

RAPPORT D'ÉTUDE  
DRC-11-117264-10041A

22/09/2011

**Programme EAT – DRC – 26a**  
**Modélisation de la toxicocinétique du Bisphénol**  
**A chez l'Homme**

**INERIS**

maîtriser le risque |  
pour un développement durable |



## **Programme EAT – DRC – 26a**

# **Modélisation de la toxicocinétique du Bisphénol A chez l'Homme**

Direction des Risques Chroniques

Pôle « Dangers et impact sur le vivant »

Unité « Modèles pour l'écotoxicologie et la toxicologie »

Client : MEEDDM

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Alexandre PÉRY

## PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	<b>Rédaction</b>	<b>Vérification</b>	<b>Approbation</b>
<b>NOM</b>	Alexandre PÉRY	Céline BROCHOT	Éric THYBAUD
<b>Qualité</b>	Responsable de l'unité « Modèles pour l'écotoxicologie et la toxicologie »	Ingénieur à l'unité « Modèles pour l'écotoxicologie et la toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et impact sur le vivant »
<b>Visa</b>			

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>RESUME</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
2.1	LE BISPHENOL A .....	5
2.2	EXPOSITION AU BISPHENOL A .....	5
2.3	SENSIBILITE ACCRUE DES NOURRISSONS.....	6
<b>3</b>	<b>MODELISATION TOXICOCINETIQUE</b> .....	<b>6</b>
3.1	ESPECES PERTINENTES POUR L'HOMME.....	7
3.2	MODELES TOXICOCINETIQUES POUR L'HOMME DISPONIBLES DANS LA LITTERATURE .....	8
3.3	MODELE PBPK PROPOSE .....	9
3.4	MISE EN RELATION DE SCENARIOS D'EXPOSITION ET DES CONCENTRATIONS MESUREES EN BIOSURVEILLANCE .....	12
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONS GENERALES</b> .....	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>REFERENCES</b> .....	<b>14</b>

## 1 RESUME

Le bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien connu, largement utilisé dans l'industrie et présent dans de nombreux produits de consommation courante, en particulier alimentaires. La voie de contamination considérée comme majoritaire est l'alimentation, et son élimination s'effectue en quelques heures dans les urines sous forme de métabolites glucuronidés essentiellement. Nous avons modifié un modèle toxicocinétique à fondement physiologique existant pour le BPA, à partir de données disponibles chez les primates, pour lesquels la toxicocinétique du BPA est proche de celle de l'homme. Nous avons ainsi mis en évidence un métabolisme extra-hépatique intense qui explique en grande partie la faible biodisponibilité du composé ingéré. Ce résultat remet en cause les méthodes actuelles d'extrapolation de l'adulte au nourrisson qui ne tiennent compte que du métabolisme hépatique. Nous avons cherché à mettre en relation les estimations d'exposition et les mesures d'imprégnation de la population. Il n'a pas été possible de rendre compte des teneurs mesurées dans le sang et la graisse, ce qui suggère une probable contamination des échantillons, par d'autres BAP (BAP halogénés) ou par le BPA présents dans les dispositifs de mesures et l'environnement. Les mesures de concentrations urinaires correspondent assez bien aux estimations d'exposition alimentaire mais indiquent une possible contamination non négligeable (environ un tiers de la contamination totale) par une autre voie, aérienne ou cutanée.

## 2 INTRODUCTION

### 2.1 LE BISPHEENOL A

Le bisphénol A (BPA) (Figure 1) est utilisé comme monomère pour la polymérisation de plastiques ou pour ses capacités antioxydantes. Il sert à tapisser l'intérieur de certaines boîtes de conserve, de canettes et, avant son interdiction en France le 23 juin 2010, pour la fabrication des biberons. Il est aussi utilisé comme révélateur de la coloration à l'impression et se retrouve ainsi dans les papiers thermiques, parmi lesquels un grand nombre de tickets de caisse ou des reçus de cartes de crédit (l'industrie du papier est la principale contributrice de la pollution des eaux en BPA (Fürhacker et al., 2000)).

Le BPA est un perturbateur œstrogéno-mimétique. Il a d'ailleurs d'abord été développé comme œstrogène de synthèse avant d'être abandonné au profit du diéthylstilbestrol.

Chez l'homme, le BPA ingéré est intégralement absorbé puis subit rapidement une glucuronidation (métabolisme de phase II). Le composé BPA-glucuronide est éliminé par l'urine essentiellement.

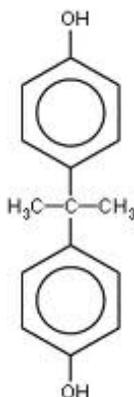


Figure 1. Structure chimique du Bisphénol A.

