

Maisons-Alfort, le 7 juin 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'exposition de la population française au bisphénol A et aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 février 2010 par la Direction Générale de la Santé (DGS) d'une demande d'avis relatif d'une part aux propositions d'étude d'évaluation de l'exposition et de l'imprégnation de la population française au bisphénol A et d'autre part aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments.

2. CONTEXTE

Suite à la publication de l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 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, la DGS a saisi l'Afssa pour apporter des informations complémentaires, notamment sur les concentrations en bisphénol A dans les aliments et sur l'exposition des populations au bisphénol A.

Dans un premier temps, des précisions ont été apportées suite à cet avis du 29 janvier (avis du 2 mars 2010).

Dans un second temps, l'Afssa a engagé une expertise pour répondre à la saisine 2010-SA-0041 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Questions instruites :

L'Afssa proposera un planning d'études pour évaluer l'exposition et l'imprégnation de la population française au bisphénol A et en estimera le coût. Elle apportera des éléments de réponse à la question relative aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments.

Ainsi, l'objet de la saisine a été traduit par :

- la description des concentrations en bisphénol A dans les aliments commercialisés pour caractériser la variabilité de ces concentrations aliment par aliment afin d'identifier des marges de progression possibles pour réduire l'exposition des populations.
- de premières études d'exposition des jeunes enfants de moins de 3 ans, des enfants et des adultes basées sur les quantités de bisphénol A apportées quotidiennement par l'alimentation.
- enfin, des recommandations d'études complémentaires, tant pour l'exposition alimentaire que pour l'imprégnation, c'est à dire les dosages corporels de bisphénol A dans les milieux biologiques humains.

L'exposition des nourrissons via l'allaitement maternel ne fait pas l'objet de cette saisine et a déjà été étudiée dans l'avis 2009-SA-0270.

3. METHODE D'EXPERTISE

Une expertise interne du dossier a été réalisée par l'unité AQR-PC du Pôle d'Appui Scientifique à l'Evaluation des Risques (PASER) de la DERNS avec validation par le comité d'experts spécialisé de l'Afssa « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques ».

Cette expertise se base sur des données de concentration en bisphénol A dans les aliments publiées au niveau européen, ainsi que des données originales françaises issues d'organismes professionnels ou associatifs combinées à des données de consommation alimentaire issues des études INCA2 (Afssa, 2009) et Bébés-SFAE 2005 (Fantino et Gourmet, 2008). A cette occasion, l'Afssa a mis en place une base de données sur les concentrations en BPA des aliments.

Les recommandations d'études d'exposition et d'imprégnation complémentaires ont été établies en procédant à une analyse critique de la bibliographie internationale et en se basant sur les précédents avis de l'Afssa. Les études toxicologiques prises en compte dans l'avis de l'Afssa 2009-SA-270 ne sont pas citées quand elles ne portent pas sur des populations humaines.

4. DESCRIPTION DES DONNEES ET HYPOTHESES DE TRAVAIL

4.1. Données de contamination

4.1.1. Données françaises

Afin de recueillir les données nécessaires à l'évaluation des concentrations de bisphénol A (BPA) dans les aliments et à l'estimation de l'exposition de la population française au BPA, l'Afssa a sollicité les administrations, les associations de consommateurs ainsi que les différents organismes professionnels concernés. Les résultats d'analyse reçus proviennent des sources suivantes :

- L'Association Nationale des Industries Alimentaires (ANIA), n=5 données
- L'Association Des Entreprises de Produits ALimentaires Elaborés (ADEPALE), n=66 données
- Le Syndicat National des Boissons Rafraichissantes (SNBR), n=144 données,
- Union Fédérale des Consommateurs-Que choisir (UFC-Que choisir, mai 2010), n=67 données
- Les brasseurs de France, n=5 données
- L'Union Nationale Interprofessionnelle des Jus de Fruits et nectars (UNIJUS), n=9 données
- L'Alliance 7, n=23 données

Au total, ces 319 données portent sur divers produits alimentaires en conserves ou en canettes regroupés en grandes catégories d'aliments correspondant à la nomenclature habituelle des enquêtes alimentaires.

Globalement, les teneurs en BPA dans les produits analysés varient de la limite de détection (<LOD) ou de la limite de quantification (<LOQ) à 128 µg/kg pour la valeur la plus élevée d'un plat composé en conserve, soit une valeur maximale environ 4 à 5 fois inférieure à la limite de migration spécifique (LMS) fixée au niveau européen à 600 µg/kg d'aliment. 4,4% des valeurs sont non détectées et 58,6% sont non quantifiées. Souvent, seule l'information sur la non quantification était disponible. Les valeurs des LOD¹ et LOQ² communiquées varient selon les analyses de 0,1 à 10 µg/kg et sont décrites en annexe 1.

¹ LOD=Limite de détection

² LOQ=Limite de quantification

Les valeurs maximales varient sensiblement entre les différentes catégories d'aliments : 17 µg/kg pour les boissons et sodas en canettes, 39 µg/kg pour les pâtes cuisinées en conserve telles que les raviolis, 80 µg/kg pour les poissons en conserve, 93 µg/kg pour les légumes en conserve, 128 µg/kg pour les plats cuisinés en conserve tels que les cassoulets. Compte tenu des effectifs parfois faibles (par exemple 6 échantillons de plats cuisinés en conserve), ces valeurs maximales restent indicatives.

Au sein des catégories d'aliments, les teneurs en BPA pour un même aliment peuvent varier du simple au double voire parfois d'un facteur supérieur à 10. Cependant, les concentrations mesurées n'étant pas accompagnées d'informations sur les procédés de transformation mis en oeuvre, il n'a pas été possible de mettre en relation les caractéristiques des procédés avec les teneurs mesurées. Une partie de la variabilité des concentrations peut également être expliquée par les incertitudes analytiques.

4.1.2. Données européennes

Une revue bibliographique des publications européennes récentes (de l'année 2000 à ce jour) relatives aux teneurs en BPA dans les aliments a également été effectuée, notamment pour les aliments ou les catégories alimentaires pour lesquels aucune donnée n'a été obtenue dans l'enquête française. A l'exception de plusieurs publications portant sur la migration de BPA à partir des biberons en plastique, les autres produits de l'alimentation infantiles restent encore très peu étudiés dans les publications scientifiques.

Une base de 372 aliments analysés pour leur contenu en BPA a ainsi été élaborée.

Ces données bibliographiques ont été prises en compte uniquement dans le cas d'absence ou d'insuffisance des données françaises (moins de 5 échantillons disponibles) pour une catégorie alimentaire donnée. Au final, 181 des données issues de la bibliographie européenne ont ainsi été sélectionnées au regard de ces critères.

Les différentes teneurs en BPA mesurées dans les produits alimentaires considérés varient depuis les limites de détection ou de quantification jusqu'à 420 µg/kg. Cette dernière valeur issue d'une enquête anglaise relative à de la charcuterie en conserve, reste inférieure à la limite de migration spécifique réglementaire de 600 µg/kg. Les LOD et les LOQ varient respectivement selon les analyses et selon les aliments, de 0,1 à 2 µg/kg et de 0,2 à 7 µg/kg et sont décrites en annexe 1. 15,9% des valeurs ne sont pas détectées et 1,3% ne sont pas quantifiées³.

L'ensemble des données utilisées pour l'estimation de l'exposition de la population est synthétisé dans les tableaux 1 et 2.

³ Le fait inhabituel que les valeurs non détectées soient plus nombreuses en pourcentage que les valeurs non quantifiées s'explique par le fait que, dans de très nombreux cas, seule la LOD ou la LOQ était renseignée et non les deux.

Tableau 1. Synthèse des données de contamination utilisées pour l'estimation basse de l'exposition (scénario 1)

groupe d'aliments	Données françaises (en µg/kg)						Données bibliographiques européennes (en µg/kg)					
	n	moyenne	ET	min	p50	max	n	moyenne	ET	min	p50	max
eaux chauffées dans des biberons	36	0,5	0,8	0,0	0,0	3,4
petits pots	23	2,0	3,8	0,0	0,0	15,8
laits en poudre	3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8	0,1	0,1	0,0	0,0	0,3
charcuteries	12	128,3	155,7	16,0	56,0	420,0
poissons en conserve	30	18,1	19,7	0,0	14,0	80,0
légumes en conserve	32	26,4	18,2	0,0	24,5	93,4
légumes secs en conserve	15	25,5	8,4	9,0	26,0	35,0
eaux embouteillées	8	0,3	0,7	0,0	0,0	2,0
BRSA, sodas et colas	156	0,5	2,1	0,0	0,0	17,3
soupes	1	77,6	.	77,6	77,6	77,6	32	13,1	12,5	0,0	9,8	37,6
entremets, desserts	1	29,0	.	29,0	29,0	29,0	8	18,6	12,4	0,0	21,4	29,7
compotes et fruits cuits en conserve	1	13,0	.	13,0	13,0	13,0	19	13,8	11,3	5,0	6,8	38,0
saucés	6	13,4	6,7	2,4	14,0	21,0
lait	8	1,5	0,7	1,0	1,2	2,6
lait concentré	2	12,5	2,1	11,0	12,5	14,0
vins	59	0,4	0,4	0,0	0,3	2,1
bières, cidre	6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11	0,5	0,8	0,0	0,0	1,5
plats composés	6	86,5	40,1	35,0	100,5	128,0
pâtes cuisinées	10	30,1	6,9	21,0	29,5	39,0	7	15,4	17,0	0,0	9,0	41,0

