

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine

## Tome 1

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mars 2013

Édition scientifique





# Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine

## Tome 1

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mars 2013

Édition scientifique

**AVIS**  
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,**  
**de l'environnement et du travail**

relatif à l'évaluation des risques liés au Bisphénol A (BPA)  
pour la santé humaine et aux données toxicologiques et d'usage  
des bisphénols S, F, M, B, AP, AF, et BADGE

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 4 juin 2009 (saisine 2009-SA-0331) par la Direction générale de la santé (DGS) en vue d'une expertise sur les risques sanitaires pour la population générale liés à des substances reprotoxiques de catégorie 3 et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le bisphénol (BPA) et le 18 février 2010 (saisine 2010-SA-0197) par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) en vue d'une expertise spécifique sur le BPA et ses substituts potentiels, prenant en compte tous les autres types d'effets toxiques, au-delà des seuls effets reprotoxiques et/ou liés à la perturbation endocrinienne.

## **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

En 2009, le ministère chargé de la santé a saisi l'Inserm et diverses agences de sécurité sanitaire (l'Ansm (ex-Afssaps), l'Anses, l'InVS, l'INPES) sur la question des perturbateurs endocriniens. Les travaux de l'Anses concernant le BPA s'organisent ainsi dans le cadre d'une expertise portant sur une liste d'une trentaine de substances potentiellement perturbatrices endocriniennes (bisphénols, phtalates, parabènes, perfluorés, composés bromés, alkylphénols, ...), et d'une seconde expertise spécifique au BPA émanant du ministère chargé de l'écologie. L'Agence est mobilisée sur la question du BPA depuis 2008 et a produit plusieurs avis et documents sur cette question.

Le BPA est une substance chimique de synthèse utilisée depuis plus de 50 ans. Ses deux principales utilisations sont la fabrication de matières plastiques de type polycarbonate et

de résines époxydes. Il est aussi utilisé comme composant d'autres polymères et de résines (polyesters, polysulfones, polychlorure de vinyle, résines vinylisters, ...) et intervient dans la synthèse de certains retardateurs de flamme et comme révélateur chimique dans les papiers thermiques (par exemple tickets de caisse).

L'Anses, dans le cadre de l'instruction des deux saisines, a réalisé une étude de filières en 2011<sup>1</sup> dont l'objectif était d'identifier de manière plus systématique les secteurs d'activité et *in fine* les produits et articles de consommation susceptibles de contenir du BPA. Elle a identifié près d'une soixantaine de secteurs potentiellement utilisateurs de cette substance en France et a listé de manière non exhaustive des usages, articles et préparations susceptibles de contenir du BPA (câbles, mastics, adhésifs, récipients à usage alimentaire ou non, optiques de phares, articles de sports, fluides de freinage, fluides caloporteurs, matériaux d'installation électrique, appareils électroménagers, dispositifs et appareils médicaux, encres d'imprimerie...). Ce bilan a montré une grande diversité de produits et d'articles susceptibles de contenir du BPA.

Dans les rapports relatifs aux effets sanitaires et aux usages du BPA (septembre 2011), l'Anses a conclu à l'existence d'effets « avérés » chez l'animal (effets sur la reproduction, sur la glande mammaire, sur le métabolisme, le cerveau et le comportement) et d'autres « suspectés » chez l'Homme (effets sur la reproduction, sur le métabolisme et pathologies cardiovasculaires). Ces effets pourraient être observés, mêmes à de faibles niveaux d'exposition, au cours de phases sensibles du développement de l'individu. Cela conduit à identifier des populations particulièrement vulnérables. Ces travaux sur les usages et les effets sanitaires du BPA ont ainsi conduit l'Agence à recommander, en septembre 2011, une réduction des expositions de la population, notamment par sa substitution dans les matériaux au contact des denrées alimentaires, en particulier pour les populations les plus sensibles (nourrissons, jeunes enfants et femmes enceintes ou allaitantes). Elle a aussi proposé, au niveau européen dans le cadre des règlements REACH<sup>2</sup> et CLP<sup>3</sup> en 2012, de réviser la classification du BPA en tant que toxique pour la reproduction.

Les travaux de l'Agence se sont poursuivis par une évaluation des risques sanitaires (ERS) de cette substance, par un recensement de ses alternatives potentielles et de certaines de leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques et se sont également intéressés à d'autres bisphénols (S, F, M, B, AP, AF, BADGE).

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Ces travaux d'expertise collective sur le BPA sont menés depuis 2010 en mobilisant le groupe de travail «Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » (GT PE) sous l'égide du Comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES Chimie).

<sup>1</sup> Connaissance relatives aux usages du Bisphénol A (Anses, septembre 2011)

<sup>2</sup> Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

<sup>3</sup> Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

Le GT PE a, depuis septembre 2011, poursuivi l'instruction des deux saisines en conduisant une évaluation des risques. D'autres collectifs de l'Agence ont été associés au traitement de ces deux saisines s'agissant des questions entrant dans leur champ de compétences (CES « Eaux », CES « Matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA) », CES « Evaluation des risques physiques et chimiques liés aux aliments »).

Le présent avis se fonde sur les rapports d'expertise collective du GT PE relatifs à l'ERS du BPA et à la synthèse de données d'usage et de toxicité d'autres bisphénols, sur un rapport d'étude relatif au recensement d'alternatives au BPA ainsi que sur un rapport portant sur les représentations sociales autour des incertitudes relatives à la problématique des perturbateurs endocriniens. Ce dernier rapport a été élaboré à partir d'auditions de parties prenantes et/ou d'experts scientifiques s'exprimant publiquement sur la question des perturbateurs endocriniens.

Ces rapports ont été soumis au CES Chimie. Ce dernier a adopté une note de synthèse et les conclusions de l'expertise collective lors de sa réunion du 21 février 2013. Cette note reprend les principaux résultats de l'expertise sur le BPA et les autres bisphénols. Elle émet des recommandations en vue de réduire les risques liés à l'exposition au BPA, d'acquérir des connaissances sur la toxicité du BPA et les expositions au BPA utiles à l'ERS. Le CES Chimie a également émis des recommandations sur les autres bisphénols et/ou alternatives au BPA.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'EXPERTISE

Cette expertise présente un travail d'évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au BPA prenant en compte diverses sources et milieux d'exposition documentés<sup>4</sup>. Cette évaluation intègre les expositions par voie alimentaire, par contact cutané ou par inhalation, pour l'ensemble des formes « chimiques » du bisphénol A (bisphénol libre et bisphénol conjugué)<sup>5</sup>.

Pour les besoins de l'expertise, des campagnes d'analyses du BPA ont été spécifiquement conduites à la demande de l'Anses notamment dans les aliments, les eaux destinées à la consommation humaine (eau distribuée en réseau et eaux conditionnées), dans l'air et les poussières de logements et sur des tickets thermiques. Les résultats de ces campagnes ont été utilisés en vue de modéliser les expositions exprimées en doses d'exposition interne selon une approche probabiliste pour une meilleure prise en compte de la variabilité au sein des populations cibles.

L'analyse des articles scientifiques concernant les effets du BPA publiés avant juillet 2012 a permis d'identifier, sur la base des données expérimentales animales, des effets critiques jugés pertinents pour l'enfant à naître des femmes enceintes exposées. Les effets du BPA, par organe ou système, ont été catégorisés, chez l'Homme d'une part et chez l'animal d'autre part, selon les périodes d'exposition en : effets avérés, effets suspectés, effets controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure. Aucun effet avéré n'ayant été identifié chez l'Homme en dépit de nombreuses études épidémiologiques, les experts ont choisi de se référer, pour

<sup>4</sup> Les produits cosmétiques et les dispositifs médicaux ont fait l'objet d'un travail d'évaluation par ailleurs par l'ANSM dont les résultats sont fournis en annexe du rapport d'expertise collective.

<sup>5</sup> Bisphénol A total = Bisphénol A libre (ou non-conjugué) + Bisphénol A conjugué. On appelle Bisphénol A conjugué le Bisphénol A glucuronidé ou sulfaté.

l'évaluation des risques, aux effets jugés avérés chez l'animal et/ou suspectés chez l'Homme, comme cela est fait classiquement.

Les experts ont ainsi été conduits à sélectionner, sur la base des données disponibles, les effets sanitaires ainsi que les études clés pour l'évaluation des risques, permettant de produire des repères toxicologiques d'effets, comme ils ont été conduits à faire des choix méthodologiques de stratégie d'évaluation des risques.

*In fine*, l'évaluation des risques n'a pu être conduite que pour l'enfant à naître de la femme enceinte, faute de repères toxicologiques pour les autres populations ou groupes d'âge d'intérêt (enfants en bas âge, adolescents, ...). L'évaluation des risques a pu être réalisée pour des expositions par voie alimentaire, respiratoire et cutanée.

S'agissant de l'exposition par voie cutanée, et bien que le bisphénol A soit susceptible d'être présent dans un grand nombre d'articles ou produits de consommation, seule l'exposition via les tickets de caisse a pu être suffisamment documentée et prise en compte pour évaluer les risques liés à leur manipulation.

Une analyse de l'incertitude a complété l'ensemble de la démarche d'évaluation des dangers et des expositions. Elle a permis notamment d'identifier les différentes sources d'incertitude de l'expertise, l'enjeu principal étant de mieux qualifier le niveau de confiance attribuable aux résultats finaux en le classant en « élevé », « modéré » ou « limité ».

Pour la caractérisation des risques, à partir des doses critiques sélectionnées, ont été dérivés, pour chaque effet considéré, des repères toxicologiques (RT) correspondant :

- à l'application d'un facteur de biodisponibilité selon la voie d'exposition considérée dans la (les) étude(s) ayant permis d'identifier les NOAEL ou LOAEL<sup>6</sup> retenus pour la caractérisation des risques. Sur la base des études de toxicocinétique évaluant notamment les paramètres de biodisponibilité après administration de BPA par voie orale chez plusieurs espèces animales, les experts ont retenu un facteur de biodisponibilité absolue de 3% par voie orale en raison d'un effet de premier passage hépatique important (Doerge *et al.* 2010a, Farbos, 2012). Ce facteur est donc utilisé pour convertir les NOAEL/LOAEL en doses internes équivalentes.
- à l'application d'un facteur d'incertitude de 300, si la dose critique de départ est un NOAEL, et de 900 si la dose critique de départ est un LOAEL. Ce facteur d'incertitude global peut être décomposé en plusieurs facteurs :
  - un facteur de 10 lié à la variabilité inter-espèce, pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme,
  - un facteur de 10 lié à la variabilité inter-individuelle dans la population humaine,
  - un facteur supplémentaire de 3 lié au *corpus* de données disponibles et la sévérité de l'effet. Ce facteur est justifié par l'ensemble des incertitudes en lien avec : les effets du BPA observés à des doses plus faibles que celles retenues, l'existence de relations dose-réponse non monotones, l'existence de données *in vitro* et *ex vivo* en faveur d'une sensibilité largement supérieure (au-delà d'un facteur 10 déjà considéré dans le facteur de variabilité inter-espèce) des tissus d'origine humaine vis-à-vis du BPA, comparativement à des tissus d'origine animale.
  - un facteur de 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL ajusté.

<sup>6</sup> NOAEL : No observed adverse effect level ; LOAEL : Lowest observed adverse effect level.

Effets critiques	Référence étude	Voie d'exposition	LOAEL	NOAEL	NOAEL interne par application d'un facteur de biodisponibilité de 3%	RT interne par application d'une MOS de 300 sur le NOAEL interne
			(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)
<b>Cerveau et comportement</b>	<i>Xu et al., 2010c</i>	orale	/	50	1,5	0,005
<b>Appareil reproducteur femelle</b>	<i>Rubin et al., 2001</i>	orale	/	100	3	0,01
<b>Métabolisme et obésité</b>	<i>Miyawaki et al., 2007</i>	orale	260	87*	2,6	0,009
<b>Glande mammaire</b>	<i>Moral et al., 2008</i>	orale	/	25	0,75	0,0025

\*: NOAEL ajusté calculé à partir du LOAEL.

**Concernant les résultats de l'évaluation des risques prenant en compte l'ensemble des milieux d'exposition : air, poussières sédimentées et alimentation (dont eaux destinées à la consommation humaine), et à l'exclusion de certaines situations d'exposition spécifiques (tickets de caisse, eau conditionnée dans des bonbonnes en polycarbonate), les conclusions montrent que certaines situations d'exposition de la femme enceinte au BPA présentent un risque pour la glande mammaire de l'enfant à naître.** Les effets retenus sont caractérisés par une augmentation du nombre de structures épithéliales indifférenciées associée à une augmentation de la sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale. La réponse aux expositions à des cancérigènes est plus importante lorsque l'exposition survient pendant la puberté ou l'adolescence, période durant laquelle les bourgeons terminaux (TEB) puis les canaux terminaux de la glande mammaire, considérés comme les structures les plus sensibles aux carcinogènes mammaires, sont encore nombreux.

Le niveau de confiance associé à ces résultats est qualifié de « modéré » par la majorité des experts. Certains experts du GT PE considèrent ce niveau de confiance comme « limité », notamment en raison de la sensibilité du modèle au facteur de biodisponibilité. En effet, si des données de biodisponibilité plus faibles chez l'homme étaient utilisées, ces situations de dépassement pourraient être revues à la baisse. Concernant les trois autres types d'effets (effets sur le cerveau et comportement, effet sur le métabolisme et obésité, effet sur le système reproducteur féminin), le risque apparaît « négligeable », selon les hypothèses considérées.

En moyenne, l'alimentation contribue majoritairement à l'exposition interne (84% pour la femme enceinte). Concernant les principales sources d'exposition alimentaires et quelles que soient les populations concernées, l'expertise identifie trois grandes catégories :

- Les produits conditionnés en boîtes de conserve<sup>7</sup> qui représentent environ 50% de l'exposition totale et se décomposent comme suit :
  - 35 à 45% pour les légumes ;
  - 10 à 15% pour les plats composés et produits à base de viande et de poisson.
- Certains aliments d'origine animale :
  - autour de 17% pour les viandes, abats et charcuterie ;
  - entre 1 et 3% pour les produits de la mer.
- Une contamination ubiquitaire dont l'origine n'est pas identifiée qui représente entre 25 et 30% de l'exposition totale.

Au regard des niveaux de contamination mesurés et du risque lié à l'exposition des femmes enceintes au BPA non-conjugué, l'absence de consommation de produits conditionnés en boîtes de conserve ou la consommation de produits exclusivement conditionnés dans des boîtes de conserve ne relarguant pas de BPA conduirait à réduire de manière significative le risque lié à l'exposition au BPA *via* l'alimentation, sans pour autant l'annuler. La mise en place de mesures additionnelles visant à diminuer les niveaux de contamination importants observés dans certains produits d'origine animale en plus de la non consommation de produits en boîtes de conserve (ou de la consommation de produits exclusivement conditionnés dans des boîtes de conserve ne relarguant pas de BPA) conduirait à diminuer également de manière significative l'exposition au BPA des femmes enceintes.

L'eau conditionnée dans des bonbonnes en polycarbonate constitue une source d'exposition au BPA. Sa consommation peut contribuer à une augmentation conséquente de l'exposition interne au BPA et pourrait, ainsi ajoutée aux autres expositions, entraîner un risque « additionnel » pour l'enfant à naître de la femme enceinte exposée.

**Concernant l'évaluation spécifique des risques liés à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA, selon les résultats des calculs d'exposition, la manipulation de tickets thermiques conduit à des situations à risque pour les 4 types d'effets considérés : glande mammaire, cerveau et comportement, appareil reproducteur féminin, métabolisme et obésité. Selon les hypothèses retenues, le risque concerne les enfants à naître des femmes enceintes manipulant des tickets thermiques, du fait de leurs activités professionnelles et/ou de consommation.** Le niveau de confiance associé à ces résultats est qualifié de « limité » par les experts. Les modèles et hypothèses retenus contribuent en effet certainement à surestimer les expositions internes calculées en lien avec la manipulation de tickets thermiques. En absence de données françaises solides et spécifiques, il serait utile de réaliser une étude en milieu professionnel parmi des femmes en âge de procréer afin de mesurer l'excrétion urinaire de BPA en vue de confirmer les expositions internes estimées.

**Concernant les incertitudes relatives à l'identification des dangers et la relation dose-réponse,** les principales sources d'incertitude identifiées relèvent de la transposabilité à l'Homme des effets critiques retenus, de la relation dose-réponse et des facteurs de biodisponibilité. Concernant l'extrapolation à l'Homme des effets critiques, ceux-ci ont été observés chez l'animal, principalement des rongeurs, et, à ce jour, les données disponibles ne permettent pas de considérer ces effets comme « avérés » chez

<sup>7</sup> Sans distinction possible de la présence ou non d'un vernis susceptible de relarguer du BPA

l'Homme. Toutefois, en l'absence de données permettant de considérer que ces effets sont spécifiques de l'animal, selon la démarche classique de l'ERS, ils sont considérés comme extrapolables à l'Homme. Concernant la relation dose-réponse, la démarche d'ERS classique postule une relation monotone, or des relations dose-réponse non monotones ont été observées avec le BPA. Concernant les facteurs de biodisponibilité, dans l'exercice d'ERS, les experts ont été confrontés à une difficulté méthodologique liée au choix de la valeur de biodisponibilité tant pour l'exposition orale que cutanée. L'analyse de sensibilité effectuée montre en effet que ce paramètre a un impact important sur l'estimation des doses d'exposition interne au BPA non conjugué et, par conséquent, sur les résultats de l'ERS. C'est la raison pour laquelle les experts ont souhaité insister sur la nécessité de mieux caractériser la valeur de biodisponibilité humaine du BPA (par voies orale et surtout cutanée) en vue d'accroître les niveaux de confiance dans les résultats issus de cette expertise. Les études en cours prévues dans le cadre d'un programme conjoint NTP/NIEHS aux USA sur le BPA ainsi que le modèle PBPK en cours de développement, à la demande de l'Anses, devraient permettre de lever ou réduire ces incertitudes à moyen terme.

**Concernant les incertitudes relatives à l'évaluation de l'exposition**, l'analyse souligne l'importance du manque de données robustes – françaises notamment – de contamination de certaines sources d'exposition considérées : air, poussières, tickets de caisse et de nombreux articles ou produits de consommation. L'analyse d'incertitude fait également état de l'importance du manque de données sur les facteurs humains d'exposition (volume respiratoire, surface de la main, temps passé en intérieur *versus* extérieur, et autres habitudes, pratiques et usages nécessaires à l'évaluation de l'exposition) et d'un manque de connaissance sur l'exposition par contact cutané.

**Concernant les alternatives au BPA**, suite à l'appel à contribution lancé par l'Agence en 2011, un total de 17 contributions relatives aux effets sanitaires, usages et substitutions du BPA a été reçu. Parmi ces 17 contributions, 10 concernent la substitution du BPA. L'Agence ne dispose pas des éléments nécessaires pour apprécier la représentativité de ces 10 contributions par rapport à la totalité des acteurs mondiaux impliqués dans le marché du BPA et/ou de ses alternatives. Dans le rapport d'étude sur « la substitution du BPA : état des lieux sur les alternatives au BPA, identification des dangers des substituts potentiels au BPA », 73 alternatives au BPA ont pu être recensées jusqu'en février 2012, dont 4 proviennent directement des réponses des industriels à l'appel à contribution, 7 proviennent des réponses d'industriels contactés hors appel à contribution et 62 autres sont issues de la bibliographie internationale.

Les contributions reçues par l'Agence sont de natures différentes : retours d'expérience sur des alternatives concrètes de la part d'industriels ou d'universités, ou bien contributions générales provenant d'organismes ou fédérations. Seuls les exemples concrets de substitution ont été mentionnés dans le rapport. Les alternatives au BPA sont diverses: substitution directe du BPA par une autre substance ou substitution par une autre matière plastique ou un autre polymère présentant des propriétés similaires au polymère de départ ou substitution par un autre matériau, autre type de conditionnement ou enfin substitution par un procédé. En fonction des informations disponibles pour chaque alternative, le rapport détaille diverses informations physico-chimiques et de nature réglementaire, ainsi que les avantages et inconvénients de certaines de ces alternatives. De plus, il présente des données de toxicité pour chaque alternative préalablement identifiée en différenciant les alternatives aux polycarbonates, aux résines époxydes, aux révélateurs des papiers thermiques et aux retardateurs de flamme. Ce travail de recensement permet ainsi de dresser un premier état des lieux des alternatives au BPA et de la substitution du BPA par usage.

Si des informations scientifiques et techniques ont pu être collectées pour certaines alternatives identifiées, il est important de souligner que, parmi ces alternatives, certaines d'entre elles sont actuellement utilisées sur les marchés européen ou non-européen alors que d'autres n'en sont encore qu'à un stade de recherche et développement. Il convient de souligner aussi que le recensement des alternatives existantes n'est probablement pas exhaustif.

Plus spécifiquement, les informations relatives aux matériaux au contact des denrées alimentaires ont été recueillies sous l'égide du CES «MCDA» jusqu'en juillet 2012. Ces informations sont complétées par la description du cadre réglementaire relatif aux matériaux en contact avec les denrées alimentaires et aux matériaux des installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine, ce qui permet de caractériser le régime d'autorisation des alternatives identifiées.

A l'issue de ces travaux, aucune alternative ne se distingue pour être utilisée pour tous les usages du BPA. A ce titre, il est important de souligner que l'Agence ne peut effectuer qu'un état des lieux des alternatives existantes au BPA, sans préjuger de leur faisabilité industrielle, ni de valider des propositions d'alternatives identifiées ou soumises, notamment en termes de risque pour la santé en l'absence le plus souvent de données disponibles.

Néanmoins, il est souligné que, même si la plupart de ces composés chimiques ont été pré-enregistrés ou enregistrés dans le cadre de REACH, le recensement des données disponibles sur la toxicité de quelques-unes des alternatives potentielles au BPA indique que ceux-ci n'ont pas pour autant fait l'objet d'essais complets de toxicité. C'est particulièrement le cas des effets sur la reproduction et/ou le caractère perturbateur endocrinien. Enfin, la recherche d'alternatives est un domaine évolutif et il est donc nécessaire d'actualiser régulièrement les informations à ce sujet.

**Concernant les autres composés de la famille des bisphénols**, la saisine de la DGS «2009-SA-0331», confiait à l'Anses le mandat d'évaluer les risques des composés de la famille des bisphénols et notamment des composés suivants: BADGE ou bisphénol A diglycidylether, bisphénol B (BPB) et bisphénol M (BPM). De plus, suite aux travaux en cours sur la saisine BPA «2010-SA-0197», les composés tels que le bisphénol S (BPS), bisphénol F (BPF), ou AP (BPAP) ont été identifiés comme substituts potentiels du BPA et, à ce titre, ont fait l'objet d'une analyse plus complète de leur profil toxicologique. Une enquête de filière a d'autre part été réalisée en 2010-2011 concernant le bisphénol S, le BADGE, le bisphénol B et le bisphénol M. L'ensemble des données toxicologiques et des usages recensés sont présentés dans le rapport d'expertise collective sur les composés de la famille des bisphénols M, S, B, AP, AF et BADGE. Les conclusions suivantes ont été formulées par les experts :

Concernant l'activité œstrogénique des bisphénols évalués, l'analyse des données disponibles montre que la structure chimique commune aux composés de la famille des bisphénols leur confère des propriétés œstrogéniques.

Concernant les usages de ces bisphénols, parmi les 7 composés analysés dans ce rapport, 3 sont des substituts potentiels du BPA. Il s'agit du BPS, du BPF et du BPAP. D'après le rapport d'étude sur les alternatives au BPA réalisé par l'Anses, ces 3 molécules sont utilisées comme substituts au BPA en tant que révélateur dans les papiers thermiques. Le BPS sert de monomère de départ pour la synthèse du polyéthersulfone (PES), qui est notamment utilisé pour la fabrication de biberons et de vaisselle pour enfants. Les autres composés (BPB, BPM, BPAF et BADGE) n'ont pas été identifiés dans ce rapport comme substituts du BPA. Les informations recueillies jusqu'à présent tendent

à montrer que le BPB, BPM et le BPAF sont utilisés pour la synthèse de polymères. Le BADGE, quant à lui, est utilisé pour la synthèse de certaines résines époxydes pouvant être utilisées dans le revêtement intérieur de contenants alimentaires.

En conclusion, il ressort de cette revue de la littérature sur les autres bisphénols qu'à l'heure actuelle, les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer la toxicité des bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. De même, les données concernant les préparations et/ou articles contenant les bisphénols M, B, S et BADGE ainsi que les contaminations environnementales potentielles engendrées par ces composés sont trop parcellaires pour permettre une évaluation de l'exposition de la population générale. Au final, il n'est donc pas possible de conduire une évaluation des risques sanitaires liés à une utilisation de ces composés dans des produits de consommation, ce qui doit inciter à la plus grande précaution en matière de substitution par ces composés.

**Concernant les représentations sociales des incertitudes entourant les perturbateurs endocriniens en général**, une douzaine d'auditions a été menée dans le but de prendre en compte et d'éclairer les interrogations de la société sur les perturbateurs endocriniens. Ces auditions visaient spécifiquement à identifier certains déterminants de la controverse par la caractérisation des diverses formulations des certitudes et incertitudes qui entourent les perturbateurs endocriniens. La notion d'incertitude fait référence, ici, à une situation où le corpus de connaissances disponibles sur un sujet particulier – tels que les effets toxicologiques des perturbateurs endocriniens – est perçu comme peu connu ou inconnu, incomplet, incorrect, biaisé, pas assez convaincant, etc. Les auditions devaient permettre d'approfondir le débat scientifique sur la caractérisation des incertitudes et de documenter la manière dont les positions des parties prenantes faisaient écho aux interrogations scientifiques.

