

Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?

AUTEURS :

S. Ndaw¹, D. Jargot², A. Rémy¹, C. Champmartin¹, L. Chedik¹, F. Marquet¹, A. Robert¹

EN
RÉSUMÉ

1. Département de Toxicologie et biométrie, INRS

2. Département de Métrologie des polluants, INRS

Le bisphénol S (BPS) est l'un des principaux substituts du bisphénol A dans le papier thermique. En raison de la similarité structurale des deux molécules, la toxicité du BPS suscite des interrogations qui nécessitent d'évaluer les risques d'exposition par contact cutané. Pour ce faire, une évaluation de l'exposition des agents de caisse a été réalisée dans deux hypermarchés, en mesurant les concentrations en BPS dans leurs urines, comparées à celles d'un échantillon témoin. Une augmentation significative de l'excrétion urinaire de BPS a été observée chez les agents de caisse, indiquant que la manipulation fréquente de papier thermique est à l'origine d'une exposition professionnelle au BPS.

Remerciements

Les auteurs remercient les services de santé au travail, les entreprises et les salariés pour leur participation à l'étude.

MOTS CLÉS

Caisier / Risque chimique / Surveillance biologique / Bisphénol / Biométrie

Les bisphénols sont une famille de composés chimiques couramment utilisés dans diverses applications industrielles comme la production de plastiques en polycarbonate, de résines époxy et de papier thermique. Ils sont retrouvés, de fait, dans de nombreux produits de la vie courante : les équipements de sport, les revêtements alimentaires, les reçus de vente, les peintures, les équipements électroniques, les lunettes de soleil mais également dans les textiles qui contiennent des fibres synthétiques (nylon, polyester...) [1]. Le bisphénol A (BPA) est le plus largement utilisé parmi ces composés ; il est associé à un large éventail d'effets toxiques, principalement en raison de ses propriétés œstrogéniques [2]. La libération de BPA des contenants en plastique et de différents produits serait à l'origine de la contamination des aliments, de l'eau de boisson, des poussières et de l'air, conduisant à des expositions environnementales à large échelle des populations. La pré-

sence de BPA dans des échantillons d'urine recueillis dans la population générale a été fréquemment rapportée dans la littérature, avec des fréquences de détection très élevées (90 %) [1, 3]. Le BPA est actuellement classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction (préssumé toxique pour la reproduction humaine) dans le règlement CLP¹ de l'Union européenne et il est interdit dans de nombreux produits de consommation destinés aux bébés et aux enfants.

L'exposition au BPA lors de la manipulation de papier thermique a également suscité un intérêt accru ces dernières années. Le BPA, utilisé comme révélateur thermique dans ce papier, peut être transféré sur la peau lors du contact avec le papier, ce qui constitue une source potentielle d'exposition, notamment pour les agents de caisse. Des études menées à l'INRS [4], par des approches *in vivo* et *in vitro* chez le rat, puis *in vitro* chez l'homme, avaient permis d'estimer le passage percutané du BPA chez l'homme.

1. Le règlement CLP désigne le règlement n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?

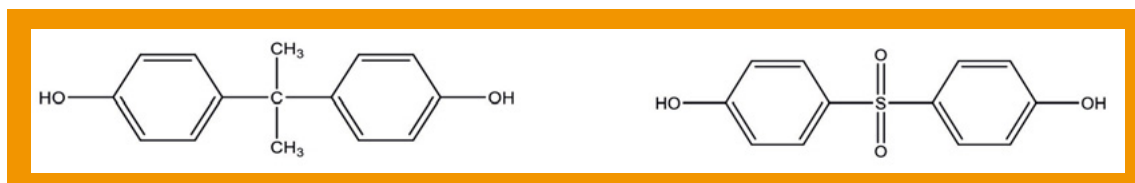
2. Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals : règlement du Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne, qui met en place un système intégré unique d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques.

Ainsi, une exposition cutanée d'une heure sur les mains et avant-bras, correspondant à une surface de 2 000 cm², équivaldrait à une contamination de 240 µg de BPA. Pour un sujet de 60 kg, l'absorption cutanée serait alors de 4 µg/kg/jour, ce qui correspond à la dose journalière admissible proposée par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) dans son évaluation des risques de 2015. Par la suite, l'exposition professionnelle des agents de caisse lors de la manipulation des tickets a été rapportée par Thayer et al. [5] et Ndaw et al. [6], qui ont montré une augmentation significative des excrétions urinaires du BPA par rapport à une population témoin. Le BPA a ainsi été ajouté à la liste de substances réglementées de REACH² en 2016 (règlement 2016/2235) et son utilisation a été interdite dans le papier thermique à une concentration égale ou supérieure à 0,02 % en poids depuis le 2 janvier 2020, ce qui revient à l'interdiction de son utilisation dans les tickets de caisse à partir de cette date. Ces règlements successifs ont pour conséquence la substitution du BPA par d'autres composés dans ses différentes applications industrielles. Dans le papier thermique, le bisphénol S (BPS) est l'un des substitués les plus fréquemment utilisés. En raison de sa similarité structurale avec le BPA (figure 1), la toxicité du BPS suscite des interrogations et son utilisation dans le papier thermique incite à évaluer les risques d'exposition des agents de caisse par contact cutané.

