

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 décembre 2020

AVIS

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

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

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

Dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE), les ministères de tutelles ont demandé à l'Anses dans leur courrier du 25 janvier 2018 d'évaluer en 2018 plusieurs substances dont le bisphénol B (BPB, CAS 77-40-7) afin d'expertiser ses propriétés de perturbation endocrinienne. En réponse à cette demande, l'Anses a conclu dans son avis dédié² que les données disponibles indiquent que le BPB est un perturbateur endocrinien et l'Anses a recommandé de l'identifier comme substance très préoccupante (SVHC) en tant que perturbateur endocrinien (PE) par le biais de l'article 57(f) du règlement REACH³.

L'analyse menée et les conclusions en vue de l'identification du BPB en tant que substance SVHC dans le Règlement REACH font l'objet de cet avis.

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

² Avis de l'Anses du 21 novembre 2019 relatif à l'évaluation en 2018 de substances dans le cadre de la SNPE Saisine n° 2018-SA-0110 <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-substances-inscrites-au-programme-de-travail-2018>

³ Règlement européen REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 – acronyme de Registration, Evaluation, Autorisation of Chemical products - relatif à l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques est entré en vigueur le 1er juin 2007.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement REACH prévoit que les substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne puissent être identifiées comme extrêmement préoccupantes (SVHC) en conformité avec son article 57(f).

L'identification en tant que SVHC d'une substance a pour conséquence directe une obligation pour l'industrie de notifier à l'ECHA la présence de la substance SVHC dans les articles fabriqués ou importés en contenant plus de 0,1% (tel que défini à l'art. 7 de REACH) et d'indiquer sa présence aux utilisateurs d'articles en contenant plus de 0.1% (tel que défini à l'art. 33). Elle ouvre la possibilité d'une mise à l'autorisation (Annexe XIV du règlement) qui limite certains usages en les conditionnant à l'octroi d'une autorisation temporaire et renouvelable. L'objectif d'une procédure de mise sous autorisation est d'aboutir à terme à une substitution des usages concernés de la substance. L'identification en tant que SVHC est le seul moyen permettant aujourd'hui d'acter réglementairement le caractère perturbateur endocrinien d'une substance chimique (hors substances biocides et substances actives de produits phytopharmaceutiques).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), qui est le CES référent et compétent sur les dossiers SVHC et sur cette saisine, ainsi que du Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE), compétent sur ce sujet spécifique et consulté sur l'analyse scientifique de cette expertise. Les travaux ont été discutés aux GT PE qui ont eu lieu le 27 mars 2020 et le 24 avril 2020 et au CES REACH-CLP du 7 septembre 2020. L'avis a été adopté par le CES REACH-CLP réuni le 6 octobre 2020.

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

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

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

Il est considéré qu'une substance peut être identifiée PE si elle remplit les recommandations du groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013), en lien avec la définition d'un PE formulée par l'OMS/IPCS en 2002.

En conséquence, les informations disponibles ont été analysées en lien avec la détermination des éléments suivants:

- Effets néfastes sur la santé et/ou l'environnement
- Mode d'action endocrinien
- Lien plausible entre les effets néfastes et le mode d'action endocrinien
- Pertinence pour l'Homme et/ou pertinence environnementale

Pour identifier un perturbateur endocrinien comme SVHC dans le cadre de REACH, la substance doit également présenter, en raison de ses propriétés de perturbation endocrinienne, un niveau de

préoccupation équivalent aux autres critères d'identification SVHC, en particulier CMR⁴ et PBT⁵ ou vPvB⁶. Cette analyse a été conduite dans une seconde partie.

L'analyse effectuée se base sur l'évaluation des effets PE conduite précédemment dans le cadre de la SNPE⁷ et publiée dans l'article Serra et al. (2019) et sur une mise à jour de la littérature scientifique pertinente réalisée en janvier 2020. La veille bibliographique après janvier 2020 n'a pas conduit à l'identification de nouvelles données plus récentes qui modifieraient les conclusions, et en particulier aucune nouvelle donnée *in vivo* examinant des effets adverses en lien avec un mode d'action PE. A ce jour, le BPB n'a pas été enregistré dans la réglementation REACH par un potentiel metteur en marché et aucune donnée n'est donc disponible par ce biais.