### 2.2 EXPOSITION AU BISPHEENOL A

Généralement, les évaluateurs du risque considèrent que la principale voie de contamination chez l'Homme se fait par l'alimentation (le BPA se détache facilement des plastiques). Les valeurs d'exposition alimentaire moyennes sont estimées à 0,033 µg/kg/j alors qu'elles sont environ 25 fois plus élevées pour le nourrisson nourri au biberon en polycarbonate soit 0,800 µg/kg/j (INSERM, 2011). Cependant, des contaminations par la peau (tickets de caisse) ou par la respiration ne sont pas à exclure. L'exposition des caissières de supermarché peut ainsi dépasser 70 µg/j, et la concentration en BPA dans les poussières domestiques et dans les bureaux peut dépasser respectivement 1500 et 7500 µg/kg de poussière (INSERM, 2011).

Dans les études d'imprégnation humaine, des concentrations urinaires moyennes en BPA total (composé parent et métabolites) entre 2 et 3 µg/L ont été retrouvées aux Etats Unis (au cours de l'étude « National Health and Nutrition Examination Survey », NHANES) et en France (en phase préparatoire de l'étude

« Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance », ELFE) (Vandenberg et al., 2010 ; Vandentorren et al., 2011). Le bisphénol A et ses métabolites étant en très grande majorité éliminés par l'Homme dans les urines, il est aisé de reconstruire l'exposition quotidienne pour un régime stationnaire (autant d'entrée de bisphénol A que d'élimination). Ainsi des valeurs d'élimination urinaire entre 2 et 3  $\mu\text{g/L}$  pour une femme d'environ 60 kg ayant une élimination urinaire autour de 1,5 L correspondent à une exposition de 0,05 à 0,075  $\mu\text{g/kg/j}$ , assez proche de l'exposition alimentaire estimée.

L'utilisation de données sanguines ou tissulaires pour la reconstruction de dose est particulièrement délicate du fait du taux très rapide de métabolisation et de la nécessité de prendre en compte des événements de nutrition discontinus (Hengstler et al., 2011). Les concentrations sanguines ou tissulaires correspondent en outre à des concentrations faibles, de l'ordre du  $\text{ng/mL}$  ou du  $\text{ng/mg}$  respectivement, souvent proches des limites de détection. Des concentrations moyennes dans le sang jusqu'à 2,5  $\text{ng/ml}$  sont retrouvés chez les adultes avec des concentrations pouvant atteindre 9  $\text{ng/ml}$  pour des femmes à l'accouchement. Des concentrations dans le lait maternel et dans les graisses respectivement autour de 1 et 10  $\text{ng/g}$  ont été mesurées (Stahlhut et al., 2009 ; Vandenberg et al., 2010).

### **2.3 SENSIBILITE ACCRUE DES NOURRISSONS**

Les enfants sont à la fois les plus exposés, avec, comme vu précédemment, une exposition alimentaire pouvant être 20 supérieure chez le nourrisson par rapport à l'adulte (INSERM, 2011) et ceux qui métabolisent le moins bien le BPA. En effet, l'enfant de 0 à 3 mois a une glucuronidation réduite d'un facteur 20 par rapport à l'adulte (Mielke et Gundert-Remy, 2009). Le niveau adulte n'est atteint que vers l'âge d'un an. A concentration d'exposition égale, la concentration sanguine en BPA serait alors 3 fois plus importante chez le nourrisson que chez l'adulte (Mielke et Gundert-Remy, 2009).

Dans les études animales, ce sont aussi les nouveau-nés qui sont les plus sensibles. Ainsi, des effets chez le rat ont été mis en évidence pour la période néonatale dès 5  $\mu\text{g/kg/j}$  (modification de la réceptivité sexuelle). Pour une exposition à 50  $\mu\text{g/kg/j}$ , une puberté précoce, des kystes ovariens et des problèmes de cyclicité ont été observés chez les organismes devenus adultes (INSERM, 2011).

