

RAPPORT D'ÉTUDE

01/07/2010

N°INERIS- DRC-10-109972-01125C

Le Bisphénol A – mise à jour juin 2010

Le Bisphénol A – mise à jour juin 2010

INERIS
Direction des Risques Chroniques
Pôle Dangers et Impact sur le Vivant
Expertise et Evaluations en Toxicologie
Verneuil en Halatte

Client : MEEDDM

Liste des personnes ayant participé à l'étude : B. La Rocca, S Tissot

PREAMBULE

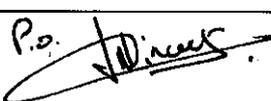
Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

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 équivalent 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.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Bénédicte LA ROCCA	Sylvie TISSOT	Eric THYBAUD
Qualité	Ingénieur à l'Unité ETSC	Responsable de l'unité ETSC	Responsable du pôle VIVA
Visa			

RESUME

Le Bisphénol A fait l'objet d'une médiatisation très importante au niveau international. Il est suspecté, de part son caractère de perturbateur endocrinien avéré, d'avoir des effets sur le développement des nourrissons et bébés, majoritairement *via* son transfert des biberons en polycarbonate vers les boissons contenues. En effet, lors du chauffage de ces biberons, le BPA est capable de migrer du contenant vers les liquides contenus (lait ou autres boissons) et donc d'être ingérée par les nourrissons. L'inquiétude actuelle provient d'études récentes ayant mis en évidence les effets de cette substance sur le développement des enfants exposés et ce, même à des concentrations très faibles, jusque là supposées sans effet néfaste. Les nourrissons seraient donc la sous-population la plus exposée mais surtout la plus sensible.

Ce rapport met à jour les connaissances sur les impacts de cette substance et dresse le panorama des restrictions/réglementations prises récemment par différents pays. En parallèle, l'imprégnation de l'environnement en lien avec les usages est présentée, ainsi que les substitutions potentielles existantes.

Chez l'animal, de nouvelles études mettent en évidence des effets pour de faibles doses qui n'avaient jamais été observés jusqu'alors et qui confirment l'impact potentiel du BPA sur la reproduction, mais aussi sur d'autres organes comme les intestins. De plus, pour la première fois, des effets sur plusieurs générations, affectant la lignée germinale, ont été mis en évidence. Des résultats divergents sont toutefois observés, conduisant à une difficulté d'interprétation globale des effets du BPA. Chez l'homme, les études récentes sont plutôt en accord avec les résultats expérimentaux : des effets sur le comportement des enfants, des dysfonctionnements sexuels ou des altérations au niveau des cellules placentaires ont été mis en évidence récemment.

Le plus souvent, ces observations sont issues des protocoles spécifiquement développés pour l'étude des effets « perturbateurs endocriniens », effets très difficiles à observer en suivant les tests standards disponibles. Ces travaux ouvrent de nouvelles réflexions dans l'évaluation des dangers et des risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ils vont permettre de compléter les connaissances actuelles et ainsi de lever les doutes actuels planant sur les effets du BPA.

Au niveau réglementaire, au Canada, l'interdiction des biberons en polycarbonate contenant du BPA est entrée en vigueur le 11 mars 2010. Aux Etats-Unis, la FDA reconnaît pour la première fois le risque potentiel associé à cette substance se déclare préoccupée quant aux effets du BPA sur le cerveau et la prostate des fœtus, des nouveau-nés et des jeunes enfants, ainsi que sur leur comportement. En France, l'AFSSA, tout comme l'INSERM, reconnaissent que les modifications même subtiles observées sont à interpréter comme des signaux d'alerte et recommandent la poursuite des évaluations. L'EFSA doit rendre ses conclusions en juillet 2010.

De nombreuses études sont actuellement initiées de par le monde (NTP, FDA, OMS, FAO) et c'est dans cette optique que l'OMS et la FAO ont décidé d'organiser une réunion d'experts en automne 2010.

TABLE DES MATIÈRES

1. QU'EST-CE QUE LE BISPHENOL A ?	7
2. PRESENCE ET DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT	7
2.1 SOURCES D'EXPOSITION.....	7
2.2 COMPORTEMENT DU BPA	8
2.3 CONCENTRATIONS EN BPA DANS LES DIFFERENTS MILIEUX	8
3. EFFETS TOXICOLOGIQUES DU BPA ET POPULATIONS SENSIBLES (SANTÉ CANADA, 2008)	9
3.1 METABOLISME « GENERAL ».....	9
3.2 SPECIFICITE DES FEMMES ENCEINTES, FŒTUS ET NOURRISSONS.....	10
3.3 EFFETS SUR LA SANTE.....	10
3.3.1 <i>Etudes expérimentales</i>	10
3.3.2 <i>Etudes chez l'homme</i>	15
3.4 CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE	16
4. ORIENTATIONS REGLEMENTAIRES	17
4.1 CANADA / USA.....	17
4.2 PAYS EUROPEENS AUTRES QUE FRANCE.....	18
4.3 ASIE	19
4.4 FRANCE.....	20
5. SUBSTITUTIONS POTENTIELLES.....	20
6. BIBLIOGRAPHIE	21



Le Bisphénol A (n° CAS : 80-05-7) est un composé chimique issu de la réaction entre phénol et acétone, utilisé comme monomère dans la fabrication industrielle plastiques de type polycarbonate et de résines époxy, et notamment présent dans 90 % des biberons en plastique vendus au Canada (Santé Canada, 2008). C'est à ce titre que les risques éventuels encourus par les nourrissons, liés à leur exposition à cette substance, ont été fortement médiatisés depuis fin 2008.

1. QU'EST-CE QUE LE BISPHEENOL A ?

Aujourd'hui, le bisphénol A est utilisé en grandes quantités (plus de 4 millions de tonnes à l'échelle mondiale en 2006), essentiellement comme monomère dans la production de polycarbonates et précurseur ou produit de départ des monomères de certaines résines époxy, ainsi que quelques autres polymères (INERIS, 2010). Les polycarbonates sont largement rencontrés dans certains produits de consommation courants tels que les lunettes de soleil, les CDs ou les récipients pour eau et nourriture, les biberons et bouteilles plastiques ou les boîtes de conserves. Dans son rapport, Santé Canada (2008) cite l'ensemble des produits de consommation dans lesquels le bisphénol est utilisé : « disques compacts, contenants en contact avec des aliments et des boissons, instruments médicaux, produits de glaçage, films plastiques ; applications dans les industries de l'électricité, de l'électronique et de l'automobile ; résines époxydes utilisées dans les revêtements protecteurs, les matériaux composites, les stratifiés électriques, les adhésifs... ».