A l'issue de ces auditions, il est apparu que le discours des personnes auditionnées et les concepts sur lesquels elles se sont fondées pour expliciter les sources d'incertitudes sont autant de marqueurs de la complexité de la question des perturbateurs endocriniens. La diversité des définitions des perturbateurs endocriniens qui co-existent illustre déjà une difficulté pour traiter de la question. Selon la définition adoptée, les substances, les effets, les méthodes diffèrent, et avec elles la manière d'appréhender la problématique. Cette absence de consensus pose problème pour la mise en œuvre de la recherche, de l'ERS et de l'établissement d'une réglementation.

Les auditions ont mis en relief les débats autour des effets à faibles doses et des relations doses-réponses non monotones, illustrant la remise en cause plus générale du paradigme de la toxicologie. Les composantes classiquement admises – telles que l'extrapolation de l'animal à l'Homme, la pertinence des tests mis en œuvre, – ont été discutées. La question des effets des mélanges de substances émerge des propos des personnes auditionnées, et les modalités de mesure de ces effets sont débattues et s'ajoutent aux incertitudes des perturbateurs endocriniens. La question des effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens et, dans ce contexte, du rôle des voies épigénétiques a été abordée. Ces discussions ont amené la question des mesures réglementaires, celle des actions à entreprendre, des méthodologies générales de recherche.

Il ressort de l'ensemble des auditions une construction sociale et scientifique des incertitudes, parfois par consensus – sur l'insuffisance des connaissances ou le manque de robustesse des méthodes disponibles ; les autres fois par opposition – autour du paradigme scientifique et des bonnes pratiques associées qui devraient prévaloir. Cependant, une certaine modération et un faible contraste des propos et des positions sont observés là où les prises de position auraient pu être plus marquées.

En définitive, la question de l'incertitude autour des perturbateurs endocriniens traverse divers courants de pensées, mettant en avant des considérations et/ou des positionnements personnels et/ou professionnels, qui recourent les questionnements/débats sociaux et politiques actuels sur ce sujet. Ainsi, l'intérêt majeur de ces auditions aura été de montrer que le champ des perturbateurs endocriniens déborde aujourd'hui largement le champ scientifique propre, s'inscrivant dans un positionnement social, idéologique et politique.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur les risques liés au BPA pour la santé humaine, aux alternatives au BPA et aux données toxicologiques et d'usage des bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE.

Ces conclusions identifient, en l'état actuel des connaissances et sur la base de la méthodologie adoptée, des situations à risque pour l'enfant à naître liées à une exposition au BPA pendant la grossesse. Les risques identifiés pour l'enfant à naître portent sur la glande mammaire et peuvent être caractérisés par une augmentation du nombre de structures épithéliales indifférenciées associée à une augmentation de la sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale. Les risques concernent potentiellement les enfants des 2 sexes. Compte tenu des incertitudes associées à l'exercice d'évaluation des risques, le niveau de confiance a été qualifié de « modéré » par les experts de l'Agence.

L'évaluation agrégée prenant en compte les différentes expositions a mis en évidence la part prépondérante de l'exposition alimentaire par rapport aux autres voies. Néanmoins, l'étude de scénarios particuliers d'exposition au cours de la grossesse a permis d'identifier des situations à risque spécifiques associées à la manipulation de papiers thermiques et par ailleurs à la consommation d'eaux conditionnées dans des bonbonnes en polycarbonate.

Le scénario relatif à la manipulation de papiers thermiques conduit ainsi à mettre en évidence, outre l'effet sur la glande mammaire, des situations à risque sur d'autres effets sanitaires pour l'enfant à naître. Ils peuvent concerner le cerveau et le comportement, le métabolisme et l'obésité ou encore l'appareil reproducteur féminin. Compte tenu des nombreuses incertitudes associées à l'exercice d'évaluation des risques, le niveau de confiance a été qualifié de « limité » par les experts.

A ce jour, les données disponibles sont insuffisantes pour conduire une évaluation du risque pour d'autres populations (nourrissons, enfants, adolescents,...).

Au-delà des mesures législatives d'ores et déjà prises en France, l'Agence émet différentes recommandations qui visent notamment à réduire les risques liés à l'exposition au BPA pendant la grossesse, ainsi qu'à renforcer le niveau de confiance dans les résultats de l'évaluation des risques<sup>8</sup>. Ces recommandations contribueront *ipso facto* à diminuer l'exposition de la population générale au BPA, telles que précédemment recommandées par l'Agence.

<sup>8</sup> Les experts ont coté le niveau de confiance des résultats de l'évaluation des risques en trois catégories : « élevé », « modéré », « limité ».

- **Recommandations en vue de réduire les risques liés à l'exposition au BPA**

- Par voie alimentaire :

Considérant la mise en évidence de situations à risque pour l'enfant à naître des femmes enceintes exposées au BPA, l'Anses recommande :

- De réduire les expositions *via* le relargage du BPA à partir des matériaux en contact des aliments, en particulier le revêtement intérieur à base de résine epoxy de certaines boîtes de conserve, qui constituent le principal vecteur de l'exposition par voie alimentaire ainsi que les bonbonnes en polycarbonate ;
- D'évaluer l'impact des mesures réglementaires sur l'exposition au BPA par la voie alimentaire en application de la loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du BPA ;
- L'Agence rappelle par ailleurs la pertinence des recommandations pour le consommateur émises dans ses avis précédents.

- Par la manipulation de papiers thermiques :

Considérant la mise en évidence de situations à risque pour l'enfant à naître des femmes enceintes manipulant des papiers thermiques contenant du BPA, en particulier dans le cadre de leur activité professionnelle, l'Anses recommande :

- Dès à présent, de prendre des mesures en vue de réduire l'exposition des femmes manipulant des papiers thermiques contenant du BPA ou d'autres composés de la famille des bisphénols, notamment en milieu de travail ;
- D'engager, dans les meilleurs délais, une étude de biométrie chez des femmes travaillant en caisse manipulant des papiers thermiques contenant du BPA et/ou du BPS, en vue de vérifier les résultats issus des scénarios d'exposition retenus dans ce travail et d'identifier les mesures de gestion les plus adaptées. L'Agence s'engage à soutenir de telles investigations.

- **Recommandations en vue d'acquérir des connaissances nouvelles sur la toxicité du BPA**

Considérant les données actuelles sur la toxicité du BPA, l'Anses recommande :

- D'améliorer les connaissances sur les mécanismes d'action du BPA ;
- D'assurer une veille bibliographique sur les effets du BPA sur la santé ;
- De mieux étudier les effets du BPA en lien en particulier avec une exposition post-natale et pendant la petite enfance. Ces données sont nécessaires pour interpréter les résultats de l'étude sur l'alimentation totale infantile (EATi) des enfants âgés de moins de trois ans que l'Agence met en œuvre par ailleurs.

- **Recommandations d'études en vue de mieux caractériser les expositions au BPA**

L'Anses recommande :

- D'harmoniser les méthodes d'analyse du BPA libre et/ou conjugué dans différentes matrices : poussières, liquides biologiques, cheveux,....
- En termes d'exposition externe *via* l'alimentation :
  - De déterminer les sources de contamination de certains aliments, notamment les sources à l'origine de la contamination ubiquitaire (en particulier autres que les contenants alimentaires) ;
  - D'identifier les autres voies de contamination de certaines denrées d'origine animale.
- En termes d'exposition externe *via* les autres sources d'exposition :
  - D'évaluer l'exposition de populations susceptibles d'être exposées à des niveaux plus élevés, notamment des populations professionnelles manipulant du BPA lors de sa fabrication, distribution, transformation, élimination, ainsi que lors de l'utilisation de matériaux pouvant en contenir ;
  - De considérer le devenir des produits contenant du BPA dans les circuits de recyclage de ces produits ;
  - D'évaluer l'exposition au BPA *via* des sources d'exposition peu documentées : articles et produits de consommation et en particulier les dispositifs médicaux ;
  - De confirmer les données de contamination dans les environnements intérieurs rapportées dans la présente expertise.
- En termes d'estimation de la dose interne et afin de mieux évaluer l'exposition au BPA de l'enfant à naître :
  - Etant donnée la forte influence sur les résultats de l'ERS du facteur de biodisponibilité du BPA non conjugué par voie orale chez l'Homme, et du peu de données disponibles permettant de confirmer la valeur de 3% retenue, de conduire une étude de cinétique permettant de déterminer cette valeur chez l'Homme ;
  - De déterminer la valeur de biodisponibilité du BPA non conjugué chez l'Homme par voie cutanée ;
  - De confronter dès que possible les résultats de l'estimation des doses internes calculées dans la présente expertise avec ceux résultant de l'utilisation du modèle PBPK actuellement en cours de développement à la demande de l'Anses en vue d'améliorer l'estimation des doses internes d'exposition humaine au BPA non conjugué.

De manière générale, l'Anses recommande par ailleurs d'étudier les effets de co-expositions du BPA avec d'autres composés chimiques.

Enfin, l'Anses recommande de poursuivre les travaux de révision de la classification du BPA dans le cadre européen<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> [http://echa.europa.eu/view-article/-/journal\\_content/title/first-substance-evaluation-results-further-information-needed-on-32-substances](http://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/first-substance-evaluation-results-further-information-needed-on-32-substances)

- **Recommandations relatives aux autres bisphénols et/ou alternatives au BPA**

L'Anses insiste sur la nécessité de l'évaluation par les industriels des risques potentiels des produits de substitution du BPA et des autres bisphénols. Concernant les substances présentant des effets à faibles doses ou potentiellement perturbatrices endocriniennes, l'Anses considère que l'évaluation des risques potentiels doit être mise en œuvre quel que soit le tonnage, dès lors qu'une exposition des consommateurs est attendue.

Concernant les composés de la famille des bisphénols étudiés dans cette expertise, au vu des profils toxicologiques, il est nécessaire de réaliser des études supplémentaires de toxicocinétique (BPS, BPB...), de toxicité de la reproduction (BPS, BPF, BPAP...) ou encore mécanistiques (BPAP, BPM...) pour évaluer de façon satisfaisante les effets sur la santé humaine de ces autres bisphénols ou alternatives du BPA.

Au regard de leurs analogies structurales avec le BPA et de leur potentiel œstrogénique, la plus grande précaution est requise dans l'utilisation des bisphénols sus cités. Des innovations, en termes d'alternatives, sont attendues mais l'innocuité de ces alternatives devra être évaluée avant toute utilisation.

### **Recommandations relatives aux enjeux méthodologiques**

L'Anses recommande :

- De revoir la pertinence de l'utilisation de Valeur(s) Toxicologique(s) de Référence (VTR) ou de Dose Journalière Tolérable (DJT) pour des substances pour lesquelles des relations dose-réponse non monotones sont observées et pour lesquelles les périodes de vulnérabilité ne sont pas toujours connues ;
- De conduire des études sur les modalités de prise en compte des relations dose-effet non monotones dans les ERS ;
- De poursuivre la réflexion au niveau de l'OCDE concernant une meilleure prise en compte de la pluralité des effets en lien avec la perturbation endocrinienne dans les études de toxicité ;
- De tenir compte des programmes de recherche au niveau international en cours sur le BPA (notamment le programme conjoint NTP/NIEHS aux Etats-Unis) et autres substances potentiellement assimilées à des PE, pour, le cas échéant, réévaluer les risques et en particulier préciser les différences de sensibilité au BPA entre l'Homme et l'animal ;
- D'intégrer de façon systématique une analyse interdisciplinaire des incertitudes dans la démarche d'ERS.

**Le directeur général**  
Marc MORTUREUX

---

# **Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine**

---

**Saisines n°2009-SA-0331 et n°2010-SA-0197**

## **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'Experts Spécialisé  
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »  
Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »**

**Février 2013**

## Mots clés

---

Bisphénol A, effets sur la santé, évaluation des expositions humaines, évaluation des risques, santé humaine

## Présentation des intervenants

**PREAMBULE** : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### **GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIES 3 »**

---

#### **Président**

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

#### **Vice-président**

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

#### **Membres**

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 24 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

**COMITES D'EXPERTS SPECIALISES IMPLIQUES**

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

**■ CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques »****Président**

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

**Vice-présidente**

Mme Béatrice SECRETAN-LAUBY – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies su CIRC - groupe IMO, CIRC/ OMS

**Membres**

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur en toxicologie - EHESP Sorbonne Paris Cité, IRSET, INSERM. *Démission en mars 2011*

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail, Suisse

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, Enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal, Canada

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

Mme Sylvie TISSOT – Vétérinaire Toxicologue/Responsable de l'unité ETSC – INERIS. *Démission en mars 2011*

Etaient rapporteurs pour le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » :

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

Etaient également rapporteurs :

M. Christian LAURENT Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) – Compétences : Toxicologie génétique.

Mme Fatiha EL GHISSASSI Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : Toxicologie génétique

Le chapitre 4.5 de ce rapport a été rédigé et validé par le CES suivant :

#### ■ **CES « EAUX »**

##### **Président**

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie

##### **Membres**

M. Yves ANDRÈS - Professeur, École des Mines de Nantes

M. Jean-Luc BOUDENNE - Maître de conférences, Université de Provence

Mme Corinne CABASSUD - Professeur, Insa Toulouse

M. Jean CARRÉ - Professeur, EHESP

Mme Catherine CHUBILLEAU - Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Niort

M. Olivier CORREC - Ingénieur d'études et de recherche, CSTB

M. Christophe DAGOT - Professeur, Université de Limoges, ENSIL

Mme Sylvie DUBROU - Directrice, LHVP

M. Alain HÉDUIT – Directeur de recherche, Irstea

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche, INRA

M. Michel JOYEUX - Directeur Recherche développement et Qualité de l'Eau, Eau de Paris

Mme Colette LE BÂCLE - Conseiller médical en santé au travail, INRS

M. Pierre LE CANN - Enseignant-chercheur, EHESP

Mme Laurence MATHIEU - Maître de conférence, École pratique des hautes études

M. Patrick MAZELLIER - Professeur, Université de Bordeaux, IUT de Périgueux

M. Jacques MUDRY - Professeur, Université de Franche-Comté

M. Maxime PONTIÉ - Professeur, Université d'Angers

Mme Anne-Marie POURCHER - Directeur de recherche, Irstea

M. Robert TARDIF - Professeur titulaire au département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal, Canada

Mme Michèle TREMBLAY - Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses, Direction de santé publique de Montréal, Canada

Mme Bénédicte WELTÉ - Directrice adjointe de la recherche du développement et de la qualité de l'eau, Eau de Paris

Etaient rapporteurs pour le CES « Eaux » :

Mme Claude CASELLAS – Professeur de l'Université Montpellier I – UMR Hydrosociétés - Faculté de Pharmacie

M. Patrick MAZELLIER – Professeur, Université de Bordeaux – IUT de Périgueux

L'ensemble des éléments de ce rapport relatifs aux concentrations en BPA dans les aliments et aux calculs d'exposition au BPA *via* l'alimentation a été rédigé et validé par le CES suivant :

■ **CES « Evaluation des risques physiques et chimiques dans les aliments » (ERCA)**

**Président :**

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur, Université Franche-Comté

**Membres :**

M. Claude ATGIE - Professeur, Institut polytechnique de Bordeaux

Mme Sandrine BLANCHEMANCHE - Ingénieure de recherche, INRA

Mme Valérie CAMEL - Professeur, AgroParisTech

Mme Martine CLAUW - Professeur, ENVT

Mme Camille DUMAT - Enseignante chercheur, ENSAT

M. Cyril FEIDT - Professeur, ENSAIA

M. Konrad GROB - Chef de rayon, Laboratoire Cantonal de Zurich, Suisse

Mme Nicole HAGEN-PICARD - Enseignant-chercheur, ENVT

M. Claude LAMBRE - Directeur de recherche, DGS - INSERM

M. Michel LARROQUE - Professeur, Université de Montpellier 1 - Faculté de Pharmacie

M. Bruno LEBIZEC - Professeur, ONIRIS - LABERCA

Mme Anne-Christine MACHEREY - Docteur en toxicologie, CNRS

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers

M. Rémi MAXIMILIEN - Directeur de recherche, CEA

M. Jean-François NARBONNE - Professeur, Université de Bordeaux

M. Fabrice NESSLANY - Toxicologue, Institut Pasteur de Lille

M. Jean-Marie RENAUDIN - Médecin PH, Centre hospitalier Emile Durkheim

M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur, Université de Bretagne occidentale

Mme Karine TACK - Ingénieur de recherche, INERIS

Mme Paule VASSEUR - Professeur, Université de Metz

M. Jean-Paul VERNOUX - Professeur, Université de Caen Basse-Normandie

A noter que messieurs Bruno LE BIZEC et Fabrice NESSLANY se sont retirés des débats pour raison de potentiel lien d'intérêt.

Etaient rapporteurs pour le CES « ERCA » :

Mme Valérie CAMEL - Professeur, AgroParisTech

M. Cyril FEIDT - Professeur, ENSAIA

M. Konrad GROB - Chef de rayon, Laboratoire Cantonal de Zurich, Suisse

M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur, Université de Bretagne occidentale

**PARTICIPATION ANSES****Coordination scientifique globale et en lien avec le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » :**

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique – Anses  
Mme Aurélie MATHIEU – Chargée de projet scientifique - Anses  
Mme Marion KEIRSBULCK - Chef de projet scientifique - Anses  
Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité – Anses  
M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité - Anses

**Coordination scientifique en lien avec le CES « Eaux » :**

Mme Morgane BACHELOT – Chargée de projet scientifique - Anses

**Coordination scientifique en lien avec le CES « Evaluation des risques physiques et chimiques dans les aliments » :**

Mme Nawel BEMRAH - Chef de projet scientifique - Anses  
M. Julien JEAN – Chef de projet scientifique – Anses  
M. Jean-Charles LEBLANC – Chef de département – Anses  
M. Gilles RIVIERE – Chef d'unité - Anses

**Contribution scientifique :**

Mme Morgane BACHELOT – Chargée de projet scientifique – Anses  
Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses  
Mme Nawel BEMRAH - Chef de projet scientifique - Anses  
M. Xavier DAUCHY - Chef d'unité - Laboratoire d'hydrologie de Nancy – Anses  
M Julien JEAN – Chef de projet scientifique - Anses  
Mme Marion KEIRSBULCK - Chef de projet scientifique – Anses  
M. Michel LAURENTIE – Laboratoire de Fougères - Anses  
M. Jean-Charles LEBLANC – Chef de département – Anses  
M Stéphane LECONTE – Chargé de projet scientifique - Anses  
Mme Carole LEROUX – Chargée de projet scientifique - Anses  
Mme Aurélie MATHIEU – Chargée de projet scientifique – Anses  
Mme Anne NOVELLI - Adjointe à chef d'unité - Anses  
Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité – Anses  
Mme Sandrine FRAIZE-FRONTIER – Adjointe à chef d'unité - Anses  
M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique - Anses  
M. Matteo REDAELLI – Chef de projet scientifique – Anses  
M. Gilles RIVIERE – Chef d'unité - Anses  
Mme Olivia ROTH – Interne en pharmacie - Anses  
M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses  
M. Moez SANAA – Chef de mission - Anses  
Mme Lauranne VERINES – Chargée de projet - Anses  
M. Jean-Luc VOLATIER – Adjoint au directeur de l'évaluation des risques - Anses

**Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

**AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES**

---

Mme Zdravka DO QUANG et M. Auguste BRUCHET – Pôle Analyse et Santé - CIRSEE - Centre international de recherche sur l'eau et l'Environnement de Suez Environnement

M. Benjamin RABAUD – Pôle Procédés, eau et application - CIRSEE - Centre international de recherche sur l'eau et l'Environnement de Suez Environnement

Mme Martine PERROT-APPLANAT – Directeur de Recherche CNRS, INSERM U965, Hôpital Lariboisière, Paris

**CONTRIBUTIONS EXTERIEURES AU(X) COLLECTIF(S)**

---

Données françaises de l'exposition au bisphénol A dans les tickets de caisse ; M. Alain-Claude ROUDOT, Mme Cyndie PICOT et M. Vincent TREGUIER – Laboratoire d'Evaluation du Risque Chimique pour le Consommateur. UFR des Sciences et des Techniques. Université de Bretagne Occidentale.

Données sur les bonbonnes en polycarbonate : AFIFAE - Association Française de l'Industrie des Fontaines à Eau (interlocuteur M. Timothé de ROMANCE - C/o Anthenor Public Affairs).

Données sur l'utilisation de résines époxydiques sur les canalisations et accessoires des systèmes d'adduction d'eau potable : ITEA - Les industriels du Transport, de l'Eau et de l'Assainissement (interlocuteur : M. Guillaume CHARVET - Responsable affaires techniques et réglementaires de l'Union Nationale des Industries et Entreprises de l'Eau et de l'Environnement).

## SOMMAIRE

<b>Expertise collective : Synthèse et conclusions</b> .....	<b>14</b>
<b>Sigles et abréviations</b> .....	<b>53</b>
<b>Liste des tableaux du rapport</b> .....	<b>56</b>
<b>Liste des figures du rapport</b> .....	<b>58</b>
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	60
1.1 <b>Contexte</b> .....	<b>60</b>
1.2 <b>Objet de la saisine</b> .....	<b>61</b>
1.3 <b>Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation</b> .....	<b>62</b>
2 Quelques rappels sur le bisphénol A .....	64
2.1 <b>Identification de la substance</b> .....	<b>64</b>
2.2 <b>Pureté</b> .....	<b>64</b>
2.3 <b>Propriétés physico-chimiques</b> .....	<b>65</b>
2.4 <b>Synthèse du bisphénol A</b> .....	<b>66</b>
2.5 <b>Devenir dans l'environnement</b> .....	<b>66</b>
2.6 <b>Réglementation</b> .....	<b>67</b>
2.7 <b>Production et utilisations</b> .....	<b>70</b>
3 Identification des dangers et relations dose-réponse retenues en vue d'une évaluation quantitative de risque sanitaire.....	72
3.1 <b>Effets sanitaires du BPA – état des lieux des connaissances</b> .....	<b>72</b>
3.2 <b>Etude des relations dose-réponse du BPA</b> .....	<b>73</b>
3.2.1 Relations non monotones .....	73
3.2.2 Identification des effets critiques, études clé et doses repères (NOAEL/LOAEL).....	76
3.2.2.1 Effets sanitaires du BPA sur le système reproducteur femelle.....	76
3.2.2.1.1 <i>Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA sur le système reproducteur femelle (Anses, 2011a) :</i> .....	76
3.2.2.1.2 <i>Choix de l'effet critique</i> .....	77
3.2.2.1.3 <i>Choix de l'étude clé</i> .....	78
3.2.2.1.4 <i>Choix des doses repères</i> .....	79
3.2.2.1.5 <i>Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)</i> .....	80
3.2.2.2 Effets sanitaires du BPA sur le cerveau et le comportement :.....	80
3.2.2.2.1 <i>Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA : rappels concernant les effets sur le cerveau et le comportement (Anses, 2011a) :</i> .....	80
3.2.2.2.2 <i>Choix de l'effet critique</i> .....	81
3.2.2.2.3 <i>Choix de l'étude clé</i> .....	82
3.2.2.2.4 <i>Choix des doses repères</i> .....	82
3.2.2.2.5 <i>Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)</i> .....	83
3.2.2.3 Effets sanitaires du BPA sur le métabolisme lipidique et glucidique et le système cardio-vasculaire :.....	84
3.2.2.3.1 <i>Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA sur le métabolisme lipidique et glucidique et le système cardio-vasculaire (Anses, 2011) :</i> .....	84
3.2.2.3.2 <i>Choix de l'effet critique</i> .....	84
3.2.2.3.3 <i>Choix de l'étude clé</i> .....	85
3.2.2.3.4 <i>Choix des doses repères</i> .....	85
3.2.2.3.5 <i>Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)</i> .....	86
3.2.2.4 Effets sanitaires du BPA sur la glande mammaire .....	86