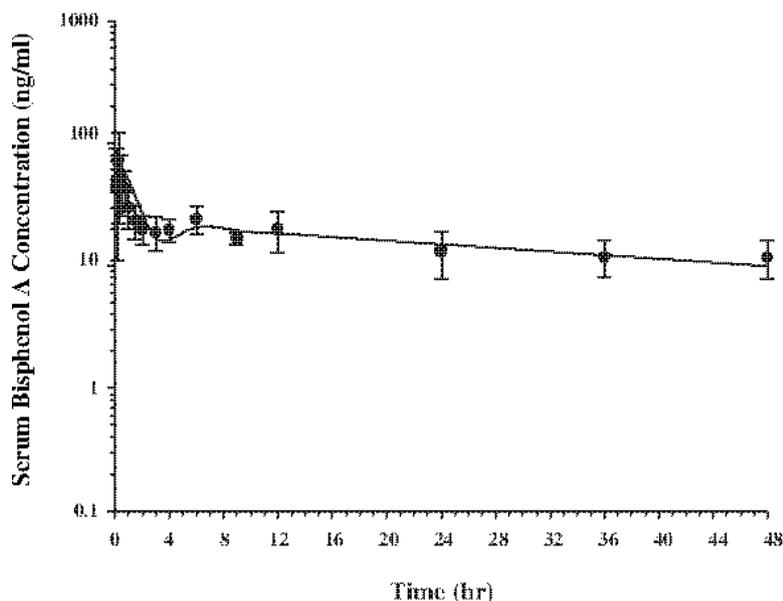
## **3 MODELISATION TOXICOCINETIQUE**

L'enjeu de la mise au point de modèles de toxicocinétique pour le BPA est dans un premier temps de parvenir à relier l'exposition estimée de la population et les concentrations effectivement mesurées au cours des campagnes de mesures de l'imprégnation humaine. Il s'agit de valider sur le terrain les connaissances actuelles sur la voie majoritaire de contamination (nourriture) et sur la cinétique (glucuronidation et élimination urinaire rapides) du Bisphénol A. Dans un deuxième temps, les modèles permettent d'extrapoler les cinétiques et les effets d'une espèce à l'autre, et d'un individu à l'autre (de l'adulte à l'enfant par exemple).

### 3.1 ESPECES PERTINENTES POUR L'HOMME

Les primates présentent une cinétique comparable à celle de l'homme (94% du BPA dans les urines après 24 heures est du BPA glucuronide, pas de recirculation entérohépatique (Doerge et al., 2010), fraction libre réduite (5 %) de BPA circulant (Csanady et al., 2002)). Le métabolisme de phase II dans le tube digestif et le foie est intense (la proportion de BPA ingéré qui va effectivement agir dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée se situe entre 0.002 et 0.005 (Tominaga et al., 2006)), avec un rapport de 1 à 10 entre l'activité dans le tube digestif et dans le foie (Mielke et Gunert-Remy, 2009). La demi-vie plasmatique chez le primate et l'homme va de 4 à 6 heures (Vökel et al., 2002 et 2005 ; Doerge et al., 2010) et l'élimination est complète au bout de 24 heures. En outre, les flux sanguins et les volumes d'organes sont comparables entre l'homme et le chimpanzé.

Chez le rat, seul 15% du BPA total est éliminé par les urines (Pottenger et al., 2000), le reste par les fèces. Le BPA-glucuronide est éliminé pour partie dans la bile pour être, après hydrolyse dans la lumière intestinale, réabsorbé par la paroi intestinale (Shin et al., 2011). Ce phénomène se visualise par un sursaut de réabsorption dans la cinétique du BPA après ingestion (Voir la figure 2, tirée de (Shin et al., 2011)) et augmente le temps de demi-vie et la concentration du BPA chez le rat par rapport à l'Homme. La fraction libre de BPA circulant serait de 5 à 10 % (Mayersohn, 2003). La quasi-totalité du BPA présent dans les fèces est sous forme libre (Pottenger et al, 2000 ; Twaddle et al, 2010). Cela suggère que le composé glucuronide est largement éliminé par les urines et que la part éliminée dans les fèces est en grande partie récupérée par recirculation entérohépatique. Le rat apparaît comme un mauvais modèle de base pour une extrapolation de l'animal à l'homme de la toxicocinétique du BPA.



**Figure 2.** Cinétique du BPA dans le sang après ingestion par des rats de 40mg/kg BPA. Un sursaut de concentration à 7 heures correspond à la récupération et à la recirculation par l'intestin du BPA-glucuronide éliminé dans la bile.

Cependant, la grande majorité des études des effets du BPA ont été obtenus chez le rat. Certains auteurs (Hengstler et al., 2011) considèrent que le facteur d'extrapolation de 10 pour extrapoler du rat à l'homme reste conservatif dans la mesure où le rat serait plus sensible que l'homme aux perturbateurs endocriniens car il régule son système endocrinien par une circulation d'hormones endogènes à des concentrations 10 à 100 inférieures à celles retrouvées chez les humains.

### 3.2 MODELES TOXICOCINETIQUES POUR L'HOMME DISPONIBLES DANS LA LITTERATURE

Trois modèles toxicocinétiques pour le BPA sont disponibles dans la littérature. Il s'agit de modèles PBPK (pour physiologically based pharmacokinetic). Ces modèles appréhendent la modélisation des processus cinétiques de façon réaliste en décrivant l'organisme humain ou animal sur des bases anatomiques et physiologiques. Typiquement, l'organisme est représenté par une série de compartiments, propres à un tissu ou un groupe de tissus, interconnectés par les flux sanguins, biliaires ou aériens. Les paramètres de ces modèles sont soit spécifiques à la physiologie de l'organisme (volumes des organes ou flux sanguins), soit spécifiques à la substance (taux de métabolisme ou constante d'affinité aux tissus). Ces modèles permettent une compréhension mécanistique de la cinétique des substances et sont particulièrement adaptés à l'extrapolation entre espèces et à l'intégration de données de cinétique ou d'effet obtenus *in vitro*.