Le bisphénol A intervient également (INERIS, 2010) :

- en tant qu'additif pour les produits retardateurs de flammes, les fluides hydrauliques ;
- en tant que révélateur pour les papiers thermiques ;
- en tant que liant, plastifiant, durcisseur pour les peintures et laques et autres matières de remplissage.

Le bisphénol A est une molécule chimique largement étudiée dans les années 1930 pour son activité hormono-mimétique. Toutefois, son utilisation comme œstrogène de synthèse ne s'est jamais développée, de nouvelles molécules plus efficaces ayant été découvertes peu après.

2. PRESENCE ET DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT

2.1 SOURCES D'EXPOSITION

Le BPA est une substance d'origine exclusivement anthropique. Les sources d'exposition humaines sont :

- l'alimentation de fait de la migration du contenant vers le contenu et *via* le lait maternel (reflétant l'exposition de la mère),
- l'environnement du fait de rejets de cette substance à tous les stades du cycle de vie.

2.2 COMPORTEMENT DU BPA

D'après Santé Canada (2008), le BPA se dégrade rapidement dans les milieux aquatiques aérobies. En revanche, il montre une forte persistance dans les milieux aquatiques anoxiques et/ou anaérobies (demi-vie supposée supérieure à une année). De nombreuses études ont montré que le BPA était présent dans les sédiments, milieu pour lequel, il n'y a pas de rejet direct, ce qui prouve que la dégradation dans ce milieu est lente.

2.3 CONCENTRATIONS EN BPA DANS LES DIFFERENTS MILIEUX

Le BPA est présent dans tous les milieux aquatiques continentaux (rivières, estuaires, lacs). Dans ces milieux, il est plus potentiellement présent dans les sédiments et dans le biote. Dans le rapport d'évaluation des risques de 2003, la Commission Européenne a estimé que, à émission égale dans tous les milieux, le BPA se répartissait à 73,7 % dans les eaux, 22,3 % dans le sol et 4 % dans les sédiments (Commission Européenne, 2003).

Le suivi du bisphénol A dans l'environnement n'est régi ni au niveau français ni au niveau européen. Il n'y a donc pas, à ce jour, de recensement de cette substance dans l'environnement ni au niveau français (Agence de l'eau, DRIRE, BASOL, BASIAS, IREP (<http://www.pollutionsindustrielles.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>), IFEN, BRGM), ni au niveau européen (E-PRTR (U25), REACh) (INERIS, 2010¹).

En France, très peu de données sont donc disponibles, le BPA n'étant pas suivi par les Agences de l'eau, ni par les DREAL. Lors d'une campagne d'analyse des métaux et micropolluants organiques réalisée par la CIPEL (CIPEL, 2006), le BPA a été décelé dans l'eau du lac Léman à une concentration d'environ 7,3 ng/L. A notre connaissance, le lac Léman est le seul lac français sur lequel une campagne de recherche de la présence de BPA a été réalisée. Santé Canada rapporte que « les valeurs publiées les plus élevées sont de 12 µg/L pour l'eau de surface. La plupart des concentrations dans l'eau de surface sont toutefois beaucoup plus faibles que la valeur maximale susmentionnée et se situent plutôt dans la plage de 0,1 à 1 µg/L. Des concentrations élevées ont été mesurées dans certaines eaux usées industrielles, notamment dans celles provenant d'installations des secteurs suivants : papiers et produits connexes (maximum : 149 µg/L; médiane 8,7 µg/L); substances et produits chimiques (maximum : 91µg/L; médiane : 1,5 µg/L); buanderies commerciales (maximum : 43 µg/L; médiane : 6,6 µg/L). »

Dans des écosystèmes continentaux, des concentrations de BPA dans les sédiments de l'ordre de plusieurs dizaines de µg/L ont été retrouvées (Santé Canada, 2008). Le BPA présent dans les eaux de surfaces peut être adsorbé par les sédiments, dans lesquels les concentrations mesurées sont, en règle générale, plus élevées que dans les eaux de surfaces (INERIS, 2010).

Aucune mesure dans les sols français n'a été retrouvée dans la littérature à ce jour.

Cette substance étant un perturbateur endocrinien reconnu au niveau européen, des effets potentiels dans l'environnement peuvent donc être attendus. Il serait

¹ Pour plus de détails concernant les usages, les niveaux de production, le comportement et les concentrations retrouvées dans l'environnement, se référer à la « Fiche de données technico-économiques » de l'INERIS (INERIS, 2010).

donc nécessaire de mener des campagnes de mesures dans les eaux de surface et les sédiments, de manière à établir une image des niveaux français de contamination. En effet, une étude réalisée en 2008 par l'INERIS sur 5 rivières, a révélé la présence de BPA dans les eaux de ces 5 rivières, dont les sédiments présentaient une activité œstrogénique, parmi de nombreuses autres substances chimiques.

3. EFFETS TOXICOLOGIQUES DU BPA ET POPULATIONS SENSIBLES (SANTE CANADA, 2008)

3.1 METABOLISME « GENERAL »

Concernant le métabolisme du bisphénol A, la forme biologiquement active est la forme libre plutôt que les formes conjuguées (glucuronide et sulfate).

Chez l'homme, par voie orale, le BPA est facilement absorbé et rapidement transformé dans l'intestin et le foie (« métabolisme de premier passage ») en monoglucuronide de BPA, substance dépourvue d'activité endocrine, dont la demi-vie est inférieure à 6 heures. Une petite partie du BPA est conjuguée en sulfates. Jusqu'à présent, l'alimentation était considérée comme la principale source d'exposition au BPA.

La métabolisation du bisphénol A par une enzyme hépatique (l'uridine diphosphate glucuronyltransférase ou UDPGT) semble être une voie métabolique importante *in vivo* chez le rat (plus précisément l'isoforme UGT2B1). Une fois métabolisé, le BPA est excrété par la bile, se dissocie de nouveau et revient à sa forme libre : il est alors réabsorbé par les intestins, passe dans la circulation sanguine et ce cycle entérohépatique se produit plusieurs fois avant qu'il soit totalement éliminé, principalement via les fèces. Du fait de la succession de cycles entérohépatiques, son élimination est plus lente chez les rongeurs que chez l'homme (OMS, 2009). Les isoformes enzymatiques intervenant dans la métabolisation du BPA sont différents chez l'homme (principalement l'isoforme 2B15) et chez le rat (isoforme 2B1) (Hanioka *et al.*, 2008). Le polymorphisme génétique lié à l'isoforme 2B15 pourrait être à l'origine d'une variabilité interindividuelle importante en matière de détoxification chez l'homme.

Par voie cutanée, son absorption est limitée.