Les études identifiées ont été sélectionnées en fonction de leur pertinence pour l'analyse, le champ de l'analyse couvrant à la fois les effets PE pour l'Homme et pour l'environnement. Chaque étude sélectionnée a ensuite été évaluée pour sa fiabilité avec l'outil ToxRtool⁸ et analysée par un rapporteur du GT PE spécialiste du domaine de l'étude. Les éléments de preuve apportés par les données pertinentes ont été qualitativement pondérés sur la base d'un jugement d'expert afin de produire une conclusion à la fois sur les effets adverses, leur mode d'action PE et le caractère PE de la substance tel que défini ci-dessus.

Le BPB présente une forte similitude de structure avec le bisphénol A (BPA), seul un groupe méthyle étant présent en plus dans le BPB. Le BPA a été identifié comme SVHC en raison de ses propriétés endocriniennes pour la santé humaine en juin 2017, sur la base de preuves d'une altération de la fonction reproductrice féminine, du développement de la glande mammaire, de la fonction cognitive et du métabolisme, la perturbation des voies œstrogéniques étant le mode d'action central. En outre, le BPA a été identifié comme SVHC en raison de ses propriétés endocriniennes pour l'environnement en décembre 2017, principalement sur la base d'effets œstrogéno-agonistes chez les poissons et chez les amphibiens et d'effets antagonistes thyroïdiens chez les amphibiens et avec le soutien des effets PE démontrés chez les mammifères vertébrés dans le dossier SVHC pour la santé humaine. Lorsque le BPB et le BPA ont été testés dans la même étude, les résultats du BPA ont également été considérés afin de permettre un parallèle entre le BPA et le BPB.

L'analyse fait l'objet d'un rapport complet publié conjointement à cet avis et une synthèse en est présentée ici.

3. ANALYSE

3.1. Démonstration que le BPB remplit la définition d'un perturbateur endocrinien

3.1.1. Effets néfastes sur la santé et sur l'environnement

Les effets néfastes observés comprennent une modification de l'indice hépato-somatique et de l'indice gonado-somatique chez les poissons zèbres mâles et femelles, une modification des tubules

⁴ Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction

⁵ Persistant, Bioaccumulable et Toxique

⁶ très Persistant et très Bioaccumulable

⁷ Avis de l'Anses du 21 novembre 2019 relatif à l'évaluation en 2018 de substances dans le cadre de la SNPE Saisine n° 2018-SA-0110 <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-substances-inscrites-au-programme-de-travail-2018>

⁸ Outil développé par le Joint Research Centre (JRC) ou Centre commun de recherche en 2009 (Schneider et al. 2009, Segal et al., 2015), organisme dépendant de la Commission Européenne

testiculaires et une diminution de la quantité de spermatozoïdes matures chez les mâles. Le BPB réduit considérablement la fécondité des poissons adultes exposés pendant 21 jours et affecte l'éclosion des œufs et la survie des embryons (Yang *et al.*, 2017). Des malformations embryonnaires ont également été observées (Catron *et al.*, 2019). Ces effets du BPB sont similaires à ceux observés avec le BPA, à la même gamme de concentration (entre 0,1 et 1 mg/L et plus).

Chez la souris et le rat, des effets néfastes sur la fonction reproductrice des mâles ont été mis en évidence. Une altération de la spermatogenèse a été observée chez des rats adultes exposés à 50 mg / kg pc / jour pendant 28 jours (Ullah *et al.*, 2018b) ou chez des rats pubertaires à une dose estimée de 3 µg / kg pc / jour pendant 48 semaines (Ullah *et al.*, 2018a). Dans cette étude, une diminution du poids relatif des testicules est aussi observée. Ces résultats sont renforcés par les résultats d'Ullah *et al.*, 2019a montrant que l'exposition au BPB pendant la vie fœtale provoque une diminution de la production quotidienne et de la motilité des spermatozoïdes ainsi que de la réserve spermatique à l'âge adulte. Ikhlas et Ahmad, 2020 rapportent clairement un effet néfaste du BPB sur le nombre et la qualité des spermatozoïdes chez la souris exposée à 25 ou 37,5 mg/kg /semaine de BPB par injection intra-péritonéale.