Shin et al. (2004) ont proposé un modèle pour le rat qu'ils ont complété plus tard (Shin et al., 2010) pour prendre en compte la recirculation entérohépatique. Ce modèle présente quelques faiblesses (coefficient de partition des tissus adipeux largement sous-estimé (Edginton and Ritter, 2009), avec une valeur plus faible pour les tissus adipeux que pour les autres tissus, ce qui est peu crédible pour un composé lipophile comme le BPA ; le modèle ne s'intéresse qu'à la concentration sanguine en BPA, ne tenant compte ni de l'élimination urinaire, ni du devenir du BPA-glucuronide, et ne tenant pas compte de l'élimination biliaire du BPA), mais rend compte de la toxicocinétique chez le rat de façon convenable. Par contre, malgré les efforts des auteurs pour y parvenir, l'extrapolation à l'homme semble tout à fait illusoire compte tenu des fortes différences entre la cinétique du BPA chez le rongeur et chez l'homme.

Mielke et Gundert-Remy (2009) (Figure 3) ont développé un modèle PBPK pour l'homme à partir de mesures de métabolisme (glucuronidation et sulfatation) *in vitro* sur cellules hépatiques humaines et les coefficients de partage mesurés par Csanady et al. (2002) sur du matériel humain. Ce modèle est simple. En particulier, il ne tient pas compte de la cinétique du BPA-glucuronide en lien avec les mesures urinaires.

Le modèle d'Edginton et Ritter (2009) est beaucoup plus complet (couplage d'un modèle pour BPA et d'un modèle pour BPA-glucuronide par le métabolisme hépatique), avec la prise en compte, pour chaque organe, de la part dans les globules rouges, de la fraction libre plasmatique et de la fraction cellulaire dans es organes. La faiblesse réside dans l'estimation de la clairance hépatique (ajustée comme la plus faible permettant d'être sous la limite de détection plasmatique du BPA dans les données de Völkel et al. (2002)). D'autre part, les coefficients de partage sont estimés par modèles QSAR. Ces valeurs se situent en général entre les valeurs de Csanady et al. (2002) et de Shin et al. (2004), sauf pour le coefficient de

partage entre le sang et les tissus adipeux qui se situe très au-dessus, en particulier si on le compare à des mesures *in vivo* 3-4 heures après ingestion du rongeur.

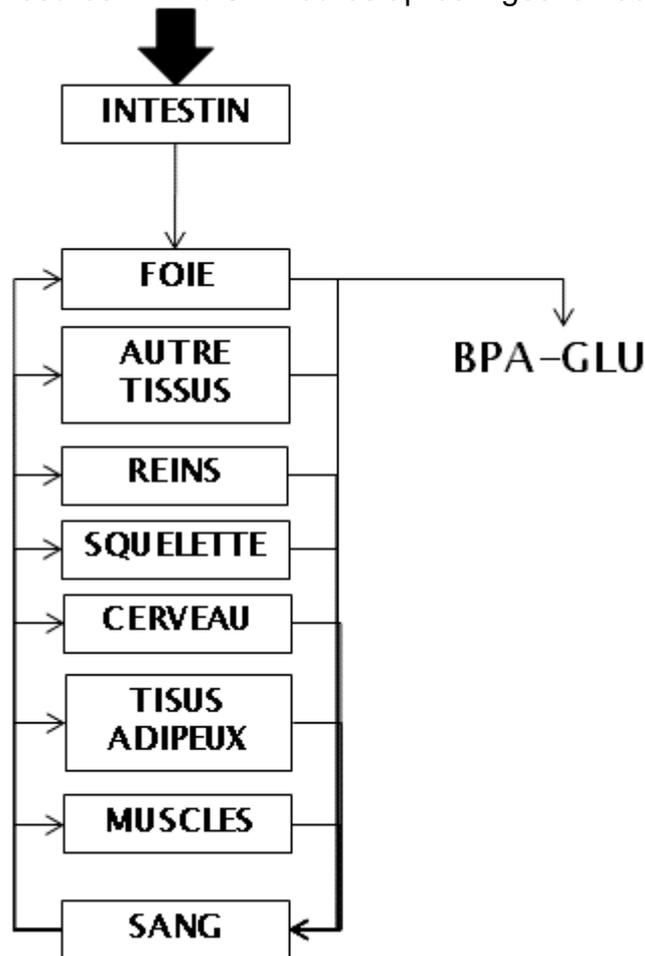


Figure 3. Schéma du modèle PBPK utilisé pour cette étude.

