

Bisphénol A, phtalates sur la sellette : quels risques pour le futur de l'Homme et quelle substitution ?

Alizée CHIERONI, Méline LOUP et Audrey BERNA

Résumé : Le bisphénol A (BPA) et certains phtalates sont des perturbateurs endocriniens (PE) présents dans les matières plastiques. Leur toxicité est étudiée et, parallèlement, les réglementations s'intensifient vis-à-vis de leur utilisation. Quels sont donc les risques pour l'Homme et comment remplacer ces molécules ?

Depuis 2017, le BPA et quatre phtalates (DEHP, DBP, BBP et DIBP) sont considérés comme des PE. Dans la réglementation REACH, six phtalates sont supposés reprotoxiques alors que le BPA est suspecté de l'être [1]. La principale voie d'exposition est l'ingestion. La contamination alimentaire en phtalate est 0.25mg/j. La dose journalière d'exposition au BPA est inférieure à la dose journalière tolérable fixée à 4µg/kg pc/j par l'EFSA. Il est difficile d'évaluer le risque puisque l'exposome est inconnu et qu'une courbe dose-réponse non monotone caractérise ces PE. Des études ont démontré des effets sur la survenue de cancer et la reprotoxicité.

En effet, une étude *in vitro* sur des cellules humaines cancéreuses a montré que le BPA induisait l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ERs) de manière dose-dépendante selon la même tendance que l'œstradiol [2]. Le BPA est un œstrogénomimétique dont l'affinité pour les ERs est mille fois plus faible que cette hormone. Ainsi, le BPA induit des cancers œstrogéno-dépendants.

Des chercheurs ont montré une corrélation entre la présence de phtalates dans les urines et une diminution de la concentration du sperme chez l'homme ainsi qu'une diminution du nombre de follicules antraux chez les femmes infertiles [3]. Ces effets pourraient être transgénérationnels.

Dans l'expérimentation animale, les doses de phtalates administrées et les durées d'exposition varient grandement selon les études.

Enfin, des dangers ont été identifiés chez l'animal, et l'Homme est constamment

exposé à ces PE donc à des risques.

Face aux inquiétudes, les réglementations au niveau mondial limitent voire interdisent leur utilisation ou encore demandent des étiquetages précis [4]. Ainsi, des substituts naissent sur le marché. Certains déjà largement utilisés comme le DINCH en substitut du DEHP, ou le BPS remplaçant le BPA, semblent provoquer les mêmes effets néfastes sur la santé humaine que les molécules d'origine. Les dérivés du syringarésinol et le diocyl succinate sont des substituts avantageux du BPA et du DEHP respectivement car ils ne sont *a priori* pas toxiques [5].

Références :

- [1] <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>
- [2] Zhang et al. Bisphenol A and estrogen induce proliferation of human thyroid tumor cells via an estrogen-receptor-dependent pathway, *Archives of Biochemistry and biophysics* 633, 29-39, 2017
- [3] Messerlian et al. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum. Reprod.* 31, 75-83, 2016
- [4] <http://www.cancer-environnement.fr/300-Principe-de-precaution.ce.aspx>
- [5] Janvier et al. Syringaresinol: A Renewable and Safer Alternative to Bisphenol A for Epoxy-Amine Resins. *ChemSusChem* 10, 738-746, 2017

Bisphenol A, phthalates on the spot: what are the risks for the future of humankind and which substitution?

Alizée CHIERONI, Méline LOUP and Audrey BERNA

Abstract: Bisphenol A (BPA) and several phthalates are endocrine disruptors (EDs) found in plastics. Their toxicity is studied and, simultaneously, legislations are strengthened regarding their use. Thus, what are the risks for the future of human beings and how can these molecules be replaced?

Since 2017, BPA and four phthalates (DEHP, DBP, BBP and DIBP) have been registered as endocrine disruptors (EDs). In the REACH legislation six phthalates are supposed to be reprotoxic whereas BPA is a suspected one [1]. The main exposure pathway is ingestion. Food contamination in phthalates is 0,25g/d. The BPA daily dose of exposure is lower than the tolerable daily intake fixed to 4µg/kg bm/d by the EFSA. It is difficult to assess the risk since the exposome is unknown and these EDs are characterized by a non-monotonic dose response. Several studies have shown harmful effects on cancer occurrence and reprotoxicity.

Indeed, an *in vitro* study on cancerous human cells has shown that BPA induces estrogenic receptors (ERs) expression in a dose manner, just as estradiol does [2]. BPA is an estrogen-mimetic; its affinity towards ERs is a thousand time lower than estradiol. Thus, BPA induces estrogenic-dependent cancers.

Researchers have found that there is a correlation between urinary phthalates and a decrease of sperm concentration for men and a decrease of the number of antral follicles for infertile women [3]. These effects could be trans-generational.

In animal testing, administered phthalates doses and exposure periods greatly vary depending on studies.

Finally, hazards have been identified to the animals and human beings are constantly exposed to these EDs, therefore to risks. Due to concerns, legislation limits or forbids their use or even requires accurate labelling [4].

Therefore, substitutes are flourishing on the market. Several substitutes are already widely used such as DINCH as a substitute for DEHP and BPS replacing BPA, but they seem to provoke the same harmful on human health as the original molecules. Syringarésinol derivatives and diocyl succinate are advantageous substitutes of BPA and DEHP respectively because they are apparently not toxic [5].

References:

- [1] <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>
- [2] Zhang and al. Bisphenol A and estrogen induce proliferation of human thyroid tumor cells via an estrogen-receptor-dependent pathway, *Archives of Biochemistry and biophysics* 633, 29-39, 2017
- [3] Messerlian and al. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum. Reprod.* 31, 75-83, 2016
- [4] <http://www.cancer-environnement.fr/300-Principe-de-precaution.ce.aspx>
- [5] Janvier et al. Syringaresinol: A Renewable and Safer Alternative to Bisphenol A for Epoxy-Amine Resins. *ChemSusChem* 10, 738-746, 2017