Toutes ces études rapportent une altération de la spermatogenèse chez le rat et la souris avec une diminution de la production quotidienne de spermatozoïdes, une altération des tubes séminifères, une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une diminution du poids relatif des organes reproducteurs mâles. De plus, ces effets, qui peuvent être considérés comme néfastes tel que défini dans la définition d'un PE au niveau EU, sont similaires à ceux observés pour le BPA, inclus dans le protocole expérimental de ces études.

En conclusion, les données disponibles sur le BPB démontrent les effets suivants, similaires et cohérents chez les rongeurs et les poissons, et pertinents pour l'identification d'un effet PE du BPB :

- un effet néfaste sur le système reproducteur mâle chez les rongeurs,
- un effet néfaste sur le système reproducteur mâle ainsi que des altérations du développement chez les poissons.

Par ailleurs, des indications d'un effet sur le système reproducteur femelle chez les rongeurs sont fournies dans une étude comportant des limites méthodologiques conduisant l'ANSES à considérer que cette étude n'est pas valable et ces effets doivent être confirmés plus avant (Ijaz *et al.*, 2019).

L'augmentation du poids corporel chez les descendants mâles exposés *in utero* au BPB (et au BPA) suggère un effet sur le métabolisme (Ullah *et al.*, 2019a), alors qu'une exposition seulement à l'âge adulte n'a pas entraîné de changement de poids corporel (Ullah *et al.*, 2018b). Sur la base des données actuelles, les effets sur le système reproducteur femelle et sur le métabolisme ne sont pas considérés comme établis avec un niveau de preuve suffisant au niveau réglementaire. en vue de la démonstration des propriétés PE du BPB

3.1.2. Mode d'action endocrinien

Les nombreux résultats *in vitro* convergent pour indiquer une interaction du BPB avec l'une ou les deux voies de signalisation ER α et ER β chez l'Homme, le rongeur et le poisson (Serra *et al.*, 2019).

De plus, les voies de signalisation *via* les récepteurs nucléaires ER et *via* le récepteur membranaire GPER sont activées par le BPB avec une sensibilité similaire ou même supérieure à celle du BPA. *In vivo*, cette activité œstrogénique est cohérente avec l'augmentation du poids utérin chez les animaux traités dans le test utéro-trophique de rats immatures (Yamasaki *et al.* 2002 et Kleinstreuer *et al.*, 2016). Toutes les données *in vitro* disponibles sur la stéroïdogénèse (Rosenmai *et al.* 2014, Wang *et al.* 2010) ainsi que les données *in vivo* chez les poissons et les rongeurs montrent une

augmentation des taux d'oestrogènes concomitante à une diminution des taux de testostérone (T) (Yang et al. 2017, Ullah et al., 2018a et 2018b, Ullah et al., 2019a, Ikhlas et Ahmad, 2020). Chez les poissons, l'activité oestrogénique est également cohérente avec l'augmentation des niveaux d'expression de la vitellogénine (VTG) observée dans le foie du médaka mâle, l'induction significative de la VTG dans le foie du poisson zèbre mâle et l'augmentation de l'expression de cyp19a1b (régulé par ER) dans le cerveau des poissons zèbres mâles (Yang et al., 2017, Yamaguchi et al., 2015). L'action œstrogénique du BPB est donc établie de manière cohérente *in vitro* et *in vivo*.

Concernant l'action anti-androgénique du BPB, les données *in vitro* sur la stéroïdogénèse et les données *in vivo* chez les poissons et les rongeurs démontrent la capacité du BPB à diminuer les niveaux cellulaires (Rosenmai et al., 2014, Wang et al., 2010), les niveaux plasmatiques (Ullah et al., 2018a et 2018b, Yang et al., 2017) ou les niveaux intra-testiculaires (Ullah et al., 2018b) en testostérone. Cependant, les données ne permettent pas de déterminer si le BPB exerce également une action antiandrogénique en inactivant les récepteurs aux androgènes. En effet, huit des neuf tests réalisés avec des gènes rapporteurs *in vitro* ont montré une capacité d'antagoniste du BPB sur les récepteurs aux androgènes (IC50 de l'ordre du μM), mais le seul test d'Hershberger disponible a donné des résultats équivoques (Yamasaki et al., 2003). Les propriétés anti-androgéniques du BPB *via* un effet antagoniste sur les récepteurs aux androgènes ont donc été démontrées sur des cellules de vertébrés dont des cellules humaines mais n'ont pas été confirmées *in vivo*.