3.2.2.4.1	Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA sur la glande mammaire: cancérogénicité (Anses, 2011a).....	86
3.2.2.4.2	Choix de l'effet critique.....	86
3.2.2.4.3	Choix de l'étude clé.....	87
3.2.2.4.4	Choix des doses repères.....	88
3.2.2.4.5	Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...).....	89
3.2.3	Choix des études clé et identification du point de départ pour l'ERS.....	91
<b>3.3</b>	<b>Synthèse des publications récentes 2011-2012.....</b>	<b>94</b>
3.3.1	Etudes épidémiologiques.....	94
3.3.2	Effets sur le système reproducteur mâle.....	94
3.3.3	Effets sur le système reproducteur femelle.....	95
3.3.4	Effets sur le cerveau et le comportement.....	95
3.3.5	Effets sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire.....	95
3.3.6	Effets sur la glande mammaire.....	95
<b>3.4</b>	<b>Données de toxicocinétique et biosurveillance.....</b>	<b>96</b>
3.4.1	Données de toxicocinétique.....	96
3.4.1.1	Analyse critique des données expérimentales disponibles.....	96
3.4.1.1.1	Méthode d'analyse du Bisphénol A dans les échantillons biologiques.....	96
3.4.1.1.2	Pertinence des résultats.....	97
3.4.1.2	Biodisponibilité par voie orale.....	98
3.4.1.3	Biodisponibilité par voie sous-cutanée.....	99
3.4.1.4	Biodisponibilité par voie cutanée.....	101
3.4.1.5	Absorption par voie respiratoire.....	103
3.4.1.6	Conclusions concernant la toxicocinétique du BPA.....	103
3.4.2	Données de biosurveillance.....	104
3.4.2.1	Urine.....	104
3.4.2.1.1	Concentrations urinaires rapportées par les différentes études :.....	104
3.4.2.1.2	Sensibilité des méthodes analytiques et taux de détections positives.....	105
3.4.2.1.3	Elimination du BPA et variabilité des résultats.....	106
3.4.2.1.4	BPA urinaire non conjugué ou total ?.....	107
3.4.2.1.5	BPA et âge.....	109
3.4.2.1.6	Estimation de la dose absorbée journalière.....	110
3.4.2.1.7	Conclusions sur l'utilisation des dosages urinaires pour la biosurveillance de l'exposition au BPA.....	112
3.4.2.2	Sang.....	113
3.4.2.3	Lait maternel/Colostrum.....	114
3.4.2.4	Liquide amniotique/placenta/sang de cordon ombilical/liquide folliculaire.....	114
3.4.2.5	Tissu adipeux, foie et cerveau.....	116
3.4.2.6	Discussion.....	116
3.4.2.7	Conclusion.....	116
<b>3.5</b>	<b>Analyse des incertitudes.....</b>	<b>117</b>
4	Caractérisation des expositions : identification des sources, voies et données de concentration en BPA.....	121
<b>4.1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>121</b>
<b>4.2</b>	<b>Schéma conceptuel d'exposition.....</b>	<b>121</b>
<b>4.3</b>	<b>Données de concentration en BPA dans le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur).....</b>	<b>124</b>
4.3.1	Revue de la littérature scientifique.....	124
4.3.1.1	Concentrations dans l'air intérieur.....	124
4.3.1.2	Concentrations dans l'air extérieur.....	125
4.3.2	Acquisition de données françaises.....	126
4.3.2.1	Objectif.....	126
4.3.2.2	Matériel et méthode.....	127
4.3.2.3	Résultats.....	127

4.3.3 Synthèse .....	127
4.3.4 Discussion.....	130
<b>4.4 Données de concentration en BPA dans les poussières sédimentées.....</b>	<b>131</b>
4.4.1 Revue de la littérature scientifique.....	131
4.4.2 Acquisition de données françaises .....	132
4.4.2.1 Objectif .....	132
4.4.2.2 Matériel et méthode.....	132
4.4.2.3 Résultats .....	133
4.4.3 Synthèse .....	133
4.4.4 Discussion.....	135
<b>4.5 Données de concentration en BPA dans les eaux destinées à la consommation humaine.....</b>	<b>135</b>
4.5.1 Introduction .....	135
4.5.2 Revue de la littérature scientifique.....	136
4.5.2.1 Contamination de la ressource.....	136
4.5.2.2 Impact des traitements de potabilisation sur les teneurs en BPA.....	137
4.5.2.3 Contamination des eaux distribuées en réseau.....	138
4.5.2.4 Contamination des eaux conditionnées.....	139
4.5.3 Acquisition de données françaises .....	140
4.5.3.1 Objectif .....	140
4.5.3.2 Matériel et méthode.....	141
4.5.3.2.1 Plan d'échantillonnage .....	141
4.5.3.2.2 Echantillonnage.....	142
4.5.3.2.3 Méthodes analytiques .....	143
4.5.3.3 Résultats .....	143
4.5.3.3.1 Eaux distribuées en réseau.....	143
4.5.3.3.2 Eaux conditionnées.....	144
4.5.4 Synthèse et discussion .....	145
<b>4.6 Données de concentration en BPA dans les aliments.....</b>	<b>146</b>
4.6.1 Revue de la littérature scientifique.....	146
4.6.2 Données issues de l'industrie .....	150
4.6.3 Acquisition de données françaises .....	151
4.6.3.1 Introduction.....	151
4.6.3.2 Objectifs .....	153
4.6.3.3 Matériel et méthodes.....	153
4.6.3.3.1 Expertise de la validité de la méthode analytique (EAT2).....	154
4.6.3.3.2 Méthodes de calcul et traitement des données censurées.....	156
4.6.3.4 Résultats .....	157
4.6.3.4.1 Données de contamination en BPA <sub>non conjugué</sub> des échantillons de l'EAT2 .....	157
4.6.3.4.2 Données de contamination en BPA <sub>total</sub> des échantillons de l'EAT2.....	160
4.6.3.4.3 Données de contamination en BPA <sub>non-conjugué</sub> de l'eau.....	160
<b>4.7 Données de concentration en BPA dans les sols et/ou sédiments.....</b>	<b>162</b>
<b>4.8 Données de concentration en BPA relatives à des produits de consommation .....</b>	<b>164</b>
4.8.1 Résultats issus de l'étude de filières et de l'extraction de bases de données.....	164
4.8.2 Revue complémentaire de la littérature scientifique.....	166
4.8.3 Données de concentration en BPA dans les papiers thermiques .....	170
4.8.3.1 Introduction.....	170
4.8.3.2 Revue de la littérature scientifique .....	171
4.8.3.3 Acquisition de données françaises.....	174
4.8.3.3.1 Objectif.....	174
4.8.3.3.2 Matériel et méthode.....	174
4.8.3.3.3 Résultats .....	175
4.8.3.4 Synthèse .....	176
4.8.3.5 Discussion.....	178

<b>4.9</b>	<b>Approche et choix retenus pour la caractérisation des expositions au BPA .....</b>	<b>180</b>
4.9.1	Scénarios d'exposition .....	181
4.9.2	Synthèse .....	184
5	Caractérisation des expositions : calcul de doses internes de BPA .....	186
<b>5.1</b>	<b>Objectif.....</b>	<b>186</b>
<b>5.2</b>	<b>Catégories de population étudiées .....</b>	<b>187</b>
<b>5.3</b>	<b>Méthode .....</b>	<b>187</b>
5.3.1	Agrégation des sources d'exposition .....	187
5.3.2	Modèles d'exposition .....	188
5.3.2.1	Compartiment aérien.....	188
5.3.2.2	Poussières sédimentées .....	188
5.3.2.3	Alimentation.....	189
5.3.2.4	Manipulation de tickets thermiques : cas de professionnels (agents de caisse).....	189
5.3.2.5	Manipulation de tickets thermiques : cas des consommateurs .....	190
5.3.2.6	Consommation d'eau de bonbonnes en polycarbonate .....	191
5.3.3	Caractérisation probabiliste de l'exposition : cadre général .....	191
5.3.4	Spécification des distributions de probabilité.....	192
<b>5.4</b>	<b>Présentation des variables d'entrée .....</b>	<b>193</b>
5.4.1	Compartiment aérien .....	193
5.4.1.1	Concentration en BPA dans l'air intérieur.....	194
5.4.1.2	Concentration en BPA dans l'air extérieur.....	194
5.4.1.3	Temps passé en environnement intérieur .....	195
5.4.1.4	Poids corporel .....	195
5.4.1.4.1	<i>Femmes enceintes</i> .....	195
5.4.1.4.2	<i>Adultes et enfants de plus de 3 ans</i> .....	196
5.4.1.5	Volume respiratoire journalier.....	196
5.4.1.5.1	<i>Femmes enceintes</i> .....	196
5.4.1.5.2	<i>Adultes et enfants de plus de 3 ans</i> .....	197
5.4.1.6	Taux d'absorption par inhalation .....	199
5.4.2	Poussières sédimentées.....	199
5.4.2.1	Concentration en BPA dans les poussières sédimentées .....	199
5.4.2.2	Quantité de poussières sédimentées ingérée .....	200
5.4.2.2.1	<i>Femmes enceintes et adultes</i> .....	200
5.4.2.2.2	<i>Enfants de plus de 3 ans</i> .....	200
5.4.2.3	Facteur de biodisponibilité par ingestion .....	200
5.4.3	Alimentation .....	200
5.4.3.1	Concentration en BPA dans les aliments .....	200
5.4.3.2	Données de consommation : quantités d'aliment ingérées .....	201
5.4.3.2.1	<i>Femmes enceintes (Enquête EDEN, 2007)</i> .....	201
5.4.3.2.2	<i>Population générale (adultes et enfants de plus de 3 ans)</i> .....	201
5.4.3.3	Facteur de biodisponibilité par ingestion .....	202
5.4.3.4	Calcul probabiliste pour l'exposition <i>via</i> l'alimentation.....	202
5.4.4	Manipulation de tickets thermiques : cas de professionnels (agents de caisse).....	203
5.4.4.1	Flux d'absorption percutanée .....	203
5.4.4.2	Durée d'exposition.....	204
5.4.4.3	Surface de contact avec un ticket thermique.....	204
5.4.4.4	Poids corporel .....	204
5.4.4.4.1	<i>Femmes enceintes</i> .....	204
5.4.4.4.2	<i>Adultes</i> .....	204
5.4.5	Manipulation de tickets thermiques : cas de consommateurs – modèle avec flux d'absorption .....	204
5.4.5.1	Flux d'absorption .....	204
5.4.5.2	Durée d'absorption.....	205
5.4.5.3	Surface de contact avec un ticket thermique.....	205
5.4.5.4	Poids corporel .....	205

5.4.5.5	Récapitulatif des paramètres.....	205
5.4.6	Manipulation de tickets thermiques : cas de consommateurs – modèle avec taux d'absorption .....	205
5.4.6.1	Taux d'absorption.....	205
5.4.6.2	Quantité de BPA déposée par contact .....	206
5.4.6.3	Nombre de doigts en contact avec un ticket thermique.....	206
5.4.6.4	Durée d'absorption.....	206
5.4.6.5	Poids corporel .....	206
<b>5.5</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>206</b>
5.5.1	Doses internes calculées liées aux médias d'exposition Air, poussières sédimentées et alimentation.....	207
5.5.1.1	Scénario « femmes enceintes » .....	207
5.5.1.2	Scénario « adultes » .....	210
5.5.1.3	Scénario « enfants âgés de plus 3 ans » .....	212
5.5.2	Doses internes calculées liées à la manipulation de tickets thermiques.....	215
5.5.2.1	Scénario « professionnels – femmes enceintes » .....	215
5.5.2.2	Scénario « consommateurs – femmes enceintes » .....	216
5.5.2.3	Scénario « Professionnels – adultes » .....	217
5.5.2.4	Scénario « consommateurs - adultes » .....	217
5.5.3	Doses internes calculées liées à l'exposition au BPA <i>via</i> la consommation d'eau de bonbonnes en polycarbonate .....	218
<b>5.6</b>	<b>Analyse des incertitudes .....</b>	<b>219</b>
5.6.1	Introduction et objectif.....	219
5.6.2	Méthode .....	220
5.6.3	Incertitudes liées à l'exposition au BPA de la population générale <i>via</i> son environnement.....	223
5.6.4	Incertitudes liées à l'évaluation de l'exposition au BPA des consommateurs et des professionnels <i>via</i> les produits finis et articles disponibles sur le marché en France.....	225
6	Caractérisation des risques sanitaires liés au BPA.....	228
<b>6.1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>228</b>
<b>6.2</b>	<b>Démarche de caractérisation des risques sanitaires retenue.....</b>	<b>228</b>
<b>6.3</b>	<b>Effets, doses critiques et populations cibles considérés .....</b>	<b>233</b>
<b>6.4</b>	<b>Caractérisation des risques sanitaires.....</b>	<b>234</b>
6.4.1	Résultats de l'évaluation des risques liés au BPA <i>via</i> l'air, les poussières sédimentées et l'alimentation .....	234
6.4.2	Résultats de l'évaluation des risques liés à l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public.....	240
6.4.2.1	Manipulation de tickets thermiques .....	240
6.4.2.2	Ingestion d'eau de bonbonnes .....	243
7	Discussion - Conclusion.....	244
8	Perspectives - recommandations .....	253
<b>8.1</b>	<b>Recommandations en vue de supprimer ou réduire les risques liés au BPA.....</b>	<b>253</b>
<b>8.2</b>	<b>Recommandation en vue d'acquisition de connaissances sur la toxicité du BPA utiles à l'ERS .....</b>	<b>253</b>
<b>8.3</b>	<b>Recommandations d'études en vue de mieux caractériser les expositions au BPA .....</b>	<b>254</b>
<b>8.4</b>	<b>Recommandations relatives aux autres bisphénols et/ ou substituts du BPA.....</b>	<b>255</b>
9	Bibliographie.....	256

## **Expertise collective : Synthèse et conclusions**

### **Relatives à l'évaluation des risques liés au bisphénol A**

### **pour la santé humaine et aux données toxicologiques et d'usage des**

### **bisphénols S, F, M, B, AP, AF, et BADGE**

---

*Ce document synthétise d'une part les travaux du groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et Substances Reprotoxiques » et présente d'autre part les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés.*

---

#### **1. CONTEXTE ET PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE**

Par courrier du 4 juin 2009, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires en population générale liés à des substances reprotoxiques de catégorie 3 et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le bisphénol A (BPA). Par courrier du 18 février 2010, la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur le BPA, prenant en compte tous les autres types d'effets toxiques, au-delà des seuls effets reprotoxiques et/ou liés à la perturbation endocrinienne.

Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » (GT PE), rattaché au Comité d'expert spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES Chimie) a été mandaté par l'Anses pour répondre à ces 2 saisines. D'autres CES de l'Agence ont été associés au traitement de ces deux saisines s'agissant des questions entrant dans leur champ de compétences (CES « Evaluation des risques liés aux eaux » ou CES « Eaux », CES « Matériaux au contact des denrées alimentaires » ou CES « MCDA », CES « Evaluation des risques physiques et chimiques dans les aliments ou « CES ERCA »).

Sur la base des premiers travaux du GT PE et du CES Chimie, l'Agence a publié en septembre 2011 un rapport d'expertise collective sur « les effets sanitaires du bisphénol A » et un rapport d'étude sur « les connaissances relatives aux usages du bisphénol A ».

Le GT PE a, depuis septembre 2011, poursuivi le traitement des deux saisines en concluant une expertise sur les risques sanitaires liés à une exposition au BPA prenant en compte diverses sources et milieux d'exposition. Le rapport d'expertise collective est accompagné d'un recensement d'alternatives au BPA, d'une étude concernant d'autres composés de la famille des bisphénols et d'un rapport d'auditions d'experts scientifiques et de représentants d'organismes sur la question des représentations sociales et scientifiques autour des incertitudes liées à la problématique des perturbateurs endocriniens.

Les conclusions et recommandations du CES Chimie qui font l'objet de cette note s'appuient ainsi sur les rapports suivants :

- **Rapport d'expertise collective sur l'« évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine »**, présenté et discuté au CES Chimie lors des réunions des 6 décembre 2012, 19 décembre 2012, 10 janvier 2013 et validé le 21 février 2013 ;
- **Rapport d'expertise collective sur les autres composés de la famille des bisphénols (Bisphénol S, F, M, B, AP, AF, BADGE)** présenté et discuté au CES Chimie lors des réunions des 8 mars, 31 mai et 25 octobre 2012 et validé le 6 décembre 2012 ;
- **Rapport d'étude sur la «substitution du bisphénol A: état des lieux sur les alternatives au BPA, identification des dangers des substituts potentiels au bisphénol A»**, présenté et discuté au CES Chimie lors des réunions des 12 avril et 20 septembre et 25 octobre 2012 ;
- **Rapport d'appui scientifique et technique sur la synthèse et étude des auditions en contribution à la saisine n°2009-SA-0331 : «expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché»** présenté pour commentaires au CES chimie le 6 décembre 2012<sup>1</sup>.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

### 2.1. Evaluation des risques du BPA

Considérant les demandes formulées dans les deux saisines adressées à l'Agence, l'évaluation des risques liés au BPA conduite dans le cadre de ces travaux concernera les populations suivantes :

- La population générale, incluant les populations vulnérables. Cette population peut également être désignée sous le terme « grand public » ou « consommateur », tel que défini par l'ECHA en 2010 (ECHA, 2010). Les expositions étudiées concerneront des médias environnementaux ainsi que des articles ou produits de consommation ;
- Les professionnels manipulant des produits finis dits « grand public » dans le cadre de leur activité (hors fabrication, transformation et distribution et élimination).

A la demande des ministères de tutelle (décembre 2010), l'exposition de la population par voie alimentaire a également été prise en compte dans le présent rapport.

L'évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) du BPA a été réalisée selon la démarche en 4 étapes préconisée par l'US-EPA en 1983<sup>2</sup>. Les experts ont pris en compte pour l'ERS l'existence de fenêtres de susceptibilité liées aux différentes phases de la vie humaine.

#### ❖ Identification des dangers et étude des relations dose-réponse du BPA

La caractérisation du danger du BPA telle que présentée dans le rapport s'appuie sur le rapport d'expertise collective sur «les effets sanitaires du BPA» publié par l'Agence en septembre 2011 (Anses, 2011a). La note d'expertise collective approuvée par le CES chimie en septembre 2011 est annexée à ce document. Les effets du BPA par organes ou systèmes ont été catégorisés, chez l'Homme d'une part et chez l'animal d'autre part, selon les périodes d'exposition en : effets avérés, effets suspectés, effets controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettent

<sup>1</sup> En l'absence d'expertise en sociologie parmi les membres du CES Chimie, celui-ci ne s'est pas estimé compétent pour valider ce rapport

<sup>2</sup> NRC. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, National Research Council: Risk Assessment in the Federal Government. NRC. 1-191. 1983.

pas de conclure. Aucun effet avéré n'ayant été identifié chez l'Homme, le CES chimie avait alors préconisé de retenir en première intention pour l'évaluation des risques les effets jugés avérés chez l'animal et/ou suspectés chez l'Homme. L'ERS a été réalisée au regard de ces catégories d'effets portant sur le cerveau et le comportement, l'appareil reproducteur femelle, le métabolisme, et la glande mammaire. Ces effets sont consécutifs à une exposition pré- et/ou périnatales, et, pour le métabolisme, également à une exposition à l'âge adulte.

Concernant les effets sur le système reproducteur mâle, dans le rapport sur les effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a), l'altération de la production spermatique en lien avec une exposition de 5 semaines à l'âge adulte était considérée comme un effet avéré, sur la base des résultats des études de Chitra *et al.* (2003) et de Herath *et al.* (2004). Une nouvelle analyse des données disponibles, et notamment les résultats négatifs sur la fonction de reproduction mâle observés dans les études de Tyl *et al.* (2002, 2008) dans lesquelles des rongeurs mâles adultes ont été exposés au BPA par voie orale, a conduit à reconsidérer les effets sur le système reproducteur mâle comme controversés. Ils ne sont donc pas retenus pour l'ERS.

Parmi les publications mentionnées dans le rapport sur les «effets sanitaires du BPA» (Anses, 2011a), celles jugées les plus appropriées pour l'ERS ont été sélectionnées par les experts. Les NOAEL/LOAEL issues de ces publications, ont été représentées dans le rapport par types d'effet sur un diagramme afin de visualiser les diverses études les unes par rapport aux autres. Pour chaque organe ou fonction considérés, les experts ont retenu le ou les effet(s) critique(s) les plus pertinent(s), tant en termes de niveaux de doses que de transposition à l'Homme de ce type d'effet. Ensuite, pour chaque effet, une étude clé a été choisie par les experts. Enfin, les doses repères dérivées de ces études (NOAEL et/ou LOAEL) ont été proposées par les experts en vue de leur utilisation pour l'ERS. Les études expérimentales publiées après janvier 2011 et avant juin 2012, ou ne figurant pas dans le rapport « Effets sanitaires du BPA » (Anses, 2011a) sont résumées en annexe du rapport. Elles n'ont pas été exploitées pour l'ERS car publiées postérieurement au démarrage de l'évaluation des risques.

#### ❖ Caractérisation des voies d'exposition au BPA

Un schéma conceptuel d'exposition a été réalisé (cf. annexe) afin de représenter les compartiments environnementaux (eaux, air, aliments, objets de consommation, etc.) et les voies d'exposition possibles de la population française. Ce schéma s'appuie d'une part sur un recensement des usages par l'Anses via une enquête de filières qui a ciblé les industriels français et, d'autre part, sur une recherche bibliographique exhaustive ayant porté jusqu'à juin 2011 (rapport d'étude sur « les connaissances relatives aux usages du bisphénol » Anses, 2011a). Des usages et produits (en particulier fongicides) ont été recensés dans cette bibliographie, mais ne concernent ni la France, ni l'Union européenne. Ils sont mentionnés sur le schéma conceptuel mais ne conduisent *a priori* pas à des situations d'exposition pour la population française.

Compte tenu des nombreuses utilisations et applications du BPA dans des produits de consommation de la vie courante, plusieurs media d'exposition sont susceptibles de contenir du BPA : air, poussière, sol, alimentation dont l'eau destinée à la consommation humaine. Les niveaux de contamination en BPA de ces différents compartiments ont été documentés à partir des données bibliographiques (de janvier 2000 à décembre 2011) et d'enquêtes spécifiques commanditées par l'Agence.

Dans un second temps, des doses d'exposition (externes et internes) ont été modélisées selon divers scénarios d'exposition. L'utilisation par la population générale, en particulier par les femmes enceintes, de produits finis à usage domestique susceptibles de contenir du BPA, a été

considérée. Certaines situations d'exposition professionnelle impliquant la manipulation de tels produits ont également été caractérisées. Les produits cosmétiques et les dispositifs médicaux sont exclus de l'expertise car ils ne relèvent pas du champ de compétence de l'Anses.

Des scénarios d'exposition ont ainsi été établis à partir des données de contamination présentés ci-dessous.

→ Evaluation de l'exposition de la population générale au BPA via l'environnement :

- Le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur) – exposition par inhalation ;
- Les poussières sédimentées – exposition par ingestion ;
- Les aliments et boissons (incluant les eaux destinées à la consommation humaine) – exposition par ingestion.

→ Evaluation de l'exposition liée à la manipulation ou à l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA :

Les scénarios d'exposition suivants sont développés individuellement :

- La manipulation de tickets thermiques (factures de caisses, reçus de distributeurs automatique de billets de banque) dans le cadre d'une activité professionnelle (agents de caisse) – exposition par contact cutané ;
- La manipulation de tickets thermiques par le consommateur – exposition par contact cutané ;
- L'ingestion d'eau alimentaire contenue dans des bonbonnes en polycarbonate – exposition par ingestion.

❖ **Caractérisation des niveaux d'exposition et évaluation des risques sanitaires liés au BPA**

Pour caractériser les doses d'exposition au BPA, une approche probabiliste a été retenue. Sur la base des données toxicocinétiques, des doses internes (DI) équivalentes de BPA non conjugué sont calculées pour la (les) population(s) cible(s) pertinente(s) à considérer et comparées aux repères toxicologiques (RT) retenus exprimés en doses internes. Le résultat est présenté sous la forme d'une distribution de doses. Cette distribution représente les différentes valeurs que peut prendre la DI compte tenu de la variabilité des valeurs que présentent les paramètres entrant dans son calcul.

La démarche retenue pour caractériser le risque consiste à utiliser les doses critiques sélectionnées et à en dériver, pour chaque effet considéré, des repères toxicologiques (RT).

L'approche probabiliste retenue pour l'exposition aboutit à une distribution des doses d'exposition. Le groupe de travail a considéré que le risque pouvait être écarté à partir du moment où, pour 95% de la distribution (P95), les doses journalières internes étaient inférieures aux 4 doses repères sélectionnées (une par type d'effet susmentionné).

Deux situations sont possibles :

- Cas n°1 : Le P95 de la distribution de la DI est inférieur au repère toxicologique : **le risque est négligeable, c'est-à-dire que le repère toxicologique est supérieur à l'ensemble**

**des doses internes de la distribution ou bien que moins de 5% des doses internes de la distribution est supérieur à ce repère.**

- **Cas n°2** : Le P95 de la distribution de la DI est supérieur au repère toxicologique : **il existe des situations d'exposition à risque, c'est-à-dire qu'il existe des doses internes plus élevées que le repère toxicologique considéré et dans une proportion supérieure à 5% de la distribution.**

Les résultats de l'ERS sont assortis d'un niveau de confiance établi par les experts sur la base de critères qualitatifs prenant en compte les modèles d'exposition utilisés, les données disponibles documentant les niveaux de concentration de BPA ainsi que la biodisponibilité du BPA selon la voie d'exposition considérée.

## 2.2. Alternatives au BPA

Un inventaire d'alternatives potentielles au BPA a été réalisé en fonction des différents usages. Ce rapport ne vise pas à apprécier les enjeux technologiques de ces substitutions. Plus encore, il ne vise pas à évaluer les enjeux sanitaires liés aux substitutions évoquées.

L'Anses a lancé un appel à contributions en septembre 2011, afin de recueillir toute donnée scientifique concernant notamment les produits de substitution disponibles, et si possible, les données relatives à leur innocuité et leur efficacité. Suite aux réponses obtenues, l'Agence a publié en juin 2012 une note relative aux résultats de l'appel à contributions accompagné d'une synthèse d'un état des lieux des alternatives existantes au BPA. Le travail de recensement des alternatives au BPA a été effectué en s'appuyant sur une revue de la littérature et de contacts avec des industriels. Le statut réglementaire des alternatives (REACH, matériaux en contact des denrées alimentaires et matériaux en contact de l'eau destinée à la consommation humaine), des données sur les usages de ces alternatives et enfin les données toxicologiques disponibles sont présentés dans le rapport.