### 3.3 MODELE PBPK PROPOSE

Nous avons décidé de reprendre le modèle de Mielke et Gundert-Rémy, en introduisant plusieurs paramètres que nous avons estimés à partir des données obtenues chez les primates par Tominaga et al. (2006) par ingestion et administration sous-cutanée. En effet, dans le modèle initial, la biodisponibilité (rapport entre les voies ingestion et IV quant à la quantité totale de composé circulant) est estimée à 0,1 contre 0,005 attendu (dans le modèle d'Edgington et Ritter, la valeur de biodisponibilité estimée est de 0,18). Nous avons donc introduit un paramètre rendant compte du métabolisme du BPA au cours du processus d'assimilation du BPA ingéré (à travers le tractus intestinal notamment). Concrètement, dans notre modèle, en sortie de l'intestin, un pourcentage donné du BPA sortant est libre, l'autre part étant glucuronidée. Deux autres paramètres ont été introduits pour rendre compte du temps d'atteinte du foie et de la circulation sanguine pour des composés respectivement ingérés ou introduits de façon sous-cutanée afin de tenir compte des voies d'exposition utilisées par Tominaga et al. Les paramètres ont été estimés simultanément par la méthode du maximum de vraisemblance calculée à partir d'un modèle d'erreur sur les données (nous supposons que les

mesures sont distribuées de façon lognormale autour de leur valeur moyenne, avec un coefficient de variation de 20%).

Les équations du modèle sont décrites ci-dessous.

Dans les tissus sans métabolisme ni élimination, nous avons :

$$\frac{dA}{dt} = Q \left( C_{sang} - \frac{C}{PC} \right)$$

où  $A$  est la quantité totale de BPA dans le tissu,  $C$  sa concentration,  $C_{sang}$ , sa concentration dans le sang entrant dans l'organe,  $PC$  le coefficient de partage entre le tissu et le sang et  $Q$  le flux sanguin à travers l'organe.

La quantité métabolisée par unité de temps dans le foie est égale à :

$$\frac{V_{max} C_{foie}}{C_{foie} + K_m}$$

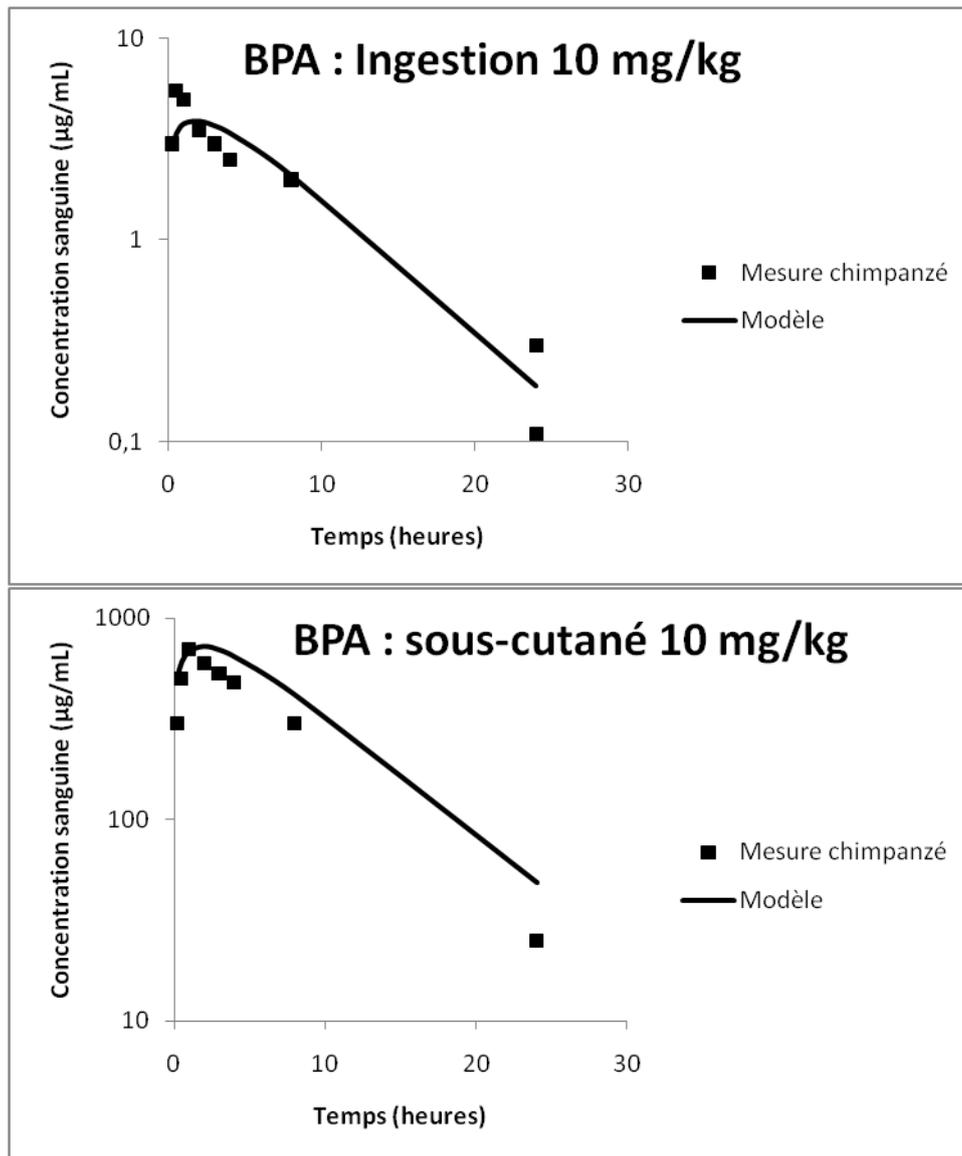
où  $V_{max}$  représente le taux de métabolisme maximal, et  $K_m$  la constante de demi-métabolisme. Ceci correspond à un processus de Michaelis-Menten.