Tableau 2. Synthèse des données de contamination utilisées pour l'estimation haute de l'exposition (scénario 2)

groupe d'aliments	Données françaises (en µg/kg)						Données bibliographiques Européennes (en µg/kg)					
	n	moyenne	ET	min	p50	max	n	moyenne	ET	min	p50	max
eaux chauffées dans des biberons	36 ⁴	0,8	0,6	0,5	0,5	3,4
petits pots	23	6,4	4,7	0,1	8,6	15,8
laits en poudre	3	10,0	0,0	10,0	10,0	10,0	8	1,6	0,8	0,3	2,0	2,0
charcuteries	12	128,3	155,7	16,0	56,0	420,0
poissons en conserve	30	19,2	18,9	2,0	14,0	80,0
légumes en conserve	32	26,7	17,8	7,0	24,5	93,4
légumes secs en conserve	15	25,5	8,4	9,0	26,0	35,0
eaux embouteillées	8	0,5	0,7	0,1	0,1	2,0
BRSA, sodas et colas	156	1,8	2,1	0,5	2,0	17,3
soupes	1	77,6	.	77,6	77,6	77,6	32	14,0	11,6	2,0	9,8	37,6
entremets, desserts	1	29,0	.	29,0	29,0	29,0	8	18,9	12,0	2,0	21,4	29,7
compotes et fruits cuits en conserve	1	13,0	.	13,0	13,0	13,0	19	13,8	11,3	5,0	6,8	38,0
saucés	6	13,4	6,7	2,4	14,0	21,0
lait	8	1,5	0,7	1,0	1,2	2,6
lait concentré	2	12,5	2,1	11,0	12,5	14,0
vins	59	0,5	0,4	0,1	0,3	2,1
bières, cidre	6	8,5	3,7	1,0	10,0	10,0	11	2,3	1,6	1,5	2,0	7,0
plats composés	6	86,5	40,1	35,0	100,5	128,0
pâtes cuisinées	10	30,1	6,9	21,0	29,5	39,0	7	16,7	15,8	2,0	9,0	41,0

Au total, 500 données ont été utilisées dans le présent avis afin d'évaluer l'exposition de la population française au BPA.

⁴ Ces 36 données proviennent de l'étude UFC-Que Choisir portant sur 18 biberons en plastique dont 13 en polycarbonate chauffés soit une minute soit trois minutes au micro-ondes

Concernant les données censurées (\leq LOD ou \leq LOQ), les règles suivantes ont été appliquées :

- Scénario 1, estimation basse : toutes les valeurs non détectées (\leq LOD) et non quantifiées (\leq LOQ) sont fixées à 0 (tableau 1).
- Scénario 2, estimation haute : toutes les valeurs \leq LOD sont fixées à la LOD correspondante et toutes les valeurs \leq LOQ sont fixées à la LOQ correspondante (tableau 2).

Le scénario 2 aura pour effet de surestimer la contamination des produits et par conséquent l'exposition des consommateurs dans une optique protectrice.

4.2. Données de consommation

Les données de consommation utilisées dans le présent avis portent sur la population générale (enfants de 3 à 17 ans et adultes de 18 ans et plus) et sur la population des nourrissons et enfants en bas âge de moins de 36 mois. Pour cela, deux enquêtes ont été utilisées :

4.2.1. Enquête bébés-SFAE 2005

L'enquête a été réalisée sur le terrain du 12 janvier au 10 mars 2005 par la TNS-SOFRES pour le compte du Syndicat Français des Aliments de l'Enfance membre de l'Alliance 7 (Fantino et Gourmet, 2008). Le recueil des données de consommation a été effectué au domicile de 713 enfants (âgés de 15 jours à 36 mois et demi), selon la technique du carnet alimentaire sur trois jours consécutifs, repas par repas, noté par les personnes prenant soin des enfants (le plus souvent la mère et/ou la nourrice, avec la participation des pères).

Ont été inclus dans cette enquête, des nourrissons ou jeunes enfants non allaités au sein (ni exclusivement, ni partiellement) et ne fréquentant pas une crèche collective ou une école durant les trois jours suivant le recrutement. En effet, la quantité de lait consommée par un bébé allaité au sein est difficile à évaluer. Compte tenu des variations de la composition du lait de femme, la consommation alimentaire des enfants entièrement ou partiellement nourris au sein aurait nécessité un protocole spécifique et une analyse du lait maternel pour chaque nourrice, voire à chaque prise. Les enfants nourris au sein ont donc été exclus par la TNS-SOFRES.

Sept carnets alimentaires ont dû être exclus de l'analyse nutritionnelle car ils se sont avérés être trop incomplets pour être pris en considération. Par ailleurs, le poids corporel n'était pas renseigné dans un cas. Les calculs ont donc été effectués pour 705 enfants.

La nomenclature de cette enquête de consommation comprend 32 catégories alimentaires principales comportant des sous-catégories (exemple : la catégorie céréales comprend les céréales infantiles et les céréales pour petit déjeuner).

4.2.2. Enquête de consommation INCA2

Les données de consommation utilisées pour le calcul de l'apport en BPA dans la population générale sont issues de l'enquête individuelle et nationale de consommation alimentaire (INCA2) portant sur la période 2005-2007 (Afssa, 2009) et représentative de la population française. Cette enquête a pour base de sondage le recensement de l'INSEE.

Au total, plus de 4079 personnes ont été enquêtées, réparties sur 4 vagues de décembre 2005 à avril 2007, dont 1455 enfants de 3 à 17 ans et 2624 adultes de 18 ans et plus. Afin d'éviter de sous-estimer les expositions, les sous-déclarants ont été exclus des calculs.

Le recueil des consommations s'est appuyé sur des carnets de 7 jours, ainsi que sur un manuel de photographies pour apprécier les tailles de portions, en distinguant 1342 aliments différents.

4.3. Méthodologie d'évaluation de l'exposition

Afin d'estimer les expositions, les données de consommation individuelle ont été croisées avec les moyennes de contamination par catégorie d'aliment. L'apport en BPA a été estimé en attribuant une valeur de contamination à une catégorie alimentaire plus large que les aliments réellement prélevés et analysés. En effet, les types de contenant des aliments n'étaient pas toujours précisés dans les enquêtes de consommation.

Cette démarche a été privilégiée afin de fournir des scénarios plus protecteurs.

Par exemple, les concentrations en bisphénol A des sodas en canettes ont été appliquées à l'ensemble des sodas quel que soit leur mode d'emballage alors que la part de marché des canettes dans la consommation des sodas s'élève à environ 18% (source : SNBR).

5. RESULTATS DE L'ESTIMATION DE L'EXPOSITION DE LA POPULATION FRANÇAISE AU BPA

Les résultats détaillés des calculs effectués sont présentés en Annexe 1.

5.1. Nourrissons et enfants de moins de 36 mois

5.1.1.Scénario 1 : estimation basse

L'exposition des enfants en bas âge est en moyenne de 0,1 µg/kg et de 0,4 µg/kg au 97,5^{ème} percentile. Le taux de consommateurs étant de 99,6%, les résultats sont similaires entre les consommateurs et l'ensemble de la population. En raison de sa consommation importante, le lait (autre que préparations infantiles) apparaît comme le premier contributeur (40% des apports moyens) même si les concentrations de bisphénol A dans le lait courant sont souvent inférieures à la limite de quantification. Les petits pots pour bébés et les fruits en conserve sont aussi des contributeurs qui représentent, respectivement, 25% et 14% des apports moyens.

5.1.2.Scénario 2 : estimation haute

Dans le scénario maximaliste, l'exposition moyenne est de 0,2 µg/kg et de 0,5 µg/kg au 97,5^{ème} percentile. Les catégories alimentaires qui contribuent majoritairement à l'apport moyen sont les petits pots pour bébés (41% de l'apport), le lait (hors préparations infantiles (21%) et le lait infantile (16%).

Les catégories d'aliments qui contribuent le plus à l'apport sont différentes entre le scénario 1 et le scénario 2, ce qui montre qu'il existe encore des incertitudes à ce sujet.