Concernant une action indirecte *via* l'axe hypothalamus-hypophyse, les données *in vivo* ont montré une diminution de l'expression des gènes liés à la LH et à la FSH dans le cerveau et les gonades du poisson zèbre mâle (Yang et al., 2017) et une diminution des taux plasmatiques de LH et de FSH chez le rat (Ullah et al., 2018a, Ullah et al., 2019a).

Les données disponibles fournissent donc des preuves *in vitro* et *in vivo* que le BPB a une action œstrogénique à la fois en augmentant la production d'œstrogènes et en activant les voies de signalisation oestrogénique. Elles montrent également que le BPB a une action anti-androgénique en diminuant la production de testostérone. Cependant, les données *in vitro* quant à un effet anti-androgénique *via* une inactivation des récepteurs aux androgènes ne sont pas confirmées dans un modèle *in vivo*. Enfin, les données *in vivo* suggèrent un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

3.1.3. Plausibilité du lien entre les effets néfastes et le mode d'action endocrinien

Une diminution de la fécondité des poissons et une modification de la spermatogenèse des rongeurs peuvent résulter de la perturbation des voies endocriniennes. Bien que de nombreuses interactions soient impliquées dans la régulation de la spermatogenèse, les données *in vitro* et *in vivo* pointent vers au moins trois voies de perturbation endocrinienne induite par le BPB: (1) une augmentation de l'activité œstrogénique, (2) une diminution de l'activité androgénique, et dans une moindre mesure (3) une action indirecte *via* l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'effet agoniste aux œstrogènes du BPB observé *in vitro* est soutenu sans ambiguïté par les données *in vivo* montrant une modification de l'induction de la VTG, des modifications de la maturation gonadique, des testicules et des ovaires, une modification de l'index hépato et gonadosomatique. De plus, une augmentation de la production d'estradiol a été observée *in vivo* après exposition au BPB chez les rongeurs mâles (Ullah et al., 2018a; Ullah et al., 2019a) ainsi que chez les poissons zèbres mâles (Yang et al., 2017). Les œstrogènes sont des régulateurs clés de la physiologie masculine chez les vertébrés (Cooke et al., 2017) et l'activation de l'ER ou un excès d'œstrogènes peuvent entraîner une altération de la spermatogenèse et une perturbation des fonctions testiculaires (Akingbemi, 2005; Bernardino et al., 2018; Delbès et al., 2005; Leavy et al.,

2017). Ainsi, l'altération de la spermatogenèse par le BPB *via* un mode d'action œstrogénique est biologiquement plausible et soutenue par les données disponibles.

Les effets sur la spermatogenèse ont également été observés parallèlement à une diminution des concentrations de testostérone chez les rongeurs mâles (Ullah et al., 2018a, Ullah et al., 2018b, Ullah et al., 2019a) ainsi que chez les poissons zèbres mâles (Yang et al., 2017). Des niveaux élevés de testostérone sont nécessaires pour la spermatogenèse (Shiraishi et Matsuyama, 2017). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la perturbation de la spermatogenèse induite par le BPB peut être la conséquence d'une diminution des concentrations intra-testiculaires efficaces de testostérone.

