHC are chemical substances (or parts of a group of chemical substances) for which it has been proposed that the use within the European Union be subject to authorisation under the REACH Regulation [EC 2006]. The listing of a SVHC by ECHA is indeed a first step in the procedure for restriction of its use. So, BPA reached a level of concern equivalent to carcinogenic substances, mutagens or reprotoxic chemicals; persistent, bioaccumulative and toxic as well as very persistent and very bioaccumulative substances.

Bisphenol A is a high production-volume chemical. BPA was traditionally produced using strong mineral acid catalysts. However, more demanding applications, along with the need for environmentally benign processes have led to the replacement of nearly all strong mineral acids with cation exchange resin catalysts. The end-product is typically isolated and purified from the reactor effluent using one or more crystallization processes.

BPA is primarily consumed during the production of plastics which are used in construction, the automotive industry, packaging and food contact technologies, as well as in a variety of household items. The global market for BPA applications was analysed in an Industry Experts study (<http://industry-experts.com/verticals/chemicals-and-materials/bisphenol-a-a-global-market-overview>); these applications include epoxy resins, polycarbonates and other applications. The global markets for the above-mentioned application areas are analysed in metric tons and in US\$. Global volume consumption of BPA, estimated at 7.7 million metric tons in 2015, is projected to reach 10.6 million metric tons by 2022 at a compound annual growth rate (CAGR) of 4.8 % between 2016 and 2022. In terms of value, global demand for BPA is likely to register a faster CAGR of 5.4 % over the same period and reach a projected US\$ 22.5 billion by 2022 from an estimated US\$ 15.6 billion in 2015.

The industry lobby group PlasticsEurope attempted to fight the obligation of its members that sell or use Bisphenol A to tell their supply chain and consumers about its dangers. PlasticsEurope represents the interests of manufacturers and importers of plastic products in the European Union and, inter alia, four companies active in placing BPA on the market. According to this association, ECHA infringed the REACH Regulation since it adopted the contested decision without explicitly excluding intermediate uses from the inclusion of BPA in the candidate list of substances. PlasticsEurope complains that ECHA breached the principle of proportionality and committed a manifest error of assessment by failing to take into consideration information on the intermediate uses of BPA. It therefore brought an action for annulment – action which seeks the annulment of acts of the institutions of the European Union that are contrary to the European Union law – before the General Court against the decision of the ECHA Executive Director on January 4th, 2017.

On July 11th the General Court of the European Union has confirmed that BPA must be listed as a SVHC because of its toxic properties for human reproduction. Moreover, the Court upheld a previous decision by the ECHA to identify the substance, which has been used in the manufacture of plastic products such as water bottles, food containers and cash receipts. BPA has already been banned in the EU for some products – such as baby bottles – due to concerns about its effects on the hormonal and reproductive system [General Court of the European Union 2019].

In conclusion, the General Court dismissed PlasticsEurope's action in its entirety.

What about Bisphenol A alternatives? Twenty years and more after the publication of *Our Stolen Future*, BPA still has a bright future ahead even though alternative chemicals have been used for a long time. The French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety has identified 73 alternatives to BPA [ANSES 2013]. Some are currently used in European markets, others are still in the research and development phase. Additionally, the list of 73 alternatives to BPA is not considered exhaustive and it is quite conceivable that other products have been introduced since 2013 to replace BPA. Two common alternatives, bisphenol S (BPS) and bisphenol F (BPF), are widely used. They have been detected in many consumer products, such as personal care products, paper products, and packaged or canned foods. Ideally, the alternatives to a chemical of concern should be inert or at least much less toxic than the parent compound. However, many chemical alternatives currently on the market have not been tested.

Surely this is a reason to be alarmed! Many researchers have already concluded that the hormonal activities of BPS and BPF are similar to those of BPA and that they do not constitute safe alternatives [Eladak et al. 2015; Rochester & Bolden 2015; Warner & Flaws 2018].

Quite a few companies are now advertising *BPA-free* consumer products. Indeed, manufacturers have partly stopped using BPA as many studies have increasingly linked the substance to early puberty and increased breast and prostate cancers.