Les paramètres du modèle, adaptés à un homme adulte de 73 kg sont présentés dans le Tableau 1. Par rapport au modèle de Mielke et Gundert-Rémy, trois paramètres ont été ajoutés (taux de métabolisme intestinal, vitesse d'absorption intestinale, vitesse d'absorption sous-cutanée). Les paramètres physiologiques (volumes des organes et flux sanguins) pour les primates se déduisent de ceux de l'homme par un simple ratio des poids. Les coefficients de partage et les vitesses d'absorption sont supposées similaires entre les espèces. Les ratios de taux de métabolisme sont égaux aux ratios des poids, affectés d'une puissance 0.74 comme cela se pratique généralement pour l'extrapolation inter-espèces (Haddad et al., 1998).

Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
<b>Flux sanguins (L/h)</b>		<b>Coefficients de partage</b>	
Tissus adipeux	19,5	Tissus adipeux	3,31
Squelette	7,8	Squelette	0,9
Cerveau	46,8	Cerveau	1,06
Reins	85,8	Reins	1,35
Foie	99,5	Foie	1,46
Muscles	85,8	Muscles	1,35
Autres tissus	56,5	Autres tissus	1,43
<b>Poids (g)</b>		<b>Métabolisme</b>	
Tissus adipeux	18200	$V_{max}$ (nmol/min/g foie)	63,1
Squelette	9330	$K_m$ ( $\mu M$ )	8,5
Cerveau	1450	<b>Vitesses d'absorption (<math>min^{-1}</math>)</b>	
Reins	310	Ingestion	0,00275
Foie	1450	Sous-cutanée	0,00245
Muscles	32300	<b>Fraction non métabolisée après assimilation intestinale</b>	0.07
Autres tissus	3768		
Total	73000		

**Tableau 1.** Valeurs des paramètres du modèle PBPK pour le BPA et son métabolite principal.

Notre modèle est capable de rendre compte de la cinétique sanguine du BPA après ingestion ou exposition sous-cutanée de primates à 10 mg/kg (Tominaga et al., 2006) (Figure 4). Il n'a pas été nécessaire de réestimer la clairance hépatique du modèle initial. Cette clairance avait été estimée à partir de données *in vitro*. A l'inverse, alors que le métabolisme extrahépatique a toujours été négligé dans les modèles PBPK sur le BPA, nous estimons dans notre modèle, du fait du métabolisme intense que subit cette substance, que le contact de la substance ingérée avec les enzymes du métabolisme présents dans le tractus intestinal génère une glucuronidation de 93% du composé avant même son arrivée dans le foie. Ceci expliquerait la très faible biodisponibilité par ingestion du BPA.



**Figure 4.** Comparaison entre les prédictions du modèle et les mesures de BPA dans le sang de primates exposés par ingestion ou de façon sous cutanée à une concentration de 10 mg/kg.

### 3.4 MISE EN RELATION DE SCENARIOS D'EXPOSITION ET DES CONCENTRATIONS MESUREES EN BIOSURVEILLANCE

Notre modèle, tout comme les autres modèles PBPK existant ne parvient pas à relier les mesures sanguines ou dans les tissus disponibles dans plusieurs campagnes de mesures d'imprégnation et les scénarios d'exposition actuels. Les modèles PBPK actuels prédisent des concentrations dans le sang 100 fois inférieures à celles reportées dans la littérature. Ainsi, pour une exposition alimentaire à 0,033 µg/kg/j, décomposée en 3 repas de 30 minutes chaque jour, nous obtenons des concentrations dans le sang et dans les graisses respectivement entre 0,003 et 0,008 pg/mL et entre 0,016 et 0,018 pg/mL.