Une fois absorbé, le BPA est retrouvé au niveau du foie, de la moelle osseuse, des testicules et des tissus fœtaux. Il est donc capable de traverser la barrière placentaire. Jusqu'à présent, son élimination était considérée comme rapide et quelques études expérimentales suggéraient que de faibles quantités de BPA pouvaient être excrétées par le lait maternel : des concentrations comprises entre 1 et 3 µg/L, comparables à celles retrouvées dans le sang maternel (voire même légèrement supérieures) ont été détectées (INFOSAN, 2009). Or, une étude épidémiologique récente menée aux Etats-Unis montre qu'un taux élevé de BPA persiste dans les urines des volontaires étudiés, même après 24 heures de jeûne (Stahlhut *et al.*, 2009). **Ces auteurs concluent que la demi-vie du BPA dans l'organisme est plus longue que celle attendue, ce qui peut être à l'origine d'effets sur la santé à long terme.**

3.2 SPECIFICITE DES FEMMES ENCEINTES, FŒTUS ET NOURRISSONS

La toxicocinétique et le métabolisme du BPA pourraient être différents chez les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés par comparaison aux adultes non gestants.

En effet, suite à l'absorption du BPA, il est observé une distribution rapide dans les organes des rates gravides. Ainsi, après une exposition unique par voie orale à une dose élevée de 1 g/kg, il est observé après 20 minutes que la substance a atteint le fœtus par le placenta, et, après 40 minutes que la concentration fœtale dépasse celle du sang maternel. Cette différence de métabolisme provient d'une activité réduite de l'UGT2B1 chez les rates gravides par comparaison aux rates non gravides. Cette enzyme n'est pas présente dans le fœtus, est peu active chez les nouveau-nés et atteint le niveau d'activité adulte seulement trois semaines après la naissance.

De même, chez les humains, le BPA peut être retrouvé dans le sérum et le liquide folliculaire des femmes enceintes, ainsi que dans le sérum fœtal et le liquide amniotique, ce qui traduit un transfert vers le placenta. Nishikawa *et al.* (2010) ont montré que le BPA et son conjugué (BPA-GA) sont capables de traverser la barrière placentaire et d'atteindre ainsi le fœtus lors de la gestation. Les données disponibles aujourd'hui indiquent donc qu'une exposition répétée des mères au BPA pourrait entraîner une concentration circulante de BPA libre s'accumulant dans le fœtus et une exposition correspondante élevée *in utero*.

Benachour et Aris (2009) ont mis en évidence une augmentation de la production de facteurs nécrosant de tumeurs (TNF), de l'apoptose et de la nécrose au niveau des cellules du trophoblaste², après une exposition de 24 heures de ces cellules au BPA à différentes concentrations. Ces effets observés *in vitro* reflètent ce qui pourrait se passer au niveau du placenta chez la femme, malgré la différence existant entre système statique (*in vitro*) et système dynamique (*in vivo*). Toutefois, ce modèle permet de mieux comprendre les mécanismes toxicologiques à l'origine d'effets néfastes sur la grossesse et l'implication potentielle de molécules telles que le Bisphénol A.

Dans l'ensemble, les différences observées au niveau de la toxicocinétique et du métabolisme portent à croire que les fœtus en développement et les nouveau-nés pourraient être plus sensibles au BPA vu leur clairance plus faible, la demi-vie plus longue du BPA libre et, peut-être, de leur incapacité à conjuguer efficacement le BPA.

Il semble donc approprié de considérer les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés comme des sous-populations potentiellement sensibles.

3.3 EFFETS SUR LA SANTE

3.3.1 ETUDES EXPERIMENTALES

Sa toxicité aiguë est faible pour toutes les voies. Par voie orale, le foie est l'organe cible.

² Trophoblaste : mince enveloppe cellulaire de l'embryon qui lui permet de se fixer à l'utérus et d'en tirer sa subsistance. C'est l'élément essentiel de la barrière placentaire.

Par voie cutanée, le BPA n'est pas irritant mais il peut induire une sensibilisation (d'où son classement R43). Il induit de sérieux dommages aux yeux (d'où son classement R41). Il est irritant pour les voies respiratoires (d'où son classement R37).

Chez l'animal, les études sub-chroniques réalisées par voie respiratoire montrent une irritation de l'épithélium du tractus respiratoire supérieur.

Bien qu'actuellement non classé cancérigène, cette substance fait l'objet de nombreuses études de cancérogénicité, en particulier au niveau du sein et de la prostate. Un potentiel aneugénique a été observé *in vitro* mais aucun effet mutagène n'a été mis en évidence *in vivo*.

Le BPA est un perturbateur endocrinien inscrit en Catégorie 1 sur la liste des substances prioritaires établie par la DG Environnement. Cette catégorie correspond à des substances pour lesquelles au moins une étude *in vivo* est disponible mettant clairement en évidence son potentiel de perturbation endocrinienne (DHI, 2007). C'est un œstrogéno-mimétique capable de se lier au récepteur α des œstrogènes. Diamanti-Kandarakis *et al.* (2009) indiquent que l'affinité relative du BPA aux récepteurs alpha et beta est entre 1000 et 10000 fois moindre que celle de l'œstradiol³. Des effets sur la fertilité et la reproduction ont été mis en évidence chez le rat et la souris et sont synthétisés dans le tableau I. Aucun effet sur le développement n'a été observé dans les études standards de développement réalisées. Les études menées sur plusieurs générations présentent des résultats variables avec pour certaines, des effets sur le développement de l'appareil génital mâle observés pour des doses de l'ordre de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc. Les études les plus récentes réalisées précisent que les mécanismes impliqués sont plus nombreux et complexes qu'attendus (Bondesson *et al.*, 2009 ; Monje *et al.*, 2009). Ainsi, des récepteurs androgéniques et thyroïdiens seraient aussi des cibles du BPA, en plus de récepteurs œstrogéniques. Le BPA pourrait également jouer un rôle de modulateur des différentes voies métaboliques d'un organisme. Concernant la tératogénèse, les effets observés varient en fonction de la fenêtre d'exposition et affectent aussi la morphologie du cerveau, la neuro-anatomie et le comportement des rongeurs. De tels effets, si particuliers, peuvent donc ne pas être observés par les tests classiques habituellement réalisés.

Publié en 2003, un article de synthèse rapporte les différents effets observés par de nombreux auteurs, et ce pour des concentrations faibles en BPA (dès 20 ppb/jour chez le rat et 2 ppb/jour chez la souris) (Endocrine/Estrogen letter, 2003). Une large variété d'effets est rapportée chez les rongeurs, pour des concentrations en BPA très faibles, à des niveaux comparables à ceux rencontrés chez l'homme ou dans le sang foetal (tableau I).

³ L'œstradiol ou 17 β -œstradiol est la principale hormone œstrogène physiologiquement sécrétée chez l'humain et est considérée comme la véritable hormone femelle. De part ce statut, elle sert d'étalon pour évaluer le potentiel œstrogène d'autres hormones ou de substances perturbateur endocrinien.