## 2.3. Autres composés de la famille des bisphénols

L'objet de ce travail a été d'évaluer les dangers potentiels d'un certain nombre de composés de la famille des bisphénols (ou apparentés), listés :

- dans la saisine de la DGS (BADGE, BPB, BPM),
- lors de la recherche des substituts potentiels au BPA conduite à la demande de la saisine de la DGPR (BPS, BPF, BPAP),
- dans les travaux conduits par l'INERIS (BPAF).

Afin d'évaluer la toxicité de chacune de ces substances, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, une revue de la littérature a été conduite et les études épidémiologiques et expérimentales ont été analysées. Les profils toxicologiques élaborés pour ces différents composés de la famille des bisphénols (ou apparentés) figurent dans le rapport.

### 3. RESULTATS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

#### 3.1. Evaluation des risques du BPA

Les rapports issus de comités nationaux ou internationaux présentant une évaluation des risques pour la santé humaine liés au BPA ont été répertoriés et résumés. Leur analyse a permis d'identifier la nature des expositions prises en compte (alimentaire, ou autre) ainsi que les valeurs repères toxicologiques utilisées (DJA ou autres).

##### ❖ **Caractérisation du danger : effets retenus et étude des relations dose-réponse du BPA**

Quatre types d'effets observés chez l'animal à différents périodes de vie ont été retenus pour évaluer les risques sanitaires pour l'Homme.

- Effets sur le développement cérébral

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal en lien avec le développement cérébral. L'étude de Xu *et al.* (2011c) au cours de laquelle des souris ont été exposées par voie orale (gavage) pendant la gestation et la lactation (de GD7 à PND21), montre une altération des fonctions de la mémoire et de l'apprentissage ainsi qu'une diminution de l'expression des récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique), récepteurs impliqués dans la plasticité neuronale et les processus de mémoire et d'apprentissage. L'étude de Xu *et al.* (2011c) jugée de bonne qualité est retenue comme étude clé. Elle conduit à un **NOAEL de 50 µg/kg/j** basé sur une altération de la mémoire spatiale et des retards à l'apprentissage des souriceaux nés de mères exposées.

- Effets sur la glande mammaire

Pour l'ERS, les hyperplasies intra-canales et les effets sur l'architecture de la glande mammaire incluant les effets sur les canaux terminaux (TD) et sur les bourgeons terminaux (TEB) sont retenus comme effets critiques. L'étude de Moral *et al.* (2008) au cours de laquelle des rates gestantes ont été exposées par voie orale (de GD10 à GD21), jugée de bonne qualité, est retenue comme étude clé. Elle conduit à un **NOAEL de 25 µg/kg/j** et à un LOAEL de 250 µg/kg/j. Dans cette étude, l'augmentation de structures épithéliales indifférenciées dont les TEB, observée chez les rates nées de mères exposées est mise en relation avec une possible augmentation de sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale, les TEB étant considérés comme la structure la plus sensible aux carcinogènes mammaires. L'effet sur l'architecture des bourgeons terminaux (TEB) est conforté chez le primate non humain (Tharp *et al.*, 2012), par voie orale à une dose d'exposition unique de 400 µg/kg/j en exposition prénatale.

- Effets sur le système reproducteur femelle

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal sur le système reproducteur femelle. Parmi ces effets, la précocité de l'ouverture vaginale et du premier œstrus est considérée comme un paramètre pertinent à prendre en compte pour l'ERS, mais les résultats rapportés dans les études ne sont pas jugés suffisamment probants en termes de signification statistique pour pouvoir être retenus à ce stade de l'expertise. En revanche, les perturbations de la cyclicité œstrale, les hyperplasies endométriales, les kystes ovariens sont retenus comme effets critiques. L'étude de Rubin *et al.* (2001), dans laquelle des rates ont été exposées *via* l'eau de boisson au cours de la gestation et de la lactation (de GD6 à PND21), jugée de bonne qualité, est retenue comme étude clé. Elle conduit à un **NOAEL de 100 µg/kg/j** et un LOAEL de 1200 µg/kg/j basés sur des perturbations de la cyclicité ovarienne. L'étude de Signorile *et al.* (2010), dans laquelle des souris ont été exposées par voie sous-cutanée au cours de la gestation et de la lactation (de GD1 à PND7), jugée de bonne qualité, est également retenue comme étude clé. Elle conduit à un **LOAEL**

de **100 µg/kg/j** basé sur une augmentation de la **fréquence des hyperplasies endométriales** kystiques et à un **NOAEL de 100 µg/kg/j pour l'hyperplasie endométriale**. Ces études sont confortées par d'autres études conduites chez le rat et la souris (Patisaul *et al.*, 2009 ; Newbold *et al.*, 2007 et 2009).

- Effets sur le métabolisme et l'obésité

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal en lien avec des pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et des maladies liées au métabolisme. Parmi l'ensemble des effets observés, l'augmentation du poids corporel, l'augmentation des lipides plasmatiques comme le cholestérol et les triglycérides et l'augmentation de la lipogenèse sont des effets retenus comme effets critiques. L'étude de **Miyawaki *et al.* (2007)** au cours de laquelle des souris ont été exposées par l'eau de boisson pendant la gestation et la lactation (de GD10 à PND21), jugée de bonne qualité, est retenue comme étude clé. La descendance après le sevrage a été traitée également par le BPA *via* l'eau de boisson jusqu'à PND30. Les animaux ont été nourris avec une alimentation contenant 30% de lipides. Elle conduit à un **LOAEL de 260 µg/kg/j** basé sur l'augmentation du poids corporel et l'augmentation de la cholestérolémie chez les femelles F1. Cette étude est confortée par d'autres études conduites chez l'animal (Somm *et al.*, 2009; Alonso Magdalena *et al.*, 2010) ainsi que par des données épidémiologiques récentes (Wang *et al.*, 2011; Carwile and Michels, 2011).

Par ailleurs, une analyse des données disponibles concernant les relations dose-effets non monotones rapportées avec le BPA figure dans le rapport. A ce stade de l'expertise sur le BPA, la prise en compte de relations dose-effets non monotones dans le cadre de l'exercice d'ERS n'a pas été possible du fait de difficultés méthodologiques. Des discussions sont actuellement en cours au niveau européen (EFSA, UE) et international (NIEHS) pour évaluer la meilleure manière de prendre en compte ces données. Selon les conclusions issues de ces réflexions, la démarche d'ERS du BPA pourra être revue.

Au final, l'ensemble des études identifiées comme des études clefs est reporté dans le tableau suivant :

**Tableau A : NOAELs / LOAELs sélectionnés pour l'ERS du BPA**

Effets critiques	Référence étude	Population animale	Période d'exposition	Voie d'exposition	Type d'effet	LOAEL/ NOAEL	Population à prendre en compte dans l'ERS
<b>Cerveau et comportement</b>							
	<b>Xu <i>et al.</i>, 2010c</b>	Souris ICR	GD7-PND21	Orale	Perturbation des fonctions de mémoire spatiale et d'apprentissage	NOAEL 50 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
<b>Appareil reproducteur femelle</b>							
	<b>Signorile <i>et al.</i>, 2010</b>	Souris Balb-C	GD1-PND7	Sous-cutanée	Augmentation de la survenue de kystes ovariens	LOAEL 100 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance

	<b>Signorile et al., 2010</b>	Souris Balb-C	GD1-PND7	Sous-cutanée	Hyperplasie endométriale	NOAEL 100 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
	<b>Rubin et al., 2001</b>	Rat Sprague Dawley	GD6 - sevrage des petits	Orale	Perturbation des cycles Ovariens	NOAEL 100µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
<b>Métabolisme et obésité</b>							
	<b>Miyawaki et al. (2007)</b>	Souris ICR gestantes	Traitement des mères de GD10 jusqu'au sevrage des petits puis traitement des petits du sevrage jusqu'à PND30	Orale	Augmentation du poids corporel et de la cholestérolémie	LOAEL 260 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
<b>Glande mammaire</b>							
	<b>Moral et al., 2008-</b>	Rat Sprague Dawley	GD10-GD21	Orale	Augmentation du nombre de bourgeons et de canaux terminaux au niveau des glandes mammaires	NOAEL 25 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance

Etant donné le manque d'études de bonne qualité décrivant les effets du BPA sur des animaux exposés exclusivement à l'âge adulte, en bas âge ou durant la période pré-pubertaire, les risques sanitaires ne seront évalués que pour une seule population cible : la femme enceinte et sa descendance.

En raison des fortes incertitudes sur la biodisponibilité du BPA par voie sous-cutanée, l'exploitation à ce stade de l'expertise des études réalisées par cette voie et sélectionnées par les experts n'a pas été jugée possible. Un modèle PB-PK en cours de développement devrait permettre à moyen terme de réduire ces incertitudes et d'exploiter les études par voie sous-cutanée pour l'ERS.

Pour la caractérisation des risques, la démarche retenue consiste à utiliser les doses critiques sélectionnées et à en dériver, pour chaque effet considéré, des repères toxicologiques (RT) correspondant :

- a) à l'application d'un facteur de biodisponibilité selon la voie d'exposition considérée dans la (les) étude(s) ayant permis d'identifier les NOAEL ou LOAEL retenus pour la caractérisation des risques. En raison d'un effet de premier passage hépatique important, une fraction de 3% de BPA non conjugué est considérée après exposition par voie orale. Ce facteur est donc utilisé pour convertir les NOAEL/LOAEL en doses internes équivalentes.

- b) à l'application d'un facteur d'incertitude de 300 si la dose critique de départ est un NOAEL, et de 900 si la dose critique de départ est un LOAEL. Ce facteur d'incertitude global peut être décomposé en plusieurs facteurs :
- un facteur de 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL ;
  - un facteur de 10 lié à la variabilité inter-espèce, pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme ;
  - un facteur de 10 lié à la variabilité inter-individuelle dans la population humaine ;
  - un facteur supplémentaire de 3 lié au corpus de données disponibles et la sévérité de l'effet a été appliqué. Ce facteur est justifié par l'ensemble des incertitudes en lien avec les effets du BPA observés à des doses plus faibles que celles retenues, l'existence de relations dose-réponse non monotones, l'existence de données *in vitro* et *ex vivo* en faveur d'une sensibilité largement supérieure (au-delà d'un facteur 10 déjà considéré dans le facteur de variabilité inter-espèce) de tissus d'origine humaine vis-à-vis du BPA, comparativement à des tissus d'origine animale.

Tableau B : Effets et Repères Toxicologiques (RT) associés retenus pour l'ERS

Effets critiques	Référence étude	Voie d'exposition	LOAEL	NOAEL	NOAEL interne par application d'un facteur de biodisponibilité de 3%	RT interne par application d'une MOS de 300 sur le NOAEL interne
			(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)
Cerveau et comportement	Xu <i>et al.</i> , 2010c	orale	/	50	1,5	0,005
Appareil reproducteur femelle	Rubin <i>et al.</i> , 2001	orale	/	100	3	0,01
Métabolisme et obésité	Miyawaki <i>et al.</i> , 2007	orale	260	87	2,6	0,009
Glande mammaire	Moral <i>et al.</i> , 2008	orale	/	25	0,75	0,0025

\*: NOAEL calculé à partir du LOAEL.

#### ❖ Caractérisation des expositions au BPA

- Données de contamination en BPA

- Le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur)

Des données françaises sont disponibles pour documenter les niveaux de concentration en BPA dans l'air intérieur. Elles sont issues de l'étude commanditée par l'Anses et réalisée en 2011 dans 30 logements en France. Les concentrations médiane et maximale sont de 0,6 ng.m<sup>-3</sup> et 5,3 ng.m<sup>-3</sup> respectivement.

La revue de la littérature a permis d'identifier quelques études documentant des concentrations en BPA dans l'air intérieur et l'air extérieur. Trois publications documentant des niveaux de concentrations aux Etats-Unis ont été identifiées pour l'air intérieur et cinq publications pour l'air extérieur (2 études japonaises, 2 études américaines et 1 européenne). La comparaison des données est délicate compte tenu des différences sur les méthodes de mesure et sur la stratégie d'échantillonnage. Les niveaux de concentrations médianes dans l'air intérieur sont de l'ordre du  $\text{ng.m}^{-3}$ . Les niveaux de concentrations en BPA dans l'air extérieur présentent des variations importantes correspondant à différentes méthodes de mesures et lieux investigués (zones rurale, urbaine et industrielle).

- Les poussières sédimentées

Des données françaises issues de l'étude commanditée par l'Anses et réalisée en 2011 dans 30 logements en France sont disponibles pour documenter les niveaux de concentration en BPA dans les poussières déposées au sol. Dans cette étude, la concentration médiane et la concentration maximale sont égales respectivement à  $4,7 \mu\text{g.g}^{-1}$  et  $20 \mu\text{g.g}^{-1}$  de poussières.

La revue de la littérature a permis d'identifier cinq études mettant en évidence le BPA dans les poussières sédimentées. Les niveaux de concentrations en BPA dans les poussières sédimentées issus de ces études sont variables avec des niveaux médians compris entre  $0,42$  et  $1,5 \mu\text{g.g}^{-1}$  de poussières. La comparaison des résultats est délicate en raison des différences sur les systèmes de prélèvement et sur la stratégie d'échantillonnage ainsi que sur la méthode d'analyse.

- Les aliments

Les études de l'alimentation totale (EAT) s'appuyant sur une méthode standardisée recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) visent à rechercher différentes substances susceptibles d'être présentes dans les aliments « tels que consommés » et à déterminer l'exposition « bruit de fond » à laquelle les populations sont exposées. Une étude commanditée par l'Anses sur les échantillons réserves de la deuxième étude française (EAT 2) a permis de caractériser les teneurs en BPA dans l'ensemble des aliments du régime alimentaire des populations ciblées. Le CES « ERCA » souligne que ces données ont été produites à partir d'aliments collectés sur l'ensemble du territoire entre 2007 et 2009. Près de 85% des échantillons composites (c'est-à-dire composés chacun d'une quinzaine d'échantillons) présentent une contamination de faible niveau qui serait due au caractère ubiquitaire du BPA. Une proportion non négligeable d'échantillons contaminés à des niveaux plus importants ( $> 5 \mu\text{g/kg}$ ) a été mise en évidence. Il s'agit essentiellement de produits en conserve (légumes, plats cuisinés, à base de produits de la mer et de viandes) et de produits de la mer et de viandes non conditionnés en conserves.

L'étude réalisée par le laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy sur les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) a complété les données disponibles pour l'alimentation. Cette étude est la première, en France, à investiguer les teneurs en BPA dans des eaux distribuées en réseau sur l'ensemble du territoire et dans différentes eaux conditionnées (eaux plates, gazeuses, de source et minérales naturelles – conditionnement en bouteilles, en canettes et en bonbonnes).

La revue de la bibliographie internationale a mis en évidence de faibles niveaux de contamination des eaux distribuées en réseau par le BPA et a également souligné la possibilité d'une migration du BPA à partir de contenants en polycarbonate vers les eaux de boisson. Les résultats obtenus à l'issue de l'étude réalisée par l'Anses indiquent de faibles niveaux de contamination des eaux, à l'exception des eaux contenues dans des bonbonnes en polycarbonate. Ainsi, concernant les eaux conditionnées en bonbonne, les données françaises obtenues en 2011 sur 28 échantillons d'eau de bonbonnes disponibles sur le marché français ont confirmé que les niveaux de concentrations en BPA peuvent atteindre  $4 \mu\text{g/L}$ .

- Les produits de consommation destinés au grand public

L'étude de l'Anses sur les usages du BPA a montré une très grande diversité d'usages, et donc de produits et articles susceptibles de contenir du BPA. Il existe peu de données publiées documentant la concentration en BPA dans des articles ou préparations. Concernant les informations complémentaires identifiées *via* les industriels et bien que très peu d'industriels aient répondu à l'enquête de l'Anses, il apparaît que le BPA est utilisé dans des orthèses en carbone, dans des isolants pour câbles électriques, dans des résines, pour la fabrication de dérivés du BPA. Une entreprise a indiqué que le BPA était utilisé comme stabilisant dans la fabrication d'esters destinés au secteur automobile en tant que plastifiant du PVC. L'identification de produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données (BNPC et Sépia) mais les données collectées restent difficilement exploitables (Anses, 2011a).

Sur la base des connaissances disponibles en matière d'usages et media pouvant conduire à une exposition de la population générale au BPA *via* différentes voies d'exposition, seuls les scénarios liés à la présence de BPA dans des tickets thermo-imprimés et dans des eaux conditionnées dans des bonbonnes en polycarbonate ont été retenus.

Une étude menée en France en septembre 2011 sur 50 tickets de caisse prélevés dans la région lyonnaise dans différents commerces de détail, et dans quelques reçus prélevés dans différents distributeurs automatiques de billets de banque, a montré que le BPA était majoritairement utilisé dans les papiers thermiques de type « éco-paper ».

- Doses internes liées aux médias d'exposition air, poussières sédimentées et alimentation

Le choix des populations retenues pour la caractérisation des doses d'exposition repose sur les données disponibles pour quantifier l'exposition liée à la présence de BPA dans les aliments destinés à la consommation humaine. Dans le rapport, les doses d'exposition ont été calculées pour les femmes enceintes, les adultes (hommes et femmes confondus) et des enfants de plus de 3 ans. Des distributions de probabilités et des statistiques descriptives des DI sont présentées pour chaque média pris en compte et analysés (air, poussières sédimentées et alimentation) ainsi que la dose interne totale, résultat de l'agrégation de ces trois voies d'exposition.

Le calcul des doses internes repose sur la prise en compte des connaissances sur l'absorption ou la biodisponibilité du BPA dans l'organisme. Sur la base de l'analyse critique des données de toxicocinétique disponibles, les experts préconisent de retenir une biodisponibilité par voie orale en BPA non conjuguée de 3% et par inhalation de 100%.

Au vu de la caractérisation du danger du BPA et des relations dose-réponse disponibles, l'ERS a été réalisée uniquement pour la femme enceinte en vue de protéger sa descendance. Ce choix tient compte de la mise en évidence d'une fenêtre de sensibilité particulière pendant la grossesse. Seuls les résultats pour les femmes enceintes qui font l'objet de l'ERS, sont détaillés dans cette note. Les modèles d'exposition retenus à partir des données de contaminations en BPA sont présentés succinctement ci-dessous :

- Exposition par inhalation

L'exposition *via* le compartiment aérien repose sur les données de concentrations en BPA dans l'air intérieur et l'air extérieur, estimée à l'aide d'un modèle habituellement utilisé en évaluation de risque. Les données retenues pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA *via* l'air intérieur sont celles issues de l'étude réalisée en 2011 dans 30 logements en France. En l'absence de données françaises dans l'air extérieur, le choix a porté sur les données issues de

l'étude de Rudel *et al.* (2010). Il s'agit des résultats les plus récents intégrant, en parallèle, des mesures dans l'air intérieur et l'air extérieur de 50 logements localisés dans 2 villes de l'état de Californie (Etats-Unis) qui permet d'écarter la prise en compte de situations potentiellement spécifiques (sites industriels).

- Exposition par ingestion de poussières sédimentées

L'exposition *via* l'ingestion de poussières sédimentées dépend de la concentration en BPA dans les poussières. Il a été décidé de retenir les données françaises récentes de concentrations en BPA dans les poussières sédimentées dont les niveaux de concentration en BPA font partie des plus élevés pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA *via* l'ingestion de poussières sédimentées.

- Exposition par ingestion d'aliments et de boissons

L'exposition *via* l'ingestion d'aliments et boissons est caractérisée à partir de données individuelles de consommation et de la contamination en BPA dans chacun des aliments. En raison du caractère exhaustif et des limites de sensibilité analytiques de l'étude EAT 2, couvrant l'ensemble du régime alimentaire, et de l'étude sur les EDCH (336 résultats pour le territoire métropolitain), il a été décidé de retenir ces données françaises récentes de concentrations en BPA pour caractériser l'exposition de la population générale.

Les résultats de l'évaluation probabiliste des doses internes d'exposition de la population générale au BPA *via* son environnement présentés ci-dessous ont permis de définir la valeur médiane de l'exposition et le percentile 95 retenu pour la caractérisation du risque pour les femmes enceintes :

**Tableau C : Doses internes liées aux médias d'exposition air, poussières sédimentées et alimentation, pour la femme enceinte et sa descendance**

Scénario d'exposition	Dose interne d'exposition en $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	
	médiane	percentile 95
Exposition par inhalation	$1,63\cdot 10^{-4}$	$6,8\cdot 10^{-4}$
Exposition par ingestion de poussières sédimentées	$6,23\cdot 10^{-5}$	$2,07\cdot 10^{-4}$
Exposition par ingestion d'aliments et de boissons	$1,36\cdot 10^{-3}$	$3,8\cdot 10^{-3}$
<b>Exposition totale résultant de l'agrégation de ces trois voies d'exposition</b>	<b><math>1,68\cdot 10^{-3}</math></b>	<b><math>4,18\cdot 10^{-3}</math></b>

La contribution relative de chaque source d'exposition sur la dose interne totale est également calculée à partir de chacune des moyennes et est présentée dans le graphique suivant :

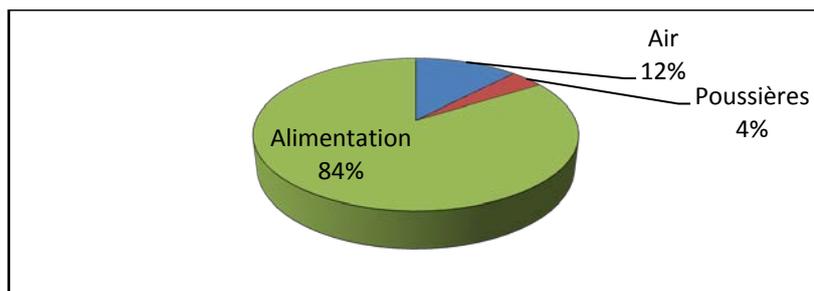


Figure a : Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) à la dose interne totale pour les femmes enceintes)

En moyenne, la contribution majoritaire de la dose d'exposition interne provient de l'alimentation (84% pour la femme enceinte). L'ingestion de poussières ou l'inhalation d'air contaminé par le BPA contribue faiblement à la dose interne.

- Doses internes liées à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA

L'exposition *via* la manipulation de tickets thermiques a été déclinée pour les professionnels (caissiers) et les consommateurs. Pour les professionnels, le scénario d'exposition repose sur l'hypothèse d'une exposition continue au BPA sur la durée de travail et considère un flux d'absorption cutané pour représenter la pénétration du BPA *via* l'exposition cutanée aux tickets thermiques. Pour le consommateur, une approche supplémentaire reposant sur un taux d'absorption a été retenue pour l'ERS.

Un scénario d'exposition lié à la consommation d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate qui concerne uniquement les lieux « collectifs », a été développé à partir des données françaises de contamination. Ce scénario considère uniquement l'ingestion d'un litre d'eau issue de bonbonnes par jour.

Les doses internes liées à la manipulation de tickets thermiques et à la consommation d'eau en bonbonnes ont été calculées pour une population de femmes enceintes et d'adultes âgés de plus de 16 ans, hommes et femmes confondus. Pour l'exposition liée à l'ingestion d'eau de bonbonnes, le modèle d'exposition prend en compte une biodisponibilité par voie orale en BPA non conjuguée de 3%. Par contre, les modèles considérés pour l'exposition liés à la manipulation de tickets thermiques considèrent par défaut que 100% de la dose absorbée par la peau est ensuite biodisponible en l'absence de données toxicocinétiques robustes pour la voie cutanée.

Les résultats de l'évaluation probabiliste des doses internes liées à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA ont permis de définir la valeur médiane de l'exposition et le percentile 95 retenu pour la caractérisation du risque pour les femmes enceintes (Tableau D).

**Tableau D : Doses internes liées à la manipulation de tickets thermiques et à la consommation d'eau en bonbonnes pour une population de femmes enceintes**

Scénario d'exposition	Dose interne d'exposition en $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	
	médiane	percentile 95
Exposition liée à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA		
Tickets thermiques - professionnels	0,20	0,43
Tickets thermiques - consommateurs (approche par taux)	0,01	0,08
Bonbonnes en polycarbonate	$4,8.10^{-4}$ (moyenne)	0,0018

### ❖ Evaluation des risques sanitaires liés au BPA

La caractérisation des risques du BPA a consisté à comparer les doses internes calculées sur la base des scénarios d'exposition et des doses repères internes retenues par les experts. Ce travail évalue les risques sanitaires pour une seule population cible: la femme enceinte et sa descendance.

- Evaluation des risques liés aux médias d'exposition air, poussières sédimentées et alimentation

Selon la méthodologie retenue, en fonction du milieu d'exposition considéré, les résultats de l'ERS pour une exposition globale *via* l'air, les poussières et l'alimentation montrent que certaines situations d'exposition maternelle au BPA présentent un risque pour la glande mammaire, de l'embryon et du fœtus.