En ce qui concerne l'action *via* l'axe hypothalamo-hypophysaire, les données *in vivo* ont montré une diminution de l'expression des gènes liés à la LH et à la FSH dans le cerveau et les gonades du poisson zèbre mâle (Yang et al. 2017) et une diminution des niveaux plasmatiques de LH et de FSH chez le rat (Ullah et al., 2018a, Ullah et al. 2019a). La LH et la FSH sont des régulateurs clés de la spermatogenèse (O'Donnell et al., 2017). Ces résultats suggèrent que l'altération de la spermatogenèse et des taux de testostérone pourrait également résulter d'une action *via* l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ces trois voies endocriniennes sont étroitement liées. Si le rôle d'un mode d'action œstrogénique dans la survenue des effets est bien établi par les données expérimentales, le rôle d'un mode d'action anti-androgénique ou médié *via* l'axe hypothalamo-hypophysaire est suggéré mais il n'est pas possible, sur la base des données actuelles, de définir s'il s'agit d'une action propre du BPB ou si ces modifications sont des conséquences secondaires du mode d'action œstrogénique. Ces différents systèmes hormonaux étant largement interconnectés et impliqués de façon conjointe dans la régulation de fonctions telles que la fonction de reproduction, ils peuvent également se superposer et/ou être liés les uns aux autres.

En conclusion, les effets néfastes observés sur le système reproducteur mâle sont cohérents avec la modification concomitante des taux plasmatiques d'œstradiol (augmentation) et de testostérone (diminution), l'activité œstrogénomimétique non équivoque du BPB *in vitro*, soutenue par les résultats positifs des tests utéro-trophiques et la production de VTG. Sur la base des connaissances actuelles en endocrinologie et en physiologie, les effets néfastes observés chez les poissons et les rongeurs mâles (souris et rats) exposés au BPB sont donc liés de manière biologiquement plausible à son mode d'action endocrinien en tant qu'agoniste des œstrogènes et que perturbateur de la stéroïdogénèse (augmentation de la production d'œstrogènes et diminution de la production de testostérone).

Un lien biologiquement plausible existe aussi avec les actions possibles du BPB en tant qu'antagoniste des androgènes ou *via* l'axe hypothalamo-hypophysaire.

3.1.4. Pertinence des effets PE pour l'environnement

Le BPB entraîne de graves effets néfastes sur les poissons, effets qui sont considérés comme pertinents au niveau de la dynamique d'une population. En effet, le BPB altère la fonction de reproduction du poisson zèbre en réduisant le nombre d'œufs, le taux d'éclosion et la survie des embryons (génération F1). Ces altérations étaient concomitantes à une malformation des testicules et de l'ovaire.

Une exposition subchronique ou chronique à de faibles doses de BPB altère la fonction de reproduction chez les rongeurs mâles adultes, avec des effets néfastes sur le nombre et la qualité des spermatozoïdes. L'effet a été observé dans plusieurs espèces de rongeurs (souris et rats) et peut également être pertinent pour d'autres espèces de mammifères, y compris les espèces de mammifères sauvages. En effet, il existe un degré élevé de conservation entre les espèces de

vertébrés non mammifères et mammifères en ce qui concerne les hormones, les enzymes et les récepteurs impliqués dans les perturbations endocriniennes identifiées (OCDE, 2018).

3.1.5. Pertinence des effets PE pour l'Homme

Les effets observés chez les animaux de laboratoire (rats et souris) sont pertinents pour la santé humaine sur la base des connaissances existantes du développement et la physiologie du système reproducteur mâle d'une espèce à l'autre. En effet, les principales caractéristiques de la régulation hormonale de la spermatogenèse sont hautement conservées chez les mammifères. Par ailleurs, il n'y a pas de données remettant en cause la pertinence des effets observés chez les rongeurs avec le BPB et leur transposition pour l'espèce humaine. Les activités du BPB d'agoniste aux œstrogènes et d'antagoniste aux androgènes ont aussi été rapportées *in vitro* dans des cellules humaines et sur des récepteurs humains. Ils confirment la pertinence pour l'Homme des effets PE du BPB.

3.1.6. Analogie avec le bisphénol A

La comparaison des effets et des activités endocriniennes du BPB et du BPA apporte des arguments supplémentaires en faveur des propriétés PE du BPB.

In vitro, lorsque les deux composés sont testés en parallèle, le BPB montre des effets similaires voire plus importants par rapport à ceux observés avec le BPA, en particulier en ce qui concerne l'activité œstrogénique.