Pour les nourrissons de moins de 3 mois et de moins de 6 mois respectivement, l'AFSSA avait mentionné dans son avis 2008-SA-0141 des niveaux d'exposition maximaux à travers des scénarios protecteurs estimés par l'EFSA de 11 µg/kg pc/jour et de 13 µg/kg pc/jour. En prenant la plus élevée des données de concentration de bisphénol A dans l'eau chauffée trois minutes au micro-ondes dans un biberon en polycarbonate publiée par UFC-Que Choisir, ce qui correspond à une hypothèse largement sur-estimatrice des pratiques de chauffage, on obtient avec les mêmes données de consommation (1060 ml d'eau par jour pour 6,1 kg de poids corporel, donnée issue de l'étude (Kersting et al, 1998)) une exposition de 0,6 µg/kg pc/jour. Avec un chauffage d'une minute, l'exposition maximale n'est plus que de 0,09 µg/kg pc/jour ce qui montre l'intérêt de limiter la durée de chauffage au four à micro-ondes pour maintenir aussi basse que possible l'exposition. Dans l'avis de l'AFSSA 2009-SA-0270, l'exposition des nourrissons, via le biberon et le lait maternisé, avait été estimée en moyenne à 0,5 µg/kg pc/jour avec une estimation maximale à 2,2 µg/kg pc/jour et une estimation minimale à 0,22 µg/kg pc/jour. Il n'existait pas à l'époque de données françaises sur les concentrations en BPA dans les laits maternisés et l'exposition avait été calculée à partir de données canadiennes issues de (Cao et al, 2009) sur des laits maternisés liquides en conserve avec un scénario théorique de

consommation. Les données présentées dans le présent avis sont sensiblement inférieures car elles reflètent la situation française dans laquelle les laits infantiles commercialisés sont très majoritairement des laits en poudre et les laits liquides sont présentés non pas dans des boîtes métalliques mais dans des bouteilles plastiques.

5.2. Adultes, femmes en âge de procréer et enfants de 3 à 17 ans

5.2.1.Scénario 1 : estimation basse

L'exposition des enfants de 3 à 17 ans est en moyenne de 0,2 µg/kg pc/jour et de 0,5 µg/kg pc/jour pour les forts consommateurs (97,5^{ème} percentile).

Pour les adultes, l'exposition moyenne est de 0,1 µg/kg pc/jour et de 0,3 µg/kg pc/jour pour les forts consommateurs.

Pour les femmes en âge de procréer (entre 18 et 44 ans), l'exposition moyenne est de 0,1 µg/kg pc/jour et de 0,3 µg/kg pc/jour pour les fortes consommatrices.

Le taux de consommateurs est de 100% dans la population des 3-17 ans, de 99,6% dans la population adulte et de 99,9% chez les seules femmes en âge de procréer, les résultats sont donc les mêmes pour la population générale et pour les seuls consommateurs. Il n'est donc pas nécessaire de distinguer la catégorie des « seuls consommateurs ».

5.2.2.Scénario 2 : estimation haute

L'estimation haute de l'exposition au BPA est pour les enfants de 3-17 ans, de 0,2 µg/kg pc/jour en moyenne et de 0,6 µg/kg pc/jour au 97,5^{ème} percentile.

Dans la population adulte, le niveau moyen d'exposition est de 0,1 µg/kg pc/jour et de 0,3 µg/kg pc/jour au 97,5^{ème} percentile.

Chez les seules femmes en âge de procréer, le niveau moyen d'exposition est identique à celui de la population adulte dans son ensemble (0,1 µg/kg pc/jour et 0,3 µg/kg pc/jour au 97,5^{ème} percentile).

Dans les deux scénarios, les estimations des niveaux d'exposition sont comparables que ce soit chez les adultes, les femmes en âge de procréer ou chez les enfants.

Pour la population adulte, les groupes d'aliments contribuant majoritairement à l'exposition sont les plats composés en conserve (entre 42 et 44% selon le scénario envisagé), suivi des soupes en conserve (environ 14%), ainsi que des charcuteries (environ 8,5%) et des légumes en conserve (environ 8%).

La répartition est identique pour les femmes entre 18 et 44 ans : les plats composés contribuent entre 43 et 46%, les soupes pour 9,5% de l'exposition totale, les groupes de la charcuterie et des légumes en conserve apportant chacun environ 8% de la contribution totale.

Chez les enfants, cette répartition est assez similaire. Les plats composés apportent la part la plus importante (entre 37 et 39% selon le scénario), apparaissent ensuite les entremets et desserts pour environ 10,5%, les soupes (9,8%) et enfin, les légumes en conserve (autour de 8,5%), les pâtes cuisinées en conserve (environ 8%) et les charcuteries en conserve (6%). Il faut souligner que ces contributions sont maximalistes car les aliments pouvant éventuellement être conditionnés sous forme de conserves ont été considérés comme en conserve.

Les apports provenant de la migration à partir de vaisselle ou d'ustensiles de cuisine en polycarbonate n'ont pas pu être estimés par manque de données sur la fréquence d'utilisation de ces récipients. Les données de migration en provenance des biberons en polycarbonate vers l'eau montrent des niveaux de concentration dans l'eau (ou le lait plus faibles que ceux constatés ici dans plusieurs aliments en conserve. Il est donc possible de considérer que l'ordre de grandeur de l'exposition totale n'a pas été sous-estimé compte tenu des hypothèses conservatrices prises en compte à propos de la consommation d'aliments en conserve. Cependant, il serait nécessaire de compléter ces premières estimations d'exposition en prenant en compte les migrations en provenance de récipients et ustensiles en polycarbonate ou des films PVC.

6. IMPREGNATION ET EXPOSITION AU BPA, INVENTAIRE DES DONNEES EXISTANTES ET PROPOSITIONS D'ETUDES

Une étude bibliographique des études d'exposition et d'imprégnation a été réalisée (annexe 2).

Deux types d'études ont été principalement trouvés dans la bibliographie :

- Les **études d'exposition externe** par voie alimentaire et éventuellement par d'autres voies d'exposition fondées sur des données de teneurs en bisphénol A dans les aliments complétées par des données dans les milieux et combinées à des informations sur les facteurs d'exposition comme les consommations alimentaires. L'étude d'exposition présentée dans le paragraphe précédent fait partie de ce type d'étude d'exposition externe. Ces études sont relativement peu fréquentes au niveau international et très rares sont celles qui s'intéressent aux expositions par voie non alimentaire. Dans l'étude de (Wilson et al, 2007) et dans le cas de jeunes enfants, l'exposition par voie alimentaire a été estimée comme très majoritaire. (Stahlhut et al, 2009) n'a pu mettre en évidence dans l'étude NHANES de corrélation entre l'excrétion urinaire de BPA et le temps passé entre le dernier repas et le prélèvement. Cette dernière étude souffre cependant de limitations méthodologiques. La contribution de la voie d'exposition alimentaire à l'exposition totale n'est pas suffisamment documentée. L'Afssa propose donc de continuer à rassembler des données de concentration en BPA dans les aliments et des informations sur les pratiques de chauffage d'aliments dans des contenants en polycarbonate ou en contact avec des films PVC pour estimer l'exposition par voie alimentaire. L'Afssa intégrera le bisphénol A dans la prochaine étude nationale d'exposition dite de l'alimentation totale infantile (EAT). Pour estimer l'exposition par des voies non alimentaires, l'Afssa propose de recueillir des données de concentrations en BPA dans l'air intérieur et dans les poussières et de coupler les estimations d'exposition externe avec des mesures d'imprégnation. Pour définir plus précisément les mesures de BPA utiles dans les milieux, il sera intéressant de s'appuyer sur l'étude de filière Afsset en cours de réalisation. L'influence de l'utilisation de ciments dentaires contenant du BPA sur l'imprégnation peut être également être étudiée en introduisant des questions sur l'utilisation de ce type matériau dans les études de biosurveillance.