Tableau I : Synthèse des effets du Bisphénol A sur les rongeurs, rapportés dans Endocrine/Estrogen letter (2003)

Espèce	Dose	Effets
Rat Sprague Dawley mâles	20 et 200 ppb, par voie orale De la naissance au 70 ^{ème} jour	Pour toutes les doses : diminution du poids moyen des animaux, augmentation du poids des vésicules séminales et des épидидymes, diminution du poids de la rate et des reins.
Rats mâles	2 à 200 000 ppb, par voie orale	Dès 20 ppb, diminution du poids des testicules et de la production de spermatozoïdes ; spermatogenèse affectée
Rats mâles	100 et 250 ppb, de J0 à J14 après la naissance	Diminution du contenu spermatique au 44 ^{ème} jour de vie
Souris mâles	2 et 20 ppb	Après 8 semaines, comportement agressif accru mais disparition à 12 semaines Diminution du poids moyen des testicules
Souris mâles	2 ppb	Augmentation du poids moyen de la prostate Diminution de la production de spermatozoïdes et du poids des épидидymes
Souris	10 ppb	Effets sur la fertilité, les organes reproducteurs et la spermatogenèse ; effets sur les nouveaux aussi, majoritairement pour la 2 ^{nde} génération (diminution de la taille des portées, stérilité)
Rats femelles gravides	25 et 250 ppb	Altérations du développement de la prostate, précurseur potentiel de cancer de la prostate
Rats Sprague-Dawley femelles	40 ppb/j, de la conception au 20 ^{ème} jour après la naissance 400 ppb/j, de GD14 au 6 ^{ème} jour après la naissance	Masculinisation du comportement des nouveau-nés femelles Exploration de nouveaux milieux réduite Comportement impulsif diminué
Rats femelles gravides	100 et 1200 ppb pc/jour, par voie orale	100 ppb : augmentation du poids moyen de naissance 1200 ppb : perturbation de l'activité œstrogène, diminution du niveau de lustéostimuline dans le plasma
Rats	100 et 54 000 ppb/jour	Augmentation de la prolifération des cellules épithéliales dès 100 ppb
Rats femelles	100 et 400 ppb, en une	Diminution du poids des testicules des

Espèce	Dose	Effets
gravides	seule dose pendant la gestation	nouveau-nés
Nouveau-nées femelles rats	100 ppb	Perturbation de l'expression du récepteur α des œstrogènes
Souris femelles	2 ppb, intra-péritonéale	Diminution du poids moyen, avancement de l'âge du 1 ^{er} œstrus
Souris	0,8-4-20 ppb/jour, injection sous-cutanée	Augmentation de la taille des cellules épithéliales de l'endomètre, allongement des microvillosités de ces cellules
Souris femelles	25 et 250 ppb, exposition in utero	Modifications dans la structure des glandes mammaires et diminution de la synthèse d'ADN
Souris	25 - 2500-25 000- 250 000 ppb pc/j, Foetus exposés in utero	25 ppb : retard dans l'ouverture du vagin Diminution du ratio de mâles en fonction de la dose

Vom Saal et Hugues (2005) indiquent que 90 % des 104 études financées sur des fonds gouvernementaux, pour étudier les effets du BPA aux faibles doses mettent en évidence un risque possible, alors que les 11 études, financées par les industriels, ne mettent aucun risque en évidence. Outre l'origine des fonds nécessaires à la réalisation des études, ces auteurs ont identifié deux facteurs potentiels expliquant cette différence de résultats : la souche de rongeurs utilisée (la souche rat Sprague-Dawley serait la moins sensible de toutes) et la non prise en compte des œstrogènes présents dans les nourritures utilisées au cours des études.

En avril 2008, le National Toxicology Program (NTP, 2008) a rendu public une monographie sur le BPA dans lequel il conclut que cette substance pourrait avoir des effets sur le développement des fœtus et des nourrissons, à partir de l'ensemble des études disponibles à cette date.

Une revue récente (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009) recense l'ensemble des effets observés chez les rongeurs pour différents perturbateurs endocriniens reconnus, dont le BPA. Les effets sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle sont confirmés pour des faibles doses d'expositions. L'implication du BPA dans le développement de cancers, dont celui de la prostate, est actuellement en cours d'étude. Diamanti-Kandarakis *et al.*, (2009) précisent que plus l'exposition est faible, plus les effets retardés observés seront sévères. Newbold *et al.* (2009) confirment ces observations en mettant en évidence des effets néfastes sur la reproduction et des effets cancérigènes, suite à l'injection en sous cutanée de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de BPA. De plus, l'administration par voie orale de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de BPA perturbe le développement des ovaires de rates exposées (Adewale *et al.*, 2009).

Depuis cette revue, Salian *et al.* (2009) ont mis en évidence des altérations de la fertilité (diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité, diminution de l'expression de récepteurs stéroïdiens testiculaires) au niveau de la génération F1

(issue de parents dont seules les femelles ont été exposées) mais aussi transmises aux générations F2 et F3. Pour ce faire, les animaux ont été gavés avec 1,2 ou 2,4 µg/kg pc de BPA. C'est la 1^{ère} fois que des effets sur plusieurs générations, affectant la lignée germinale, sont mis en évidence et des études sont en cours pour les confirmer.

Ryan *et al.* (2009) n'observent quant à eux aucun effet sur la reproduction ou la fertilité, chez des rates exposées pendant la période périnatale à différentes concentrations en BPA comprises entre 2 et 200 µg/kg/j. De même, une étude réalisée par l'American Chemistry Council (2009), chez le rat, selon la ligne directrice OCDE n°426, n'a mis en évidence aucun effet délétère sur le développement du système nerveux, à des doses sans effet toxique pour les mères (75 mg/kg/j). Au cours de cette expérience, les animaux ont été exposés à 0,15-1,5-75-750 et 2250 mg/kg de BPA via l'alimentation, du 1^{er} jour de gestation au dernier jour d'allaitement des nouveau-nés soit 21 jours. Toutefois dans cette étude, les concentrations plasmatiques en BPA n'ont pas été mesurées et la dose interne d'exposition des rats *in utero* puis *via* l'allaitement ne peut donc être déterminée. De plus, la présence d'autres œstrogènes, notamment dans l'alimentation, n'a pas été contrôlée.

Braniste *et al.* (2010) de l'INRA ont montré que l'appareil digestif du rat est sensible aux faibles doses de BPA, en affectant la perméabilité intestinale, la réponse à douleur au niveau des intestins et la réponse immunitaire à l'inflammation digestive. Cette dernière réponse semble de plus dépendante du sexe : l'exposition périnatale au BPA favorise le développement d'inflammations intestinales sévères chez les femelles seulement. Ces effets ont été mis en évidence dès une dose dix fois inférieure à la dose journalière admissible. L'étude a été réalisée sur un nombre important d'animaux (entre 5 et 13 par lot, un lot témoin) à plusieurs concentrations. Il apparaît que l'organe cible est approprié, du fait de la présence de récepteurs à œstrogènes au niveau du colon, et les résultats obtenus ont été analysés par des méthodes statistiques reconnues.