Recent research however has also linked the common alternatives to BPA to these risks. So why not consider all bisphenols as a class in health assessments? In 2007, Kortenkamp wrote ... *that accumulated evidence seriously undermines continuation with the customary chemical-by-chemical approach for risk assessment of endocrine disruptors...* It is therefore strongly recommended to consider group regulation of endocrine disruptor classes [Kortenkamp 2007]. Since everyone is obviously exposed to a huge and complex cocktail of chemical contaminants, it is important to characterize co-exposure patterns and consider exposures to BPA analogues.

Limited data available on these structurally similar replacement bisphenols – the next generation bisphenols – suggest that their biological activity is alike to BPA. They are not safer alternatives to BPA.

Tracking the emergence of new bisphenol contaminants, however, represents a major technical challenge which requires the development of new analytical tools. The challenges set by this class of chemicals require more than new technology; the collaborative efforts of researchers, clinicians, and government agencies will be essential in understanding how humans are exposed to and metabolize bisphenols, the tissue and stage-specific effects of individual bisphenols, and the actions and interactions of bisphenol mixtures as well as other EDC in the body. Importantly, although the evidence of risk for BPA is significant and has prompted legislative action in several countries, the rapid release of new bisphenols on the market undermines current and future risk assessment efforts.

There is no doubt that the development of new methods for determining the biological actions and assessing the potential risk of chemicals and chemical mixtures before they are marketed constitutes an immediate societal and political challenge [Sartain & Hunt 2016; Goeyens 2019].

A regulation for the use of bisphenol A must be welcomed; however, focusing on bisphenol A alone suggests narrow-mindedness. A disclosure that could make a lot of noise: on Wednesday, July 17th, the École Nationale Vétérinaire de Toulouse in collaboration with the French National Institute for Agricultural Research, published a study conducted on the use of BPS.

Gayraud et al. [2019] conclude: BPS persists longer in the body and at much higher concentrations than BPA. Because of its estrogen-mimetic properties that are comparable to those of BPA, the replacement of BPA by BPS increases the blood levels of the hormonally active substance by a factor of ~250. The study was conducted on piglets and given the similar digestive tracts of pigs and humans, the results suggest that replacing BPA with BPS will likely lead to increased internal exposure to an endocrine-active compound that is of concern for human health.

BPA, BPS and some 70 other bisphenols ... it is evident that we are exposed to cocktails. So, why not look at the effects of these cocktails?

References

ANSES [2013]. *Substitution du bisphénol A*, pp. 204

Colborn et al. [1996]. *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story*, Dutton US, pp. 306

EC [2006]. *Regulation (EC) N° 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)*, pp. 278

Eladak et al. [2015]. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound, *Fertility and Sterility* 103, 1, 11-21

Gayrard et al. [2019]. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs, *Environmental Health Perspectives* 127, 7, pp. 12

General Court of the European Union [2019]. PRESS RELEASE No 92/19, *Confirmation of the inclusion of Bisphenol A as a substance of very high concern on account of its properties as a substance toxic for reproduction*, pp. 2

Goeyens [2019]. *GOOD AND BAD FOOD SCIENCE – Separating the wheat from the chaff*, Academic and Scientific Publishers, Brussels, pp. 372

Kortenkamp [2007]. Ten years of mixing cocktails - a review of combination effects of endocrine disrupting chemicals, *Environmental Health Perspectives* 115 (Suppl. 1), 98-105

Rochester & Bolden [2015]. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes, *Environmental Health Perspectives* 123, 7, 643

Sartain et al. [2016]. An old culprit but a new story: bisphenol A and “NextGen” bisphenols, *Fertility and Sterility* 106, 4, 820-826

Warner & Flaws [2018]. Common bisphenol A replacements are reproductive toxicants, *Nature Reviews Endocrinology* 14, 12, 691

Bisfenol A staat weer in de kijker

Veel chemische verbindingen, die het modern industrieel tijdperk hebben ingeluid, zijn pollutenten!