S'agissant des données urinaires, nous prédisons une concentration en BPA total dans les urines autour de 1,6 µg/L de moyenne sur 24 heures, ce qui est proche, cette fois-ci, des mesures obtenues chez l'Homme par plusieurs études. Certains auteurs questionnent cependant les mesures urinaires. Ainsi, Stahlhut et al. (2009), ont observé qu'il n'y a pas de différence significative dans les concentrations urinaires obtenues quelques heures après un repas et après un jeûne de plus de 9 heures. Or, au cours du jeûne, compte tenu de la demi-vie plasmatique du BPA de 4-6 h et de l'exposition supposée alimentaire à cet agent chimique, il devrait être observé une diminution des niveaux d'excrétion urinaire du BPA total. Les concentrations médianes de la cohorte américaine NHANES sont de 2,6 µg/L pour les prélèvements 0-4,5 h et de 2,4 µg/L pour les prélèvements 8,5-24 h après le début du jeûne. Avec notre modèle, nous prédisons une décroissance au fur et à mesure de la période jeûne, avec des concentrations respectivement de 2,3, 1,9 et 1,3 µg/L en moyenne pour les périodes 0-4,5 h, 4,5-8,5 h et 8,5-12 h. Stahlhut et al. (2009) suggèrent que l'exposition alimentaire n'est pas nécessairement prépondérante, que les cinétiques d'élimination observées pour une dose unique ne sont peut-être pas extrapolables à l'exposition continue, que le BPA pourrait être retenu dans un compartiment tel que le tissu adipeux, ou encore que le BPA urinaire pourrait provenir d'autres contaminants que le BPA (par exemple les BPA halogénés).

Nous avons examiné plusieurs de ces hypothèses. Une rétention dans un compartiment tel que le tissu adipeux est peu probable. En effet, un coefficient de partage élevé dans la graisse aurait été déterminé par les études courtes. Nous avons essayé d'introduire un modèle de diffusion lente du BPA dans la graisse, mais les concentrations prédites en régime stationnaire sont inférieures à celles du modèle sans diffusion, ce qui ne résout pas le problème. A noter que les quelques mesures dans la littérature (autour d'un ng/g) correspondent à environ 15 µg de BPA pour un adulte, soit, si l'on tient compte de la faible biodisponibilité du BPA (0,005) par ingestion, 3 années et demi d'accumulation sans aucune transformation métabolique du BPA alimentaire, ce qui est hautement improbable.

Nous avons d'autre part examiné la possibilité d'une autre voie de contamination, absorption cutanée ou inhalation, avec une entrée dans le sang veineux ou les poumons. Pour cela, nous nous sommes référés à l'étude de Rudel et al. (2011) qui suggère qu'un tiers de la contamination pourrait être de source non alimentaire. Cela correspond à un niveau de 0,017 µg/kg/j. Nous prédisons alors, en régime stationnaire, une concentration en BPA dans le sang et dans les tissus adipeux respectivement de 0,7 et de 2 pg/mL, et une décroissance réduite dans les urines au fur et à mesure du temps de jeûne (2,6, 2,5 et 2,2 µg/L en moyenne pour les périodes 0-4,5 h, 4,5-8,5 h et 8,5-12 h), en cohérence avec les mesures NHANES.

Pour les nourrissons, une fois les paramètres du métabolisme adaptés (pas de glucuronidation), nous obtenons, en régime stationnaire avec un repas toutes les 4 heures, entre 0,3 et 0,5 pg/mL dans le sang (environ 100 fois plus que chez l'adulte) uniquement lié à la contamination alimentaire pour une exposition équivalente à celle de l'adulte. Si l'on tient compte du niveau d'exposition alimentaire supérieur chez le nourrisson (0,800 µg/kg/j), la concentration prédite atteint même 10 pg/mL.

## 4 CONCLUSIONS GENERALES

Aucun modèle, y compris celui présenté ici, n'est actuellement capable de rendre compte des teneurs mesurées dans le sang au cours des campagnes de biosurveillance à partir de ce que l'on connaît de l'exposition à cette substance. Plusieurs hypothèses ont été examinées pour expliquer pourquoi les mesures sanguines sont bien supérieures à ce qui est attendu. Nous avons incorporé dans notre modèle une rétention du BPA dans un compartiment de l'organisme, mais cela n'a pas amélioré la mise en relation entre exposition et mesures sanguines. La prise en compte d'une exposition non alimentaire a permis d'expliquer les mesures dans les urines et, en particulier, la décroissance lente de la concentration urinaire avec le temps de jeûne avant prélèvement, mais pas les mesures dans le sang. Au final, l'hypothèse la plus probable est contamination des échantillons par des composés voisins du BPA (BPA halogénés) ou par le BPA présents dans les dispositifs de mesures et l'environnement. Ainsi, comme l'ont montré Twaddle et al. (2010), un dosage classique d'échantillons non exposés peut donner des résultats de mesure de l'ordre du ng/mL, et les valeurs discordantes mesurées dans le sang et les tissus adipeux dans plusieurs études seraient liés à des contaminations au cours des mesures, notamment au cours de la préparation des échantillons. En outre, des contaminations environnementales, en particulier en milieu hospitalier, ont été mises en évidence (Vandentorren et al., 2011). Ces contaminations tendent à surestimer l'exposition à partir des mesures sanguines.