**Tableau E : Expositions environnementale et alimentaire : risques sanitaires pour la descendance dans l'espèce humaine évalués à partir des effets critiques observés chez l'animal**

Population exposée : femmes enceintes Population cible : descendance	Effets critiques sur :			
	Cerveau et comportement	Appareil reproducteur féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
<b>Air</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable
<b>Poussières sédimentées</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable
<b>Alimentation</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Il existe des situations d'exposition à risque
<b>Tous médias</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Il existe des situations d'exposition à risque

Selon la méthodologie retenue, les résultats de l'EQRS pour une exposition globale *via* l'air, les poussières sédimentées et l'alimentation montrent que certaines situations d'exposition au BPA présentent, pour l'embryon et le fœtus *via* l'exposition maternelle, un risque pour la glande mammaire. Le CES souligne que si des données de biodisponibilité plus faible chez l'homme étaient utilisées (par exemple 0,5% selon une étude récente chez le singe (Patterson, 2012), ces situations de dépassement pourraient être revues à la baisse. Cependant, dans l'attente de pouvoir disposer du modèle PB-PK en cours de développement à la demande de l'Anses, les données actuellement disponibles ne permettent pas de privilégier cette valeur de biodisponibilité par rapport à celle retenue à partir des données issues des études chez le rat.

Pour les 3 autres types d'effets, le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des doses internes d'exposition globale est inférieur aux repères toxicologiques respectifs, ce qui, selon la méthodologie retenue, conduit à qualifier le risque de négligeable.

Considérant :

- la mise en œuvre de modèles classiques d'exposition,
- la disponibilité de jeux de données françaises mesurées récentes pour qualifier les niveaux de concentration en BPA dans les 3 médias d'exposition pris en compte (air, poussières, alimentation),
- et enfin la prise en compte d'une biodisponibilité par voie orale documentée dans la littérature scientifique,

→ Le niveau de confiance associé à cette ERS est qualifié de modéré par la majorité des experts. Certains experts du groupe de travail considèrent néanmoins ce niveau de confiance limité notamment en raison de la sensibilité du modèle au facteur de biodisponibilité.

La figure 2 permet de visualiser la position du P95 de la distribution de doses internes d'exposition par rapport au repère toxicologique associé aux effets sur la glande mammaire.

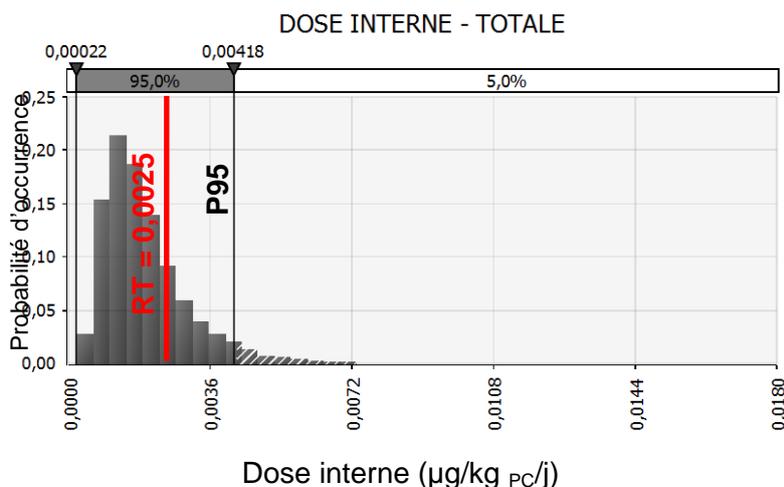


Figure b : Caractérisation des risques liés au BPA via l'ensemble des médias air, poussières sédimentées et alimentation vis à vis des effets sur la glande mammaire.

**Pour l'effet critique retenu sur la glande mammaire, et sur la base des simulations de doses d'exposition internes réalisées, qui tiennent le plus possible compte de la variabilité des paramètres entrant dans le calcul des expositions, il n'est pas possible d'exclure l'apparition de cet effet dans 23% des situations d'exposition (dépassement du seuil repère).**

Concernant les principales sources alimentaires d'exposition et quelles que soient les populations concernées, le CES ERCA identifie 3 grandes catégories :

- Les produits conditionnés en boîtes de conserve<sup>3</sup> qui représentent aux alentours de 50% de l'exposition totale et se décomposent comme suit :
  - 35 à 45% pour les légumes ;
  - 10 à 15% pour les plats composés et produits à base de viande et de poisson.
- Certains aliments d'origine animale :
  - autour de 17% pour les viandes, abats et charcuterie ;
  - entre 1 et 3% pour les produits de la mer.
- Une contamination ubiquitaire dont l'origine n'est pas identifiée qui représente entre 25 et 30% de l'exposition totale.

Au regard des niveaux de contamination mesurés et du risque pour les femmes enceintes lié à leur exposition au BPA<sub>non-conjugué</sub>, le CES ERCA estime qu'une offre alimentaire représentée par la distribution de produits alimentaires exclusivement conditionnés en boîtes de conserve (pour l'essentiel du type de celles recouvertes d'un vernis relarguant du BPA) serait à l'origine d'une surexposition des femmes enceintes significativement supérieure à celle correspondant à la situation de référence. Par ailleurs, il considère que l'absence de consommation de produits conditionnés en boîtes de conserve ou la consommation de produits exclusivement conditionnés dans des boîtes de conserve ne relarguant pas de BPA conduirait à réduire de manière significative le risque lié à l'exposition au BPA via l'alimentation, sans pour autant l'annuler.

L'ingestion par les femmes enceintes d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate, ne constitue pas un scénario d'exposition à risque pour sa descendance. Toutefois, il faut noter que les calculs faits ne tiennent pas compte des autres apports via les médias ci-dessus. De fait, l'ingestion d'eau contenue dans de telles bonbonnes contribuant à une augmentation conséquente de l'exposition interne au BPA pourrait, ajoutée aux autres expositions, entraîner un risque pour la femme enceinte et sa descendance.

- *Evaluation des risques liés à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA*

Selon les résultats des calculs d'exposition basés sur une approche probabiliste, la manipulation de tickets thermiques conduit à des situations à risque pour les 4 types d'effets considérés, tant pour les femmes enceintes travaillant en caisse que pour les femmes enceintes consommatrices manipulant des tickets thermiques. Même si l'approche probabiliste utilisée permet de considérer autant que possible la variabilité des paramètres d'exposition, les modèles considérés ne tiennent pas compte de la distribution et de l'élimination du BPA par l'organisme et considèrent que 100% de la dose absorbée par la peau est ensuite biodisponible. Cette hypothèse contribue certainement à surestimer les expositions calculées en lien avec la manipulation de tickets thermiques. Il serait donc utile de soumettre ces populations à risque à des dosages de BPA urinaires afin de confirmer les expositions internes estimées.

---

<sup>3</sup> sans distinction possible de la présence ou non d'un vernis susceptible de relarguer du BPA.

**Tableau F : Exposition liée à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA : risques sanitaires pour la descendance dans l'espèce humaine évalués à partir des effets critiques observés chez l'animal**

Population exposée : Femmes enceintes Population cible : descendance	Effets critiques sur :			
	Cerveau et comportement	Appareil reproducteur féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
Scénario professionnel type agent de caisse	Il existe des situations d'exposition à risque			
Scénario « consommateur »	Il existe des situations d'exposition à risque			

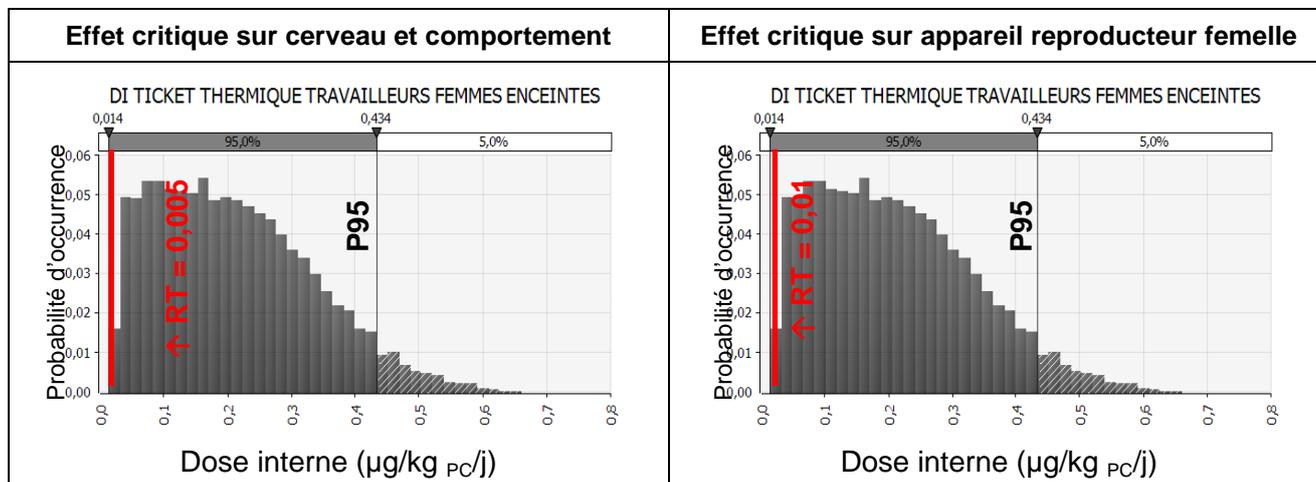
La manipulation de tickets thermiques conduit à des situations présumées à risque pour les 4 types d'effets considérés, tant pour les femmes enceintes travaillant en caisse que de manière générale pour les femmes enceintes manipulant des tickets thermiques, et ce pour l'ensemble de la distribution des doses d'exposition modélisées.

Considérant :

- a) le développement de modèles d'exposition spécifiques à la manipulation de tickets thermiques intégrant de nombreux paramètres (flux ou taux d'absorption percutanée, durée d'exposition, nombre de doigts en contact, surface de doigt, fréquence de contact...),
- b) l'utilisation d'un jeu de données limité relatif à l'absorption percutanée du BPA,
- c) , l'absence de donnée permettant de déterminer un facteur de biodisponibilité par voie cutanée, et considérant donc par défaut un facteur de biodisponibilité systémique égal à 100% après absorption cutanée,

→ Le niveau de confiance associé à cette ERS peut être qualifié de limité.

Les figure c et d permettent de visualiser la position du P95 des distributions de doses internes d'exposition (scénario professionnel « agent de caisse » et consommateurs) par rapport aux repères toxicologiques associés aux 4 types d'effets.



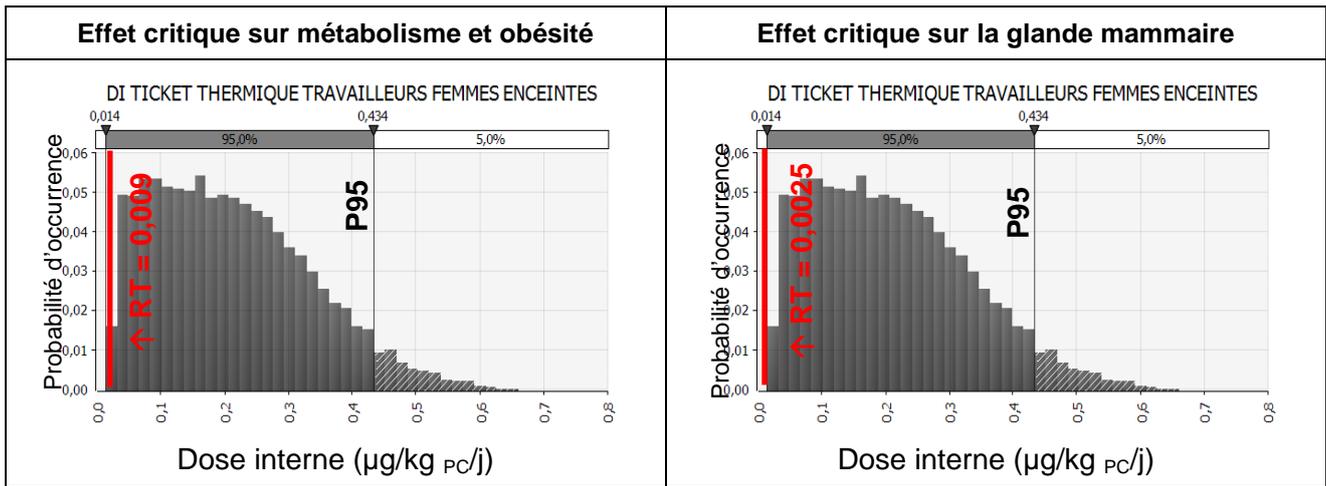


Figure c : Caractérisation des risques liés à la manipulation de ticket thermiques contenant du BPA - Scénario « agent de caisse »

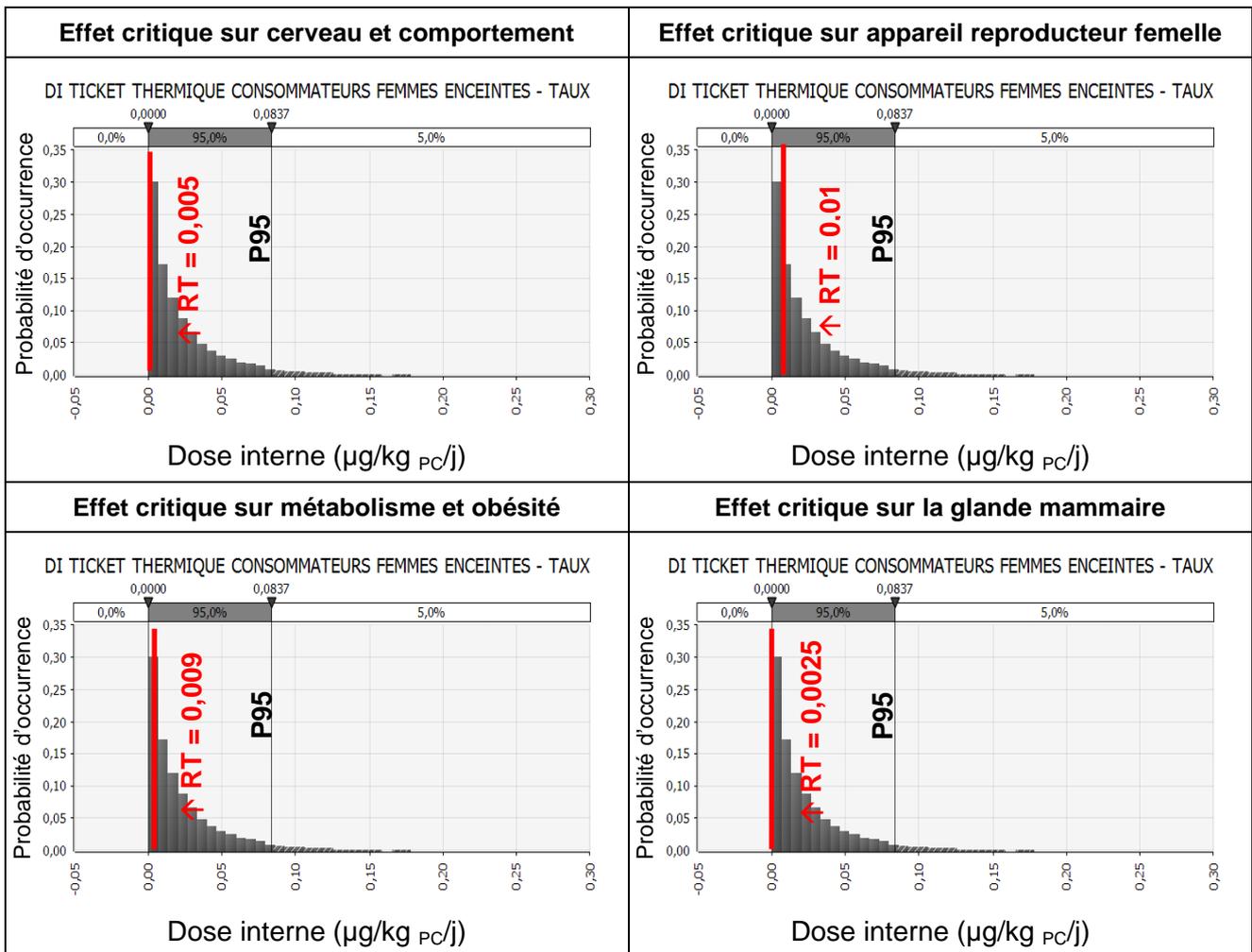


Figure d : Caractérisation des risques liés au BPA via la manipulation de tickets thermiques – Scénario « consommateur »

Au vu de ces résultats, une analyse de sensibilité a été menée afin :

- a) d'identifier l'influence de la variabilité des différentes distributions de probabilités des variables entrées dans les modèles utilisés sur la variabilité de la dose interne calculée en sortie ;
- b) de tester l'influence de la biodisponibilité systémique après absorption cutanée.

L'analyse est menée pour les 2 situations étudiées que sont :

- la femme enceinte agent de caisse à son poste de travail durant une journée ;
- la femme enceinte manipulant des tickets thermiques contenant du BPA au cours de la journée, en tant que consommatrice.

Elle est présentée en annexe du rapport et conduit à identifier le flux d'absorption percutanée et la biodisponibilité systémique après absorption cutanée, comme les paramètres les plus influents sur la dose interne calculée, compte tenu de la variabilité des différentes distributions de probabilités entrées par ailleurs dans le modèle. Cette analyse confirme en particulier que l'absence de données permettant de déterminer un facteur de biodisponibilité par voie cutanée constitue une incertitude majeure.

Concernant la consommation d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate, le risque pour la descendance des femmes enceintes peut être qualifié de négligeable. Toutefois, cette exposition ne tient pas compte des autres apports potentiels. L'ingestion d'eau contenue dans de telles bonbonnes contribue à une augmentation significative de l'exposition interne au BPA qui, ajoutée aux autres expositions, pourrait entraîner un risque pour la femme enceinte et sa descendance. Il est rappelé que la mise à disposition d'eau en bonbonne en polycarbonates sur le lieu de travail peut être à l'origine d'une augmentation significative de l'exposition au BPA non conjugué.

En conclusion, ce rapport d'expertise présente un travail d'évaluation des risques du BPA tenant compte de l'ensemble des sources et des voies d'exposition documentées (à l'exception des dispositifs médicaux), des données de toxicité chez l'animal, et de modélisations des expositions. Pour cette étude, des campagnes d'analyses du BPA ont été spécifiquement conduites notamment dans les aliments, l'eau destinée à la consommation humaine, et dans des logements et tickets thermiques. Les résultats ont été utilisés en vue de modéliser les expositions exprimées en doses d'exposition interne. L'analyse de la littérature concernant les effets du BPA a permis d'identifier, sur la base des données expérimentales animales, des effets critiques jugés pertinents pour la descendance des femmes enceintes exposées. Des valeurs repères toxicologiques ont alors été dérivées en dose interne à partir des études clés retenues par le groupe de travail. Elles ont été comparées aux doses d'expositions en intégrant un facteur global d'incertitude de 300.

Le groupe de travail a été confronté au choix de la valeur de biodisponibilité tant pour l'exposition orale que cutanée. Une analyse de sensibilité montre que ce paramètre a un impact important sur l'estimation des doses d'exposition interne au BPA non conjugué et par conséquent sur les résultats de l'ERS. En raison de l'importance de ce paramètre sur les résultats de l'ERS, les experts souhaitent insister sur la nécessité de mieux caractériser la valeur de biodisponibilité humaine du BPA (par voies orale et surtout cutanée) en vue d'accroître les niveaux de confiance dans les résultats issus de cette expertise. Les études en cours prévues dans le cadre d'un programme financé par le NTP sur le BPA ainsi que le modèle PBPK en cours de développement devraient permettre de lever ou réduire ces incertitudes à moyen terme.

A l'issue de cette ERS, sur la base des données disponibles et des modèles utilisés, des situations potentiellement à risques ont été mises en évidence en lien avec une exposition au BPA *via*

l'alimentation et *via* la manipulation de tickets de caisse thermo imprimés (pour la population professionnelle et générale). A ce jour, ces résultats n'ont pas été confirmés ou infirmés par des données chez l'Homme.

### 3.2. Alternatives au BPA

Suite à l'appel à contribution lancé par l'Agence de septembre à novembre 2011, un total de 17 contributions relatives aux effets sanitaires, usages et substitutions du BPA a été reçu. Parmi ces 17 contributions, 10 concernent la substitution du BPA. L'Agence ne dispose pas des informations nécessaires pour pouvoir apprécier la représentativité de ces 10 contributions par rapport à la totalité des acteurs mondiaux impliqués dans le marché du BPA et/ou de ses alternatives. Dans le rapport, 73 alternatives au BPA ont pu être recensées, dont 4 proviennent directement des réponses des industriels à l'appel à contribution, 7 proviennent des réponses d'industriels contactés hors appel à contributions et 62 autres sont issues de la bibliographie internationale.

Ces contributions sont de nature différente. Il peut s'agir de retours d'expérience sur des alternatives concrètes de la part d'industriels ou d'universités, ou bien de contributions générales provenant d'organismes ou fédérations. Seuls les exemples concrets de substitution ont été mentionnés dans ce rapport. Les alternatives au BPA peuvent se présenter de plusieurs manières :

- Substitution directe du BPA par une autre substance ;
- Substitution par une autre matière plastique ou un autre polymère présentant des propriétés similaires au polymère de départ ;
- Substitution par un autre matériau, autre type de conditionnement ;
- Substitution par un procédé.

Dans la mesure des informations disponibles, pour chaque alternative sont détaillés les éléments suivants :

- Son identité ;
- Sa classification selon la directive 67/548/CE et selon le règlement CLP n°1272/2008 ;
- Son statut par rapport au règlement REACH :
  - pré-enregistré, enregistré ou non (ne concerne pas les polymères qui sont exemptés de l'enregistrement (Art. 2-9))
  - mesures de gestion REACH (autorisation : Liste candidate/ annexe XIV ; restriction : annexe XVII). Si la substance n'est pas concernée par l'un de ces statuts, le symbole « / » est indiqué dans la colonne dédiée<sup>4</sup>.
- Son statut par rapport aux réglementations « Matériaux en contact des denrées alimentaires » (MCDA) et « Matériaux en contact de l'eau destinée à la consommation humaine » (MCDE) et plus particulièrement sa présence ou non dans le règlement (UE) n°10/2011<sup>5</sup>;
- Ses propriétés physico-chimiques ;
- Les applications pour lesquelles il peut remplacer le BPA ;
- Les avantages et inconvénients occasionnés par cette alternative ;

<sup>4</sup> Toute utilisation d'une substance comme intermédiaire isolé restant sur le site n'est pas soumise à autorisation (c'est-à-dire que le titre VII – Autorisation - n'est pas applicable) (*article 2, paragraphe 8, point b*). Ceci est également valable pour les intermédiaires utilisés comme monomères pour la synthèse de polymères. (idem pour les intermédiaires transportés) – (Guide des intermédiaires de REACH)

<sup>5</sup> Un polymère synthétisé à partir d'une substance non inscrite dans le règlement « matières plastiques » relatives aux matériaux en contact des denrées alimentaires, peut toutefois être utilisé dans des applications autres qu'alimentaires.

- Un retour d'expérience d'industriels quand il est disponible et publiable.

Par ailleurs, pour chaque alternative préalablement identifiée et en différenciant les alternatives aux polycarbonates, aux résines époxydes, aux révélateurs dans les papiers thermiques et aux retardateurs de flamme, les données de toxicité suivantes ont été collectées :

- La catégorisation de la substance selon leur potentiel perturbateur endocrinien par les rapports de la Commission Européenne (rapport BKH) de 2000 et de 2002, et du DHI de 2007 ;
- La classification selon le règlement CLP ;
- L'existence d'un inventaire des données toxicologiques au niveau européen (IUCLID) ou d'une évaluation européenne toxicologique (EURAR). (<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>);
- Les données de toxicité pour la reproduction enregistrées sous REACH. (<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>);
- L'existence d'une évaluation toxicologique de la substance par le NTP (<http://ntpsearch.niehs.nih.gov/query.html?qt=&col=001main>);
- L'existence d'une évaluation toxicologique de la substance par l'US EPA (<http://www.epa.gov/>). Certaines des données de l'US EPA ne sont pas disponibles sur leur site internet, mais ont été transmises par l'EPA à titre confidentiel ;
- Les données toxicologiques transmises par les industriels lors de l'appel à contribution (Fiche de données de sécurité, Fiche technique) ;
- Les données de l'Anses sur la substance en question (profil toxicologique réalisé dans le cadre de la saisine SA 2009-SA-0331, VTR reprotoxique).

Ce travail de recensement conduit jusqu'en mars 2012 permet ainsi de dresser un premier état des lieux des alternatives au BPA et de la substitution du BPA par usage.

Si des informations scientifiques et techniques ont pu être collectées pour certaines alternatives identifiées, il est important de souligner que parmi ces alternatives, certaines d'entre elles sont actuellement utilisées sur les marchés européen ou non-européen alors que d'autres n'en sont encore qu'à un stade de recherche et développement. Il convient de souligner aussi que le recensement des alternatives existantes n'est probablement pas exhaustif.

Plus spécifiquement, les informations relatives aux matériaux au contact des denrées alimentaires ont été recueillies jusqu'en juillet 2012, sous l'égide du Comité d'experts spécialisés (CES) « Matériaux en contact avec les denrées alimentaires », date de validation de sa contribution au présent rapport par ce CES. Ces informations sont complétées par le cadre réglementaire relatif aux matériaux en contact avec les denrées alimentaires (MCDA) et aux matériaux des installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine (MCDE), ce qui permet de caractériser le régime d'autorisation des alternatives identifiées.