Dans son expertise collective, l'INSERM a recensé l'ensemble des études expérimentales récentes chez les rongeurs mâles et femelles. Pour les mâles, seules les études réalisées avec des doses inférieures à la NOAEL de 5000 µg/kg/j ont été prises en compte afin de pouvoir les comparer à l'exposition humaine. Plusieurs études mettent en évidence des effets sur la reproduction (modifications du taux d'hormones, du nombre et de la qualité des spermatozoïdes...) suite à des expositions au cours de la gestation/lactation, à de faibles doses (dès 2 µg/kg/j). Les effets observés dans les générations suivantes non exposées suggèrent une action sur la lignée germinale masculine, à l'origine de déficiences dans la fertilité des F1 et de leur descendance mâle (INSERM, 2010). De même chez les femelles, malgré la diversité des protocoles utilisés, des effets concordants sont observés suite à des expositions à de faibles doses pendant les périodes critiques de développement des animaux : avancement de l'âge de la puberté, effets sur le tractus génital, la fonction ovarienne et le comportement.

Parmi les nouvelles études disponibles, certaines présentent des résultats divergents (absence d'effet), conduisant à une difficulté d'interprétation globale des effets du BPA, divergences en partie dues à des différences de protocoles (fenêtres d'exposition et mode d'administration différents, co-expositions

éventuelles) ou de souches testées, plus ou moins sensibles. Mais elles s'inscrivent pleinement dans le panel de nouvelles études disponibles depuis 2-3 ans, mettant en évidence des effets pour de faibles doses qui n'avaient jamais été observés jusqu'à lors et qui confirment l'impact potentiel du BPA sur la reproduction. Des protocoles spécifiques ont été développés dans le but de mettre en évidence des effets perturbateurs endocriniens, effets très difficiles à observer en suivant les tests standards disponibles. Ces travaux ouvrent donc de nouvelles pistes de réflexion dans l'évaluation des dangers et des risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens et vont permettre de compléter les connaissances actuelles.

Bien que non totalement convergentes, l'ensemble de ces études est en faveur d'une altération de la reproduction/fertilité chez les rongeurs. Toutefois, la pertinence de ces travaux, pour prédire le danger pour l'homme exposé en continu, reste relative (INSERM, 2010).

3.3.2 ETUDES CHEZ L'HOMME

Peu de données chez l'homme étaient disponibles avant fin 2009. Des études récentes confirment les observations effectuées dans les études expérimentales. Ainsi, Braun *et al.* (2009) ont mis en évidence une association positive entre les concentrations en BPA dans les urines de femmes enceintes (486 femmes, prélèvements durant la 16^{ème} et la 26^{ème} semaine de grossesse) et une modification du comportement chez leur enfant à l'âge de 2 ans, uniquement chez les filles. Le comportement des enfants a été évalué par l'intermédiaire du « Behavioral Assessment System for Children-2 (BASC-2) » : il correspond à un questionnaire de 134 items dans lesquels les parents rapportent les problèmes de comportement en communauté et à la maison. Des indices relatifs au comportement « externalisé » (hyperactivité, agressivité), « intériorisé » (dépression, anxiété, somatisation) et un indice composite (regroupant tous les problèmes comportementaux) sont déterminés, ajustés au sexe et moyennés. Une relation positive a été mise en évidence entre les concentrations en BPA prénatales et les scores déterminés, relation encore plus marquée avec les concentrations en BPA détectées à la 16^{ème} semaine, signe de l'existence d'une fenêtre critique d'exposition. Ces résultats sont cohérents avec ce qui est observé chez les rongeurs. Dans cette étude, d'autres facteurs confondants n'ont pas été pris en compte, tel que le comportement alimentaire des enfants de la naissance à 2 ans, pouvant biaiser les observations faites ou l'éventuelle modification de la relation mère-enfant (mise en évidence chez les rongeurs). Par ailleurs, les scores utilisés sont des outils validés pour l'étude du comportement chez l'enfant et les enfants appartiennent à une cohorte qui va être suivie jusqu'à leur 5 ans afin de voir si les effets persistent dans le temps.

Li *et al.* (2010) ont étudié par enquête le comportement sexuel d'ouvriers exposés au BPA ou non. Il en ressort une augmentation des dysfonctionnements sexuels au niveau de la libido (diminution de la sensation de désir et insatisfaction) et d'ordre mécanique (difficultés d'érection et d'éjaculation). Comme pour l'étude précédente, d'autres facteurs confondants peuvent être à l'origine des résultats observés.

Meeker *et al.* (2010) ont étudié les impacts potentiels d'une imprégnation au BPA, chez des hommes consultant pour infertilité, sur des paramètres

hormonaux (mesures des concentrations en inhibine B, marqueur de l'activité des cellules de Sertoli et donc de la spermatogenèse) et en hormones thyroïdiennes. Des prélèvements urinaires ont été réalisés afin de déterminer l'imprégnation en BPA des personnes et, simultanément, des prélèvements de sérum ont permis les dosages hormonaux. La concentration urinaire en BPA était associée à une augmentation du taux de FSH et du ratio FSH/inhibine B, et à une diminution du ratio œstradiol/testostérone. Aucune relation n'a été observée avec les hormones thyroïdiennes TSH, T3 ou T4. La principale limitation de cette étude provient du fait que l'exposition antérieure des patients est inconnue (en terme de fréquence, fenêtre ou de doses) et rend difficile l'interprétation des relations obtenues (INSERM, 2010).

Quelques études ont tenté d'évaluer, de manière rétrospective, les impacts du BPA sur la reproduction féminine, en regardant plus particulièrement les taux d'hormones (Takeuchi *et al.*, 2004), le cancer du sein (Yang *et al.*, 2009), l'endométriose (Cobellis *et al.*, 2009) et la survenue de fausses couches spontanées (Sugiura-Ogasawara *et al.*, 2005). Aucune association n'a été mise en évidence entre BPA sérique et la présence d'endométriose, de cancer du sein ou des fausses couches. Toutefois, l'approche rétrospective employée par ces différents auteurs rend difficile l'interprétation des résultats observés.

Enfin, Melzer *et al.* (2010) ont observé une forte association entre des concentrations urinaires en BPA élevées (reflet d'une exposition importante) et la survenue de maladies cardiaques dans la population américaine. Les mécanismes impliqués n'ont pas été identifiés par les auteurs qui préconisent donc de nouvelles études afin de les éclaircir.