De chemische vervuiling bleef niet onopgemerkt. Het populaire, wetenschappelijk detectiveverhaal *Our stolen future*, gepubliceerd door Theo Colborn (1927-2014) et al. in 1996, gaf bekendheid aan de theorie dat synthetische chemische stoffen, waarvan de eigenschappen lijken op die van natuurlijke hormonen, een invloed hebben op alle dieren en dus ook op de mens. Het boek van Colborn vertelt ons over de oorsprong en ontwikkeling van de hypothese van hormoonontregelende chemicaliën (EDC, *endocrine disrupting chemicals*), waarin bisfenol A (BPA) een centrale rol speelt.

Pas in 2017 klasseerde het European Chemicals Agency (ECHA) BPA als een zeer zorgwekkende stof (SVHC, *substance of very high concern*), omdat zijn hormoonversturende eigenschappen ernstige gezondheidsproblemen veroorzaken. SVHC zijn chemische stoffen (of delen van een verzameling chemische stoffen) waarvoor werd voorgesteld dat hun gebruik in de Europese Unie een vergunning vereist op grond van de REACH-verordening [EG 2006]. Wanneer ECHA een stof als SVHC bestempelt is dat inderdaad een eerste stap in de richting van een beperking van het gebruik ervan. We moeten dus even zeer opletten voor BPA als voor kankerverwekkende, mutagene of reprotoxische stoffen; persistente, bioaccumulerende en toxische of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stoffen.

Bisfenol A is een chemische stof met een hoog productievolume. Traditioneel werd BPA aangemaakt met behulp van katalysatoren van sterke minerale zuren. Maar de veeleisende toepassingen en de nood aan milieuvriendelijke processen hebben ertoe geleid dat bijna alle sterke minerale zuren werden vervangen door katalysatoren van kationenuitwisselingshars. Het eindproduct wordt typisch geïsoleerd en gezuiverd uit het effluent van de reactor met een of meerdere kristallisatieprocessen.

BPA wordt voornamelijk gebruikt in de productie van kunststoffen, die nodig zijn voor de bouw, de automobielenindustrie, de verpakking- en voedselcontacttechnologieën, en ook voor een hele resem aan huishoudelijke artikelen. De wereldwijde markt voor toepassingen van BPA werd geanalyseerd in een studie uitgevoerd door Industry Experts (<http://industry-experts.com/verticals/chemicals-and-materials/bisphenol-a-a-global-market-overview>); deze toepassingen omvatten epoxyharsen, polycarbonaten en nog andere toepassingen. Deze markten voor de bovengenoemde toepassingsgebieden worden geanalyseerd in tonnages en in dollarbedragen. Het wereldwijde volumeverbruik van BPA, dat geschat werd op 7,7 miljoen ton in 2015, zal naar verwachting 10,6 miljoen ton bedragen in 2022 met een samengesteld jaarlijks groeipercentage (CAGR, *compound annual growth rate*) van 4,8 % tussen 2016 en 2022. In termen van financiële bedragen, zal de wereldwijde vraag naar BPA waarschijnlijk een snellere CAGR van 5,4 % registreren in dezelfde periode en een verwachte US \$ 22,5 miljard bereiken tegen 2022, uitgaand van een geschat bedrag van 15,6 miljard US \$ in 2015.

De industriële lobbygroep PlasticsEurope bond de strijd aan met de verplichting voor haar leden, die Bisphenol A verkopen of verbruiken, om hun klanten en de consumenten te informeren over de gevaren. PlasticsEurope vertegenwoordigt de belangen van fabrikanten en importeurs van kunststofproducten in de Europese Unie en bovendien ook van vier bedrijven die actief zijn in het vermarkten van BPA. Volgens deze vereniging heeft ECHA de REACH-verordening geschonden, het agentschap zou intermediaire toepassingen van het gebruik van BPA niet expliciet hebben uitgesloten van een opname in de lijst van kandidaatstoffen. PlasticsEurope klaagt aan dat ECHA het evenredigheidsbeginsel heeft geschonden en kennelijk een beoordelingsfout heeft gemaakt door geen rekening te houden met informatie over het intermediaire gebruik van BPA. Om die reden heeft het een beroep tot nietigverklaring ingeleid – een beroep tot nietigverklaring van handelingen door de instellingen van de Europese Unie, die in strijd zijn met het recht van de Europese Unie – bij het Gerecht tegen het besluit van de uitvoerend directeur van ECHA op 4 januari 2017