Les données toxicologiques sur le BPS sont rares, comparativement au BPA. Deux revues récentes [7, 8] ont identifié plusieurs études *in vitro* et *in vivo* rapportant un large éventail d'effets toxiques du BPS, dont des perturbations du système endocrinien, une cytotoxicité, une mutagénicité et des effets sur la reproduction et le développement. L'exposition au BPS conduit à une augmentation de la concentration en lipides dans différentes cellules murines et humaines [9]. Dans une étude *in vivo*, Ivry Del Moral et al. [10] ont montré que le BPS était obésogène à faibles doses, après une exposition périnatale et chronique chez les souris mâles. La récente étude de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), basée sur une méta-analyse des données toxicologiques sur le BPS, à partir de la littérature et de différentes bases de données, confirme la relation entre le BPS et le risque d'obésité [11]. Pelch et al. [12] ont identifié 15 études épidémiologiques conduites ces 5 dernières années sur le BPS. Elles étaient principalement focalisées sur les perturbations métaboliques et les effets sur la reproduction. Si des associations positives ont pu être mises en évidence entre les concentrations urinaires en BPS et l'obésité, les effets sur le diabète, la croissance foetale ou la durée de la grossesse, relatés dans ces études, sont encore sujets à discussion. Toutes ces données renforcent cependant l'hypothèse selon laquelle le BPS pourrait avoir des effets toxiques similaires au BPA. Il serait

par ailleurs plus persistant que le BPA dans l'environnement. Des expositions de la population générale ont été rapportées dans plusieurs pays. En 2012, des concentrations de BPS, comprises entre 0,02 et 21,0 µg/L, avec une concentration médiane de 0,191 µg/L, ont été mesurées dans 81 % des échantillons d'urine provenant des États-Unis et de sept pays asiatiques [13]. En 2013-2014, les résultats de l'enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition [14] indiquent une concentration médiane de 0,40 µg/L chez 1 812 adultes de 20 ans et plus, avec un 95^e percentile de 3,80 µg/L. Les principales sources d'exposition de la population générale sont probablement les aliments, l'eau de boisson et les poussières. Mais ces données restent à confirmer dans la mesure où il est encore difficile d'identifier tous les usages du BPS. Celui-ci a cependant été détecté et quantifié dans des tickets de caisse provenant de plusieurs pays [8, 15]. En France, sur 176 échantillons de papier thermique analysés, 28 % contenaient du BPS [6]. Dans une étude plus récente, publiée par Molina-Molina et al. [16], 21 % des reçus de caisse collectés en région parisienne contenaient du BPS avec une moyenne géométrique de 21 mg/g de papier. La manipulation de papier thermique pourrait donc constituer une source d'exposition au BPS, notamment pour les agents de caisse. Certains auteurs ont estimé l'absorption cutanée quotidienne de BPS après la manipulation de papier

Figure 1 : Structures chimiques du bisphénol A (à gauche) et du bisphénol S (à droite).



thermique en utilisant les données toxicocinétiques du BPA. Pour les personnes exposées professionnellement, la voie cutanée pourrait représenter un apport de BPS compris entre 15,6 et 71 µg/jour, pour un taux d'absorption de 27 % et une fréquence de manipulation correspondant à 150 fois un contact de 5 secondes [17, 18]. Ces éléments sont cependant à considérer avec précaution dans la mesure où le BPA a des propriétés physicochimiques différentes de celles du BPS. L'absorption de BPS par la peau après un contact direct doit encore être démontrée.

Cet article présente les résultats d'une étude portant sur l'évaluation des expositions professionnelles d'agents de caisse au bisphénol S. Dans l'organisme, le BPS est métabolisé majoritairement en BPS-glucuronide et éliminé sous cette forme dans les urines, la forme non conjuguée représentant environ 3 % [19]. Le BPS total (somme des formes conjuguées et de la forme libre) est donc le principal biomarqueur d'exposition au BPS. Le dosage du BPS libre (sous sa forme non conjuguée) peut également constituer un biomarqueur pertinent dans la mesure où il s'agirait de la forme biologiquement active. L'excrétion urinaire du BPS (libre et total) a été mesurée dans une population de salariés manipulant quotidiennement des reçus de caisse et comparée à celle d'une population témoin.