*In fine*, à la suite de ces premiers travaux, il est à noter qu'aucune alternative ne se distingue pour être utilisée pour tous les usages du BPA. A ce titre, il est important de souligner que l'Agence avait pour mission d'effectuer un état des lieux des alternatives existantes au BPA, et n'avait en aucun cas pour objectif d'évaluer leurs faisabilités industrielles, ni de valider des propositions d'alternatives identifiées ou soumises, notamment en termes de risque pour la santé.

De plus, le recensement des données disponibles sur la toxicité de quelques unes des alternatives potentielles au BPA indique que, même si la plupart de ces composés chimiques ont été (pré)enregistrés sous REACH, ceux-ci n'ont pas pour autant fait l'objet d'essais complets dans le domaine de la toxicologie, notamment vis-à-vis de la reproduction et/ou leur caractère de

perturbateur endocrinien. Enfin, la recherche d'alternatives est un domaine évolutif et il est donc nécessaire d'actualiser régulièrement les informations à ce sujet.

### 3.3. Autres composés de la famille des bisphénols

Dans le cadre de la saisine de la DGS « 2009-SA-0331 », l'Anses a pour mandat d'évaluer les risques des composés et notamment pour les composés suivants: BADGE ou bisphénol A diglycidylether, bisphénol B et bisphénol M. De plus, suite aux travaux en cours sur la saisine BPA « 2010-SA-0197 », les composés tels que le bisphénol S, bisphénol F, ou AP ont été identifiés comme substituts potentiels du BPA et, à ce titre, ont fait l'objet d'une analyse plus complète de leur profil toxicologique. Une étude de filière a d'autre part été réalisée concernant le bisphénol S. A l'issue de cette analyse, les conclusions suivantes peuvent être formulées :

#### Concernant l'activité œstrogénique des bisphénols évalués

L'analyse des données disponibles montre que la structure chimique commune aux composés de la famille des bisphénols leur confère des propriétés œstrogéniques.

La figure 5 ci-dessous propose une hiérarchisation de l'activité œstrogénique tenant compte des données disponibles *in vitro* et *in vivo*. Il est à noter que ceci ne préjuge pas de la toxicité de ces substances.

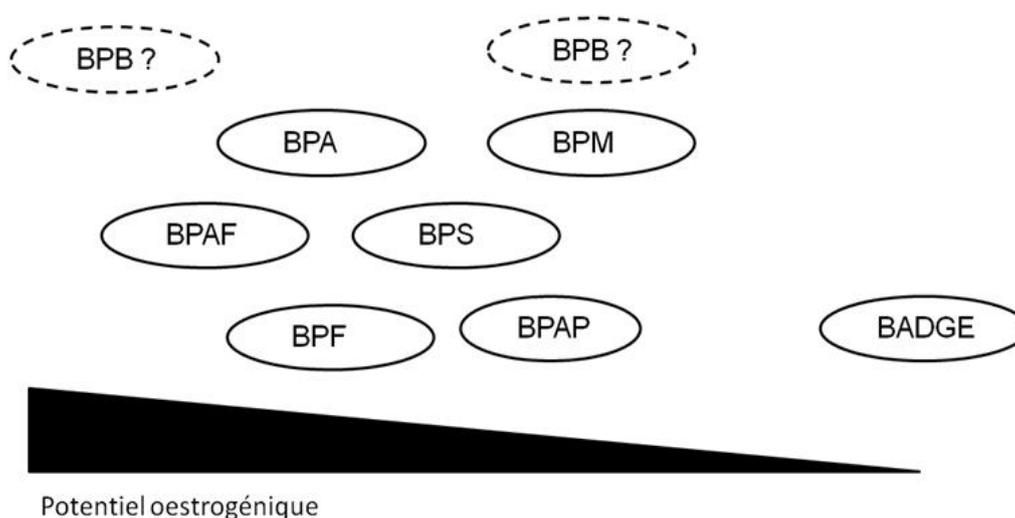


Figure e: Illustration de l'activité œstrogénique des différents composés de la famille des bisphénols

#### Concernant les usages de ces bisphénols

Parmi les 7 composés analysés dans ce rapport, 3 sont des substituts potentiels du BPA. Il s'agit du BPS, du BPF et du BPAP. D'après le rapport d'étude sur les alternatives au BPA réalisé par l'Anses, ces 3 molécules sont utilisées comme substituts au BPA en tant que révélateur dans les papiers thermiques. Le BPS sert de monomère de départ pour la synthèse du polyéthersulfone (PES), qui est notamment utilisé pour la fabrication de biberons et de vaisselle pour enfants.

Les autres composés (BPB, BPM, BPAF et BADGE) n'ont pas été identifiés dans ce rapport comme substitut du BPA. L'analyse des utilisations du BPB, BPM, BPAF et du BADGE sera réalisée dans un second temps. Cependant, les informations recueillies jusqu'à présent tendent à montrer que le BPB, BPM et le BPAF sont utilisés pour la synthèse de polymères. Le BADGE, quant à lui, est utilisé pour la synthèse de certaines résines époxydes pouvant être utilisées dans le revêtement intérieur de contenants alimentaires (boîtes de conserve, canettes).

En conclusion, il ressort de cette revue de la littérature sur les autres bisphénols qu'à l'heure actuelle, les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer la toxicité des bisphénols AF, AP, B, F, S, M et du BADGE. De même, les données concernant les préparations et/ou articles contenant les bisphénols M, B, S et BADGE ainsi que les contaminations environnementales potentielles engendrées par ces composés sont trop parcellaires pour permettre une évaluation de l'exposition de la population générale. Au final, il n'est donc pas possible de conduire une évaluation des risques sanitaires liés à une utilisation de ces composés dans des produits de consommation.

## 4. RECOMMANDATIONS DU CES

### Recommandations en vue de supprimer ou réduire les risques liés à l'exposition au BPA :

#### Par voie alimentaire

Considérant la mise en évidence de situations à risque pour la descendance de femmes enceintes exposées au BPA, le CES recommande :

- De réduire les expositions *via* le relargage du BPA à partir des matériaux en contact des aliments, et en particulier les conserves avec un revêtement intérieur à base de résine époxy qui constituent le principal vecteur pour l'exposition alimentaire,
- D'évaluer l'impact des mesures réglementaires, en cours et à venir, sur l'exposition au BPA par voie alimentaire,
- De réviser la DJT du BPA sur la base des valeurs repères proposées à l'issue de cette expertise.

En complément, le CES préconise d'utiliser les résultats de l'étude en cours EAT infantile pour évaluer les risques associés à une exposition des nourrissons au BPA et aux autres substances potentiellement perturbatrices endocriniennes.

#### Par la manipulation de papiers thermiques

Considérant la mise en évidence de situations à risque pour la descendance de femmes enceintes manipulant des papiers thermiques contenant du BPA, en particulier dans le cadre de leur activité professionnelle, le CES recommande :

- D'engager, dans les meilleurs délais, une étude de biométrie chez des travailleurs en caisse manipulant des papiers thermiques contenant du BPA et/ou du BPS, en vue de vérifier les résultats issus des scénarios d'exposition retenus dans ce travail ;

- Dans l'attente des résultats de cette étude, de prendre des mesures en vue de réduire l'exposition des travailleurs à risque manipulant des papiers thermiques contenant du BPA.

### Recommandations en vue d'acquisition de connaissances sur la toxicité du BPA utiles à l'ERS :

Considérant les données actuelles sur la toxicité du BPA, le CES recommande :

- D'améliorer les connaissances sur les mécanismes d'action du BPA ;
- D'assurer une veille bibliographique sur les effets du BPA sur la santé ;
- De mieux étudier les effets du BPA en lien avec une exposition pendant la petite enfance.

Par ailleurs, considérant les questions méthodologiques soulevées par le BPA et les perturbateurs endocriniens, le CES recommande :

- De conduire des études sur les modalités de prise en compte des relations dose-effet non monotones dans les ERS ;
- De poursuivre la réflexion au niveau de l'OCDE concernant une meilleure prise en compte des effets en lien avec la perturbation endocrinienne dans les études de toxicité ;
- De tenir compte des programmes de recherche en cours sur le BPA (notamment le programme conjoint NTP/NIEHS) et autres substances potentiellement assimilées à des PE, pour, le cas échéant, réévaluer les risques et en particulier préciser les différences de sensibilité au BPA entre l'Homme et l'animal ;
- D'intégrer de façon systématique une analyse interdisciplinaire des incertitudes dans la démarche d'ERS.

### Recommandations d'études en vue de mieux caractériser les expositions au BPA utiles à l'ERS :

Le CES recommande :

#### En termes d'exposition externe via l'alimentation

- D'améliorer les procédures d'analyse du BPA dans différentes matrices : alimentaires, biologiques... ;
- De déterminer les sources de contamination de certains aliments, notamment les sources autres que les contenants alimentaires, et celles à l'origine de la contamination ubiquitaire ;
- D'identifier les voies de contamination des denrées d'origine animale.

#### En termes d'exposition externe via les autres sources

- D'évaluer l'exposition de populations susceptibles d'être exposées à des niveaux plus élevés, notamment populations professionnelles manipulant du BPA lors de sa fabrication, distribution, transformation, élimination, ainsi que lors l'utilisation de matériaux pouvant en contenir ;

- De considérer le devenir des produits contenant du BPA dans les circuits de recyclage de ces produits ;
- D'évaluer l'exposition au BPA *via* des sources d'expositions hors champs de compétences de l'Agence et non considérées dans cette expertise (dispositifs médicaux notamment) ;
- De confirmer les données de contamination dans les environnements intérieurs rapportées pour cette étude<sup>6</sup>.

#### En termes d'exposition interne

- Etant donné la forte influence sur le calcul de l'exposition interne du facteur de biodisponibilité humaine du BPA non conjugué par voie orale, et du peu de données disponibles permettant de confirmer la valeur de 3% retenue pour cette ERS, de conduire une étude de cinétique permettant de déterminer cette valeur chez l'Homme ;
- De déterminer la valeur de biodisponibilité du BPA non conjugué chez l'Homme par voie cutanée ;
- D'utiliser dès que possible le modèle PBPK en cours de développement en vue d'estimer les doses internes d'exposition humaine au BPA non conjugué ;
- De mieux évaluer l'exposition du fœtus au BPA non conjugué.

De manière générale, le CES recommande par ailleurs d'étudier les effets de co-expositions à d'autres composés chimiques.

#### Recommandations relatives aux autres bisphénols et/ ou substituts du BPA

Le CES recommande que les industriels, avant de substituer le BPA, évaluent la toxicité potentielle des produits de substitution du BPA et des autres bisphénols. En effet, d'après les conclusions des profils toxicologiques des composés de la famille des bisphénols étudiés dans cette expertise, des études supplémentaires de toxicocinétique (BPS, BPB...), de toxicité de la reproduction (BPS, BPF, BPAP...) ou encore mécanistiques (BPAP, BPM...) sont nécessaires pour évaluer de façon satisfaisante les effets de ces autres bisphénols ou substituts du BPA.

Au regard de leurs analogies structurales avec le BPA et de leur potentiel oestrogénique, la plus grande précaution est requise dans l'utilisation des bisphénols sus cités. Des innovations, en termes d'alternatives sont attendues mais l'innocuité de ces alternatives devra être évaluée avant toute utilisation.

Maisons-Alfort, le 21/02/2013,

Au nom des experts du CES

« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »,

**M Guerbet,**

**Le président du CES.**

---

<sup>6</sup> Les résultats à venir du projet de recherche ECOS (expositions aux composés organiques semi-volatils) réalisé en partenariat par l'EHESP et le CSTB, et soutenu par le PNRPE, l'ANSES (APR EST) et l'OQAI, pourront permettre de comparer les résultats sur 30 logements utilisés pour cette expertise sur un échantillon plus large de 150 logements

**Annexe 1 de la note d'expertise collective :****EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS  
Relatives aux Effets sanitaires du bisphénol A (BPA)**

---

*Ce document synthétise d'une part les travaux du groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et Substances Reprotoxiques » et présente d'autre part les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés.*

---

**CONTEXTE ET PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE**

Par courrier du 4 juin 2009, la direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le bisphénol A (BPA). Par courrier du 18 février 2010, la direction générale de la prévention des risques (DGPR) a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur le BPA, prenant en compte tous les types d'effets toxiques, et pas uniquement les effets reprotoxiques et/ou liés à la perturbation endocrinienne. Un groupe de travail (GT) a été mandaté par l'Anses pour conduire une évaluation des effets sanitaires du BPA en s'appuyant, pour partie, sur les expertises déjà conduites, sur les résultats préliminaires de l'expertise collective Inserm et sur l'analyse des articles scientifiques publiés depuis juillet 2010.

Ce groupe de travail s'est réuni à huit reprises afin d'appréhender la problématique du BPA, qui est complexe, évolutive et très controversée. De nombreuses études publiées font référence au comportement du BPA en tant que composé perturbateur endocrinien œstrogéno-mimétique. Cependant, les données actuelles tendraient à indiquer que le BPA agirait également par d'autres modes d'action pour lesquels les données de la littérature sont encore parcellaires. Par ailleurs, les méthodes toxicologiques adaptées à l'étude des perturbateurs endocriniens sont en cours de développement.

Ainsi, l'évaluation des effets sanitaires du BPA doit non seulement couvrir les effets de ce composé sur la fonction de reproduction, évaluation déjà couverte par l'expertise collective réalisée par l'Inserm<sup>7</sup>, mais aussi d'autres types d'effets tels que par exemple, les effets sur le comportement de la descendance exposée, sur le système immunitaire ou sur la fonction thyroïdienne, non évalués dans le cadre de l'expertise de l'Inserm.

---

<sup>7</sup> Le rapport final de l'expertise Inserm ayant été publié en juin 2011 (expertise collective Reproduction et environnement), les experts du groupe de travail se sont basés sur le rapport préliminaire de l'Inserm (juin 2010). Une analyse comparative des conclusions de ces deux rapports sera réalisée ultérieurement.

**ORGANISATION DE L'EXPERTISE****Analyse bibliographique**

L'expertise conduite par le GT « Perturbateurs endocriniens et Substances Reprotoxiques » s'est notamment appuyée sur les documents publiés par des instances d'expertise nationales et internationales (RAR-UE, 2002-2008 ; JRC, 2010 ; NTP-CERHR, 2008 ; Santé Canada, 2008 ; OEHHA, 2009 ; Afssa, 2010 ; Inserm, 2010<sup>1</sup> ; ...) ou par des « Panels d'experts » tels que Chapel Hill (2007). Le rapport d'expertise de l'EFSA publié en septembre 2010 et les conclusions du panel d'experts réunis sous l'égide de l'OMS/FAO publiées en novembre 2010 ont également été considérés par le groupe de travail.

La présente expertise tient compte des travaux de recherche dont les publications sont postérieures aux rapports d'expertise disponibles (date de fin de l'analyse bibliographique : 25 janvier 2011). En effet, depuis la parution du rapport préliminaire de l'Inserm en juin 2010, un nombre important de nouvelles études a été publié et a été analysé par les experts (plus de 70 à ce jour). Malgré l'intérêt indéniable des rapports d'expertise consacrés au BPA déjà disponibles, les experts ont considéré qu'il pouvait être nécessaire, compte-tenu de la complexité du sujet et des connaissances encore lacunaires sur les mécanismes d'action en jeu, d'analyser certaines études sources considérées comme des études clés pour certains types d'effets associés au BPA.

Une attention particulière a été accordée d'une part, à l'ensemble des études épidémiologiques qui apportent des informations directement interprétables en termes d'effets chez l'Homme et, d'autre part, aux études expérimentales conduites à faibles doses chez l'animal.

Les experts se sont plus particulièrement intéressés aux études évaluant les effets du BPA à des doses inférieures au NOAEL<sup>8</sup> de 5 mg/kg/j, ayant servi à établir la Dose Journalière Tolérable (DJT) actuelle de l'EFSA (0,05 mg/kg/j) (2006, confirmée en 2010).

Les interrogations récentes en lien avec une exposition au BPA autre qu'alimentaire, *via* la voie cutanée, par exemple, justifient la prise en compte d'autres voies que la seule voie orale. Les études utilisant la voie sous-cutanée ont rarement fait l'objet d'une analyse systématique dans les expertises antérieures. Elles ont considéré pour la plupart les effets observés par voie orale, jugés plus représentatifs d'une exposition alimentaire. Cependant, le mode d'administration sous-cutanée permet de maîtriser les niveaux d'exposition avec plus de précision et de mettre en évidence des effets à des doses administrées beaucoup plus faibles que celles pouvant être administrées par voie orale.

Afin de garantir une bonne traçabilité du processus d'expertise et une analyse des documents concertée et argumentée, une grille de lecture, validée au préalable par l'ensemble du GT, a servi de support aux travaux du groupe. Des rapporteurs et relecteurs ont été nommés pour évaluer chaque type d'effet potentiellement associé au BPA. Chaque rapporteur ou sous-groupe de rapporteurs a rédigé une synthèse correspondant aux sous sections suivantes :

---

<sup>8</sup> NOAEL = Niveau maximal n'entraînant pas d'effet néfaste observé (« No observed adverse effect level »)

1. Effets sur le système reproducteur mâle,
2. Effets sur le système reproducteur femelle,
3. Effets sur le cerveau et le comportement,
4. Effets sur le métabolisme et le système cardiovasculaire,
5. Effets sur la thyroïde,
6. Effets sur le système immunitaire,
7. Effets sur l'intestin,
8. Effets sur la prostate,
9. Effets sur le sein.

L'ensemble du rapport a été présenté et discuté au sein du groupe de travail (GT). Les commentaires et conclusions du groupe d'experts sont rassemblés dans ce rapport dont la rédaction a été coordonnée par l'Anses.

L'étude des effets écotoxicologiques du BPA complète les données produites par les études toxicologiques, soit en confirmant les résultats rapportés par les études menées chez les mammifères, soit en permettant d'appréhender d'autres types d'effets ou d'autres mécanismes d'action du BPA.

### **Classification par organe ou système**

Pour chaque type d'effet, les données disponibles ont été présentées selon les périodes d'exposition telles que rapportées dans les études (expositions prénatale, périnatale, néonatale, post-natale, pubertaire et à l'âge adulte).

Pour chaque type d'effet, le groupe de travail a caractérisé et qualifié ces effets en termes de :

- Effets avérés,
- Effets suspectés,
- Effets controversés,
- Effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure.

Chaque information disponible concernant un effet sanitaire est ainsi évaluée grâce à l'arbre décisionnel ci-après. Celui-ci s'interprète de la façon suivante :

Lorsque l'information disponible est obtenue à partir d'une seule ou de plusieurs études, chaque étude est analysée et considérée soit de « bonne qualité », soit présentant des « limites méthodologiques non majeures » ou des « limites méthodologiques majeures ».

Une étude de « bonne qualité » est définie comme comportant une méthodologie appropriée (cohérence du modèle d'exposition, prise en compte des facteurs de confusion,...) et un nombre suffisant d'observations.

Une étude est considérée comme présentant des « limites méthodologiques non majeures » lorsque l'un des aspects ci-dessus n'est pas considéré comme pleinement satisfaisant. Néanmoins, l'apport de l'étude à l'expertise a justifié sa prise en compte.

Lorsqu'une étude présente des insuffisances rédhibitoires (ex. faible effectif de la population examinée, non prise en compte de facteurs de confusion pertinents dans les études épidémiologiques,...), elle a été considérée comme présentant des « limites méthodologiques majeures ».

Lorsque les résultats d'études multiples de « bonne qualité », conduites par des équipes scientifiques différentes :

- convergent, l'effet est considéré comme « avéré »,
- divergent, l'effet est considéré comme « controversé ».

Lorsque les études présentant des « limites méthodologiques non majeures » :

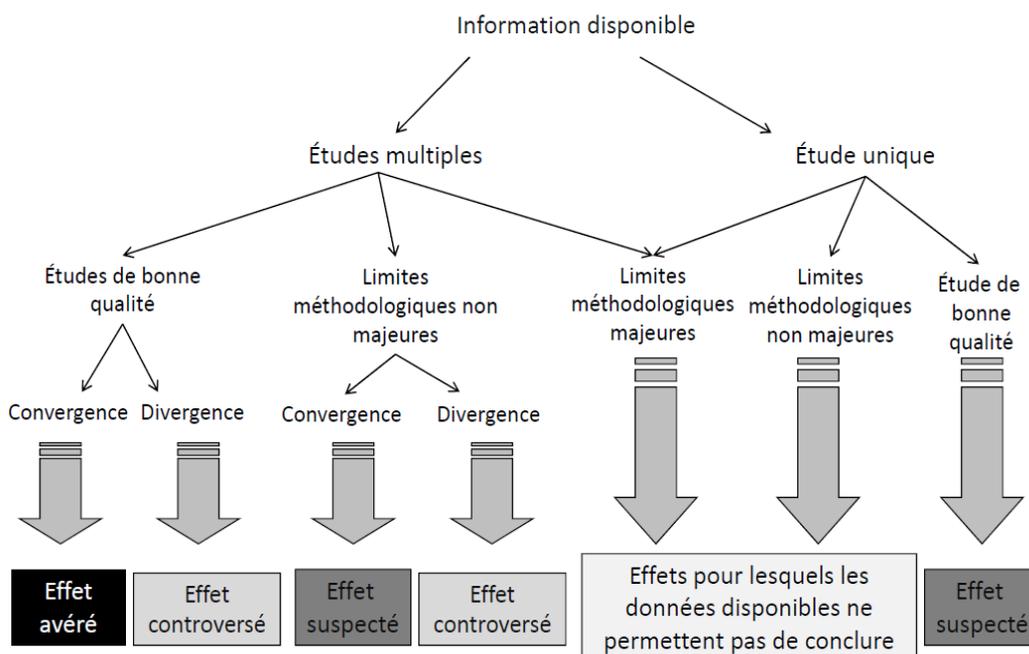
- convergent, l'effet est considéré comme « suspecté »,
- divergent, l'effet est considéré comme « controversé ».

Les études présentant des « limites méthodologiques majeures », sont écartées car elles ne permettent pas de conclure.

Enfin, lorsque l'information est rapportée par une seule étude, la méthodologie est évaluée :

- lorsqu'elle est de « bonne qualité », l'effet est « suspecté »,
- lorsqu'elle présente des « limites méthodologiques majeures ou non majeures », l'étude est écartée et ne permet pas de tirer de conclusion concernant l'effet considéré.

Le classement des effets selon cet arbre décisionnel a été conforté par le jugement des experts du groupe de travail.



## Discussion de nature méthodologique permettant d'éclairer les difficultés rencontrées lors de l'évaluation des effets du BPA

Bien que les travaux de recherche sur le BPA soient nombreux, avec une accélération récente du rythme des publications, l'évaluation de la toxicité pour l'Homme des perturbateurs endocriniens en général, et du BPA en particulier, est rendue difficile par l'hétérogénéité des conditions expérimentales et la présence éventuelle de biais expérimentaux qui peuvent limiter l'interprétation des études animales.

Par ailleurs, au regard des phases critiques du développement, les périodes d'exposition sont particulièrement importantes à prendre en compte pour l'évaluation des effets. Les différences dans les périodes d'exposition considérées dans les études constituent un facteur supplémentaire de difficulté d'interprétation et/ou de comparaison des résultats.

Les experts souhaitent souligner les points suivants :

- La grande majorité **des données épidémiologiques** chez l'Homme relatives au BPA présente des faiblesses méthodologiques limitant la portée de leurs conclusions. En effet, les travaux publiés sont en général des études transversales dont l'interprétation est rendue difficile, en particulier sur la nature causale du lien entre les expositions mesurées au BPA et les événements de santé observés (ex. non prise en compte systématique des facteurs de confusion potentiels, petits effectifs de population,...). En conséquence, l'évaluation de risques sanitaires (ERS) s'appuiera essentiellement sur les données expérimentales, les apports de l'épidémiologie pouvant cependant conforter le choix des effets critiques retenus.
- En termes de **toxicologie expérimentale**, l'interprétation des résultats obtenus doit tenir compte des différences entre les espèces qui peuvent limiter la transposition à l'Homme des données observées chez l'animal.
- En raison des effets du BPA à de très faibles doses (de l'ordre du µg/kg pc voire moins), les experts soulignent l'existence de nombreuses **variables expérimentales** pouvant expliquer les résultats divergents observés, par exemple le modèle animal utilisé (espèces et souches), l'aliment donné aux animaux (notamment selon leur teneur en phytoestrogènes), la nature des paramètres investigués, l'emploi inapproprié ou l'absence de témoins positifs,...
- L'existence possible d'une relation **dose-réponse non monotone** rend également complexe l'interprétation des résultats.
- Les experts soulignent **l'hétérogénéité des protocoles utilisés**, notamment en termes d'outils de mesures, d'effets observés et de voies d'exposition qui rend difficile l'interprétation et/ou la comparaison des résultats. Ceci incite à une très grande prudence dans le niveau de confiance à accorder à certains effets rapportés. Les principales limites relevées par les experts sont les suivantes :
  - des effets mis en évidence par certaines équipes n'ont pu, à ce jour, être reproduits par d'autres,

- dans la mesure où certaines études n'ont pas été réalisées dans une optique d'ERS, les résultats ne sont pas toujours utilisables à cet effet (ex. modèle d'étude non approprié, protocole utilisant une seule dose d'exposition,...),
  - pour certains types d'effets, les lignes directrices de l'OCDE actuelles ne permettent pas d'investiguer les effets toxicologiques à long terme consécutifs à une exposition pré-, péri- ou post-natale précoce (ex. développement tumoral à l'âge adulte consécutif à une exposition prénatale).
- Concernant les données de **toxicocinétique**, les experts soulignent les divergences de résultats entre les études anciennes et récentes, pouvant s'expliquer par la prise en compte ou non des formes libres ou conjuguées du BPA. En effet, seules les techniques d'analyse actuelles permettent de discriminer ces deux formes. Il convient de souligner également que les formes conjuguées ne sont pas actives sur les récepteurs hormonaux. De plus, des études récentes indiquent qu'une déconjugaison libérant du BPA libre est susceptible de se produire notamment au niveau des tissus placentaires ou fœtaux.
  - La cinétique d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'élimination du BPA variant selon **la voie d'administration et l'espèce**, le groupe d'experts considère important d'analyser précisément l'impact des voies d'exposition suivant les espèces animales.
  - Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être différents selon les **périodes d'exposition**. Les experts estiment important de bien caractériser l'influence de ces périodes et leur concordance avec les fenêtres de susceptibilité qui ne sont pas toujours connues.