Op 11 juli heeft het Gerecht van de Europese Unie bevestigd dat BPA moet worden vermeld als een SVHC vanwege zijn toxische eigenschappen voor de menselijke voortplanting. Bovendien bevestigde het Hof een vroeger besluit van ECHA om de stof, die wordt gebruikt bij de vervaardiging van plastic producten zoals waterflessen, voedselcontainers en kasbonnetjes, te vermelden. BPA is in de EU trouwens al verboden voor sommige producten – zoals babyflessen – omwille van de bezorgdheid voor de effecten ervan op het hormonale en reproductieve systeem [Gerecht van de Europese Unie 2019].

Samengevat heeft het Gerecht het beroep van PlasicEurope in zijn geheel verworpen.

Hoe zit het met de alternatieven van bisfenol A? Twintig jaar en meer na de publicatie van *Our Stolen Future*, heeft BPA nog steeds een mooie toekomst voor zich, alhoewel alternatieve stoffen ook reeds een hele tijd worden gebruikt. Het Franse Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail heeft 73 alternatieven voor BPA geïdentificeerd [ANSES 2013]. Sommige worden momenteel gebruikt op Europese markten, andere bevinden zich nog in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase. Bovendien wordt de lijst van 73 alternatieven voor BPA niet als volledig beschouwd en is het goed denkbaar dat er sinds 2013 andere producten zijn geïntroduceerd ter vervanging van BPA. Twee veel voorkomende alternatieven zijn bisfenol S (BPS) en bisfenol F (BPF). Ze worden teruggevonden in veel consumentenproducten, zoals producten voor persoonlijke verzorging, papieren producten en verpakt of ingeblikt voedsel. In het ideale geval zijn de alternatieven voor een zorgwekkende chemische stof inert of op zijn minst veel minder giftig dan de oorspronkelijke. Veel chemische alternatieven die momenteel op de markt zijn, zijn echter niet getest.

Dit is ongetwijfeld reden genoeg om ongerust te zijn! Veel onderzoekers hebben al geconcludeerd dat de hormonale activiteiten van BPS en BPF vergelijkbaar zijn met die van BPA en dat ze geen veilige alternatieven vormen [Eladak et al. 2015; Rochester & Bolden 2015; Warner & Flaws 2018].

Heel wat bedrijven adverteren nu *BPA-free* (BPA-vrije) consumentenproducten. Fabrikanten zijn inderdaad gedeeltelijk gestopt met het gebruik van BPA omdat veel onderzoeken de stof in toenemende mate hebben gekoppeld aan vroege puberteit en verhoogde incidenties van borst- en prostaatcancer. Recent onderzoek heeft echter ook de gemeenschappelijke alternatieven voor BPA aan deze risico's gekoppeld. Dus waarom niet alle bisfenolen als een klasse beschouwen in gezondheidsbeoordelingen? In 2007 schreef Kortenkamp ... *that accumulated evidence seriously undermines continuation with the customary chemical-by-chemical approach for risk assessment of endocrine disruptors* (dat alle bewijzen samen de voortzetting van de gebruikelijke een-voor-een aanpak voor risicobeoordeling van hormoonontregelaars ernstig ondermijnen) ... Het wordt daarom ten zeerste aanbevolen om regulering voor de hele groep van hormoonontregelaars te overwegen [Kortenkamp 2007]. Aangezien iedereen duidelijk wordt blootgesteld aan een enorme en complexe cocktail van chemische verontreinigingen, is het belangrijk om co-blootstellingspatronen te karakteriseren en blootstellingen aan BPA-analogen te overwegen.