MÉTHODOLOGIE

DOSAGE DU BPS DANS LES URINES ET DANS LE PAPIER THERMIQUE

Le BPS urinaire, libre et total, a été dosé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse et exprimé en µg/L. La limite

de quantification de la méthode a été estimée à 0,1 µg/L [20]. Pour prendre en compte la dilution des urines, un dosage de la créatinine urinaire a également été réalisé sur tous les échantillons par la méthode colorimétrique de Jaffé, puis les résultats ont été exprimés par gramme de créatinine.

La quantification du BPS dans le papier thermique a été effectuée comme décrit précédemment par Ndaw et al. [6], avec une limite de détection de 0,03 % (0,03 mg de BPS dans 100 mg de papier). Brevement, le BPS est extrait du papier thermique par sonication dans un mélange de méthanol et d'eau puis l'extrait est analysé par chromatographie liquide haute performance avec détection fluorimétrique.

DESCRIPTION DES SECTEURS INVESTIGUÉS ET RECRUTEMENT DES SALARIÉS

Les entreprises participantes ont été recrutées avec l'aide des médecins du travail, sollicités notamment par l'intermédiaire de la revue *Référence en Santé au Travail*, dans la rubrique « *Participez à la recherche* ». Dans un premier temps, des échantillons de papier thermique utilisé par ces entreprises ont été envoyés pour analyse à l'INRS afin de déterminer la nature du révélateur thermique présent (bisphénol S, bisphénol A ou autre). N'ont été retenues, pour participer à l'étude, que les entreprises dans lesquelles le papier thermique manipulé contenait effectivement du BPS. Dans ces entreprises ont ensuite été sollicités des salariés volontaires. Toutes les informations relatives à la recherche leur ont été transmises et leur consentement éclairé écrit a été recueilli.

Au total, 32 salariés de deux hypermarchés ont été inclus dans l'étude. Les salariés potentielle-

ment exposés, au nombre de 17, ont été regroupés sous le terme générique « Agents de caisse » ; ils manipulaient quotidiennement un nombre plus ou moins important de tickets et reçus de caisse. Les concentrations urinaires de BPS ont été également déterminées chez 15 travailleurs non exposés professionnellement, considérés comme un groupe « Témoins ».

Des recueils urinaires de 24 h et des urines spot (recueil à un moment donné) ont été collectés. Pour les urines de 24 h, deux volontaires exposés ont recueilli la totalité de leurs mictions du matin au réveil jusqu'au réveil du lendemain, chaque miction étant collectée séparément. Les urines spot, recueillies durant 1 à 3 jours, sont celles du début de poste de travail, de la fin de poste de travail ainsi que la première miction au réveil du lendemain. Ce protocole de recueil a concerné les 30 autres participants à l'étude.

Des échantillons de papier thermique ont été prélevés lors des campagnes de recueils urinaires pour confirmer la présence de BPS dans le papier effectivement manipulé par les participants à l'étude.

Un questionnaire, destiné à fournir des renseignements sur l'activité professionnelle, l'alimentation et les activités extra-professionnelles, a été soumis aux participants sous la forme d'une interview. Les données recueillies portaient sur :

- le sexe, le poids, la taille, l'âge ;
- l'emploi occupé, l'ancienneté au poste, les tâches effectuées ;
- la consommation d'aliments et de boissons susceptibles d'être des sources de BPS (aliments en conserve, abats, boissons en canette...);
- la consommation de tabac ;
- la manipulation de colles et de peintures, susceptibles d'être à base de résines époxy.

Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?

Le nombre de tickets et reçus manipulés par les agents de caisse a été estimé en analysant les transactions de la journée de travail enregistrées pour chaque participant.

ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata 13.0. Le modèle de régression linéaire mixte a été utilisé pour tester l'effet de différentes variables sur le BPS urinaire. Ce type de modèle permet de tenir compte de la non-indépendance des données (recueils urinaires issus des mêmes sujets, eux-mêmes issus des mêmes entreprises) en intégrant un effet aléatoire sujet et un effet aléatoire entreprise. Une transformation logarithmique a été appliquée aux données de BPS urinaire et le seuil de significativité statistique était fixé à 5 %.

Les urines dont la créatinine était inférieure à 0,3 g/L et supérieure à 3 g/L n'ont pas été prises en compte dans l'analyse statistique des données ajustées à la créatinine.

RÉSULTATS PRINCIPAUX

Le **tableau I** présente la répartition des agents de caisse et des témoins dans les deux hypermarchés, l'estimation du nombre de tickets manipulés et la concentration de BPS dans ces tickets.