Les propriétés endocriniennes du BPA pour l'environnement ont été examinées précédemment (ECHA, 2017a) et il a été conclu que le BPA agit clairement comme un agoniste des œstrogènes chez les poissons sur la base de données très fournies.

Ainsi, des effets similaires au BPB sont identifiés chez le poisson. Ces effets comprennent une induction de la VTG, une altération de la gamétogénèse conduisant à la production d'individus intersexués, un sex-ratio modifié en faveur des femelles, une réduction du succès de la fécondation, une réduction de la production d'œufs. Ces effets ont été observés chez différentes espèces de poissons à des degrés divers.

Des études plus poussées ont démontré que le BPA peut provoquer une inversion complète du sexe de la descendance chez le poisson, ce qui donne des populations phénotypiques entièrement féminines. Enfin, alors qu'il n'existe pas de données avec le BPB sur ces espèces, des indications d'une activité œstrogénique du BPA a aussi été mise en évidence chez les amphibiens (une induction de l'expression de la VTG suivie d'une modification du sex-ratio et de la fonction de reproduction) et chez les mollusques (augmentation des ovocytes et des embryons, induction de superfemelles, de malformations des tissus génitaux et d'embryons mal formés et présentant des troubles du développement).

Le BPA a été identifié comme un PE pour la santé humaine (ECHA, 2017b). La toxicité pour la reproduction mâle n'a pas été incluse dans l'analyse car cette dernière était axée sur les paramètres les mieux étudiés en ce qui concerne les propriétés PE du BPA, c'est-à-dire la toxicité pour la reproduction femelle, les altérations de la glande mammaire, de l'apprentissage et du métabolisme. Cependant, il a été conclu que la perturbation des voies œstrogéniques est le mode d'action central systématiquement impliqué pour ces quatre effets.

De plus, le BPA a été classé comme substance toxique pour la reproduction de catégorie 1B sur la base de ses effets sur les fonctions reproductives féminines et masculines. Dans son analyse, l'ECHA a conclu que le BPA diminuait les taux plasmatiques de testostérone, sur les organes de

l'appareil reproducteur et sur la production et la qualité des spermatozoïdes, bien que certaines divergences aient été notées sur les concentrations efficaces de BPA (ECHA, 2014).

Par conséquent, le mode d'action œstrogénique du BPA et ses effets néfastes sur la toxicité pour la reproduction mâle sont reconnus au niveau européen chez les rongeurs.

Chez les rongeurs, dans les quatre études *in vivo* menées sur des rats par Ullah et collaborateurs, l'exposition au BPB a eu des effets sur les organes reproducteurs mâles similaires ou légèrement plus prononcés par rapport à une exposition identique au BPA (Ullah et al., 2018a, Ullah et al., 2018b, Ullah et al., 2019a, Ullah et al., 2019b).

Il est également à noter que bien que les autres effets PE du BPA (toxicité pour la reproduction féminine, altérations de la glande mammaire, de l'apprentissage et du métabolisme) aient été peu ou pas du tout étudiés avec le BPB, les quelques données disponibles sont cohérentes avec les effets identifiés avec le BPA en particulier concernant la perturbation de la fonction reproductrice femelle et du métabolisme (cf 3.1.1).

Les structures chimiques du BPA et du BPB sont très similaires. Ces substances conduisent à des effets identiques *in vitro* et *in vivo* chez les poissons et les rongeurs en particulier chez les mâles. Aussi, les données sur le BPA, PE reconnu, appuient l'identification des effets PE du BPB, dont les effets liés à la perturbation endocrinienne sont similaires voire légèrement plus prononcés par rapport au même traitement avec du BPA.

3.1.7. Conclusion sur le caractère perturbateur endocrinien du bisphénol B

Le BPB remplit ainsi l'ensemble des éléments de la définition d'un perturbateur endocrinien telle que décrite par le groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013), en lien avec la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002.

Le bisphénol B est un perturbateur endocrinien pour l'Homme et pour l'environnement.