Het beperkt aantal gegevens dat beschikbaar is voor deze structureel vergelijkbare vervangbisfenolen – de bisfenolen van de volgende generatie – suggereren dat hun biologische activiteit vergelijkbaar is met deze van BPA. Het zijn geen veiligere alternatieven voor BPA.

De nieuwe bisfenolverontreinigingen opvolgen betekent weliswaar een grote technische uitdaging, waarvoor de ontwikkeling van nieuwe analyse-instrumenten vereist is. De uitdagingen van deze klasse van chemicaliën vereisen meer dan een nieuwe technologie; de gezamenlijke inspanningen van onderzoekers, klinici en overheidsinstanties zullen essentieel zijn wil men begrijpen hoe de mens wordt blootgesteld aan bisfenolen, hoe hij die metaboliseert, welke de weefsel- en stadiumspecifieke effecten van individuele bisfenolen zijn, hoe bisfenolmengsels en andere EDC in het lichaam ageren en interageren. Ofschoon de bewijzen voor het risico voor BPA aanzienlijk zijn en er daarom in verschillende landen tot wetgevende actie werd besloten, heeft de snelle introductie van nieuwe bisfenolen op de markt de huidige en toekomstige inspanningen met betrekking tot risicobeoordeling ondermijnd.

Het lijkt geen twijfel dat de ontwikkeling van nieuwe methoden voor het bepalen van de biologische acties en het beoordelen van het potentiële risico van chemicaliën en chemische mengsels vooraleer ze op de markt worden gebracht, een onmiddellijke maatschappelijke en politieke uitdaging vormt [Sartain & Hunt 2016; Goeyens 2019].

Een regeling voor het gebruik van bisfenol A moet worden toegejuicht; zijn aandacht enkel toespitsen op bisfenol A getuigt van bekrompenheid. Een onthulling die veel deining zou kunnen veroorzaken: op woensdag 17 juli publiceerde de École Nationale Vétérinaire de Toulouse in samenwerking met het Institut national de la recherche agronomique een onderzoek naar het gebruik van BPS.

Gayrard et al. [2019] komen tot deze conclusie: BPS blijft langer in het lichaam en bij veel hogere concentraties dan BPA. Vanwege de oestrogenmimetische eigenschappen die vergelijkbaar zijn met deze van BPA, verhoogt de vervanging van BPA door BPS de gehaltes aan hormonaalactieve stof in het bloed met een factor van ~250. De studie werd uitgevoerd op biggen en omwille van de vergelijkbare spijsverteringssystemen van varkens en mensen. De resultaten ervan suggereren dat het vervangen van BPA door BPS waarschijnlijk zal leiden tot verhoogde interne blootstelling aan een endocriene actieve stof die zorgwekkend is voor de menselijke gezondheid.

BPA, BPS en ongeveer 70 andere bisfenolen ... het is duidelijk dat we worden blootgesteld aan cocktails. Waarom dan niet kijken naar de effecten van deze cocktails?

Referenties

ANSES [2013]. *Substitution du bisphénol A*, pp. 204

Colborn et al. [1996]. *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story*, Dutton US, pp. 306

EC [2006]. *Regulation (EC) N° 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)*, pp. 278

Eladak et al. [2015]. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound, *Fertility and Sterility* 103, 1, 11-21

Gayrard et al. [2019]. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs, *Environmental Health Perspectives* 127, 7, pp. 12

General Court of the European Union [2019]. PRESS RELEASE No 92/19, *Confirmation of the inclusion of Bisphenol A as a substance of very high concern on account of its properties as a substance toxic for reproduction*, pp. 2

Goeyens [2019]. *GOOD AND BAD FOOD SCIENCE – Separating the wheat from the chaff*, Academic and Scientific Publishers, Brussels, pp. 372

Kortenkamp [2007]. Ten years of mixing cocktails - a review of combination effects of endocrine disrupting chemicals, *Environmental Health Perspectives* 115 (Suppl. 1), 98-105