- **Les études de biosurveillance ou d'imprégnation au bisphénol A** avec dosage urinaire ou sanguin accompagnées éventuellement d'un questionnaire alimentaire plus ou moins développé. Ces études sont nombreuses au niveau international et montrent en général une imprégnation de l'ensemble des populations étudiées (Vandenberg et al, 2010). Ces imprégnations permettent d'estimer des expositions externes inférieures à 1 µg/kg pc /jour soit nettement inférieures à la dose journalière tolérable (DJT) retenue par l'EFSA de 50 µg/ kg pc/jour. Les imprégnations varient selon l'âge, le sexe, et parfois le revenu, le niveau d'études ou d'autres facteurs sociodémographiques. Les imprégnations des enfants sont souvent supérieures à celles des adultes. Les imprégnations mesurées sont rarement corrélées avec des indicateurs d'habitudes alimentaires, ce qui est parfois considéré par certains auteurs comme une remise en cause de l'hypothèse d'une source alimentaire prépondérante. **Cependant, il faut aussi considérer que la forte variabilité temporelle de l'imprégnation ne permet pas toujours de la relier de manière fiable avec des informations sur les habitudes alimentaires des sujets étudiés** (Mahalingaiah et al, 2008). En France, il n'existe que peu de données d'imprégnation au BPA. Une étude publiée sur une population particulière de patients fréquentant des hôpitaux lyonnais montre des niveaux d'imprégnation proches de ceux constatés en population générale dans d'autres pays mais ces données ne peuvent être considérées comme représentatives de la population française. Il est donc nécessaire de développer une telle étude d'imprégnation au bisphénol A en population générale. L'Afssa propose d'intégrer le bisphénol A dans la stratégie nationale de biosurveillance pilotée par l'InVS. Rappelons que l'avis de l'Afssa 2009-SA-0270 a également recommandé d'acquérir des données françaises sur la présence de BPA dans le lait maternel.
- En complément des études d'exposition externe et de biosurveillance représentatives de la population générale, l'Afssa souligne l'intérêt de mettre en relation expositions externes et internes dans le cadre d'une même étude afin de mieux caractériser les sources d'exposition. Ce type d'étude ne peut avoir lieu en population générale car le temps passé à participer simultanément aux deux volets exposition externe et prélèvement biologique peut limiter excessivement le taux de participation. Il est donc proposé de développer ce troisième type d'étude auprès d'un nombre limité de volontaires (environ 50 enfants et 50 adultes) reproduisant des scénarios d'exposition volontairement très contrastés. Ce type d'étude combinerait un volet sur l'exposition externe basé sur des mesures dans les aliments consommés et dans les milieux ou environnements fréquentés et des mesures d'imprégnation répétées (au moins trois par participant). Ce troisième type d'étude permettrait de caractériser les voies d'exposition au bisphénol A alimentaires et non alimentaires pour les populations d'adultes et d'enfants de façon plus certaine que les deux types d'études précédemment citées. Les grandes lignes méthodologiques de ce type d'étude sont précisées en annexe 2.
- Il est rappelé par ailleurs que les études de toxico-cinétique existantes en population humaine pour le bisphénol A restent insuffisantes (avis de l'Afssa 2009-SA-0270) pour relier les effets observés in vivo chez les animaux de laboratoire aux effets potentiels chez l'homme en lien avec des niveaux d'imprégnation.

7. CONCLUSION

Les teneurs en bisphénol A dans les aliments, telles qu'analysées dans 691 échantillons majoritairement prélevés en France sont nettement en deçà de la limite de migration spécifique fixée au niveau européen. La grande variabilité dans les niveaux de contamination en BPA observée entre les catégories d'aliments et même entre aliments d'une même catégorie peut être liée à des biais analytiques, aux caractéristiques physicochimiques de l'aliment et aux procédés de transformation mais aussi aux technologies de fabrication des matériaux au contact des aliments.

Les niveaux d'exposition par voie alimentaire de la population française incluant les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans sont très inférieurs à la DJT fixée par l'EFSA (<2%) et comparables à ceux constatés dans d'autres études internationales.

Des études récentes font état d'éventuels effets toxiques après des expositions pendant la période périnatale en lien avec les propriétés de perturbateur endocrinien du BPA. Dans son avis du 29 janvier 2010, l'Afssa avait conclu que les conséquences de ces signaux d'alerte pour la santé humaine restaient à établir. Elle considère cependant qu'il est souhaitable de maintenir aussi bas que possible l'exposition des consommateurs au BPA, notamment les plus sensibles. Elle recommande donc que la limite de migration spécifique du BPA soit réévaluée en s'alignant sur les meilleures technologies actuellement disponibles. Elle recommande par ailleurs un étiquetage systématique des ustensiles ménagers en contact avec les aliments et contenant du BPA (boîtes en plastiques, ...etc.) afin d'éviter leur utilisation pour un chauffage excessif des aliments.

L'Afssa recommande aussi que soient mises en place des études approfondies pour mieux caractériser les concentrations en BPA dans les aliments, les expositions alimentaire et non alimentaire de la population générale ainsi que les niveaux d'imprégnation en s'appuyant sur le dispositif de bio surveillance prévu dans le cadre du plan national santé environnement PNSE2.

Elle rappelle enfin que le BPA s'intègre dans la problématique plus générale des perturbateurs endocriniens et qu'une mobilisation des industriels est nécessaire pour mettre au point des substituts au BPA pour les usages alimentaires, et que ces candidats devront faire l'objet d'une évaluation préalable approfondie.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

BISPHENOL A, EXPOSITION, IMPREGNATION, BIOSURVEILLANCE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Afssa (2008) Avis de l'Afssa relatif au bisphénol A dans les biberons en polycarbonate susceptibles d'être chauffés au four à micro-ondes, saisine n° 2008-SA-0141

Afssa (2009) Note de l'Afssa relative à la publication de Stahlhut et al (2009) sur l'élimination urinaire du bisphénol A chez l'homme, saisine n° 2009-SA-0177

Afssa, (2009). Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA2) 2006-2007. Coordinateur : Lionel Lafay.

Afssa (2010) Avis de l'Afssa 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, saisine n° 2009-SA-0270

Afssa (2010) Avis de l'Afssa relatif à des précisions suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A, saisine n° 2010-SA-0040, saisines liées 2009-SA-0270 et 2010-SA-0041

Becker K et al (2009) GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 212(6):685-92

Braunrath, R., Podlipna, D., Padlesak, S. & Cichna-Markl, M. (2005) Determination of bisphenol A in canned foods by immunoaffinity chromatography, HPLC, and fluorescence detection. *J Agric Food Chem*, 53, 8911-7.

Braunrath, R. & Cichna, M. (2005) Sample preparation including sol-gel immunoaffinity chromatography for determination of bisphenol A in canned beverages, fruits and vegetables. *J Chromatogr A*, 1062, 189-98.

Brede C et al (2003) Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit. Contam.* 20:684-689

Brenn-Struckhova, Z. & Cichna-Markl, M. (2006) Determination of bisphenol A in wine by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. *Food Addit Contam*, 23, 1227-35.

Calafat AM et al (2005) Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population, *Environ Health Perspect* 113(4), 391-395

Calafat AM et al (2008) Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004, *Environ Health Perspect*, 116(1), 39-44

Carwile JL et al (2009) Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations, *Environ Health Perspect*, 117(9) 1368-1372

Casajuana, N. & Lacorte, S. (2004) New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem*, 52, 3702-7.

Cao XL et al (2008) Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intakes estimates. *J Agric Food Chem.* 56(17), 7919-24

EFSA (2006) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) question number EFSA-Q-2005-100, *The EFSA Journal* 428, 75 pages

Ehlert, K. A., Beumer, C. W. & Groot, M. C. (2008) Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 25, 904-10.

Engel SM et al (2006) Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid. *Reprod Toxicol* 21 : 110-112

Fantino M. et Gourmet E., (2008). Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois. *Archives de pédiatrie*, 15, 446-455.

FSA 'Survey of Bisphenols in Canned Foods' (Number 13/01), March 2001. Food Survey Information Sheet. <http://www.food.gov.uk/science/surveillance/fsis2001/bisphenols>

Goodson A et al (2004) Migration of bisphenol A from can coatings, effects of damage, storage conditions and heating. *Food Addit Contam* 21(10): 1015-26

Goodson, A., Summerfield, W. & Cooper, I. (2002) Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit Contam*, 19, 796-802.

Grumetto, L., Montesano, D., Seccia, S., Albrizio, S. & Barbato, F. (2008) Determination of bisphenol A and bisphenol B residues in canned peeled tomatoes by reversed-phase liquid chromatography. *J Agric Food Chem*, 56, 10633-7.

He Y et al (2009) Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels, *Environ Res* 109, 629-633

Huyghe E, Plante P, Thonneau PF (2007) Testicular cancer variations in time and space in Europe. *European Urology* 51:621-628

Kaddar N et al (2009) Development of a radioimmunoassay for the measurement of Bisphenol A in biological samples *Analytica Chimica Acta* 645 : 1-4

Kang JH, Kondo F, Katayama Y (2006) Human exposure to bisphenol A, *Toxicology* 226, 79-89

Kamrin MA (2004) Bisphenol A : a scientific evaluation, *MedGenMed* 6(3) : 7

Kersting M et al (1998) Measured consumption of commercial infant food products in German infants: results from the DONALD study. Dortmund Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27, 547-552

Lakind J S, Naiman D Q (2010) Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure : 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey, *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 1-8

Lopez-Cervantes J, Paseiro-Losada P (2003) Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging, *Food Addit Contam*, 20(6), 596-606

Mahalingaiah S et al, (2008) Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women, *Environ Health Perspect*, 116:173-178

Matsumoto A et al (2003) Bisphenol A levels in human urine, *Environ Health Perspect.* 111, 101-104

Munguia-Lopez EM et al (2005) Migration of bisphenol A from can coatings into a fatty-food stimulant and tuna fish, *Food Addit Contam* 22(9), 892-898

Otaka H, Yasuhara A, Morita M (2003) Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Anal Sci* 19(12):1663-1666

Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH (2009) Bisphenol A data in Nhanes suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both, *Environ Health Perspect*, 117(5), 784-789

Thomson BM, Grounds PR (2005) Bisphenol A in canned foods in New Zealand : an exposure assessment, *Food Addit Contam*, 22(1), 65-72

Vandenberg L N et al (2010) Urinary, circulating and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to Bisphenol A, *Environ Health Perspect*, <http://dx.doi.org>

Von Goetz et al (2010) Bisphenol A : how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure, *Risk anal*, 30(3):473-87