De nouvelles études sont disponibles, souvent présentant des protocoles spécifiquement développés pour l'étude des effets « perturbateurs endocriniens ». De nombreuses études sont actuellement initiées de par le monde afin de confirmer, chez l'homme, les effets du BPA à de faibles doses, et c'est dans ce contexte que l'OMS et la FAO ont décidé d'organiser une réunion d'experts en automne 2010.

L'INSERM a publié son rapport préliminaire d'expertise collective relative aux effets sur la reproduction du BPA (2010). Leur conclusion est la suivante : « Dans l'ensemble, les études épidémiologiques sont trop peu nombreuses pour déterminer la plausabilité chez l'homme des effets observés dans l'expérimentation animale. » De plus, ces études présentent de nombreuses limitations méthodologiques (approche rétrospective, plan d'échantillonnage imprécis, non prise en compte des effets potentiels des pathologies elles-mêmes sur le BPA).

3.4 CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

A partir des effets toxicologiques mentionnés ci-dessus et des effets éco toxicologiques, le classement suivant a été adopté pour le Bisphénol A au niveau européen (mise à jour de la classification dans l'ATP 30, datant de 2008) :

- Repr Cat3 ; R62 Risque possible d'altération de la fertilité.
- Xi ; R37-41 Irritant pour les voies respiratoires, Risque de lésions oculaires graves.
- R43 Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

Cette substance ne fait pas l'objet de classification à l'OMS, l'US EPA, l'US FDA ou l'IARC.

4. ORIENTATIONS REGLEMENTAIRES

4.1 CANADA / USA

Le ministère Canadien de la santé avait annoncé dès octobre 2008 son intention d'interdire les biberons contenant du BPA, compte tenu des incertitudes actuelles soulevées par des études montrant des effets du BPA à de faibles concentrations (Santé Canada, 2008). Des mesures concernant la limitation des rejets dans l'environnement seraient aussi prises par le gouvernement canadien. Le gouvernement canadien a conduit une évaluation des risques montrant que le grand public n'a pas à s'inquiéter du fait des faibles niveaux d'exposition au BPA mesurés. Toutefois, le principe de précaution est appliqué aux nouveau-nés et nourrissons de moins de 18 mois, population particulièrement sensible aux perturbateurs endocriniens. Le BPA a la capacité de migrer des biberons en polycarbonate vers le liquide à l'intérieur suite à l'ajout d'eau bouillante ou lors du chauffage du biberon à hautes températures (micro-ondes). Le 27 juin 2009, une consultation a été ouverte concernant la proposition d'interdire des biberons en polycarbonate contenant du bisphénol A, en prenant un décret modifiant l'annexe I de la loi sur les produits dangereux. Cette consultation s'est terminée le 10 septembre 2009. L'interdiction des biberons en polycarbonate contenant du bisphénol A est entrée en vigueur le 11 mars 2010 et a été publiée dans la *Gazette du Canada* Partie II le 31 mars 2010.

Le 6 mars 2009, les six plus gros fabricants américains de biberons ont annoncé l'arrêt de la vente de produits contenant du BPA. Selon le communiqué diffusé, « des indications scientifiques grandissantes montrent que même des faibles quantités de BPA sont néfastes pour les systèmes reproductif, neurologique et immunitaire ». Aucune précision n'est donnée quant à l'exportation des biberons....

Mi-mars 2009, les parlementaires américains ont présenté un projet de loi visant à prohiber la commercialisation de récipients alimentaires contenant du BPA. Le Sénat de l'Etat de Californie a voté l'interdiction du Bisphénol A dans les plastiques alimentaires et une loi similaire a, semble-t-il, été publiée par l'Etat du Connecticut dont la mise en œuvre est prévue pour le 1^{er} octobre 2011. 18 états dont le Minnesota, New York, Oregon, Missouri, Hawaï, Illinois, Wisconsin et New Jersey sont actuellement en train de réfléchir à une législation plus stricte pour réguler l'exposition au BPA. De plus, la nouvelle directrice de la Food and Drug Administration (FDA) a annoncé que l'agence allait réexaminer sa position par rapport aux effets du BPA sur la santé humaine.

Le 15 janvier 2010, la FDA a publié un nouveau communiqué concernant le Bisphénol A dans lequel le risque potentiel associé à cette substance est reconnu pour la 1^{ère} fois. Cette conclusion est basée sur l'évaluation réalisée par le NTP CERHR (2008) qui rapporte des préoccupations quant aux effets potentiels du BPA sur le cerveau et la prostate des fœtus, des nouveau-nés et des jeunes

enfants, ainsi que sur leur comportement. Pour des niveaux d'exposition au BPA habituels, les autres conclusions du NTP sont :

- « minimal concern » (préoccupation mineure): effets sur les glandes mammaires et le début de la puberté chez les fœtus, nourrissons et enfants de sexe féminin,
- « negligible concern » (préoccupation négligeable) : effets sur la mortalité fœtale ou néonatale, à la naissance, sur le poids des nouveau-nés ou leur croissance, suite à une exposition des femmes enceintes,
- « negligible concern » : effets sur la reproduction chez les adultes,
- « minimal concern » : effets sur la reproduction chez les travailleurs exposés à de fortes concentrations.

La FDA reprend aujourd'hui officiellement ces conclusions et se déclare préoccupée, s'appuyant sur le fait que même si les tests toxicologiques classiques ont démontré l'innocuité de faibles niveaux en BPA chez l'homme, des études récentes sont disponibles utilisant de nouvelles approches plus adaptées pour évaluer de ce type d'effets. Des études approfondies sont en cours de réalisation en collaboration avec le NTP pour répondre à ces interrogations. Toutefois, la FDA préconise, en attendant que ces études soient réalisées, de réduire l'exposition humaine au BPA *via* la nourriture et encourage la réalisation de travaux collectifs sur cette substance.

C'est dans ce contexte que l'OMS a publié en novembre 2009 une note d'information (INFOSAN 5/2009⁴) concernant l'état actuel des connaissances autour du BPA et détaillant les actions de l'OMS et de la FAO à l'avenir. Comme la FDA, l'OMS et la FAO reconnaissent d'une part les incertitudes sur les effets nocifs possibles aux faibles doses, en particulier sur le système nerveux et le comportement, et d'autre part, l'exposition plus élevée des très jeunes enfants par rapport aux adultes. Partant de ces constats, une consultation d'experts est organisée en octobre 2010, soutenue par Santé Canada, pour évaluer la sécurité du BPA.