Rochester & Bolden [2015]. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes, *Environmental Health Perspectives* 123, 7, 643

Sartain et al. [2016]. An old culprit but a new story: bisphenol A and “NextGen” bisphenols, *Fertility and Sterility* 106, 4, 820-826

Warner & Flaws [2018]. Common bisphenol A replacements are reproductive toxicants, *Nature Reviews Endocrinology* 14, 12, 691

Le bisphénol A une fois de plus sous les projecteurs

De nombreux produits chimiques qui ont marqué le début de l'ère industrielle moderne sont des polluants ! La pollution chimique n'est pas passée inaperçue. Le roman policier scientifique et best-seller *Our stolen future*, publié par Theo Colborn (1927-2014) et al. en 1996, a popularisé la théorie selon laquelle les produits chimiques synthétiques, dotés de propriétés similaires aux hormones naturelles, peuvent affecter tous les animaux, y compris les humains. Le livre de Colborn nous parle de l'origine et du développement de l'hypothèse des perturbateurs endocriniens (EDC, *endocrine disrupting chemicals*), dans laquelle le bisphénol A (BPA) joue un rôle central.

Cependant, ce n'est qu'en 2017 que l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, *European Chemicals Agency*) a classé le BPA comme substance extrêmement préoccupante (SVHC, *substance of very high concern*), car ses propriétés de perturbateurs endocriniens causent de graves problèmes de santé. Les SVHC sont des substances chimiques (ou des parties d'un groupe de substances chimiques) pour lesquelles il a été proposé que l'utilisation dans l'Union européenne soit soumise à une autorisation en vertu du règlement REACH [CE 2006]. L'inscription d'une SVHC par l'ECHA est en effet une première étape dans la procédure de limitation de son utilisation. Ainsi, le BPA a atteint un niveau de préoccupation équivalent aux substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ; les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques ; ainsi que les substances très persistantes et très bioaccumulables.

Le bisphénol A est un produit chimique à volume de production élevé. Le BPA était traditionnellement produit à l'aide de catalyseurs d'acides minéraux puissants. Cependant, des applications plus exigeantes, associées au besoin de procédés sans danger pour l'environnement, ont conduit au remplacement de presque tous les acides minéraux forts par des catalyseurs à base de résines échangeuses de cations. Le produit final est typiquement isolé et purifié de l'effluent du réacteur en utilisant un ou plusieurs procédés de cristallisation.

Le BPA est principalement utilisé lors de la production de plastiques pour la construction, l'industrie automobile, les technologies de l'emballage et du contact alimentaire, ainsi que pour divers articles ménagers. Le marché mondial des applications BPA a été analysé dans le cadre d'une étude réalisée par Industry Experts (<http://industry-experts.com/verticals/chemicals-and-materials/bisphenola-a-a-global-market-overview>); ces applications comprennent les résines époxy, les polycarbonates et quelques autres applications. Les marchés mondiaux pour les domaines d'application susmentionnés sont analysés en tonnes métriques et en dollars américains. La consommation globale en volume de BPA, estimée à 7,7 millions de tonnes métriques en 2015, devrait atteindre 10,6 millions de tonnes métriques d'ici 2022, avec un taux de croissance annuel composé (CAGR, *compound annual growth rate*) de 4,8 % entre 2016 et 2022.

En termes de valeur, la demande mondiale pour le BPA enregistrera probablement un CAGR plus élevé de 5,4 % sur la même période et atteindra 22,5 milliards de dollars US d'ici 2022, contre 15,6 milliards de dollars US en 2015.