3.2. Démonstration d'un niveau de préoccupation équivalent à une substance CMR, PBT ou vPvB

En l'état actuel de la réglementation REACH, et contrairement à d'autres propriétés de danger, les substances dont le caractère PE est avéré doivent faire l'objet d'une démonstration d'un niveau de préoccupation équivalent aux dangers CMR, PBT ou vPvB en vue d'être enregistrées dans la liste des substances extrêmement préoccupantes.

Les effets PE du bisphénol B soulèvent des préoccupations sanitaires et environnementales sur la base des éléments suivants:

- Gravité des effets : les effets PE du BPB sont associés à des troubles de la reproduction et du développement chez les poissons. Ces effets peuvent affecter gravement la stabilité d'une population et ils sont considérés comme des effets graves pour l'environnement. Les effets observés sur la reproduction chez le rongeur sont considérés comme graves pour la santé humaine car des effets similaires chez l'Homme pourraient altérer la fertilité. Ainsi, l'analogue BPA est classé comme toxique pour la reproduction présumé pour l'Homme (catégorie 1B selon le CLP ; ECHA, 2014) sur la base des effets sur les systèmes reproducteurs mâles et femelles plus documentés mais identiques au BPB.
- Irréversibilité des effets : des effets néfastes sur la qualité du sperme ont été observés après la fin de l'exposition chez des animaux qui avaient été exposés *in utero* (Ullah et al., 2019a).

En raison de son mode d'action PE, une exposition courte pendant une période de sensibilité critique peut avoir des effets à long terme. Un effet sur plusieurs générations a également été mis en évidence avec le BPA chez le poisson mais n'a pas été investigué avec le BPB.

- Chez l'Homme, les effets précédents seraient de nature à altérer considérablement la qualité de vie des personnes affectées.
- Sensibilité probable de nombreux groupes taxonomiques : les effets similaires du BPB sur la reproduction mâle observés à la fois chez le poisson et chez le rongeur appuient leur pertinence pour les vertébrés. Les données du BPA, plus nombreuses, montrent aussi la sensibilité d'une grande variété d'espèces importantes dans différents écosystèmes : poissons, amphibiens et différents invertébrés.
- Possibles effets combinés liés à des co-expositions : les effets PE du BPA sont démontrés et des indications existent aussi pour d'autres substances de la famille des bisphénols. Une exposition conjointe pourrait entraîner des effets additifs et/ou synergiques, dont les risques sont difficiles à maîtriser.
- Préoccupation sociétale : chez l'Homme une baisse de la qualité du sperme a été observée sur les 5 dernières décennies (Le Moal et al., 2014) et le recours accru aux techniques d'aide à la procréation est associée à des enjeux humains, éthiques, démographiques et financiers importants. Pour l'environnement, la préservation de la biodiversité est un axe important de l'action publique (Plan Biodiversité⁹) et citoyenne. La capacité d'une substance à contribuer à ces effets néfastes pour l'Homme et pour l'environnement suscite donc une préoccupation.
- Difficulté à établir une concentration sûre : le peu de données disponibles pour le BPB rend la caractérisation incertaine de la relation dose-réponse. Par ailleurs, malgré une base de données très importante, cette difficulté existe également pour le BPA en raison du nombre de fonctions, du nombre d'espèces potentiellement affectées par ses effets PE et l'existence probable de périodes de sensibilité accrue ou de relations dose-réponse non monotones.
- Eviter les substitutions regrettables du BPA: le BPA étant réglementé en tant que substance SVHC dans REACH, un développement des usages de substances proches comme le BPB pourrait advenir en vue de la substitution du BPA. Au regard des propriétés similaires du BPB et du BPA, une substitution du BPA par le BPB serait regrettable et dommageable. Une homogénéisation de leur statut réglementaire est nécessaire afin d'empêcher cette substitution.

Ces éléments constituent un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation des substances définies aux points a) à e) de l'article 57 du règlement REACH telles que les CMR et les PBT et vPvB.

Le bisphénol B remplit donc le critère 57(f) permettant son identification en tant que SVHC selon le règlement REACH.

⁹ Plan Biodiversité du 4 juillet 2018, <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-biodiversite>

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse l'analyse et les conclusions du CES REACH-CLP.

Le BPB remplit les conditions nécessaires pour être identifié comme un perturbateur endocrinien selon la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002 et les recommandations du groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013).