## RESULTATS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

### Conclusions par organe ou système

Les conclusions s'appuient sur les résultats des données humaines disponibles ainsi que sur des données animales obtenues le plus souvent à des doses inférieures au NOAEL de 5 mg/kg/j ayant servi à dériver la DJT actuelle établie par l'EFSA.

#### Effets sur le système reproducteur mâle

Chez l'homme :

- **Les effets du BPA sur le système reproducteur masculin sont controversés.** Les experts soulignent la difficulté de conclure sur la base des études épidémiologiques car celles-ci ne convergent pas totalement, les populations étudiées n'étant pas toujours identiques dans les études analysées (hommes fertiles, hommes infertiles, travailleurs).

Chez l'animal :

- L'altération de **la production spermatique** en lien avec une exposition de 5 semaines à **l'âge adulte** au BPA, est **avérée**. Les effets observés par voie orale dans l'étude de Chitra

*et al.* (2003)<sup>9</sup>, et ceux observés par voie sous-cutanée dans l'étude d'Herath *et al.* (2004)<sup>10</sup>, sont convergents pour ce paramètre uniquement pour une **exposition survenant à l'âge adulte** ;

- Les effets sur le **système reproducteur mâle** (diminution des concentrations plasmatiques de testostérone, modification du comportement sexuel), dus à une exposition pendant la **période pubertaire**, sont **suspectés** ;
- Les effets sur le **système reproducteur mâle** dus à une exposition pendant les **périodes d'exposition prénatale, néonatale et post-natale (lactation)** sont **controversés**.

## Effets sur le système reproducteur femelle

Chez la femme :

- L'effet du BPA sur la **maturation ovocytaire chez la femme** (diminution du nombre d'ovocytes après stimulation ovarienne et altération de la qualité des ovocytes collectés), dans un contexte de recours à la procréation médicalement assistée, est **suspecté** sur la base d'une étude de bonne qualité (Mok-Lin *et al.*, 2010)<sup>11</sup> et d'une autre présentant des limites méthodologiques non majeures (Fujimoto *et al.*, 2010)<sup>12</sup> ;
- Les autres études épidémiologiques sont peu nombreuses et présentent des limites méthodologiques (taille de la population étudiée, sélection des participants, analyses statistiques, facteurs de confusion,...). Les données humaines sont donc à considérer avec la plus grande prudence et ne sont en rien conclusives d'un effet du BPA sur les paramètres étudiés. Les experts considèrent, qu'en l'état actuel des connaissances, **les données humaines relatives aux effets du BPA sur l'endomètre (endométriose, hyperplasie), sur les ovaires (syndrome des ovaires polykystiques) et l'issue de la grossesse (fausse-couches et prématurité) chez la femme ne permettent pas de conclure**.

Chez l'animal, sur la base de la convergence de résultats d'études effectuées **au cours du développement** (expositions pré et post-natales) dans différentes conditions et sur différents modèles, les effets suivants peuvent être considérés comme **avérés** :

- **Augmentation de la survenue de kystes ovariens,**
- **Apparition d'hyperplasies de l'endomètre,**
- **Avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions prénatale et post-natale,**
- **Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope** due à une exposition *in utero* ou post-natale précoce entraînant des variations des taux d'hormones sexuelles et de l'expression des récepteurs de ces hormones.

---

<sup>9</sup> Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*. 2003 Mar 14;185(1-2):119-127

<sup>10</sup> Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* 2004 Nov;25(2):163-172.

<sup>11</sup> Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams P., Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, Ye X, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Andro*. 2010 Apr; 33(2):385-393

<sup>12</sup> Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1816-9.

Par ailleurs, chez l'animal, les effets liés à une exposition à l'âge adulte (ex. nombre de sites d'implantation, remaniement histologique de la paroi utérine, morphologie du tractus génital,...) sont observés mais pour des doses bien supérieures au NOAEL retenu par l'EFSA.

## Effets sur le cerveau et le comportement

Chez l'Homme :

- Les experts considèrent que les données humaines disponibles sont **insuffisantes** à ce jour pour conclure sur les **effets du BPA sur le comportement**.

Chez l'animal :

- Les effets en lien avec une **exposition au BPA pré ou périnatale** sur le **développement cérébral** sont confirmés par plusieurs études qui montrent, notamment, des modifications du profil de neurodifférenciation, des altérations des systèmes aminergique et glutamatergique, des modifications de l'expression des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , et du nombre de neurones sensibles à l'ocytocine et à la sérotonine. Ces effets sur la neurogénèse sont considérés comme **avérés** ;
- Les **modifications du comportement maternel** (ex. diminution du temps passé par les mères au soin porté aux petits) en lien avec une **exposition pré ou post-natale au BPA** sont des effets jugés **suspectés** ;
- Les effets en lien avec une **exposition au BPA pré ou périnatale** sur **l'anxiété, le comportement exploratoire et le dimorphisme sexuel comportemental** (accroissement de l'anxiété, diminution du comportement exploratoire, féminisation comportemental des mâles issus de mères traitées) sont jugés **controversés** par le groupe de travail.

## Effets sur le métabolisme lipidique et glucidique et le système cardio-vasculaire

Chez l'Homme :

- Lors de l'étude épidémiologique transversale de Melzer *et al.* (2010)<sup>13</sup>, une **corrélation** a été observée entre les teneurs urinaires en BPA les plus élevées et des **pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète**. Les experts considèrent ces effets comme **suspectés**.

Chez l'animal :

- Le BPA induit une augmentation de la lipidémie, une tendance à la surcharge pondérale et une activation de la lipogenèse. Les **effets sur la lipogenèse** (données *in vivo* et *in vitro*) suite à une **exposition pré, périnatale ou à l'âge adulte** sont considérés comme **avérés** ;
- Les effets sur le **métabolisme du glucose** suite à une **exposition pré ou périnatale** au BPA sont considérés **controversés**.

## Effets sur la thyroïde

Chez l'Homme :

- La seule étude disponible traitant des effets du BPA sur la fonction thyroïdienne **ne permet pas de conclure**.

---

<sup>13</sup> Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. PLoS One. 2010 Jan 13;5(1):e8673.

Chez l'animal :

- Les données sur la métamorphose des amphibiens en réponse à la tri-iodothyronine (T3) montrent un effet potentiel du BPA comme antagoniste des hormones thyroïdiennes (ex. inhibition de la métamorphose). Cet effet est considéré comme avéré chez l'amphibien et pourrait être expliqué par les effets antagonistes décrits *in vitro*. Cependant, si le modèle amphibien est utile en matière de criblage et d'étude des mécanismes d'action, il n'est pas à lui seul suffisant pour caractériser le danger chez l'Homme ;
- Chez les rongeurs, les deux études expérimentales reposant sur des approches relativement similaires (exposition développementale, voie orale en prise spontanée,...) tendent à montrer un effet du BPA sur la fonction thyroïdienne sur une période correspondant à la maturation finale de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

Ainsi, sur l'ensemble des données expérimentales (ex. amphibiens, rongeurs, données *in vitro*), **les effets sur la thyroïde en lien avec une exposition néonatale au BPA** sont considérés **suspectés**.

### Effets sur le système immunitaire

Chez l'Homme :

- La seule étude disponible traitant des effets du BPA sur le système immunitaire **ne permet pas de conclure**.

Chez l'animal :

- L'induction des lymphocytes T, et plus particulièrement des lymphocytes Th2, accompagnée de la surproduction des cytokines est considérée comme **un effet avéré**. Le déplacement observé de la réponse immunitaire est plutôt en faveur de l'induction d'un profil prédisposant à l'allergie (prolifération et activation de lymphocytes Th2 et synthèses de cytokines impliquées dans l'allergie). A ce stade l'extrapolation de ces observations chez l'Homme n'est pas connue.

### Effets sur l'intestin

Chez l'Homme :

- **Aucune étude n'a été identifiée par le GT à ce jour.**

Chez l'animal :

- L'étude de Braniste *et al.* (2010<sup>14</sup>) montre un effet anti-inflammatoire et pro nociceptif du BPA, du même type que ceux produits par l'œstradiol, ainsi qu'une diminution dose-dépendante de la perméabilité intestinale suite à une exposition à l'âge adulte chez des rates ovariectomisées. Chez des animaux issus de mères traitées, un effet pro-inflammatoire et une diminution de la perméabilité intestinale sont observés dans la descendance femelle. **L'effet du BPA sur l'inflammation et la perméabilité intestinale est suspecté.**

---

<sup>14</sup> Braniste V, Jouault A, Gaultier E, Polizzi A, Buisson-Brenac C, Leveque M, Martin PG, Theodorou V, Fioramonti J, Houdeau E. Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats., PNAS 2010, 107(1):448-53.

## Effets sur la prostate : développement et cancérogénicité

Chez l'homme :

- **Aucune étude n'a été identifiée par le GT à ce jour.**

Chez l'animal :

- Les études de Tyl *et al.* (2002 et 2008)<sup>15,16</sup> conduites chez la souris et le rat sur plusieurs générations ne montrent pas d'effet sur le poids de la prostate. En revanche, d'autres études (Chitra *et al.*, 2003 et Herath *et al.*, 2004)<sup>2,3</sup> montrent une augmentation du poids relatif de la prostate ventrale chez le rat après une exposition uniquement à l'âge adulte ou une augmentation du poids de la prostate après une exposition prénatale chez la souris (Nagel *et al.*, 1997)<sup>17</sup>. **Les effets sur le poids de la prostate sont controversés.** Lorsqu'un examen histologique a été réalisé, cette augmentation de poids a été associée à une hyperplasie ;
- Chez les rongeurs, **l'exposition néonatale** au BPA, dans des conditions induites, a mis en évidence l'apparition de **lésions prostatiques de type PIN** (néoplasie prostatique intra-épithéliale), sans l'apparition d'adénocarcinome de la prostate. Les effets observés dans ces conditions expérimentales sont **suspectés**.

Au regard de tous ces résultats, les experts considèrent que **les effets sur la prostate chez l'animal sont controversés**.

## Effets sur le sein : cancérogénicité

Chez l'Homme :

- **La seule étude disponible ne permet pas de conclure** sur le lien entre une exposition au BPA et le cancer du sein.

Chez l'animal (rongeurs), les experts considèrent que, sur la base des données disponibles :

- **L'accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte** en lien avec une **exposition pré ou périnatale** au BPA est un effet **avéré** ;
- Le **développement de lésions hyperplasiques intracanalaires** en lien avec une **exposition pré ou périnatale** au BPA est un effet **avéré** ;
- Le **développement de lésions de type néoplasique** (CIS ; carcinomes intracanalaires) après une **exposition périnatale** au BPA est un effet **suspecté** ;

---

<sup>15</sup> Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2002 Jul;68(1):121-46.

<sup>16</sup> Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM Jr. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci.* 2008 Aug;104(2):362-84.

<sup>17</sup> Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect.* 1997 Jan;105(1):70-6.

- **L'augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires** (lors de co-expositions avec un agent cancérigène) en lien avec une **exposition pré ou périnatale** au BPA est un **effet suspecté**.

## Données écotoxicologiques

Les études écotoxicologiques indiquent que des effets sur la reproduction et le développement peuvent affecter les espèces sauvages et que ces effets se manifestent à des concentrations susceptibles d'être rencontrées dans l'environnement.

## Effets retenus pour l'évaluation des risques

A l'issue de cette analyse, les experts retiennent en première intention, les effets jugés « avérés » chez l'animal (aucun effet avéré identifié chez l'Homme à ce jour) et « suspectés » chez l'Homme pour la réalisation de l'évaluation des risques sanitaires (ERS). Néanmoins, ils se réservent la possibilité, suivant la pertinence et la plausibilité des effets, de considérer également dans un second temps les effets jugés « suspectés » ou « controversés » pour conduire l'ERS.

Le groupe de travail prendra donc en considération pour l'évaluation des risques les effets jugés :

- **« avérés » chez l'animal :**
  - L'augmentation de la survenue de kystes ovariens lors d'expositions pré et post-natales,
  - Les modifications hyperplasiques de l'endomètre lors d'expositions pré et post-natales,
  - L'avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions pré et post-natales,
  - L'altération de la production spermatique lors d'expositions à l'âge adulte,
  - Les modifications histologiques sur la neurogenèse lors d'expositions pré ou périnatale,
  - Les effets sur la lipogenèse suite à une exposition prénatale, périnatale ou à l'âge adulte,
  - Les effets sur la glande mammaire : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte et développement de lésions hyperplasiques intra-canalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA.
  
- **« suspectés » chez l'Homme :**
  - Les effets sur la maturation ovocytaire chez la femme dans un contexte de procréation médicalement assistée,
  - Les effets sur les pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète.

## RECOMMANDATIONS DU CES

### Perspectives méthodologiques

A l'issue des travaux d'expertise déjà réalisés sur les effets sanitaires, la faisabilité et la pertinence de conduire une évaluation des risques sanitaires, prenant en compte l'ensemble des voies d'exposition et usages, seront étudiées. Pour ce faire, le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » recommande les développements méthodologiques suivants :

- Appliquer une méthode de cotation du niveau de preuves pour chacun des effets en intégrant l'ensemble des données humaines et animales ;
- Évaluer les effets du BPA, notamment en lien avec un potentiel effet perturbateur endocrinien, en prenant en compte le caractère néfaste des effets, leur sévérité, leur pertinence et leur réversibilité ;
- Analyser de manière approfondie les études ayant mis en évidence des relations dose-effet non-monotones ;
- Conduire une analyse complémentaire des données de toxicocinétique afin de pouvoir évaluer les similitudes ou les différences (qualitatives ou quantitatives) entre les espèces animales et l'Homme, et ainsi déterminer la biodisponibilité du BPA chez l'Homme ;
- Déterminer des bioéquivalences de dose à partir de données de toxicocinétiques, afin de pouvoir utiliser les résultats des études par voie sous-cutanée en vue d'une transposition voie à voie pour l'ERS ;
- Proposer le développement d'un modèle PBPK permettant de déterminer la dose active au niveau de l'organe cible chez l'animal pouvant être ensuite transposée à l'Homme. Cet outil permettrait également d'intégrer les données de biosurveillance disponibles et à venir ;
- Évaluer la pertinence de l'utilisation des Valeur(s) Toxicologique(s) de Référence (VTR) ou DJT pour des substances présentant des courbes dose-réponse non monotones ;
- Prendre en compte les auditions réalisées et à venir sur les perturbateurs endocriniens en général afin de documenter les incertitudes et les préoccupations des parties prenantes (représentants de la société civile, industries, société,...) ;
- Recenser les substituts identifiés et les données disponibles sur la toxicité de ces substituts.

### Recommandations de recherche

Des premières recommandations de recherche ont été proposées par les experts. Celles-ci seront complétées à l'issue des travaux d'expertise.

- Améliorer les connaissances sur les expositions au BPA chez l'Homme et, pour ce faire :
  - Identifier les sources environnementales de BPA et développer des matrices de type usages/exposition ;
  - Renseigner les expositions en milieu professionnel et développer des matrices de type emplois/exposition ;
  - Promouvoir la réalisation d'études épidémiologiques dont les caractéristiques (type d'étude, effectif et mode de recrutement des populations observées, contrôle des

principaux facteurs de confusion, etc.) permettent de produire des résultats avec un haut niveau de preuve sur l'existence d'un lien causal entre exposition au BPA et les évènements de santé étudiés ;

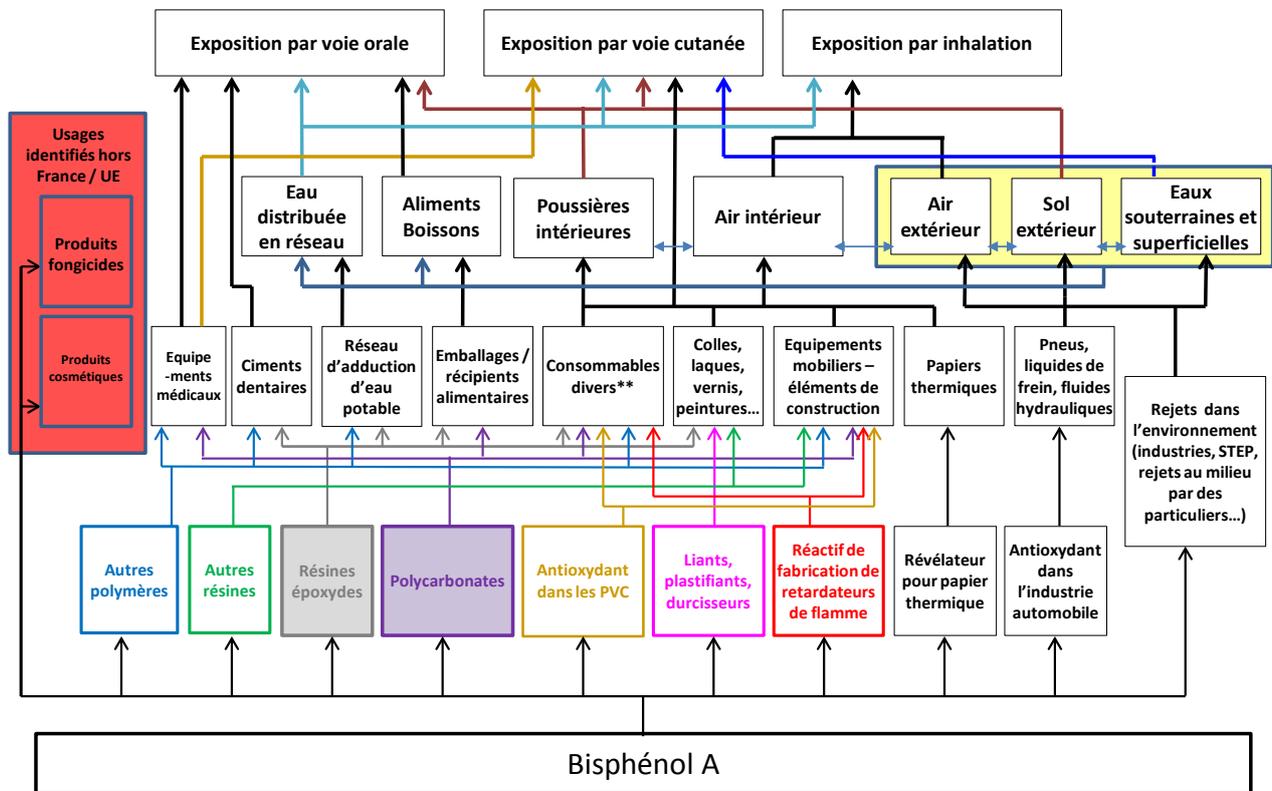
- Acquérir des données de biosurveillance incluant la période *in utero* et générer des données précises et fiables d'exposition (alimentaire en particulier) et d'imprégnation des populations au BPA, incluant la distinction des formes libres et des formes conjuguées. En effet, ce type de données fait largement défaut en général, et au plan national en particulier, alors qu'elles sont utiles à l'ERS ;
- Compte tenu de l'importance de la période d'exposition dans l'impact attendu des perturbateurs endocriniens et de l'apparition tardive de plusieurs de ces effets incluant des effets pré-néoplasiques et/ou néoplasiques, il conviendrait de réaliser une étude expérimentale combinant une exposition prénatale et/ou post-natale à faibles doses et un suivi des effets durant toute la vie de l'animal. Ce type de protocole viserait par exemple, à combiner les principes et procédures décrits dans les lignes directrices actuelles de l'OCDE pour l'étude de la toxicité sur le développement d'une part et de la cancérogenèse d'autre part moyennant des modifications appropriées.

Maisons-Alfort, le 08/09/2011,

Au nom des experts du CES  
« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »,

**M Guerbet**  
**Le président du CES**

**Annexe 2 de la note d'expertise collective : Schéma conceptuel d'exposition**



\*\* : CD, DVD, ordinateurs, écrans, éléments électriques, appareils électroménagers, téléphones portables, équipements optiques, articles de sport...

## Sigles et abréviations

ACS : attestation de conformité sanitaire

ADEPALE : association des entreprises de produits alimentaires élaborés

AFIFAE : association française de l'industrie des fontaines à Eau

AIST : national institute of advanced industrial science and technology of Japan

ANIA : association nationale des industries alimentaires

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : agence régionale de santé

AUC : area under curve (aire sous la courbe)

BMD : benchmark dose

BNPC : base nationale des produits et compositions

BPA : bisphénol A

BPA-G : bisphénol A - glucuronide

BPAP : bisphénol AP

BPB : bisphénol B

BPF : bisphénol F

BPL : bonnes pratiques de laboratoire

BPM : bisphénol M

BPS : bisphénol S

CAP : captage

CDC : center for disease control and prevention

CE : commission européenne

CES : comité d'experts spécialisé

CERHR : center for the evaluation of risks to human reproduction

CHU : centre hospitalier universitaire

CIQUAL : centre d'information sur la qualité des aliments

CIRSEE : centre international de recherche sur l'eau et l'environnement de Suez environnement

CLP : classification, labelling, packaging

COFRAC : comité français d'accréditation

COM : collectivités d'outre-mer

CRD : convention de recherche et développement

CSTB : centre scientifique et technique du bâtiment

CTP : centre technique du papier

CV : coefficient de variation

DMBA : diméthylbenzanthrène

DGCCRF : direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DGPR : direction générale de la prévention des risques  
DGS : direction générale de la santé  
DHI : BKH Consulting Engineers  
DIE (DI) : dose interne d'exposition (dose interne)  
DJT : dose journalière tolérable  
DROM : départements et régions d'outre-mer  
EAT : étude de l'alimentation totale  
ECB : european chemicals bureau  
ECHA : european chemicals agency  
EDCH : eau destinée à la consommation humaine  
EDEN : étude des déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'enfant  
EFSA : european food safety authority  
EHESP : école des hautes études de santé publique  
EPA : environmental protection agency  
ERCA : évaluation des risques physiques et chimiques dans les aliments  
ERS : évaluation des risques sanitaires  
EQRS : évaluation quantitative des risques sanitaires  
ESO : eaux souterraines  
ESU : eaux de surface  
EU : european union  
EU-RAR : european union – risk assessment report  
EW : embryonic week  
EWG : environmental working group  
FAO : food and agriculture organization  
FDA : food and drug administration  
FSA : food standards agency  
FSANZ : food standards Australia New Zealand  
GC/FID : gas chromatography / flame ionization detector  
GC/MS : gas chromatography / mass spectrometry  
GD : gestation day  
GT : groupe de travail  
HPLC : high-performance liquid chromatography  
IMC : indice de masse corporelle  
INCA : étude individuelle et nationale sur les consommations alimentaires  
INRA : institut national de la recherche agronomique  
INRS : institut national de recherche et de sécurité  
INSEE : institut national de la statistique et des études économiques  
IPCS : international programme on chemical safety  
ISNPQ : institut national de santé publique du Québec  
ITEA : industriels du transport, de l'eau et de l'assainissement  
JRC : joint research centre

KEMI : agence suédoise des substances chimiques (Swedish chemicals agency)  
LABERCA : laboratoire d'études des résidus et contaminants dans les aliments  
LD : limite de détection  
LQ : limite de quantification  
LH : hormone lutéinisante (luteinizing hormone)  
LHN : laboratoire d'hydrologie de Nancy  
LMS : limite de migration spécifique  
LOAEL : lowest observed adverse effect level  
LR : limite de reporting  
MCDA : matériaux au contact des denrées alimentaires  
MCDE : matériaux et objets organiques utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine  
MOS : margin of safety  
MRL : method reporting limit  
MDL : method detection limit  
ND : non détectable  
NIEHS : national institut of environmental health sciences  
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique  
NMU: N-méthyl-N-nitrosourée  
NOAEL : no observed adverse effect level  
NTP : national toxicology program  
OCDE : organisation de coopération et de développement économiques  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PB-PK : physiologically-based pharmacokinetic  
PC : polycarbonate  
PE : perturbateur endocrinien  
PET : polyéthylène téréphtalate  
PK : pharmacinétique  
PPM : partie par million  
PM10 : particules en suspension dans l'air, d'un diamètre aérodynamique médian inférieur à 10 microns  
PM2,5 : particules en suspension dans l'air, d'un diamètre aérodynamique médian inférieur à 2,5 microns  
PND : postnatal day  
PNRPE : programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens  
PUF : mousse en polyuréthane  
PVC : polychlorure de vinyle  
RCCP : résidus et contaminants chimiques et physiques  
RIA : dosage radioimmunologique  
RT : repère toxicologique  
SC : sous-cutanée  
SCL : service commun des laboratoires