Le groupe de pression industriel, PlasticsEurope, a tenté de lutter contre la décision qui oblige les membres, qui vendent ou utilisent le bisphénol A, d'informer leur chaîne d'approvisionnement et leurs consommateurs des dangers. PlasticsEurope représente les intérêts des fabricants et des importateurs de produits plastiques dans l'Union européenne et, notamment, de quatre sociétés actives dans la mise sur le marché du BPA. Selon cette association, l'ECHA a enfreint le règlement REACH car elle a adopté la décision attaquée sans exclure explicitement les utilisations intermédiaires de l'inclusion du BPA dans la liste de substances candidates. PlasticsEurope reproche à l'ECHA d'avoir enfreint le principe de proportionnalité et d'avoir commis une erreur manifeste d'appréciation en omettant la prise en compte des informations sur les utilisations intermédiaires du BPA. L'association a donc introduit un recours en annulation – un recours en annulation d'actes des institutions de l'Union européenne qui sont contraires au droit de l'UE – devant le Tribunal contre la décision du directeur exécutif de l'ECHA du 4 janvier 2017.

Le 11 juillet, le Tribunal de l'Union européenne a confirmé que le BPA devait figurer dans la liste des SVHC en raison de ses propriétés toxiques pour la reproduction humaine. En outre, la Cour a confirmé une décision antérieure de l'ECHA obligeant à identifier la substance utilisée dans la fabrication de produits en plastique tels que les bouteilles d'eau, les récipients pour produits alimentaires et les reços de caisse. Le BPA est d'ailleurs déjà interdit dans l'UE pour certains produits – tels que les biberons – en raison d'inquiétudes concernant ses effets sur le système hormonal et reproducteur [Tribunal de l'Union européenne 2019].

En conclusion, le Tribunal a rejeté le recours de PlasticsEurope dans son intégralité.

Qu'en est-il des alternatives au bisphénol A ? Vingt ans et plus après la publication de *Our Stolen Future*, le BPA a encore de beaux jours devant lui, même si des produits chimiques de remplacement sont utilisés depuis longtemps. L'Agence française de sécurité et d'hygiène de l'alimentation, de l'environnement et du travail a identifié 73 alternatives au BPA [ANSES 2013]. Certains sont actuellement utilisés sur les marchés européens, d'autres sont encore en phase de recherche et de développement. De plus, la liste des 73 alternatives au BPA n'est pas considérée comme exhaustive et il est tout à fait concevable que d'autres produits aient été introduits depuis 2013 pour remplacer le BPA. Deux alternatives communes, le bisphénol S (BPS) et le bisphénol F (BPF), sont largement utilisées. Ils ont été détectés dans de nombreux produits de consommation, tels que les produits de soins personnels, les produits en papier et les aliments emballés ou en conserve.

Idéalement, les solutions de remplacement d'un produit chimique préoccupant devraient être inertes ou au moins beaucoup moins toxiques que le composé d'origine. Cependant, de nombreuses alternatives chimiques actuellement sur le marché n'ont pas été testées.

Cela est sûrement une raison pour s'alarmer ! De nombreux chercheurs ont déjà conclu que les activités hormonales du BPS et du BPF sont similaires à celles du BPA et qu'elles ne constituent pas des alternatives sûres [Eladak et al. 2015 ; Rochester & Bolden 2015; Warner & Flaws 2018].

De nombreuses entreprises font maintenant la promotion de produits de consommation *BPA-free* (sans BPA). En effet, les fabricants ont en partie cessé d'utiliser le BPA car de nombreuses études ont associé la substance de plus en plus à la puberté précoce et à une augmentation des cancers du sein et de la prostate. Cependant, des recherches récentes ont également lié les alternatives courantes au BPA à ces risques. Alors, pourquoi ne pas considérer tous les bisphénols comme une classe dans les évaluations de santé ? En 2007, Kortenkamp a écrit ... *that accumulated evidence seriously undermines continuation with the customary chemical-by-chemical approach for risk assessment of endocrine disruptors* (que les preuves accumulées compromettaient gravement la poursuite de l'approche habituelle molécule-par-molécule pour l'évaluation des risques des perturbateurs endocriniens ...). Il est donc fortement recommandé d'envisager une réglementation par groupe des classes de perturbateurs endocriniens [Kortenkamp 2007]. Puisque tout le monde est évidemment exposé à un cocktail complexe et énorme de contaminants chimiques, il est important de caractériser les voies de co-exposition et de tenir compte de l'exposition aux analogues du BPA.