4.2 PAYS EUROPEENS AUTRES QUE FRANCE

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a fixé une dose journalière acceptable de 0,05 mg/kg pc, correspondant à la quantité de substance pouvant être ingérée chaque jour sans entraîner de risque pour la santé humaine. Dans un communiqué du 22 octobre 2008, l'EFSA ne jugeait pas nécessaire de réviser cette dose journalière acceptable, malgré les résultats d'une étude récente suggérant un lien entre la présence de taux urinaires élevés de BPA et l'augmentation du risque de souffrir de pathologies cardio-vasculaires, de dysfonctionnement des enzymes hépatiques et de diabète de type 2 chez l'adulte (Lang *et al.*, 2008). Ces auteurs soulignent que l'exposition permanente et étendue au BPA par la nourriture, mais aussi l'eau potable, l'exposition cutanée et l'inhalation de poussières d'habitation est responsable de la présence de taux détectables de BPA chez plus de 90 % de la population américaine. Le 8 mars 2010, la Commission européenne a invité l'EFSA à prendre en considération dans

⁴ INFOSAN : Réseau International des Autorités de Sécurité Sanitaire des Aliments

son évaluation des risques toute nouvelle preuve scientifique disponible et à travailler en étroite collaboration avec les organismes d'évaluation des risques des États membres de l'UE sur cette question. Afin de fournir à la Commission européenne une synthèse actualisée sur la sécurité du BPA, l'EFSA rendra son avis scientifique début juillet 2010.

Aucune restriction d'usage n'est en vigueur actuellement pour cette substance au niveau européen. L'évaluation des risques menée par l'Union Européenne dans le cadre des Substances Existantes (2008) a émis une conclusion pour les consommateurs et l'homme exposé *via* l'environnement, soit « pour le moment, aucune nécessité ni d'informations et/ou de tests supplémentaires ».

Toutefois, le 10 juillet 2008, l'autorité norvégienne de lutte contre la pollution (SFT) a publié une recommandation au Ministère norvégien de l'Environnement pour limiter l'emploi de certaines substances dans les produits de consommation vendus en Norvège. Cette proposition énumère 10 substances recommandées pour une réglementation plus stricte en Norvège, incluant le Bisphénol A. Mais aucune information n'est disponible à ce jour concernant les prochaines étapes que les autorités norvégiennes envisagent de prendre et l'habilitation légale de la Norvège à introduire de telles législations nationales (par rapport à REACH).

En 2007, la limite de migration spécifique (LMS) du BPA par les matériaux plastiques en contact avec les aliments a été abaissée de 3 à 0,6 mg BPA/kg de nourriture (EFSA, 2007).

Le 22 décembre 2009, le Conseil de l'Union européenne (environnement) a publié une note relative aux « Effets de la combinaison de produits chimiques », notamment ceux ayant des activités de perturbateurs endocriniens, et la nécessité de leur prise en compte.

Au Danemark, l'interdiction du Bisphénol A dans les matériaux en contact avec l'alimentation des enfants âgés de 0 à 3 ans (biberons, tasses et emballages alimentaires) a été adoptée : elle sera applicable à partir du 1^{er} juillet 2010.

En Allemagne, malgré l'avis du BfR⁵ concluant qu'il n'y avait aucune raison de modifier l'évaluation des risques en cours, des associations environnementales ont demandé le retrait du BPA des produits pour nourrissons et enfants et des produits en contact avec la nourriture. En réponse à cette demande, plusieurs industriels ont volontairement retiré le BPA de leurs produits (octobre 2009).

4.3 ASIE

D'après les informations disponibles, la vente de biberons contenant du bisphénol A serait aussi interdite au Japon. La commission pour la sécurité sanitaire des aliments a été sollicitée pour rendre un avis concernant les effets des faibles doses de BPA, plus particulièrement au niveau de la reproduction et du développement. Taïwan aurait de son côté aussi inscrit le BPA sur une liste de substances potentiellement toxiques ; les détaillants de Corée du Sud, Taiwan et Singapour ont annoncé leur refus de commercialiser des produits contenant du BPA à partir de janvier 2010.

⁵ BfR : Institut Fédéral d'évaluation des Risques, Allemagne

4.4 FRANCE

Le 17 avril 2009, deux adjoints de la Mairie de Paris ont annoncé que « la Ville de Paris ne commanderait plus de biberons contenant du BPA pour ses crèches, à cause d'un risque potentiel sur la santé ». Le 5 février 2010, suite à l'avis de l'AFSSA, « la Ville de Paris annonce le remplacement de l'intégralité des biberons des crèches parisiennes par des biberons en verre ».

En effet, l'AFSSA a rendu un avis le 29 janvier 2010 sur 'analyse des résultats d'une étude de toxicité sur le développement ainsi que d'autres données publiées récemment. Sur ce dernier point, l'AFSSA signale que « les effets relevés à très faibles doses correspondent à des modifications subtiles fonctionnelles (neurologiques, motrices ou sensorielles), hormonales ou métaboliques et sont à interpréter comme des signaux d'alerte, car leurs conséquences néfastes pour la santé humaine ne sont pas établies ». L'agence annonce de plus la poursuite de son travail d'expertise en lien avec les agences internationales et l'EFSA afin de comprendre la signification en terme de santé humaine de ces signaux et d'identifier une approche appropriée d'évaluation des risques, autre que celle basée sur la dose journalière tolérable.

De nombreuses initiatives locales ont été menées, principalement par des communes ayant décidé de supprimer l'usage de biberons contenant du BPA dans leurs crèche, maternité et halte-garderie.

Le débat aujourd'hui concerne essentiellement les populations sensibles (femmes enceintes et nouveau-nés), il peut raisonnablement être envisagé que ceci n'est qu'une première étape ; l'interdiction d'usage pour ces populations conduisant à terme à une demande d'interdiction totale de la substance par les associations de consommateurs. La proposition de loi du RDSE (Rassemblement Démocratique et Social Européen), visant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de BPA, a été adoptée par le Sénat le 24 mars et par l'Assemblée Nationale le 23 juin 2010. Cette loi a été publiée au JORF n°150 du 1^{er} juillet 2010 (LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de bisphénol A).

Une Norme de Qualité Environnementale (NQE) est actuellement en cours d'élaboration au niveau national.

5. SUBSTITUTIONS POTENTIELLES

En termes de substitution deux approches se côtoient.

- La substitution du BPA par une autre substance possédant des propriétés approchantes au sein du même matériau : par exemple, le remplacement du BPA en tant que révélateur dans le papier thermique par du 4,4'-butylidenebis(6-tert-butyl-m-cresol). Cette première approche est peu documentée dans la littérature disponible. Par ailleurs, le manque d'information quant à l'innocuité de ces molécules de substitution pose problème.
- La substitution du matériau contenant du BPA au profit d'un matériau n'en contenant pas : par exemple le remplacement des biberons en polycarbonates contenant du BPA par des biberons en verre n'en

contenant pas. Cette approche a majoritairement été étudiée pour les principales utilisations du BPA (c.à.d. la fabrication des polycarbonates).