Wilson NK et al (2007) An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol A, and nonylphenol at home and daycare, *Environ Res* 103 : 9-20

Ye X et al (2009) Stability of the conjugated species of environmental phenols and parabens in human serum, *Environ int*, 35(8) 1160-1163

Ye X et al (2009) Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child cohort study (MoBa), *Int J Hyg Environ Health* 212, 481-491

Yoshida T et al (2001) Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Addit Contam* 18(1): 69-75

ANNEXE 1

Tableau 3. Estimation détaillée de l'exposition des nourrissons et enfants de moins de 36 mois au BPA selon les 2 scénarios (estimations basse et haute)

groupe d'aliments	Estimation basse			Estimation haute		
	moyenne	p97,5	Contribution	moyenne	p97,5	Contribution
	µg/kg pc/j	µg/kg pc/j	%	µg/kg pc/j	µg/kg pc/j	%
Eau (chauffée entre 1 et 3 minutes au micro-ondes dans des biberons en plastique)*	0,00	0,02	4,0%	0,01	0,03	3,2%
Fruits en conserve	0,01	0,11	13,9%	0,01	0,11	7,5%
Légumes en conserve	0,01	0,06	5,0%	0,01	0,06	2,7%
Petits pots pour bébés	0,03	0,11	24,8%	0,08	0,34	41,2%
Plats composés en conserve	0,01	0,10	5,0%	0,01	0,10	2,7%
Poissons en conserve	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
Soupes en conserve	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
Jus de fruits et nectars	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,02	1,1%
Entremets et desserts en conserve	0,00	0,05	3,0%	0,00	0,05	1,6%
Lait infantile	0,00	0,00	0,0%	0,03	0,10	15,5%
Boissons rafraichissantes sans alcool	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,01	0,5%
Sauces	0,00	0,01	1,0%	0,00	0,01	0,5%
Lait	0,04	0,27	39,6%	0,04	0,27	21,4%
Charcuterie en conserve	0,00	0,07	4,0%	0,00	0,07	2,1%
TOTAL	0,10	0,40	100,0%	0,19	0,49	100,0%

*Par défaut, afin de simuler le « scénario pire cas » chez les jeunes enfants, la teneur des eaux chauffées aux micro-ondes dans des biberons en plastique a été appliquée à toutes les eaux consommées et pas uniquement à celles ayant servi à reconstituer les préparations infantiles en poudre. Cependant, cette hypothèse protectrice impacte peu l'exposition totale.

Tableau 4. Estimations détaillées de l'exposition adulte (18 ans et plus) au BPA, selon les 2 scénarios (estimations basse et haute)

groupe d'aliments	Estimation basse			Estimation haute		
	moyenne (en µg/kg pc/j)	p97,5	Contribution %	moyenne (en µg/kg pc/j)	p97,5	Contribution %
charcuterie	0,01	0,07	8,9%	0,01	0,07	8,4%
poissons en conserve	0,00	0,01	0,8%	0,00	0,01	0,8%
légumes en conserve	0,01	0,04	8,1%	0,01	0,04	7,6%
légumes secs en conserve	0,00	0,02	1,6%	0,00	0,02	1,5%
eaux embouteillées	0,00	0,01	1,6%	0,00	0,01	2,3%
BRSA	0,00	0,01	0,8%	0,00	0,02	3,1%
soupes	0,02	0,10	14,5%	0,02	0,10	14,5%
entremets, desserts	0,01	0,04	6,5%	0,01	0,04	6,1%
compotes et fruits cuits	0,00	0,02	2,4%	0,00	0,02	2,3%
saucés	0,00	0,01	3,2%	0,00	0,01	3,1%
lait	0,00	0,01	1,6%	0,00	0,01	1,5%
lait concentré	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
vins	0,00	0,00	0,8%	0,00	0,00	0,8%
bières, cidre	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,02	1,5%
plats composés	0,06	0,23	44,4%	0,06	0,23	42,0%
plats de pâtes	0,01	0,04	5,6%	0,01	0,04	5,3%
TOTAL	0,12	0,33	100,0%	0,13	0,34	100,0%

Tableau 5. Estimations détaillées de l'exposition des seules femmes en âge de procréer (de 18 à 44 ans) au BPA, selon les 2 scénarios (estimations basse et haute)

groupe d'aliments	Estimation basse			Estimation haute		
	moyenne (en µg/kg pc/j)	p97,5	Contribution %	moyenne (en µg/kg pc/j)	p97,5	Contribution %
charcuterie	0,01	0,07	8,4%	0,01	0,07	7,9%
poissons en conserve	0,00	0,01	0,8%	0,00	0,01	0,8%
légumes en conserve	0,01	0,04	8,4%	0,01	0,04	7,9%
légumes secs en conserve	0,00	0,01	1,7%	0,00	0,01	1,6%
eaux embouteillées	0,00	0,01	1,7%	0,00	0,01	2,4%
BRSA	0,00	0,01	1,7%	0,01	0,03	4,8%
soupes	0,01	0,07	9,2%	0,01	0,07	9,5%
entremets, desserts	0,01	0,04	6,7%	0,01	0,04	6,3%
compotes et fruits cuits	0,00	0,02	1,7%	0,00	0,02	1,6%
sauces	0,00	0,01	3,4%	0,00	0,01	3,2%
lait	0,00	0,01	1,7%	0,00	0,01	1,6%
lait concentré	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
vins	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
bières, cidre	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,02	1,6%
plats composés	0,06	0,22	46,2%	0,06	0,22	43,7%
plats de pâtes	0,01	0,04	7,6%	0,01	0,04	7,1%
TOTAL	0,12	0,31	100,0%	0,13	0,31	100,0%

Tableau 6. Estimations détaillées de l'exposition enfant (3-17 ans) au BPA, selon les 2 scénarios (estimations basse et haute)

groupe d'aliments	Estimation basse			Estimation haute		
	moyenne (en µg/kg pc/j)	p97,5	Contribution %	moyenne (en µg/kg pc/j)	p97,5	Contribution %
charcuterie	0,01	0,08	6,3%	0,01	0,08	6,0%
poissons en conserve	0,00	0,02	1,1%	0,00	0,02	1,0%
légumes en conserve	0,02	0,07	8,5%	0,02	0,07	8,0%
légumes secs en conserve	0,00	0,03	1,6%	0,00	0,03	1,5%
eaux embouteillées	0,00	0,01	1,1%	0,00	0,01	1,5%
BRSA	0,00	0,01	1,6%	0,01	0,04	5,0%
soupes	0,02	0,12	10,1%	0,02	0,13	10,0%
entremets, desserts	0,02	0,11	10,6%	0,02	0,11	10,0%
compotes et fruits cuits	0,01	0,06	4,8%	0,01	0,06	4,5%
saucés	0,01	0,02	2,6%	0,01	0,02	2,5%
lait	0,01	0,04	4,8%	0,01	0,04	4,5%
lait concentré	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
vins	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
bières, cidre	0,00	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,0%
plats composés	0,07	0,31	39,2%	0,07	0,31	37,0%
plats de pâtes	0,02	0,07	7,9%	0,02	0,07	7,5%
TOTAL	0,19	0,53	100,0%	0,20	0,55	100,0%

Tableau 7. Limites de détection/quantification des données de contamination en BPA (en µg/kg) :

Données bibliographiques	LOD	LOQ
Brenn-Struckhofova, 2006	0,1	0,2
Casajuana, 2004	0,15	-
Braunrath, 2005	[0,1-7,4]	-
FSA, 2001	2	7

Données françaises	LOD	LOQ
ANIA	-	0,1
ADEPALE	2	-
SNBR	-	[0,5-2]
UFC-Que choisir	-	[0,5-10]
Les brasseurs de France	10	-
UNIJUS	-	[0,1-10]
ALLIANCE 7	0,1	10

ANNEXE 2

Imprégnation et exposition au BPA, inventaire des données existantes et propositions d'études

Dans sa saisine du 17 février 2010, la Direction générale de la Santé demande à l'Afssa de :

- proposer toute étude pertinente permettant d'évaluer l'exposition et l'imprégnation de la population Française par le bisphénol A, notamment dans les populations sensibles
- coordonner les travaux sur les liens entre exposition au bisphénol A et imprégnation au bisphénol A, en lien avec les travaux menés que l'Afssa coordonne sur les perturbateurs endocriniens dans le cadre de l'expertise collective de l'INSERM
- de transmettre un planning des études d'exposition et leur coût ainsi que le calendrier des travaux d'expertise

En particulier, la DGS souhaite connaître le seuil de contamination maximale des aliments et des boissons à définir.

Cette partie de la réponse à la saisine vise à recenser les données d'exposition et d'imprégnation existantes et à proposer des études complémentaires si nécessaire. Il faut souligner que les études d'exposition ou d'imprégnation sont une des quatre étapes de l'évaluation des risques. Elles permettent d'évaluer et de caractériser le risque si la dangerosité de l'agent ou de la substance est elle même caractérisée.

1. Contexte de la demande d'avis et indication des limites du champ de l'expertise

Dans un souci d'efficacité et afin de concentrer les efforts sur les substances nécessitant des études précises, les études d'exposition obéissent à un principe général d'étude étape par étape, en commençant par des méthodes grossières mais protectrices car largement sur-estimatrices de l'exposition et de mener des études d'exposition réalistes dans les seuls cas où cela s'avère nécessaire.

Dans le cas du bisphénol A, l'Autorité Européenne de Sécurité Sanitaire des aliments (EFSA) a réalisé en 2006 des estimations d'exposition protectrices et non réalistes qu'elle n'a pas considérées nécessaire de raffiner dans la mesure où ces estimations étaient inférieures à la dose journalière tolérable de 50 µg BPA/kg pc/j pour toutes les populations considérées, nourrissons allaités ou alimentés au biberon, enfants et adultes (EFSA, 2006).

Il s'ensuit une différence d'ordre de grandeur entre les estimations d'exposition protectrices de l'EFSA basées sur les teneurs dans les aliments et les estimations d'exposition basées sur l'excrétion urinaire de BPA. Les expositions externes basées sur les teneurs dans les aliments varient entre 0,2 et 13 µg/kg pc/jour selon les groupes d'âge et les modes d'alimentation chez les nourrissons et enfants en bas âge et l'exposition moyenne s'élève à 1,5 µg/kg pc/jour chez l'adulte. En revanche, les estimations d'exposition basées sur la mesure de l'excrétion urinaire sont nettement plus basses, avec par exemple un 95^{ème} percentile estimé à 0,16 µg/kg pc/jour pour un adulte américain, correspondant à 5,18 µg/l d'urine (Calafat et al, 2005).

En raison de ces incertitudes, il est difficile à l'heure actuelle de hiérarchiser les sources d'exposition des consommateurs et notamment d'argumenter la part de l'exposition liée à l'alimentation et aux différents types d'aliments. Pour les nourrissons et enfants en bas âge, il est considéré que les biberons en polycarbonate constituent la principale source de BPA. En revanche, pour les enfants ayant diversifié leur alimentation ainsi que pour les adultes, il n'existe pas beaucoup d'informations permettant d'estimer la contribution relative des différentes sources potentielles : ustensiles de cuisine en polycarbonate, aliments en conserves, boissons en canettes, voies d'exposition non alimentaires.

Dans le présent avis, nous allons examiner les méthodologies d'étude qui permettraient de mieux connaître les voies d'exposition au BPA afin notamment d'identifier les approches permettant de réduire l'exposition de la population, notamment de la partie de la population la plus exposée (jeunes enfants en particulier).

2. Méthode d'expertise

Après avoir revu la bibliographie sur l'exposition au BPA et notamment les études permettant d'identifier et de caractériser les différentes sources potentielles, nous proposerons différentes méthodes d'études et analyserons leurs avantages et inconvénients en réponse aux différentes questions posées.

L'expertise comprend donc quatre phases :

Analyse des questions posées et définition des objectifs des études,

Inventaire des méthodes d'étude permettant de répondre aux questions,

Niveau de réponse aux questions posées et aux objectifs (pleinement, significativement, partiellement, pas du tout),

Recommandations d'étude.

3. Analyse de l'objet à expertiser suivant la méthode d'expertise décrite

a. Analyse des questions posées

Les deux questions posées par la Direction Générale de la Santé en termes de proposition d'étude d'exposition sont les suivantes :

proposer toute étude pertinente permettant d'évaluer l'exposition et l'imprégnation de la population Française par le bisphénol A, notamment dans les populations sensibles

coordonner les travaux sur les liens entre exposition au bisphénol A et imprégnation au bisphénol A, en lien avec les travaux menés que l'Afsset coordonne sur les perturbateurs endocriniens dans le cadre de l'expertise collective de l'INSERM

Ces demandes d'information peuvent être détaillées en sous-questions de la façon suivante :

SQ1 Evaluer l'exposition de la population Française au BPA, notamment dans les populations sensibles (jeunes enfants, femmes enceintes)

SQ2 Evaluer l'imprégnation de la population Française au BPA, notamment dans les populations sensibles (jeunes enfants, femmes enceintes)

SQ3 Etudier les liens entre exposition au BPA et imprégnation au BPA

SQ4 Intégrer ces informations sur l'exposition ou l'imprégnation au BPA à une évaluation des risques plus large sur les perturbateurs endocriniens

Un autre objectif non explicité peut être ajouté car en lien étroit avec les questions posées et notamment celle portant sur les limites maximales dans les aliments :

SQ5 Etudier les différentes sources d'exposition au BPA de la population (alimentaire et non alimentaire), en particulier mettre en relation exposition au BPA et concentration en BPA dans les aliments et dans les milieux

Les études épidémiologiques mettant en relation imprégnation au BPA et effets sanitaires n'entrent pas dans le cadre du présent avis, ni les études toxico-cinétiques. Elles pourront faire l'objet de recommandations méthodologiques ultérieurement si nécessaire.

b. Inventaire des méthodes d'études permettant de répondre aux questions posées

La plupart des questions posées portent sur les populations humaines, les questions SQ1 et SQ5 portent aussi sur les aliments et les milieux. L'analyse bibliographique des études déjà réalisées, principalement aux Etats-Unis en Europe et au Japon montre qu'il faut cependant distinguer les études auprès de populations de volontaires soumises à un dispositif expérimental qui peut s'avérer lourd et la population générale ou les grands échantillons pour lesquels la contrainte de représentativité nécessite de maintenir un taux de participation élevé et donc des dispositifs moins complexes (Vandenberg et al, 2010). Par ailleurs, une partie des questions posées portent sur les aliments et les milieux et impliquent donc des mesurages dans les aliments et les compartiments environnementaux concernés (air, contact avec des objets en polycarbonate...etc.).

Les effets toxicologiques de l'exposition au BPA étant principalement chroniques, il convient de préciser que l'exposition et l'imprégnation à caractériser sont également de nature chronique, ce qui représente une difficulté non négligeable compte tenu de la variabilité temporelle de l'imprégnation au BPA pour une même personne (Mahalingaiah S et al, 2008).

En population générale, les méthodes d'étude d'exposition et d'imprégnation observationnelles suivantes peuvent être mises en œuvre :

M1 Analyses des teneurs en BPA dans les aliments et dans les milieux y compris objets de la vie courante et caractérisation de ces objets et milieux (ustensiles de cuisine en polycarbonate notamment) et estimation d'expositions par voie orale et éventuellement par contact ou voie respiratoire en utilisant des facteurs d'exposition (consommations alimentaires, autres facteurs d'exposition).

M2 Prélèvements urinaires ou sanguins pour mesure de l'imprégnation chronique au BPA en population générale par dispositif de biosurveillance (avec éventuellement questionnaire sur les habitudes et comportements alimentaires).

Dans une population de volontaires, d'autres études plus approfondies peuvent être menées.

M3 Mesure répétée de l'imprégnation au BPA par prélèvements urinaires ou sanguins, associée à des mesurages environnementaux et dans les aliments permettant de caractériser et hiérarchiser les sources d'exposition.

c. Niveau de réponse aux questions posées et aux objectifs par type d'étude

M1 Analyses des teneurs en BPA dans les aliments et dans les milieux y compris objets de la vie courante et estimation d'expositions par voie orale et éventuellement respiratoire ou par contact.

Classiquement, les expositions externes sont calculées en combinant des données de concentrations dans les aliments, les produits et les milieux avec lesquels la population est en contact avec les facteurs d'exposition (consommations alimentaires, temps passés dans différents milieux, fréquences de contacts avec les produits pouvant contenir du BPA).

Ces expositions externes peuvent être également estimées à partir de l'excrétion urinaire de BPA et l'application d'une simple approche considérant que tout le BPA ingéré est excrété par les urines en 24 heures après l'exposition orale sous différentes formes conjuguées ou non (EFSA, 2006), (Vandenberg et al 2010). Pour un volume urinaire standard de 2 litres par 24 heures, une excrétion urinaire de 5 µg/L de BPA total est considérée comme équivalent à une exposition par voie orale de 10 µg/jour de BPA en termes d'ordre de grandeur (EFSA, 2006). Cette approche simplificatrice ne tient pas compte de la cinétique ni de la répartition des différents métabolites dans les urines.

L'EFSA a réalisé des estimations d'exposition externe au BPA par voie alimentaire protectrices mais dont l'ordre de grandeur est nettement plus élevé que l'estimation par l'excrétion urinaire (Cf. paragraphe « contexte de la demande d'avis et limites de l'expertise »). L'EFSA note que « les différences entre les niveaux d'exposition estimées par biomarqueurs et les niveaux d'exposition estimés en combinant les consommations alimentaires et les concentrations de BPA dans les aliments sont probablement dues aux hypothèses fortement protectrices utilisées pour estimer ceux-ci qui sont destinés à évaluer l'exposition dans les groupes de population les plus exposés » (EFSA 2006).

En raison de l'approche d'évaluation de risque basée sur des estimations de type « pire cas » (« worst-case ») protectrices, les publications sur l'exposition réaliste au BPA sont rares.

Cette situation s'explique par le fait que les dosages de BPA dans les aliments ne portent pas en général sur l'ensemble des aliments mais plutôt sur des groupes d'aliments limités susceptibles d'en contenir en raison de leur conditionnement.

Une étude d'exposition réaliste limitée aux aliments en conserve et aux boissons en canettes pour les adultes réalisée en Nouvelle-Zélande a montré que le niveau d'exposition s'élevait en moyenne à 0,008 µg/kg pc /jour avec une exposition maximale à 0,29 µg/kg pc /jour (Thomson et al, 2005) soit une valeur proche des valeurs hautes d'exposition de 0,3 µg/kg pc/jour estimées à partir de l'excrétion urinaire de BPA (Kamrin, 2004). Une autre étude réalisée en Suisse (Von Goetz et al, 2010) estime l'exposition des nourrissons alimentés au biberon en polycarbonate à 0,8 µg/kg pc/jour en s'appuyant sur des concentrations de BPA dans l'eau chauffée pendant une heure à 100°C (Brede et al, 2003), ce qui reste une approche peu réaliste. Dans cette même étude, l'exposition externe calculée pour les enfants et les adultes est comparée à des données d'imprégnation avec une bonne cohérence, avec par exemple pour les hommes adultes une exposition externe calculée de 0,03 µg/kg pc/j et une exposition externe dérivée de l'étude d'imprégnation de 0,05 µg/kg pc/j.

Les méthodes d'analyses du BPA dans les aliments sont principalement la chromatographie en phase liquide ou gazeuse associée à la spectrométrie de masse simple ou en tandem (HPLC-MS, GC-MS, GC-MS-MS). Le coût de ces méthodes peut expliquer que les analyses soient focalisées sur les aliments a priori connus pour pouvoir contenir du BPA (conserves, boissons en canettes).

Déterminants de la contamination en BPA des aliments en conserve et préemballés

En 2006, Kang, Kongo et Katayma réalisent un inventaire des publications sur les teneurs en BPA d'aliments en conserves : produits à base de viandes, poissons, fruits et légumes, boissons, produits laitiers, aliments pour jeunes enfants (Kang et al, 2006). Il apparaît que les niveaux de BPA sont plus élevés dans les produits à base de viande en conserve (en moyenne entre 21 et 130 µg/kg selon les études) que dans les fruits et légumes en conserve (en moyenne entre 6 et 42 µg/kg selon les études) ou les poissons (entre 22 et 30 µg/kg selon les études). Les boissons, principalement de type soda ont des niveaux nettement plus faibles en BPA (de 1 à 18 µg/kg selon les études). Ce résultat est expliqué par le fait que les principaux déterminants de la migration de BPA à partir des surfaces des conserves vers les aliments sont les durées de chauffage et les températures. Certaines études montrent que les durées de chauffage ont un impact moindre que la température pour un milieu aqueux (Kang et al, 2003). Pour de l'huile de tournesol, il a été montré que la migration à partir d'une conserve recouverte de résine est très nettement supérieure pour un chauffage de 90 minutes à 120°C (403 à 646 µg/L) que pour un chauffage de 135 minutes à 111°C (11 à 73 µg / L) (Munguia-Lopez et al, 2005). La durée de stockage peut être également un facteur de la migration de BPA dans les conserves (Yoshida et al, 2001), notamment quand les températures de chauffages sont faibles (Munguia-Lopez et al, 2005). Mais l'effet de la durée de stockage n'est pas retrouvé dans toutes les études (Goodson et al, 2004). La présence de sel ou d'huile végétale dans les aliments peut également être associée à des teneurs en BPA plus élevées (Kang et al, 2003) mais les données restent peu nombreuses.

Une publication a montré des migrations à des niveaux faibles de BPA utilisé comme additif dans des films PVC vers de l'huile d'olive utilisée comme simulant d'aliments gras (entre 3 et 31 µg par dm²) alors que la migration vers des simulants eau et acide acétique n'était constatée que pour un seul film testé (13 µg par dm²) (Lopez-Cervantes et al, 2003). Ces niveaux de migration étaient inférieurs à la limite de migration spécifique de l'époque pour les films de 500 µg par dm². Les auteurs recommandaient de considérer les aliments emballés par des films PVC comme des sources possibles d'exposition au BPA par voie alimentaire.

Déterminants de la contamination en BPA des aliments dans des contenants en polycarbonate

Plusieurs études montrent que l'usage de contenants en polycarbonate peut induire une migration vers les aliments. L'effet de la température de chauffage des biberons en polycarbonate sur la teneur dans le lait a été souligné dans l'avis de l'AFSSA 2008-SA-0141 du 24 octobre 2008 (Afssa, 2008). Il a été mis en évidence que l'usage de biberons en polycarbonate usés pouvait conduire à une augmentation de la migration dans l'eau pour une même température, et que la dureté de l'eau pouvait être également un facteur de migration (Brede et al, 2003).

Il serait donc nécessaire de réaliser une étude d'exposition externe réaliste prenant en compte l'ensemble des sources alimentaires potentielles et l'ensemble des catégories d'aliments pouvant en contenir. Cette étude devrait considérer comme scénario d'exposition l'utilisation d'emballages, d'ustensiles de cuisine et de vaisselle en polycarbonate pour comparer l'impact sur l'exposition humaine de ces utilisations.

Etudes d'exposition par voies alimentaires et non alimentaires

Une étude publiée d'exposition externe a pris en compte à la fois les voies alimentaires et non alimentaires comme sources d'exposition. L'étude CTEPP auprès de 257 jeunes enfants d'un an et demi à cinq ans aux Etats-Unis a visé à estimer les expositions par les voies suivantes: aliments, boissons, air intérieur et extérieur, poussières, sol (Wilson et al, 2007). Des mesurages de BPA dans les aliments, boissons, poussières extérieures et intérieures, air extérieur et intérieur ont été réalisés. Malheureusement aucun dosage de BPA dans les urines n'a été réalisé dans cette étude. Les expositions alimentaires médianes ont été estimées à 1,7 et 2,7 µg par jour dans chacun des deux centres d'étude, les expositions par voie aérienne à 14 et 7,8 ng par jour et les expositions par ingestion de sol ou de poussière à moins d'1 ng par jour. La voie d'exposition alimentaire était donc très largement majoritaire. Cependant, ce résultat est ponctuel et ne porte que sur les jeunes enfants. De telles études manquent à l'heure actuelle en Europe. Les études d'exposition multi-sources restent à développer pour pouvoir conclure avec un niveau de certitude suffisant sur les voies d'exposition des populations au BPA. Une analyse statistique ne mettant pas en évidence de corrélations entre l'excrétion urinaire de BPA et le délai depuis le dernier repas dans l'étude NHANES a conduit à remettre en cause la prépondérance de la voie d'exposition alimentaire (Stahlhut et al, 2009) ou les connaissances sur le toxico-cinétique du BPA. Cependant, cette étude repose en partie sur des données déclaratives soumises à des biais et ses conclusions mériteraient d'être réexaminées par des données observées et des études toxico-cinétiques plus approfondies (note Afssa 2009-SA-0177).

Le type d'étude M1 permet de répondre pleinement aux questions SQ1 (exposition) et SQ5 (sources d'exposition), de contribuer significativement à répondre à la question SQ4 (intégration à la problématique des PE) et ne permet pas de répondre aux questions SQ2 (imprégnation) et SQ3 (lien entre exposition et imprégnation). En complément, une étude bibliographique approfondie sur les déterminants des migrations des emballages vers les aliments complétée par des études expérimentales permettrait d'identifier les bonnes pratiques, notamment de chauffage des conserves, permettant de réduire les migrations. Des questionnaires ou des observations sur l'utilisation à domicile des contenants en plastique, notamment en polycarbonate, pour le chauffage des denrées seraient utiles pour estimer la variabilité des concentrations dans les aliments consommés.

M2 Prélèvements urinaires ou sanguins pour mesure de l'imprégnation chronique au BPA (avec questionnaire plus ou moins développé sur les habitudes alimentaires).

L'imprégnation au BPA se mesure le plus fréquemment par prélèvement d'urines ou de sang (Vandenberg et al, 2010). Afin d'estimer l'exposition in utero, le BPA a été mesuré dans le liquide amniotique ou le placenta (Engel et al 2006). La mesure du BPA dans le lait maternel a principalement été réalisée pour estimer l'exposition du nourrisson allaité (Otaka et al, 2003). Le BPA a aussi été mesuré dans la salive pour évaluer la migration à partir de ciments dentaires.

Les substances habituellement dosées dans les urines sont le BPA et ses conjugués, principalement le BPA-glucuronide (Calafat et al, 2008). Il n'est pas souvent possible de mesurer séparément le BPA et ses conjugués, que ce soit dans le sérum sanguin ou dans les urines (Vandenberg et al, 2010).