Tous les agents de caisse suivis étaient des femmes, âgées de 19 à 52 ans. L'âge médian était de 44 ans (**tableau II**). Dans le groupe « Témoins », il y avait 7 femmes et 8 hommes et l'âge médian était de 41 ans. La médiane de l'ancienneté au poste était de 11,5 années pour les agents de caisse et de 3,5 années pour le groupe « Témoins ».

Les concentrations de BPS dans les tickets et reçus étaient assez simi-

laires dans les deux hypermarchés : de l'ordre de 1,2 mg/100 mg dans l'hypermarché A et 1,4 mg/100 mg dans l'hypermarché B. Le nombre de tickets manipulés quotidiennement était très variable en fonction des agents de caisse, allant de 10 à 400 tickets par jour. Le nombre médian de tickets était de 95 et 200 dans les hypermarchés A et B, respectivement.

CONCENTRATIONS URINAIRES EN BISPHÉNOL S

Au total, 90 échantillons d'urine ont été prélevés auprès des agents de caisse et 73 échantillons d'urine auprès des témoins. Le BPS total a été quantifié dans 96 % des échantillons témoins et dans 100 % des échantillons des agents de caisse. Le BPS libre a été détecté dans moins de 20 % des échantillons d'urine du groupe « Témoins » (14/73), à des concentrations comprises entre 0,1 et 8,8 µg/L. Ce pourcentage atteignait 46 % (42/90) chez les agents

de caisse, à des concentrations comprises entre 0,1 à 3,0 µg/L.

Le **tableau III** présente la moyenne géométrique, la médiane, l'étendue (valeurs minimales et maximales) et le 95^e percentile des concentrations en BPS total dans les groupes « Témoins » et « Agents de caisse », ajustées ou non par la créatinine.

Dans le groupe « Témoins », la concentration médiane de BPS total était de 0,67 µg/L. Les concentrations variaient de la limite de quantification (0,1 µg/L) jusqu'à une valeur maximale de 229 µg/L. Cette concentration maximale mesurée chez un témoin était aberrante, au regard de la valeur du 95^e percentile des concentrations urinaires mesurée à 12,6 µg/L. Toutefois, aucune explication d'ordre environnementale n'a pu être trouvée par l'analyse du questionnaire pour expliquer cette valeur très élevée. Dans la mesure où l'exposition au BPS dans le groupe « Témoins » est uniquement d'origine environ-

↓ **Tableau I**

> RÉPARTITION DES AGENTS DE CAISSE ET DES TÉMOINS DANS LES HYPERMARCHÉS SUIVIS. ESTIMATION DU NOMBRE DE TICKETS MANIPULÉS ET CONCENTRATION EN BPS DANS CES TICKETS

Hypermarché	Population suivie		Nombre de tickets manipulés/jour (pour les agents de caisse)		% BPS (mg BPS/100 mg papier)
	Témoins	Agents de caisse	étendue	médiane	
A	8	11	10 - 400	95	1,4
B	7	6	14 - 292	200	1,2

↓ **Tableau II**

> DISTRIBUTION DES POPULATIONS ÉTUDIÉES EN FONCTION DU SEXE, DE L'ÂGE ET DE L'ANCIENNETÉ AU POSTE

	Total	Femmes	Hommes	Âge médian (années) [étendue]	Ancienneté médiane (années) [étendue]
Témoins	15	7	8	41 [21 - 55]	3,5 [1 - 31]
Agents de caisse	17	17	-	44 [19 - 52]	11,5 [<1 - 27]

↓ **Tableau III**

➤ **CONCENTRATIONS URINAIRES EN BPS TOTAL (EN µg/L ET EN µg/G DE CRÉATININE) DANS LE GROUPE « TÉMOINS » ET DANS LE GROUPE « AGENTS DE CAISSE »**

	Nombre d'échantillons	Min	Médiane	95 ^e percentile	Max	Moyenne géométrique (déviations standard)
Témoins - BPS total (µg/L)	73	<0,10	0,67	12,6	229	0,72 (3,68)
Agents de caisse - BPS total (µg/L)	90	0,15	2,53	19,9	28,4	2,48 (3,07)
Témoins - BPS total (µg/g créatinine)	70	<0,10	0,52	9,65	77,8	0,52 (3,60)
Agents de caisse - BPS total (µg/g créatinine)	90	0,30	2,07	10,9	33,8	2,12 (2,60)

nementale (et donc non dépendante des horaires de travail), aucune distinction n'a été faite entre les prélèvements de début de poste, fin de poste ou urines du lever.

La concentration médiane en BPS total dans le groupe « Agents de caisse » était de 2,53 µg/L, avec une étendue de 0,15 à 28,4 µg/L. Cette médiane était de 1,69 µg/L chez les agents de caisse de l'hypermarché A et elle était plus élevée, de l'ordre de 4,57 µg/L, pour ceux de l'hypermarché B. Certains agents de caisse de l'hypermarché B ont rapporté l'utilisation d'un désinfectant pour les mains qui pourrait augmenter l'absorption cutanée du BPS. Mais dans la mesure où cette information n'a pas toujours été correctement renseignée dans le questionnaire, cette hypothèse n'a pas pu être testée. Les médianes et les moyennes géométriques des concentrations de BPS, calculées à partir des prélèvements de début de poste, de fin de poste et du lever des salariés appartenant au groupe « Agents de caisse », sont présentées dans le **tableau IV**.

Les questionnaires sur les habitudes alimentaires (aliments et boissons) des populations suivies ont été analysés avec le test de Pearson. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe « Témoins » et le groupe « Agents de caisse ». Par conséquent, des modèles de régressions linéaires mixtes ont été utilisés afin de tester, sur les données de BPS urinaire log-transformées, les effets de différentes variables. À noter que la manipulation de colle et de peinture n'a pas été rapportée dans les questionnaires.

↓ **Tableau IV**

➤ **CONCENTRATIONS URINAIRES EN BPS TOTAL DANS LES PRÉLÈVEMENTS DE DÉBUT DE POSTE, FIN DE POSTE ET DU LEVER DANS LE GROUPE « AGENTS DE CAISSE »**

	Nombre d'échantillons	Médiane µg/L (µg/g créatinine)	Moyenne géométrique (µg/L) (déviations standard)
Début de poste	27	2,35 (1,47)	1,90 (5,7)
Fin de poste	27	2,93 (2,34)	2,99 (3,05)
Urines du lever	26	2,62 (2,43)	3,15 (2,55)

Les concentrations de BPS total du groupe « Agents de caisse », en fin de poste et au lever suivant, étaient significativement plus élevées que celles du groupe « Témoins » ; la même différence significative a été constatée entre les concentrations de BPS total des agents de caisse en début de poste et celles des témoins ($p < 0,003$ pour début poste, fin de poste et urines du lever). Au sein du groupe « Agents de caisse », des différences significatives ont également été constatées en fonction du moment de prélèvement : les concentrations urinaires en BPS total étaient plus élevées en fin de poste et au lever par rapport au début de poste ($p = 0,011$ et $p = 0,027$). Quel que soit le moment de prélèvement, la concentration de BPS total était significativement plus élevée chez les agents de caisse que chez les témoins ($p < 0,000$). Cette différence est également significative pour chacun des hypermarchés ($p = 0,002$ pour l'hypermarché A et $p = 0,001$ pour l'hypermarché B). Ces conclusions restent identiques pour les données ajustées par la créatinine.

L'effet de la variable « Nombre de tickets » a été testé sur l'excrétion du BPS urinaire. Aucune relation n'a été trouvée entre le nombre de tickets manipulés et la concentration en BPS total. Cette relation n'a pas été testée pour le BPS libre étant donné le faible pourcentage d'échantillons quantifiés. Le nombre de lavages des mains, l'âge, l'ancienneté au poste et la consommation de tabac n'ont eu aucune influence sur les excrétions de BPS total.

CONCENTRATIONS EN BPS DANS LES URINES DE 24 H

Les profils d'excrétion urinaire du BPS (**figure 2, page suivante**), tracés à partir des échantillons d'urine de 24 heures recueillis auprès de deux agents de caisse, étaient différents et peu caractéristiques, notamment pour l'agent de caisse 2. Le profil de ce dernier ne présentait pas de pic d'excrétion attribuable à une exposition professionnelle. Le BPS total excrété par jour était de 3,42 µg/24 h pour l'agent de caisse 1 et de 1,50 µg/24 h pour l'agent de caisse 2.

Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'établir les niveaux d'imprégnation au BPS d'une population d'agents de caisse afin de déterminer si la manipulation fréquente de papier thermique induisait une sur-exposition, en comparant les concentrations urinaires à celles d'une population témoin.

Quelques études de biosurveillance ont documenté l'exposition de la population générale au BPS. Les concentrations médianes de BPS urinaire total rapportées dans la littérature étaient de 1,04 µg/L pour la population japonaise [13] et de 0,36 µg/L chez des femmes néerlandaises [21]. La concentration médiane de BPS urinaire plus élevée dans la population japonaise est probablement due à une substitution du BPA amorcée dès la fin des années 1990 dans ce pays. Dans l'enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition de 2013-2014 [14] chez 1 812 adultes, une concentration médiane de 0,40 µg/L était retrouvée. Plus récemment, le BPS a été quantifié dans 100 %

des échantillons analysés dans le cadre du programme français de biosurveillance Esteban [22]. En 2014-2016, la concentration médiane de BPS total urinaire était de 0,31 µg/L (0,42 µg/g de créatinine) dans une population française de 900 adultes. Le BPS urinaire total a également été quantifié dans pratiquement la totalité des échantillons du groupe « Témoins » de cette étude, avec une concentration médiane de 0,67 µg/L (0,52 µg/g de créatinine), de l'ordre de deux fois supérieure à celle mesurée chez ces 900 adultes français. Ce groupe « Témoins » a été recruté parmi les employés des hypermarchés ; ils ne manipulaient pas de papier thermique contenant du BPS durant leur poste de travail. Cependant, d'autres sources d'exposition professionnelle ne peuvent être exclues pour ce groupe. Toutes ces données confirment l'imprégnation de la population générale.

Dans la mesure où le BPS non conjugué (libre) serait la forme biologiquement active, sa concentration pourrait être considérée comme un indicateur pertinent des effets potentiels du BPS. Les concen-

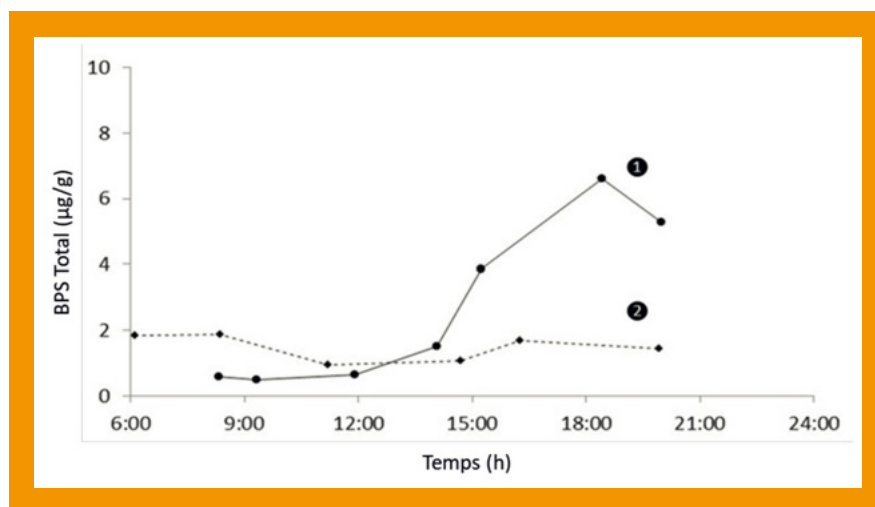
trations en BPS libre ont été évaluées dans certaines études. Les fréquences de détection étaient néanmoins faibles, inférieures à 7 % des échantillons analysés [23, 24]. Le BPS non conjugué a été quantifié dans 20 % des échantillons urinaires recueillis auprès des témoins de cette étude, les concentrations variant de la limite de quantification de 0,1 µg/L à 8,8 µg/L. Dans l'étude Esteban, dont la méthode de dosage était dix fois plus sensible, le BPS non conjugué a été quantifié dans 56 % des échantillons, les concentrations variant de 0,01 µg/L à 8,28 µg/L.

Pour déterminer si la manipulation fréquente de papier thermique est associée à une augmentation de l'excrétion urinaire, la concentration urinaire en BPS total des agents de caisse a été comparée à celle des témoins. Les résultats montrent une augmentation de l'excrétion urinaire de BPS total chez les agents de caisse. La concentration médiane était de 2,07 µg/g de créatinine, significativement supérieure à la concentration médiane de 0,52 µg/g chez les témoins. La fréquence de détection de la forme non conjuguée de BPS était également plus élevée chez les agents de caisse (46 % vs 19 % chez les témoins).

Les quantités de BPS dans les tickets de caisse étaient proches dans les deux hypermarchés suivis (14 et 12 mg/g de papier) et similaires à celles rapportées dans la littérature [8]. Aucune relation n'a été mise en évidence entre le nombre de tickets manipulés et l'excrétion urinaire de BPS.

Des niveaux urinaires de BPS total ont déjà été rapportés dans la littérature par Thayer et al. [5] dans une population de 32 agents de caisse. Les concentrations en fin de poste étaient significativement plus élevées que celles en début de poste,

Figure 2 : Cinétiques d'élimination du BPS total.
Horaires de travail : agent de caisse ① (09h45 – 17h15) ; agent de caisse ② (10h00 – 19h30).



↓ Encadré 1

avec des moyennes géométriques allant de 0,23 à 0,54 µg/g de créatinine pour le début et la fin de poste, respectivement. Cependant, ces concentrations n'étaient pas significativement plus élevées que celle déterminée dans le groupe témoin, de 0,41 µg/g de créatinine. Les auteurs ont cependant souligné certains biais dans leur étude. Les échantillons de début et de fin de poste n'avaient pas été prélevés le même jour. Par ailleurs, aucune information contextuelle n'avait été recueillie : durée du temps de travail journalier, nombre de tickets manipulés, intervalle entre la fin de poste et le prélèvement, habitudes alimentaires. En revanche, dans la présente étude, des informations détaillées ont été recueillies au moyen d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires, la consommation de tabac et le lavage des mains. Aucune différence n'a été observée entre les témoins et les agents de caisse concernant ces facteurs. Il était donc pertinent de comparer les excrétions urinaires des deux groupes. De plus, afin de réduire le biais qui pourrait être induit par la variabilité des concentrations urinaires en raison des différentes sources d'exposition, trois échantillons d'urine spot ont été recueillis chaque jour par participant. Il a ainsi été montré que les concentrations urinaires en BPS étaient plus élevées dans les échantillons de fin de poste que dans les échantillons de début de poste chez les agents de caisse. De plus, les concentrations en BPS total des agents de caisse étaient significativement plus élevées que celles des témoins, quel que soit le moment de prélèvement. La quantité de BPS total excrétée, calculée à partir des échantillons d'urine de 24 h, était, pour deux agents de caisse, de 1,50 µg/jour et 3,42 µg/jour respectivement. Ces

quantités sont nettement inférieures aux 15,6 µg/jour rapportées par Russo et al. [17].

L'ensemble de ces données indique que la manipulation de papier thermique pourrait être une source d'exposition au BPS. La limite principale de cette étude est cependant le nombre réduit d'agents de caisse suivis. D'autres études, à plus grande échelle, seraient nécessaires pour conforter ou non ces premiers résultats.

En complément, l'INRS met en œuvre une approche expérimentale pour évaluer le passage par le BPS de la barrière cutanée (encadré 1). Les nouveaux éléments apportés par ces travaux devraient permettre, à terme, de mieux évaluer les risques liés à la manipulation de papier thermique contenant du BPS. L'ensemble de ces données pourra également nourrir les discussions concernant d'éventuelles évolutions réglementaires pour ce substitut du BPA, notamment dans le cadre de l'évaluation du BPS par l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) pour son utilisation dans le papier thermique.

CONCLUSION

Cette étude présente des données originales sur les concentrations en BPS dans les urines des agents de caisse. Les données recueillies indiquent que la manipulation quotidienne de papier thermique provoque une augmentation de l'excrétion urinaire de BPS chez les agents de caisse par rapport à des travailleurs non professionnellement exposés. Ces résultats devront être consolidés par des études à plus large échelle.

> LE BPS VU SOUS UN AUTRE ANGLE

L'INRS a engagé depuis 2018 des études sur le passage percutané du BPS. Les chercheurs se sont intéressés à l'absorption de cette substance à travers des échantillons de peau humaine provenant de chirurgie plastique, grâce à un dispositif *in vitro*. Ces expérimentations ont d'ores et déjà permis de déterminer la quantité de BPS traversant la barrière cutanée et celle restant stockée dans la peau, ainsi que la vitesse à laquelle ce composé diffuse. En parallèle, la biotransformation des molécules de BPS par des enzymes présentes au niveau cutané a été explorée. Le métabolisme de ce bisphénol au niveau local est susceptible de diminuer ou, au contraire, de renforcer son potentiel toxique. Enfin, la toxicocinétique du BPS chez l'homme sera caractérisée par des approches numériques qui modélisent les grandes fonctions physiologiques. Ces modèles numériques permettront de prédire le passage de composés dans le sang pendant la phase d'absorption, la translocation dans différents organes pendant la phase de distribution, la transformation due au métabolisme et enfin l'élimination (modèle pharmacocinétique physiologique dit « PBPK »). Toutes ces données devraient permettre, à terme, de mieux évaluer les risques liés à la manipulation de papier thermique contenant du BPS par les agents de caisse mais également d'extrapoler la toxicocinétique du produit à d'autres scénarios d'exposition (doses différentes, personnes souffrant d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, femmes enceintes...). Enfin, les modèles numériques permettront de limiter le nombre d'expérimentations à réaliser pour s'assurer de l'innocuité de nouvelles molécules.

POINTS À RETENIR

- Le bisphénol S est le principal substitut du bisphénol A dans le papier thermique.
- Les données toxicologiques, bien que rares, confortent l'hypothèse selon laquelle le BPS pourrait avoir des effets toxiques similaires au BPA.
- Les données de biométrie urinaire recueillies auprès d'une population non professionnellement exposée attestent d'une exposition environnementale au BPS.
- La manipulation quotidienne de papiers thermiques fait augmenter l'excrétion urinaire de BPS (libre et total) chez les agents de caisse ; cette augmentation de l'excrétion urinaire est significative par rapport à celle d'agents non exposés professionnellement à des tickets thermiques.
- Le papier thermique est donc une source d'exposition au BPS en milieu professionnel.

Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | GEENS T, AERTS D, BERTHOT C, BOURGUIGNON JP ET AL. - A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol A. *Food Chem Toxicol.* 2012 ; 50 (10) : 3725-40.
- 2 | VANDENBERG LN - Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol A as a case study. *Dose Response.* 2013 ; 12 (2) : 259-76.
- 3 | VÖLKEL W, KIRANOGLU M, FROMME H - Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environ Res.* 2011 ; 111 (1) : 143-48.
- 4 | MARQUET F, PAYAN JP, BEYDON D, WATHIER L ET AL. - In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [¹⁴C]- bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol.* 2011 ; 85 (9) : 1035-43.
- 5 | THAYER KA, TAYLOR KW, GARANTZIOTIS S, SCHURMAN SH ET AL. - Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. *Environ Health Perspect.* 2016 ; 124 (4) : 437-44.
- 6 | NDAW S, ROBERT A, RÉMY A, JARGOT D ET AL. - Expositions professionnelles au bisphénol A lors de la manipulation de papier thermique. *Vu du terrain TF 238. Réf Santé Trav.* 2016 ; 146 : 51-64.
- 7 | ROCHESTER JR, BOLDEN AL - Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect.* 2015 ; 123 (7) : 643-50.
- 8 | BJÖRNSDÖTTIR MK, DE BOER J, BALLESTEROS-GÓMEZ A - Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere.* 2017 ; 182 : 691-706.
- 9 | HÉLIÈS-TOUSSAINT C, PEYRE L, COSTANZO C, CHAGNON MC ET AL. - Is bisphenol S a safe substitute for bisphenol A in terms of metabolic function? An in vitro study. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 ; 280 (2) : 224-35.
- 10 | IVRY DEL MORAL L, LE CORRE L, POIRIER H, NIOT I ET AL. - Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology.* 2016 ; 357-358 : 11-20.
- 11 | CARVAILLO JC, BAROUKI R, COUMOUX X, AUDOUZE K - Linking Bisphenol S to Adverse Outcome Pathways Using a Combined Text Mining and Systems Biology Approach. *Environ Health Perspect.* 2019 ; 127 (4) : 47005.
- 12 | PELCH K, WIGNALL JA, GOLDSTONE AE, ROSS PK ET AL. - A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology.* 2019 ; 424 : 152235.
- 13 | LIAO C, LIU F, ALOMIRAH H, LOI VD ET AL. - Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol.* 2012a ; 46 (12) : 6860-66.
- 14 | Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables. January 2019. Volume 1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019 (<https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>).
- 15 | LIAO C, LIU F, KANNAN K - Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues. *Environ Sci Technol.* 2012b ; 46 (12) : 6515-22.
- 16 | MOLINA-MOLINA JM, JIMÉNEZ-DÍAZ I, FERNÁNDEZ MF, RODRIGUEZ-CARRILLO A ET AL. - Determination of bisphenol A and bisphenol S concentrations and assessment of estrogen- and anti-androgen-like activities in thermal paper receipts from Brazil, France, and Spain. *Environ Res.* 2019 ; 170 : 406-15.
- 17 | RUSSO G, BARBATO F, GRUMETTO L - Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study. *Sci Total Environ.* 2017 ; 599-600 : 68-75.
- 18 | ROCHA BA, DA COSTA BR, DE ALBUQUERQUE NC, DE OLIVEIRA AR ET AL. - A fast method for bisphenol A and six analogues (S, F, Z, P, AF, AP) determination in urine samples based on dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2016 ; 154 : 511-19.
- 19 | OH J, CHOI JW, AHN YA, KIM S - Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environ Int.* 2018 ; 112 : 127-33.
- 20 | NDAW S, REMY A, DENIS F, MARSAN P ET AL. - Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper. *Toxicol Lett.* 2018 ; 298 : 106-11.
- 21 | PHILIPS EM, JADDOE VWV, ASIMAKOPOULOS AG, KANNAN K ET AL. - Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004-5. *Environ Res.* 2018 ; 161 : 562-72.
- 22 | BALICCO A, BIDONDO ML, FILLOL C, GANE J ET AL. - Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-bisphenols-a-s-et-f-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- 23 | ZHOU X, KRAMER JP, CALAFAT AM, YE X - Automated on-line column-switching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry method for the quantification of bisphenol A, bisphenol F, bisphenol S, and 11 other phenols in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014 ; 944 : 152-56.
- 24 | YE X, WONG LY, KRAMER J, ZHOU X ET AL. - Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environ Sci Technol.* 2015 ; 49 (19) : 11834-39.