Les preuves ayant été établies chez l'animal, en accord avec les recommandations de l'avis de l'ANSES du 19 juillet 2016 relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens¹⁰, il est conclu que le **BPB est un perturbateur endocrinien**.

L'Anses recommande donc l'identification du bisphénol B en tant que SVHC pour ses propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et pour l'environnement dans le cadre du Règlement REACH. A ce sujet, l'Agence souligne à ce sujet l'engagement dans le cadre de la nouvelle stratégie européenne sur les produits chimiques¹¹ de définir la place des substances perturbatrices endocriniennes comme catégorie à part entière des substances SVHC, afin d'éviter une démonstration systématique de l'équivalence du niveau de préoccupation.

L'identification SVHC du BPB préviendra une substitution regrettable du BPA par le BPB. Une telle approche pourra également être étendue à d'autres bisphénols présentant des structures chimiques et effets similaires.

Dr Roger GENET

¹⁰ Avis du 19 juillet 2016 relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens. 2016-SA-0243 ; <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2016SA0133.pdf>

¹¹ https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_fr

MOTS-CLES

Bisphéno1 B / CAS 77-40-7
REACH
Substance extrêmement préoccupante / Substance of Very High Concern / SVHC
Perturbateur endocrinien / Endocrine disruptor

BIBLIOGRAPHIE

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

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

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

RAPPORTEURS AYANT CONTRIBUES A L'ANALYSE DES ETUDES

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur de recherche – ONIRIS

M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université de Paris.

M. Nicolas CHEVALIER - Professeur des Universités-Praticien Hospitalier – Responsable du Département d'Endocrinologie, CHU de Nice & UMR U1065 INSERM.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directrice de Recherche – INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRAE.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉS « SUBSTANCES CHIMIQUES VISEES PAR LES REGLEMENTS REACH ET CLP » (2017-2020).

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.

Vice-président

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences – Université Paris Sud.
M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférence – Université de Perpignan *Via Domitia*.
Mme Marie-Laure COINTOT – Docteur en pharmacie – Ministère des Armées.
M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités – Université d'Orléans.
M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université de Paris.
Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directeur de recherche – INRAE.
M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants – Laboratoire de Fougères – Anses.
Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.
M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.
M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.
Mme Laurence MUSSET – Retraitée depuis juin 2017 (auparavant Ingénieur de recherche, responsable valorisation au CNRS).
Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.
M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité – Université de Toulouse et INRAE.
Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.
M. Alain SIMONNARD – Docteur ès Sciences Pharmaceutiques – Expert toxicologue - Retraité de l'INRS (Directeur du département de toxicologie et de biométrie).
Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraitée de l'université de Lorraine.
Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRAE.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS »

Présidente

Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directeur de recherche – CNRS.

Vice-président

M. René HABERT - Professeur des universités - Université de Paris

Membres

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

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

Mme Sylvie BABAJKO – Directrice de Recherche – INSERM.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Nicolas CABATON – Chargé de Recherche – INRAE.

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER-Chargée de Recherche-INRAE.

Mme Anne CHAUCHEREAU – Chargée de recherche – INSERM.

M. Nicolas CHEVALIER-Professeur des Universités-Praticien Hospitalier – Responsable du Département d'Endocrinologie, CHU de Nice & UMR U1065 INSERM.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directrice de Recherche – INSERM.
M. Christophe MINIER – Professeur des Universités - Université du Havre.
M. Luc MULTIGNER - Epidémiologiste - Directeur de Recherche - INSERM.
Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRAE.
M. Jean-Baptiste FINI – Chargé de Recherche – CNRS – MNHN.
Mme Nicole HAGEN-PICARD – Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. Laurent SACHS – Directeur de Recherche – CNRS.
M. Ludovic WROBEL – Biologiste Senior – Hôpital Universitaire de Genève.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Elodie PASQUIER – Cheffe de Projets Scientifiques

Contribution scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Cheffe de Projets Scientifiques

M. Stéphane JOMINI – Chef de Projets Scientifiques

Mme Cécile MICHEL – Adjointe au Chef d'Unité UESC

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR