

**VALEURS SANITAIRES GUIDE DE BIOSURVEILLANCE POUR LES BISPHÉNOLS
projet HBM4EU**

Destinataires : Jennifer Cosson
DGPR/SRSEDPD/SDSEPCA/BPC

Copies : Anne Morin
Céline Boudet

PJ* :

* Indiquer si besoin la référence unique du(des) document(s) ou copier l'(les) hyperlien(s)

La présente note vise à présenter les travaux menés par l'Ineris en 2020 sur le développement d'indicateurs de risques pour la santé. Ces indicateurs sont des valeurs guide de biomarqueurs (le plus souvent urinaires ou sanguins) permettant une évaluation de risques sanitaires à partir des données de biosurveillance. Dans le cadre du projet HBM4EU, programme européen joint de recherche Horizon H2020 (2017-2021), l'Ineris a participé au développement de ce type d'indicateurs pour le Bisphénol A (BPA) et le Bisphénol S (BPS) en particulier grâce à la mise en œuvre de modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK). Cette note présente brièvement la méthodologie, puis les valeurs indicatrices proposées pour le BPA et pour le BPS.

1. Méthode de dérivation de valeurs guide de biosurveillance (HBM-GVs)

Deux approches existent pour calculer des indicateurs biologiques d'exposition (Figure 1). Elles sont basées toutes les deux sur des données de toxicité animale (NOAEL ou LOAEL). A partir ces valeurs, la première approche consiste à les transposer en valeurs guides d'exposition humaine puis à dériver un indicateur biologique d'exposition. La seconde approche nécessite quant à elle de calculer une dose interne chez l'animal correspondante à la valeur toxicologique (NOAEL ou LOAEL) puis de dériver ensuite un indicateur biologique d'exposition. Ces approches et les méthodes de calculs associées sont décrites en détails dans le rapport 2020 sur l'évaluation de l'exposition aux phtalates dans la cohorte Elfe et indicateurs biologiques d'exposition (Ineris - 200369 - 2702369 - v1.0). Ces deux méthodes ont été utilisées pour le BPA et BPS afin de définir des indicateurs de risques pour la santé appliqués à la biosurveillance (biomarqueurs d'exposition sur la Figure 1) appelés valeurs guide de biosurveillance (HBM-GVs) dans le projet HBM4EU.

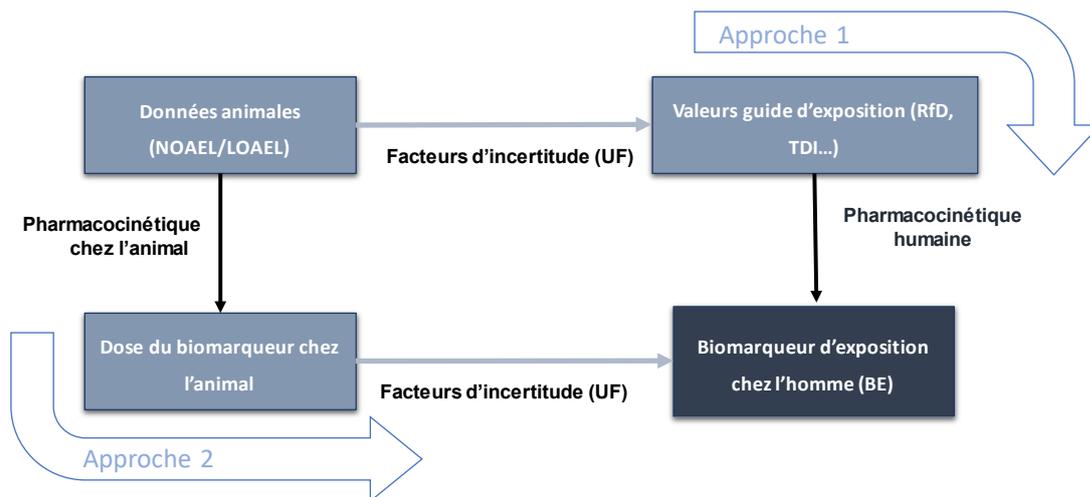


Figure 1 : Concept d'estimation de Biomonitoring Equivalent (BE) d'après Hays et al. (2008)

BE : (Biomonitoring Equivalent)

UF: (Uncertainty factor) Facteur d'incertitude

RfD : (Reference Dose) Dose de référence

TDI : (Tolerable Daily Intake) : Dose journalière admissible

LOAEL : (Lowest Observed Adverse Effect Level): Dose minimale ayant un effet néfaste observé

NOAEL : (No Observed Adverse Effect Level): Dose sans effet néfaste observé

2. BPA

La valeur guide de biosurveillance (HBM-GVs) pour la population générale adulte proposée pour le BPA a été dérivée selon la première approche de dérivation (Figure 1) en traduisant la dose journalière admissible (t-TDI) de l'EFSA fixée à 4 µg/kg pc/j en concentrations correspondantes du biomarqueur d'exposition sélectionné dans le projet HBM4EU, c'est-à-dire le BPA total dans l'urine (Kommission Human-Biomonitoring, 2012).

Le modèle PBPK de Karrer et al. (2018) a été corrigé et utilisé pour prédire les niveaux de BPA total dans les urines après deux scénarios d'exposition distincts :

- Scénario 1, voie orale : une exposition constante et continue au t-TDI de 4 µg BPA/kg pc/j, uniquement par ingestion (scénario d'exposition orale à 100%) ;
- Scénario 2, voie cutanée : une exposition constante et continue uniquement par absorption cutanée conduisant à atteindre la concentration plasmatique de BPA libre (sous forme connue toxicologiquement active) obtenue à partir du scénario 1 (une exposition orale constante et continue au t-TDI de 4 µg BPA / kg pc / j).

Aucun scénario par inhalation n'a été considéré. En effet, la voie d'inhalation semble très peu contribuer à l'exposition globale au BPA (0,1% à 1,4% de l'exposition externe moyenne estimée à partir des valeurs fournies dans le rapport du groupe scientifique CEF 2015 de l'EFSA).

Le tableau 1 résume les valeurs prédites pour la concentration de BPA total dans l'urine pour chacun des deux scénarios chez l'adulte et l'enfant.

Tableau 1 - Valeurs prédites de BPA total dans les urines après une exposition par voie orale au t-TDI de 4 µg/kg pc/j ou par voie cutanée (avec une concentration de BPA libre dans le plasma identique à celle prédite avec le scénario par voie orale 4 µg/kg pc/j)

Population	Scenario 1 Exposition orale → HBM-GV _{GenPop}	Scenario 2 Exposition cutanée	Concentration en BPA libre plasmatique prédite (identique pour les deux scenarios)
Adulte (45 ans, 70 kg)	233 µg/L	6.2 µg/L	6.8 · 10 ⁻³ µg/L
Enfant (5 ans, 19 kg)	137 µg/L	12.8 µg/L	13.7 · 10 ⁻³ µg/L

La valeur limite calculée pour la voie orale de **233 µg/L de BPA total urinaire** a été choisie comme valeur guide sanitaire (**HBM-GV_{GenPop}**) pour les adultes. Cette valeur de HBM-GV_{GenPop} proposée est proche des valeurs allemandes HBM-I (adultes: 200 µg/L de BPA total urinaire, enfants: 100 µg/L de BPA total urinaire), qui ont également été proposée à partir de la valeur TDI de l'EFSA publiée en 2015 (Kommission Human-Biomonitoring, 2012 et 2015; Apel et al., 2016). Une valeur sanitaire HBM-GV_{GenPop} pour les enfants (5ans) de 137 µg/L de BPA total urinaire a été proposée.

Les calculs des valeurs limites de BPA total urinaire ont également été effectués par l'approche équivalente de biosurveillance (obtention de la concentration de biomarqueur sélectionnée cohérente avec le t-TDI de l'EFSA 2015), mais en utilisant une simple équation de bilan massique urinaire (méthode décrite dans le rapport de 2020 Ineris - 200369 - 2702369 - v1.0). La concentration de BPA total dans l'urine est proche de la valeur proposée de HBM-GV_{GenPop} avec une valeur obtenue par cette approche est de 168 µg / L.

Les estimations d'exposition aux sources non alimentaires présentent une incertitude élevée (EFSA CEF Panel, 2015). Par conséquent, il a été décidé qu'aucune HBM-GV_{GenPop} lié à des pourcentages fixes des contributions des voies orale / cutanée à l'exposition totale au BPA a été proposée. Au lieu de cela, des valeurs limites de HBM-GVs_{GenPop} pour le BPA total dans l'urine correspondant à une exposition orale à 100% ou à une exposition cutanée à 100% ont été présentées.

3. BPS

La revue bibliographique réalisée dans le cadre du projet HBM4EU a mis en évidence que le BPS est absorbé majoritairement par voie orale et que l'absorption cutanée du BPS semble très limitée (<2% *in vivo*). Il a ainsi été décidé de ne pas considérer la voie cutanée dans cette étude. La contribution relative de la voie d'inhalation a aussi été supposée faible compte tenu des rapports précédents sur les évaluations des risques liés au BPA.

Contrairement au BPA, la valeur guide de biosurveillance (HBM-GVs) pour la population générale adulte proposée pour le BPS a été dérivée selon la seconde approche de dérivation (Figure 1). En effet, les données humaines sur le BPS sont insuffisantes pour la dérivation des valeurs HBM-GVs via l'approche 1. La dérivation des valeurs HBM pour le BPS a donc été réalisée selon d'approche 2 (Figure 1).

Comme valeur de départ (POD, point of departure), une LOAEL de 2 µg/kg pc/j chez l'animal a été sélectionnée par une partie du consortium européen. Cette valeur choisie de LOAEL a été déterminée chez la souris et le rat à partir des études de Kolla et al., (2018 et 2019) et Catanese et Vandenberg (2017) sur la glande mammaire et la toxicité neurocomportementale avec une exposition par voie orale dans les deux cas (avec au moins deux niveaux de doses testées).

Afin d'obtenir une dose équivalente pour l'homme, une exposition constante et continue à la LOAEL de 2 µg/kg pc / jour par ingestion (scénario d'exposition orale à 100%) a été supposée. Ensuite, le modèle PBPK de Karrer et al. (2018) a été utilisé pour estimer les niveaux urinaires correspondants chez l'Homme. Différents facteurs d'évaluation ont été appliqués pour estimer l'exposition. Un facteur de 3 a été appliqué pour extrapoler une LOAEL à une NOAEL. Les différences interspécifiques de toxicocinétique entre les espèces animales et les humains ont été déterminées par la modélisation PBPK, et un facteur d'évaluation de 2,5 a ensuite été appliqué pour les différences interspécifiques restantes (principalement pour les différences toxicodynamiques). Un facteur de 10 tenant compte des différences intra-espèces a été appliqué à la NOAEL ajustée pour l'homme. En général, ce facteur est fixé à 5 lorsque les travailleurs sont la population cible pour laquelle le HBM-GV est dérivé, conformément aux directives R8 de l'ECHA pour la dérivation des DNEL pour les travailleurs (ECHA, 2012). Cependant, comme le ou les paramètres les plus sensibles à protéger sont les effets sur l'enfant à naître, aucune différence ne peut être supposée entre les fœtus de la population générale et les travailleurs. Pour la dérivation de la valeur **HBM-GV_{GenPop}** pour le BPS, il a donc été considéré une exposition constante à 0,0266 µg / kg pc / jour de BPS (application de facteurs d'évaluation de 75 (3x2,5x10) au POD identifié de 2 µg/ kg pc / jour) par voie orale constante et continue tout au long de la journée.

La concentration de BPS total (somme des BPS urinaires sous forme glucuronide et libre) dans l'urine prédite pour un homme adulte de 70 kg après une exposition par voie orale constante et continue est de 4,13 nmol/L (1030 ng /L) après une exposition constante de 24 heures à 0,0266 µg / kg pc / jour. La **HBM-GV_{GenPop}** pour le BPS total urinaire qui a ainsi été proposée, est de **1,0 µg / L**. Aucune valeur spécifique n'a été proposée pour les enfants.

Une évaluation des risques pour la santé humaine du BPS au niveau de l'UE est en cours et pourrait être finalisée au cours des prochains mois. En fonction de la conclusion de cette évaluation, la dérivation des HBM-GV pour les BPS pourrait nécessiter une mise à jour.

4. Conclusion

Des valeurs indicatrices sanitaires pour le BPA et BPS, permettant une évaluation des risques directement applicable aux données de biosurveillance humaine (mesure de biomarqueurs urinaires), ont été proposées pour la population générale dans le cadre du projet HBM4EU.

Les résultats présentés dans cette note reprennent les résultats des deux livrables suivants encore en cours de finalisation :

Derivation of Bisphenol A HBM Guidance Values (HBM-GVs): BPA HBM-GVGenPop for the general population & BPA HBM-GVWorker for occupationally exposed adults- Deliverable Report- D 5.14 (WP 5 - Translation of results into policy)

Derivation of Bisphenol S; HBM Guidance Values (HBM-GVs): BPS HBM-GVGenPop for the general population & BPS HBM-GVWorker for occupationally exposed adults; Deliverable Report D 5.9 (WP 5 - Translation of results into policy)

L'Ineris participera en 2021 à la dérivation de valeurs indicatrices sanitaires pour le Chrome (VI) dans le cadre du projet 2021. Comme pour le BPA et le BPS, les travaux menés par l'Ineris porteront principalement sur le volet relatif à la toxicocinétique.

Bibliographie :

Apel et al., 2016. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*

Catanese, M. C. and L. N. Vandenberg, 2017: Bisphenol S (BPS) Alters Maternal Behavior and Brain in Mice Exposed During Pregnancy/Lactation and Their Daughters. *Endocrinology* 158, 516-530.

ECHA, 2012: Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary. *EFSA Journal*. 2015; 13 (1), 3978.

Karrer, C., T. Roiss, N. von Goetz, D. Gramec Skledar, L. Peterlin Masic and K. Hungerbuhler, 2018: Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of the Bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF with New Experimental Metabolic Parameters: Comparing the Pharmacokinetic Behavior of BPA with Its Substitutes. *Environ Health Perspect* 126, 077002.

Kolla, S., D. B. McSweeney, A. Pokharel and L. N. Vandenberg, 2019: Bisphenol S alters development of the male mouse mammary gland and sensitizes it to a peripubertal estrogen challenge. *Toxicology* 424.

Kolla, S., M. Morcos, B. Martin and L. N. Vandenberg, 2018: Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reprod Toxicol* 78, 50-59.

Kolla, S. D. D. and L. N. Vandenberg, 2019: Data describing effects of perinatal exposure to bisphenol S on a peripubertal estrogen challenge in intact female CD-1 mice. *Data Brief* 25, 103862.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, 2012. Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin. *Bundesgesundheitsblatt* 55:1215-1231. DOI 10.1007/s00103-012-1525-0. Update 2015

Document approuvé le 21/01/2021 par MORIN ANNE