Un prélèvement urinaire ponctuel ne permet pas de connaître, pour un individu donné, son imprégnation chronique au BPA, en raison de la variabilité temporelle de cette imprégnation. La valeur prédictive positive (c'est à dire la probabilité pour les sujets réellement les plus exposés d'être classés comme les plus exposés) d'être réellement dans le tercile d'imprégnation élevé passe de 0,63 à 0,85 entre une mesure ponctuelle de BPA dans les urines (tercile élevé) et deux mesures (Mahalingaiah et al, 2008). Le nombre de mesures nécessaires pour connaître au niveau individuel l'imprégnation chronique au BPA avec un degré de confiance donné n'est pas actuellement documenté. Dans un objectif de connaissance de la variabilité entre individus des imprégnations moyennes sur longue période et de leurs déterminants, on considère habituellement que deux mesures suffisent pour séparer statistiquement les variations temporelles et interindividuelles. Cependant, les rares études d'imprégnation au BPA portant sur plusieurs centaines d'individus telles que l'étude NHANES aux Etats-Unis (Calafat et al, 2008) ou l'étude allemande auprès des enfants et adolescents de 3 à 14 ans (Becker et al, 2009) ne disposent que d'un seul prélèvement urinaire par participant.

Les principales méthodes analytiques récemment utilisées pour mesurer le BPA dans le sérum sanguin ou les urines sont la chromatographie liquide ou gazeuse couplées à la spectrométrie de masse éventuellement en tandem (GC-MS), (GC-MS/MS), (HPLC-MS/MS). Parmi les autres méthodes figurent les méthodes immuno-enzymatiques ELISA qui souffrent d'un manque de spécificité et la chromatographie liquide associée à la détection de fluorescence. Très récemment, une méthode radio-immunologique RIA a été publiée pour doser le BPA dans le sérum sanguin avec de bonnes corrélations avec les dosages par spectrométrie de masse (Kaddar et al, 2009). Différentes méthodes d'extraction existent en phase aqueuse ou solide. Selon les études, les limites de détection varient entre 0,01 et 1 µg/L, ce qui permet en général de quantifier une grande majorité des résultats, sauf dans le cas d'études auprès de populations peu imprégnées utilisant des limites de détection relativement élevées comme l'étude chinoise de (He et al, 2009). Une attention particulière doit être apportée aux contenants avant dosage. La non contamination involontaire dans le processus de préparation des échantillons et d'analyse doit être régulièrement vérifiée par des blancs. Le volume de sang ou d'urine nécessaire est en général inférieur à 1 ml ce qui rend aisé l'analyse de BPA au sein d'études de biosurveillance généralistes consacrées à un grand nombre de substances.

Les études d'imprégnation au BPA en population générale ont permis d'étudier les variations d'imprégnation selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le revenu du foyer (He et al, 2009), (Becker et al, 2009), (Calafat et al, 2008). Elles n'ont mis en évidence qu'assez rarement des associations permettant de caractériser des voies d'exposition. A partir de l'étude américaine NHANES, des corrélations positives ont été très récemment mises en évidence (Lakind et al, 2010) entre l'imprégnation au BPA et la consommation habituelle de soda (sans distinction possible entre sodas en bouteille et en canette), la fréquentation des cantines scolaires (aux âges scolaires) et la consommation de repas hors foyer (pour les 18 ans et plus uniquement). Aucune association avec la consommation de thon en boîte ou d'eau embouteillée n'a été mise en évidence. Cependant, l'information sur le type d'emballage de l'eau embouteillée ou plus généralement des aliments n'était en général pas disponible. Dans une étude chinoise, la consommation de tabac et de boissons alcoolisées étaient associées aux concentrations urinaires au BPA mais seule la consommation de tabac était associée aux concentrations sériques (He et al, 2009).

Il apparaît donc globalement que les études existantes d'imprégnation au BPA, même quand elles disposent de questionnaires sur les habitudes alimentaires comme l'étude NHANES n'ont pas encore permis d'étudier de façon approfondie les sources d'exposition au BPA.

Il est difficile de savoir si la limitation des résultats obtenus est uniquement liée à des difficultés méthodologiques ou au fait que ces associations entre imprégnation au BPA et habitudes alimentaires ne sont pas encore suffisamment étudiées ou encore au fait que ces associations sont réellement peu significatives. Cependant, il apparaît probable que la variabilité dans le temps de l'imprégnation au BPA rend difficile la mesure des associations avec les habitudes alimentaires.

Cette variabilité dans le temps de l'imprégnation au BPA rend également difficile l'étude des associations entre l'imprégnation au BPA et d'autres perturbateurs endocriniens, surtout pour les autres perturbateurs dont l'imprégnation varie également dans le temps (phtalates par exemple). Néanmoins ce type d'étude est possible en raison des besoins modérés (de l'ordre d'un ml) en sérum ou en urines pour le dosage du BPA, même si les associations seront sous-estimées en raison de l'existence d'une variabilité temporelle. L'étude épidémiologique des effets sanitaires éventuels de l'imprégnation au BPA ne fait pas partie des attendus de la saisine. Cependant, il faut souligner qu'en raison de la forte variabilité géographique, notamment en Europe, de certains indicateurs sanitaires pouvant être associés au concept de perturbation endocrinienne tels que l'incidence ou la mortalité pour le cancer des testicules (Huyghe et al, 2007), il est très utile de pouvoir disposer de données comparables d'imprégnation au BPA des populations générales au niveau international.

En France, on ne dispose pas actuellement de données représentatives d'imprégnation de la population au BPA. Une étude auprès de 207 personnes hospitalisées à Lyon a décrit des imprégnations sanguines majoritairement entre 0,08 et 2 µg par litre soit dans les ordres de grandeurs constatés dans les autres études au niveau international (Kaddar et al, 2009). Cependant, cette étude a été réalisée dans le cadre de la mise au point d'une méthode d'analyse radio-immunologique et la description de la population étudiée et des résultats obtenus n'est pas détaillée. 195 analyses de BPA dans les urines ont été très récemment réalisées auprès de femmes enceintes dans le cadre de la cohorte EDEN afin de réaliser une étude cas-témoin pour étudier les déterminants de la cryptorchidie et de l'hypospadias nichée dans la cohorte et seront prochainement publiées (Slama R, communication personnelle). D'autres données seront très prochainement disponibles dans le cadre de l'étude pilote de la cohorte ELFE.

Ce type d'étude M2 permet donc de répondre pleinement à la question SQ2 (imprégnation de la population), de contribuer significativement à répondre aux questions SQ1 (exposition de la population) et SQ4 (intégration à la problématique des PE) et en partie seulement à la question SQ5 (sources d'exposition).

Dans une population de volontaires, d'autres études plus approfondies peuvent être menées.

M3 Mesure répétée de l'imprégnation au BPA par prélèvements urinaires ou sanguins, associée à des mesurages environnementaux et dans les aliments permettant de caractériser et hiérarchiser les sources d'exposition

La mise en relation dans une population de volontaires des niveaux d'imprégnation avec les niveaux de contamination des aliments et leur consommation du type « repas dupliqués avec biosurveillance » permettrait de mettre en relation l'exposition externe calculée à partir des mesurages environnementaux selon une méthodologie proche de celle employée pour les jeunes enfants par (Wilson et al, 2007) et une mesure d'imprégnation répétée dans le temps. Il s'agirait donc de cumuler les avantages des méthodologies M1 et M2 pour les mêmes sujets et de façon répétée dans le temps. Les études d'imprégnation répétées disponibles (Mahalingaiah S et al, 2008) montrent qu'au moins 3 mesures successives seraient nécessaires pour chaque participant. Pour trois journées, les aliments des trois repas principaux seraient dosés par repas dupliqués en séparant les aliments en conserve des autres aliments, ainsi que les urines de 24 heures correspondantes avec un décalage temporel suffisant. Les urines devront être congelées dans des délais suffisamment courts après leur prélèvement pour éviter toute dégradation. Des mesurages environnementaux complèteraient ces dosages alimentaires.

Il serait prioritaire de réaliser ce type d'étude pour les enfants de moins de 3 ans d'une part et pour les femmes en âge de procréer qui sont des populations d'études prioritaires pour le BPA. Une taille d'échantillon comparable à celle utilisée dans l'étude de (Wilson et al, 2007) c'est à dire au moins 50 personnes par groupes d'âge serait nécessaire soit au total 100 personnes. Pour les 50 adultes ou une partie d'entre eux, un dosage urinaire après une période de jeûne de 48 heures permettrait de définir un niveau d'imprégnation d'origine non alimentaire (comprenant tout de même la voie d'exposition hydrique). Le coût d'une telle étude serait de l'ordre de 750 000 euros dont 100 000 euros pour les analyses de BPA dans les urines et 400 000 euros pour les analyses de BPA dans les aliments et l'environnement. Le délai de réalisation serait de 2 ans environ.

Ce type d'étude M3 permet de répondre pleinement aux questions SQ3 (lien exposition imprégnation) et SQ5 (sources d'exposition) et contribue significativement à répondre aux questions SQ1 (exposition), SQ2 (imprégnation) et partiellement SQ4 (intégration à une problématique générale perturbateurs endocriniens).