Quoiqu'il en soit, des produits alternatifs aux produits contenant du BPA ont été identifiés pour les papiers thermiques, les plastiques durs des bouteilles et biberons en polycarbonate, les revêtements des cannettes et boîtes de conserves en résines époxydes, mais également les encres d'impressions et les applications médicales. Pour les autres produits, aucune information fiable sur leur possible substitution n'est disponible actuellement (INERIS, 2010).

Dans le cas des alternatives au polycarbonate, de nombreuses substances ont été étudiées : elles ne sont pas classées au niveau européen mais présentent toutes des avantages et des inconvénients. Rappelons par exemple, que pour les bouteilles et contenants alimentaires en plastique dur (à ce jour principalement composé de polycarbonate), ainsi que pour les revêtements des cannettes et boîtes de conserves (à ce jour principalement composés de résines époxydes), les alternatives proposées doivent être agréées contact alimentaire. Les principales alternatives existantes sont présentées en détail dans la Fiche Technico-économique de l'INERIS (2010).

Toutefois, l'obstacle à ces permutations de matériaux ou de substances employées semblerait être plus technique que financier (INERIS, 2010).

6. BIBLIOGRAPHIE

Adewale H.B., Jefferson W.N., Newbold R.R. et Patisaul H.B. (2009) – Neonatal Bisphenol A exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin releasing hormone neurons. *Biol Reprod.* **81**(4): 690-699.

AFSSA (2010) – Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relative 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.

American Chemistry Council (2009) – DNT study: a dietary study developmental neurotoxicity study of Bisphenol in rats, WIL-186056, September 2009, 4796 pp.

Benachour N. et Aris A. (2009) – Toxic effects of low doses of Bisphenol-A on human placental cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* **241**: 322-328.

Bondesson M., Jönsson J., Pongratz I., Olea N., Cravedi J.-P., Zalko D., Hakansson H., Halldin K., Di Lorenzo D., Behl C., Manthey D., Balaguer P., Demeneix B., Fini J.B., Laudet V., Gustafsson J.-A. (2009) -, A CASCADE of Effects of Bisphenol. *A Reproductive Toxicology*, In proof.

Braniste V., Jouault A., Gaultier E., Polizzi A., Buisson-Brenac C., Leveque M., Martin P.G., Theodorou V., Fioramonti J. et Houdeau E. (2010) – Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* **107**: 448-453.

- Braun J.M., Yolton K., Dietrich K.N., Hornung R., Ye X., Calafat A.M. et Lanphear B.P.** (2009) – Prenatal Bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect.* **117**(12): 1945-1952.
- Cobellis L., Colacurci N., Trabucco E., Carpentiero C. et Grumetto L.** (2009) – Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomed Chromato*, **23**, 1186-1190.
- Commission Européenne** (2003). European Risk Assessment Report, Bisphenol A, EUR20843EN.
- Commission Internationale pour la protection des eaux du Léman contre la pollution – CIPEL** (2006) - Métaux et micropolluants organiques, Campagne 2005. 65-87.
- DHI** (2007) – Revised report to DG environment: Study on enhancing the Endocrine Disruptors priority list with a focus on low production volume chemicals. ENV.D.4/ETU/2005/0028r.
- Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T. et Gore A.C.** (2009) – Endocrine-Disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, **30**(4): 293-342.
- EFSA** (2007) - Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments [AFC] relative au 2,2-BIS(4-HYDROXYPHÉNYL) PROPANE (Bisphénol A).
- Endocrine/Estrogen Letter** (2003) – Bisphenol A concerns survey: an E/E letter special report, **9**: 2-31.
- Hanioka N., Naito T. et Narimatsu S.** (2009) – Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chem*, **74**, 33-36.
- INERIS**, 2010. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Bisphénol A, 66 p.
- INFOSAN** (2009) – Note d'information sur le bisphénol A : état actuel des connaissances et actions de l'OMS et de la FAO à l'avenir. WHO et FAO.
- INSERM** (2010) – Bisphénol A, Effets sur la reproduction – Rapport préliminaire d'expertise collective. 90 pp.
- Lang I.A., Galloway T.S. et Scarlett A.** (2008) – Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*, **300**(11): 1303-1310.
- Li D., Zhou Z., Qing D., He Y., Wu T., Miao M., Wang J., Weng X., Ferber J.R., Herrinton L.J., Zhu Q., Gao E., Checkoway H. et Yuan W.** (2010) – Occupational exposure to Bisphenol A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod.* **25**(2): 519-527.
- Meeker J.D., Calafat A.M. et Hauser R.** (2010) – Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol*, **44**, 1458-1463.

- Melzer D., Rice N.E., Lewis C., Henley W.E. et Galloway T.S.** (2010) – Association of urinary Bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *Public Library of Sciences*. 5(1): e8673.
- Monje L., Varayoud J., Muñoz-de-Toro M., Luque E.H. et Ramos J.G.** (2009) - Neonatal exposure to Bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat, *Reproductive Toxicology*, In proof.
- Newbold R.R., Jefferson W.N. et Padilla-Banks E.** (2009) – Prenatal exposure to bisphenol A at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect*. 117(6): 879-885.
- Nishikawa M., Iwano H., Yanagisawa R., Koike N. et Inoue H.** (2010) – Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. *Environ Health Perspect*, sous presse.
- NTP-CERHR** (2008) – Monograph of the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of risks to human reproduction, Expert panel evaluation of Bisphenol A,
- RAR** (2008) – Risk Assessment Report – Bisphenol A. Union Européenne.
- Ryan B.C., Hotchkiss A.K., Crofton K.M. et Earl Gray Jr L.** (2009) – *In utero* and lactational exposure to Bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility and anatomy of female LE rats. *Tox Sci*. **Sous presse**.
- Salian S., Doshi T. et Vanage G.** (2009) – Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci*. 85 : 742-752.
- Santé Canada** (2008) – Approche de gestion des risques proposée pour le phénol, 4,4'-(1-méthyléthylidène) bis (ou Bisphénol A). Environnement Canada, Santé Canada.
- Stahlhut R., Welshons W.V. et Swan S.H.** (2009) – Bisphenol A data in Nhanes suggest longer than expected half-life, substantial non-food exposure or both. *Environ Health Perspect*, IN PRESS.
- Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sonta S., Makino T. et Suzumori K.** (2005) – Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Repro*, 20, 2325-2329.
- Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezuki Y., Takai Y. et Taketani Y.** (2004) – Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*, 51, 165-169.
- Vom Saal F.S. et Hugues C.** (2005) – An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*, 113: 926-933.
- Yang M., Ryu J.H., Jeon R., Kang D. et Yoo K.Y.** (2009) – Effects of Bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol*, 83, 281-285.