A noter que l'US-EPA vient d'annoncer le lancement d'une nouvelle campagne de prélèvements et de tests de toxicité pour évaluer l'impact environnemental du BPA. Les données collectées au cours de cette campagne permettront d'améliorer la compréhension des risques d'exposition, et notamment non alimentaire. Au terme de cette nouvelle phase d'investigation, l'Agence américaine pourrait envisager un nouveau plan d'action pour toutes les expositions humaines «non alimentaires».

Enfin, nos résultats quant à l'importance du métabolisme hépatique suggèrent une révision des méthodes actuelles d'évaluation du risque pour les enfants en bas âge. En effet, ces extrapolations ne se basent que sur le métabolisme hépatique (Edgington et Ritter, 2009 ; Mielke et Gundert-Remy, 2009) en négligeant le métabolisme intestinal et aboutissent à un facteur d'extrapolation de 3 à 11 dans la mesure où la sulfatation peut prendre le relais de la glucuronidation dans le foie. Si le métabolisme intestinal est essentiellement une glucuronidation, comme cela est généralement suggéré (Mielke et Gundert-Remy, 2009), ce facteur d'extrapolation pourrait atteindre plus de 100 chez le nourrisson, à exposition équivalente. Dans ces conditions, les facteurs d'extrapolation intra-espèces généralement utilisés (10, la plupart du temps) sous-estiment le risque lié à l'exposition au BPA des populations sensibles, notamment des nourrissons.

## 5 REFERENCES

- Csanady GA, Oberste-Frielinghaus HR, Semder B, Baur C, Schneider KT, Filser JG.(2002). Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. *Arch Toxicol* 76, 299-305.
- Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher JW. (2010). Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *ToxicolApplPharmacol* 248, 1-11.
- Edginton AN, Ritter L. (2009). Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model. *Environ Health Perspect* 117, 645-652.
- Fürhacker M, Scharf S, Weber H. (2000). Bisphenol A: emissions from point sources. *Chemosphere* 41, 751-756.
- Haddad S, Withey J, Laparé S, Law F, Krishnan K. (1998). Physiologically-based pharmacokinetic modeling of pyrene in the rat. *Environ Toxicol Pharmacol* 5, 245-255.
- Hengstler JG, Foth H, Gebel T, Kramer PJ, Lilienblum W, Schweinfurth H, Völkel W, Wollin KM, Gundert-Remy U. (2011). Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol* 41, 263-291.
- INSERM (2011). *Reproduction et Environnement. Expertise Collective. Les éditions de l'INSERM. ISBN 978-2-85598-890-X.*
- Mayersohn M. (2003). *Bisphenol A : Characterization of Plasma Protein Binding in Rats. College of Pharmacy, University of Arizona, Tucson, Arizona.*
- Mielke H, Gundert-Remy U. (2009). Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *ToxicolLett* 190, 32-40.
- Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr JM.(2010). The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *ToxicolSci* 54, 3-18.
- Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. (2011). Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Persp* 119, 914-920.
- Shin BS, Kim CH, Jun YS, Kim DH, Lee BM, Yoon CH, Park EH, Lee KC, Han SY, Park KL, Kim HS, Yoo SD. (2004). Physiologically based pharmacokinetic of bisphenol A. *J Toxicol Environ Health A* 67, 1971-1985.
- Shin BS, Hwang SW, Bulitta JB, Lee JB, Yang SD, Park JS, Kwon MC, Kim DJ, Yoon HS, Yoo SD. (2010). Assessment of bisphenol A exposure in Korean pregnant women by physiologically based pharmacokinetic model. *J Toxicol Environ Health A* 73, 1586-1598.

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 Persp* 117, 784-789.

Tominaga T, Negishi T, Hirroka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I, Yoshikawa Y. (2006). Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology* 226, 208-217.

Twaddle NC, Churchwell MI, Vanlandingham M, Doerge DR. (2010). Quantification of deuterated bisphenol A in serum, tissues, and excreta from adult Sprague-Dawley rats using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 24, 3011-3020.

Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJR, Schoenfelder G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Persp* 118, 1055-1070.

Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, Leridon H. (2011). Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res* 111, 761-764.

Völkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15, 1281-1287.

Völkel W, Bittner N, Dekant W. (2005). Quantification of bisphenol A and Bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 33, 1748-1757.