Les données limitées disponibles sur ces bisphénols de remplacement, structurellement similaires – les bisphénols de prochaine génération – suggèrent que leur activité biologique est similaire à celle du BPA. Ce ne sont pas des alternatives au BPA plus sûres.

Le suivi de l'émergence de nouveaux contaminants bisphénol représente toutefois un défi technique majeur ; il nécessite le développement de nouveaux outils d'analyse. Les défis posés par cette classe de produits chimiques nécessitent plus qu'une nouvelle technologie ; les efforts de collaboration des chercheurs, des cliniciens et des organismes gouvernementaux seront essentiels pour comprendre comment les humains sont exposés au métabolisme des bisphénols et comment ils le métabolisent, les effets tissu- et stade- spécifiques de chaque bisphénol, ainsi que les actions et interactions des mélanges de bisphénols dans le corps. Fait important, bien que les preuves de risque de BPA soient significatives et aient incité des législations à prendre des mesures législatives, la mise en circulation rapide de nouveaux bisphénols sur le marché sape les efforts actuels et futurs d'évaluation des risques.

Il ne fait aucun doute que le développement de nouvelles méthodes permettant de déterminer les actions biologiques et d'évaluer le risque potentiel de produits chimiques et de mélanges de produits chimiques avant leur commercialisation constitue un défi sociétal et politique immédiat [Sartain & Hunt 2016 ; Goeyens 2019].

Une réglementation sur l'utilisation du bisphénol A devrait être saluée ; cependant, se concentrer uniquement sur le bisphénol A fait preuve d'une inquiétante étroitesse d'esprit. Une révélation qui pourrait faire beaucoup de bruit : le mercredi 17 juillet l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse et l'Institut National de Recherche Agronomique ont publié une étude sur l'utilisation du BPS.

Gayrard et al. [2019] concluent que le BPS persiste plus longtemps dans l'organisme et à des concentrations beaucoup plus élevées que le BPA. Du fait de ses propriétés mimétiques d'œstrogènes comparables à celles du BPA, le remplacement du BPA par le BPS augmente les taux sanguins de la substance à activité hormonale d'un facteur de 250. L'étude a été menée sur des porcelets et, compte tenu des voies digestives similaires chez les porcs et les humains, les résultats suggèrent que le remplacement du BPA par le BPS entraînera une exposition interne accrue à un perturbateur endocrinien préoccupant pour la santé humaine.

BPA, BPS et quelque 70 autres bisphénols... il est évident que nous sommes exposés à des cocktails. Alors, pourquoi ne pas regarder les effets de ces cocktails ?

Références

ANSES [2013]. *Substitution du bisphénol A*, pp. 204

Colborn et al. [1996]. *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story*, Dutton US, pp. 306

EC [2006]. *Regulation (EC) N° 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)*, pp. 278

Eladak et al. [2015]. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound, *Fertility and Sterility* 103, 1, 11-21

Gayrard et al. [2019]. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs, *Environmental Health Perspectives* 127, 7, pp. 12

General Court of the European Union [2019]. PRESS RELEASE No 92/19, *Confirmation of the inclusion of Bisphenol A as a substance of very high concern on account of its properties as a substance toxic for reproduction*, pp. 2

Goeyens [2019]. *GOOD AND BAD FOOD SCIENCE – Separating the wheat from the chaff*, Academic and Scientific Publishers, Brussels, pp. 372

Kortenkamp [2007]. Ten years of mixing cocktails - a review of combination effects of endocrine disrupting chemicals, *Environmental Health Perspectives* 115 (Suppl. 1), 98-105

Rochester & Bolden [2015]. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes, *Environmental Health Perspectives* 123, 7, 643

Sartain et al. [2016]. An old culprit but a new story: bisphenol A and "NextGen" bisphenols, *Fertility and Sterility* 106, 4, 820-826

Warner & Flaws [2018]. Common bisphenol A replacements are reproductive toxicants, *Nature Reviews Endocrinology* 14, 12, 691