SECODIP : Société d'Études de la Consommation, de la Distribution et de la Publicité  
 SEPIA : base de données de l'INRS sur les préparations chimiques, leurs composants et les substances chimiques nouvelles  
 SGH : système global harmonisé  
 SITADEL : système d'information et de traitement automatisé des données élémentaires sur les logements et les locaux  
 SNBR : syndicat national des boissons rafraichissantes  
 STEP : station d'épuration  
 TD : canaux terminaux  
 TEB : bourgeons terminaux  
 TK : toxicocinétique  
 UBA : umwelt bundest amt (agence fédérale allemande de l'environnement)  
 UDI : unité de distribution  
 UE : union européenne  
 UNIJUS : union nationale interprofessionnelle des jus de fruits et nectars  
 VTR : valeur toxicologique de référence

## Liste des tableaux du rapport

Tableau 1 : Identité de la substance _____	64
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du BPA _____	65
Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentration du BPA (n°CAS : 80-05-7) selon la directive 67/548/CEE et selon le règlement (CE) n°1272/2008 _____	68
Tableau 4 : Résultats de l'analyse de la plausibilité statistique de la relation dose non monotone appliqués au BPA dans les études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> _____	74
Tableau 5 : NOAELs/ LOAELs sélectionnés pour l'ERS du BPA pour ses effets sur le système reproducteur femelle _____	79
Tableau 6 : Conclusions du "Mammary Gland Evaluation and Risk Assessment Workshop, USA, 16-17 novembre 2009" selon Rudel <i>et al.</i> , 2011 _____	90
Tableau 7 : Récapitulatif des étapes de développement des tissus de la glande mammaire chez l'Homme et le rongeur _____	91
Tableau 8 : NOAEL / LOAEL sélectionnés pour l'ERS du BPA _____	92
Tableau 9 : Facteurs de biodisponibilité absolue et d'absorption après administration de BPA par voie orale en fonction des espèces animales _____	98
Tableau 10 : Comparaison des aires sous la courbe (AUC) obtenues après exposition au BPA par voie orale et par voie sous-cutanée _____	100
Tableau 11 : Tableau comparatif des études ayant évalué la pénétration cutanée du BPA <i>in vitro</i> sur explants humains _____	102
Tableau 12 : Récapitulatif des concentrations en BPA total et BPA non conjugué dans les urines exprimées en ng/mL _____	108
Tableau 13 : Tableau récapitulatif des données de concentration en BPA dans le sang de cordon ombilical (selon Fénelichel <i>et al.</i> , 2012) _____	115
Tableau 14 : Résultats de la campagne de mesure du BPA dans l'air de 30 logements français _____	127
Tableau 15 : Synthèse des données de concentration en BPA dans l'air intérieur disponibles (phases gazeuse et particulaire non sédimentée) _____	128

Tableau 16 : Synthèse des données de concentration en BPA dans l'air extérieur disponibles (phases gazeuse et/ou particulaire non sédimentée) _____	129
Tableau 17 : Résultats de la campagne de mesure du BPA dans les poussières sédimentées de 30 logements français _____	133
Tableau 18 : Résumé des mesures de concentrations des BPA dans les poussières sédimentées _____	134
Tableau 19 : Occurrence du BPA dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH _____	137
Tableau 20 : Occurrence du BPA dans les eaux distribuées en réseau _____	138
Tableau 21 : Occurrence du BPA dans les eaux conditionnées _____	139
Tableau 22 : Concentrations en BPA retrouvées après contact avec des matériaux de conditionnement des eaux _____	140
Tableau 23 : Caractéristiques des réseaux revêtus de résines époxydiques investigués lors de l'étude ciblée _____	142
Tableau 24 : Concentrations en BPA mesurées dans les eaux contenues dans des bonbonnes en fonction de la société, de la marque et de l'âge des bonbonnes et du type d'eau _____	145
Tableau 25 : Synthèse des publications scientifiques européennes portant sur la contamination des aliments par le BPA _____	147
Tableau 26 : Comparaison des LD et LQ utilisées dans l'avis de l'Afssa (2010c) et celles utilisées dans la présente étude ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou $\mu\text{g}/\text{L}$ ) _____	157
Tableau 27 : Niveau de contamination moyen des aliments en BPA <sub>non-conjugué</sub> (en $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) et % de données censurées, quel que soit le conditionnement _____	160
Tableau 28 : concentrations de BPA dans les sols répertoriées par Flint <i>et al.</i> (2012) et Huang <i>et al.</i> (2012) _____	163
Tableau 29 : Résultats de l'extraction de la BNPC (février 2011) – préparations utilisées par la population générale _____	165
Tableau 30 : Résultats de l'extraction de la BNPC (février 2011) – préparations utilisées par la population professionnelle _____	165
Tableau 31 : Résultats de l'extraction de la base SEPIA (octobre 2010) _____	165
Tableau 32 : Produits/usages (hors alimentaire) grand public répertoriés dans l'UE RAR (CE, 2003) _____	166
Tableau 33 : Analyses quantitatives de BPA dans des articles (Danish EPA, 2012a) _____	168
Tableau 34 : concentration en BPA dans des produits de consommation « conventionnels » et « alternatifs » d'après Dodson <i>et al.</i> (2012) _____	170
Tableau 35 : Synthèse des 9 études documentant la mesure du BPA dans des tickets thermiques _____	177
Tableau 36 : Percentiles déterminés à partir des données disponibles dans l'étude de Rudel <i>et al.</i> (2010) pour le paramètre « Concentration en BPA dans l'air intérieur ( $\text{ng}\cdot\text{m}^{-3}$ ) » _____	195
Tableau 37 : Répartition des effectifs au sein de la population d'étude issue de l'étude EDEN en fonction de l'âge et de l'IMC et équivalent pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs par semaine de grossesse _____	197
Tableau 38 : Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour les populations enfants et adultes _____	198
Tableau 39. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes pour les médias d'exposition (air, poussières sédimentées, alimentation) et de la dose interne totale pour les femmes enceintes _____	208
Tableau 40. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes pour les médias d'exposition (air, poussières sédimentées, alimentation) et de la dose interne totale pour les adultes _____	210
Tableau 41. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes pour les médias d'exposition (air, poussières sédimentées, alimentation) et de la dose interne totale pour les enfants de plus de 3 ans _____	213
Tableau 42. Histogramme et statistiques descriptives de la dose interne <i>via</i> la manipulation de tickets thermiques pour une population femmes enceintes de travailleurs _____	215
Tableau 43. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes <i>via</i> la manipulation de tickets thermiques pour une population générale de femmes enceintes _____	216

Tableau 44. Histogramme et statistiques descriptives de la dose interne <i>via</i> la manipulation de tickets thermiques pour une population adulte de professionnels _____	217
Tableau 45. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes <i>via</i> la manipulation de tickets thermiques pour une population générale d'adultes _____	218
Tableau 46. Dose interne d'exposition des adultes et femmes enceintes uniquement <i>via</i> la consommation d'eau en bonbonne dans des « lieux collectifs » ( $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) _____	219
Tableau 47 : Récapitulatif des repères toxicologiques retenus pour l'ERS _____	233
Tableau 48 : Expositions environnementale et alimentaire : risques sanitaires pour la descendance dans l'espèce humaine évalués à partir des effets critiques observés chez l'animal _____	234
Tableau 49 : Exposition liée à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA : risques sanitaires pour la descendance dans l'espèce humaine évalués à partir des effets critiques observés chez l'animal _____	240
Tableau 50 : Résultats de la caractérisation de risques liés uniquement à la consommation d'eau en bonbonne sur un lieu « collectif » _____	243

## Liste des figures du rapport

Figure 1 : Réaction de synthèse du BPA _____	66
Figure 2 : Domaines d'utilisation des polycarbonates _____	71
Figure 3 : Domaines d'utilisation des résines époxydes _____	71
Figure 4 : Schéma d'aide à l'analyse des études montrant une relation dose-effet non-monotone _____	75
Figure 5 : Effets du BPA sur le système reproducteur femelle _____	77
Figure 6 : Effets du BPA sur le système nerveux _____	81
Figure 7 : Effets du BPA sur le métabolisme et l'obésité _____	84
Figure 8 : Effets du BPA sur la glande mammaire _____	87
Figure 9 : Concentrations urinaires en BPA total rapportées dans la littérature pour des études publiées entre 2001 et 2012 _____	105
Figure 10 : Taux de détection positive du BPA total dans les urines en fonction de la limite de détection tels que présentés dans différentes études _____	106
Figure 11 Gauche : Concentration en BPA total urinaire rapportée par différentes études pour des enfants uniquement (zones blanches) ou pour des comparatifs de groupes d'âge différents (enfants <i>versus</i> adultes, et/ou enfants à différentes tranches d'âges) (zones grisées). _____	109
Figure 12 Droite : Concentration moyenne en BPA urinaire total pour différents groupes d'âge et à différentes années, aux USA et au Canada (d'après Lakind <i>et al.</i> , 2012). _____	109
Figure 13 Gauche : Niveau d'exposition journalière au BPA calculé à partir de l'excrétion urinaire sur 24h _____	111
Figure 14 Droite: Niveau d'exposition journalière au BPA rapporté par Geens <i>et al.</i> , 2011 _____	111
Figure 15 : Estimation de l'exposition de 81 enfants âgés de 1 à 5 ans (Ohio, USA) au BPA par les différentes voies d'exposition, comparée à la quantité de BPA total excrété dans les urines. (d'après Morgan <i>et al.</i> , 2011 et Wilson <i>et al.</i> , 2007) _____	112
Figure 16 : Valeurs de concentration sériques en BPA non conjugué rapportées par différentes études publiées entre 1999 et 2012 _____	113
Figure 17 : Schéma conceptuel d'exposition au bisphénol A _____	122
Figure 18. Pourcentage d'échantillons dans lesquels le BPA est non détecté (< 8 ng/L), détecté mais non quantifié (entre 8 et 25 ng/L) et quantifié (> 25 ng/L) _____	144
Figure 19. Répartition des ressources dans lesquelles du BPA est quantifié par classe de concentration en fonction de la provenance des eaux _____	144

---

Figure 20 : Distribution de la contamination en BPA <sub>non-conjugué</sub> des échantillons analysés (en µg/kg ; échantillons composés de 15 sous-échantillons) _____	158
Figure 21 : Schéma simplifié du procédé d'impression sur papier thermique _____	171
Figure 22 : Concentrations de BPA et BPS dans les tickets (DGCCRF, 2011) _____	175
Figure 23 : Fréquence de BPA et BPS présents dans les tickets (DGCCRF, 2011) _____	176
Figure 24 : Vecteurs et voies d'exposition retenus en vue de l'EQRS _____	185
Figure 25. Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) sur la dose interne totale pour les femmes enceintes _____	209
Figure 26. Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) sur la dose interne totale pour les adultes _____	212
Figure 27. Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) sur la dose interne totale pour les enfants _____	215
Figure 28 : Typologie et critères de caractérisation des incertitudes, les deux dimensions de la matrice des incertitudes en évaluation de l'exposition au BPA en vue d'une évaluation des risques sanitaires ____	222
Figure 29 : Exemple de fonction de répartition _____	231
Figure 30 : Démarche d'évaluation de risque retenue _____	232
Figure 31 : Caractérisation des risques liés au BPA contenu dans l'air _____	236
Figure 32 : Caractérisation des risques liés au BPA contenu dans les poussières sédimentées _____	237
Figure 33 : Caractérisation des risques liés au BPA dans l'alimentation _____	238
Figure 34 : Caractérisation des risques liés au BPA via l'ensemble des médias Air, poussières sédimentées et alimentation _____	239
Figure 35 : Caractérisation des risques liés au BPA via la manipulation de tickets thermiques – scénario « agent de caisse » _____	241
Figure 36 : Caractérisation des risques liés au BPA via la manipulation de tickets thermiques – Scénario « consommateur » _____	242

# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Contexte

Le bisphénol A ou BPA (2,2-bis (4-hydroxyphényle) propane, N° CAS 80-05-7) est un composé phénolique utilisé depuis plus de 50 ans, principalement comme monomère dans la production de plastiques en polycarbonate et de résines époxydes. Il est également utilisé comme composant des résines polyester, polysulfone et polyacrylate et intervient dans la synthèse de certains ignifugeants. Les polycarbonates entrent dans la composition d'un très grand nombre d'objets courants (CD, lunettes, bouteilles plastiques, biberons, etc.), alors que les résines époxydes sont principalement utilisées pour réaliser le revêtement des boîtes de conserves ou des résines composites dentaires. Le BPA est aussi utilisé comme révélateur dans les papiers thermiques.

En 2006, la production mondiale de BPA s'élevait à environ 3,8 millions de tonnes, utilisées aux deux tiers pour la fabrication du polycarbonate et pour un tiers pour celle de résines (Anses, 2011a).

Le BPA a été listé en tant que perturbateur endocrinien de catégorie 1 (CE, 2002; DHI, 2007).

En termes d'évaluation des effets, de nombreuses publications ont étudié la toxicité et les effets endocriniens du BPA chez l'animal. Certaines de ces études ont été réalisées en respectant les lignes directrices réglementaires de l'OCDE. D'autres travaux issus d'instituts de recherche et de laboratoires universitaires sont souvent basés sur un nombre d'animaux et de doses plus restreint. Les résultats et conclusions de ces différentes études ne sont toutefois pas convergents, qu'il s'agisse de la nature des effets observés, du moment de leur survenue ou encore des niveaux de doses auxquels ils se sont produits. Quelques études épidémiologiques ont également cherché à relier une exposition au BPA à certains effets sur la santé.

Ainsi, le lien entre l'exposition au BPA et certaines pathologies, telles que cancers de la prostate ou du sein, obésité, diabète, dysfonctionnements thyroïdiens, troubles du comportement et de la reproduction est toujours débattu.

En France, l'Anses a publié de 2008 à 2010 plusieurs avis relatifs au BPA et à des expositions par voie alimentaire :

- avis du 24 octobre 2008 relatif au BPA dans les biberons en polycarbonate susceptibles d'être chauffés au four à micro-ondes - (Afssa, 2008a) ;
- avis du 21 novembre 2008 concernant l'évaluation des expositions et des risques sanitaires liés au BPA dans l'eau destinée à la consommation humaine (Afssa, 2008b) ;
- avis du 7 juillet 2009 sur 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 BPA (Afssa, 2010a) ;
- avis du 2 mars 2010 relatif à des précisions suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A (Afssa, 2010b) ;
- avis du 7 juin 2010 concernant l'exposition de la population française au BPA et aux teneurs maximales en BPA dans les aliments (Afssa, 2010c).

L'Agence a notamment rapporté des « signaux d'alerte » identifiés dans la littérature après une exposition *in utero* et postnatale à des doses inférieures à celle sur laquelle se fonde la dose journalière tolérable (DJT) (Afssa, 2010a) et a recommandé la mise en place d'études pour mieux

caractériser les concentrations en BPA dans les aliments, les expositions alimentaires et non alimentaires de la population générale (Afssa, 2010c).

Le 27 septembre 2011, l'Agence a publié deux rapports relatifs aux effets sanitaires du BPA et à ses usages, ainsi qu'un appel à contributions visant, notamment, à recueillir des données sur les produits de substitution. Le 28 juin 2012, l'Agence a publié le bilan de cet appel à contribution.

En termes de gestion des risques, le BPA fait depuis quelques années l'objet d'une attention particulière au niveau international. Des mesures visant à limiter son utilisation ont été prises dans plusieurs pays. Ainsi, le 11 mars 2010, le Canada a interdit la commercialisation de biberons contenant du BPA. Aux États-Unis, plusieurs États ont interdit l'utilisation du BPA dans la fabrication des biberons.

En France, la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du BPA a été publiée au Journal Officiel le 26 décembre 2012.

## 1.2 Objet de la saisine

Par courrier du 4 juin 2009 (cf annexe 1), la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le BPA.

Par courrier daté du 18 février 2010 (cf annexe 1), l'Agence a été saisie par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) afin d'évaluer les risques sanitaires (ERS) résultant d'une exposition humaine au BPA *via* l'environnement. Ainsi, l'Anses a été chargée de :

- produire une synthèse des effets sur la santé humaine ;
- identifier les usages conduisant à une exposition humaine ;
- caractériser les expositions ;
- évaluer la faisabilité et la pertinence de conduire une évaluation des risques sanitaires.

L'Anses est également chargée :

- de dresser un bilan des recherches en cours sur le BPA et ses substituts ;
- d'identifier les substituts et leurs dangers ;
- de formuler des recommandations sur la prise en compte du BPA dans le cadre du règlement (CE) n° 1907/2006 REACH.

Considérant les demandes formulées dans les deux saisines adressées à l'Agence, l'évaluation des risques liés au BPA conduite dans le cadre de ces travaux concernera les populations suivantes :

- La population générale, incluant les populations vulnérables. Cette population peut également être désignée sous le terme « grand public » ou « consommateur », tel que

défini par l'ECHA en 2010 (ECHA, 2010). Les expositions étudiées concerneront des médias environnementaux ainsi que des articles ou produits de consommation<sup>18</sup> ;

- Les professionnels manipulant des produits finis dits « grand public » dans le cadre de leur activité (hors fabrication, transformation et distribution et élimination).

A la demande des ministères de tutelle (décembre 2010), l'exposition de la population par voie alimentaire est prise en compte dans le présent rapport.

### 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de ces saisines au groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » (GT PE) rattaché au comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES « Chimie »). Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

D'autres CES et groupes de travail de l'Agence ont été associés à ce travail pour des questions en lien avec leur champ de compétences (CES « Evaluation des risques liés aux eaux » ou CES « eaux », CES « Résidus et contaminants chimiques et physiques » ou CES « RCCP », CES « Matériaux au contact des denrées alimentaires » ou CES « MCDA », CES « Evaluation des risques physiques et chimiques dans les aliments ou « CES ERCA »).

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

La démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) mise en œuvre suit la méthodologie suivante qui se décline en 4 étapes clés :

- ▶ Identification des dangers
  - > Nature des effets sur la santé et des voies associées (orale, respiratoire, cutanée).
- ▶ Caractérisation des relations dose-réponse
  - > Sélection ou construction de repères toxicologiques liant les dangers et les expositions (sur la base d'études toxicologiques et/ou épidémiologiques).
- ▶ Evaluation de l'exposition
  - > Identification et caractérisation des sources, voies et niveaux d'exposition ;
  - > Identification et caractérisation des catégories de population à étudier ;
  - > Quantification des doses d'exposition pour les catégories de population étudiées.
- ▶ Caractérisation des risques
  - > Quantification de la probabilité d'apparition des effets sur la santé au sein des catégories de populations étudiées.

L'analyse des incertitudes est réalisée tout au long de la démarche.

---

<sup>18</sup> Un produit de consommation est considéré comme un produit qui peut être acheté dans un point de vente par la population générale (ECHA, 2010).

Ainsi le plan du présent rapport suit les étapes décrites ci-dessus et présente successivement :

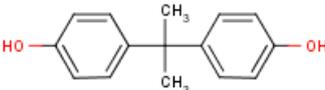
- Quelques rappels sur le BPA ;
- La caractérisation des dangers incluant les relations dose-réponse retenues en vue de l'ERS ;
- L'identification de sources, voies et niveaux d'exposition (données de concentration en BPA dans différents milieux, l'alimentation et des objets de consommation courante) ;
- L'identification de populations à étudier et le calcul de doses d'exposition ;
- La caractérisation des risques ;
- Une discussion – conclusion ;
- Des perspectives et recommandations.

## 2 Quelques rappels sur le bisphénol A

### 2.1 Identification de la substance

Le BPA est un solide de couleur blanche pouvant se présenter sous forme de poudre, écailles ou cristaux, d'odeur légèrement phénolique (CE, 2010a; Inrs\*, 2010)<sup>19</sup>. Il est composé de deux cycles aromatiques (phényles) liés par un pont carbone et appartient à la famille des diphenylalcanes hydroxylés ou bisphénols (Inserm\*, 2011). Le BPA est peu soluble dans l'eau. Son coefficient de partage octanol eau élevé (log Kow > 3) indique que le BPA est hydrophobe et présente une affinité potentielle pour les lipides.

Tableau 1 : Identité de la substance

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE	
Numéro CAS	80-05-7
Numéro CE (EINECS)	201-245-8
Nom IUPAC	4,4'-isopropylidènediphénol
Quelques synonymes (CemiDplus, UE RAR, 2008)	Bisphénol A ou BPA (abréviation commune) p,p'-Isopropylidene-bisphénol p,p'-Isopropylidene-di-phénol 4,4'- Isopropylidene-bisphénol 4,4'-(1-methylethylidene)bisphénol 2,2-bis(4-hydroxyphényle) propane
Famille chimique	Bisphénol
Formule brute	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Formule (semi) développée	

### 2.2 Pureté

La pureté du BPA est de 99 à 99,8%, selon le fabriquant. Les impuretés sont le phénol (<0,06%) et des ortho- et para-isomères de BPA (<0,2%) (CE,2010a).

<sup>19</sup> Les références annotées du symbole « \* » sont extraites d'une étude réalisée par un prestataire extérieur.

## 2.3 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du BPA

Constantes physico-chimiques	Valeur	Valeurs expérimentales ou modélisées	Sources <sup>20</sup>
<b>Forme physique</b> (à T° ambiante)	Solide blanc pouvant se présenter sous forme de poudre, écailles ou cristaux, avec une faible odeur phénolique	Valeur expérimentale	[1] [2] [3] [10] [13]
<b>Poids moléculaire (g/mol)</b>	228,3	Non précisé	[1] [3] [4] [5] [6] [8] [10] [11]
<b>Point d'ébullition (°C)</b>	250-252°C sous 1.7 kPa 360°C sous 101.3 kPa	Valeur expérimentale	[1]
<b>Point de fusion (°C)</b>	150-157°C	Valeur expérimentale	[1] [7] [12] [13]
<b>Point éclair coupelle fermée (°C)</b>	207 à 227°C	Non précisé	[1]
<b>Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)</b>	12 g/m <sup>3</sup> avec oxygène > 5%	Non précisé	[1] [2]
<b>Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)</b>	Non précisé	Non précisé	
<b>Pression de vapeur (Pa)</b>	5,3.10 <sup>-6</sup> à 25°C	Valeur expérimentale	[2] [12]
<b>Densité vapeur</b>	Non précisé	Non précisé	
<b>Densité</b>	1,1 à 1,2	Non précisé	[2] [10] [11] [12] [13]

<sup>20</sup> Références bibliographiques :

- [1] Institut national de recherche et de sécurité\* (INRS) (2010) Fiche toxicologique FT 279 - Bisphénol A. INRS, (INRS, Paris)
- [2] Commission européenne (CE) Joint Research Centre (2010) European Union Risk Assessment Report - Complete risk assessment in one document, February 2010 - 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (BISPHENOL-A) Final approved version awaiting publication.
- [3] Merck\* (2006) The Merck Index - 14ème édition.
- [4] Ashford RD (2001) 'Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals.'
- [5] Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (2003) Safety and Health Topics: Bisphenol A.. United States Department of Labor. Date de mise à jour: 25 Novembre 2003. [http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH\\_221000.html](http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_221000.html)
- [6] IPCS INCHEM Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations. BISPHENOL A. Date de mise à jour: Avril 1994. <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0634.htm>
- [7] US National Library of Medicine\*. ChemIDPlus - TOXNET Database [base de données en ligne]. En ligne : <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp> Date de consultation . 1-9-2010.
- [8] I.T. Cousins *et al.*. (2002) A Multimedia Assessment of the Environmental Fate of Bisphenol A. Human and Ecological Risk Assessment: Vol. 8, No. 5, pp. 1107-1135. 2002.
- [9] Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) (2010) Portail des substances chimiques INERIS. 4,4'-isopropylidènediphénol. Date de mise à jour: 26/03/10. <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/cas/80-05-7/4>, <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/pdf/520>
- [10] US National Library of Medicine\*. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) - TOXNET Database [base de données en ligne]. En ligne : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> Date de dernière révision . 1-10-2008.
- [11] Commission de la santé et de la sécurité du travail - Service du répertoire toxicologique. Bisphénol A. Date de consultation: Septembre 2010. [http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no\\_produit=4952&nom=Bisph%E9nol+A#30912](http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=4952&nom=Bisph%E9nol+A#30912)
- [12] Santé Canada\* (2008) Évaluation préalable finale pour le défi concernant le Phénol, 4,4-(1-méthyléthylidène)bis (Bisphenol-A). Santé Canada, (Santé Canada, Ottawa)
- [13] Hawley's Condensed Chemical Dictionary. Fifteenth edition. Richard J. Lewis, Sr. 2007.
- [14] Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) (2010). Portail des substances chimiques INERIS. 4,4'-isopropylidènediphénol. Date de mise à jour: 15/02/11. <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/cas/80-05-7/4>, <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/pdf/520>

<b>Facteur de conversion</b>	1 ppm = 9,3366 mg/m <sup>3</sup> A 25°C et 1 atm	Non précisé	[11]
<b>Solubilité dans l'eau (mg/L)</b>	120 - 300 à 25°C	Valeur expérimentale	[1] [3] [7] [10]
<b>Log Kow</b>	3,32-3,4	Valeur expérimentale	[1] [2] [7] [8] [9] [10] [12]
<b>Koc (L/kg)</b>	715	Valeur modélisée	[14]

## 2.4 Synthèse du bisphénol A

Le BPA est synthétisé en laboratoire à partir de phénol et d'acétone, soit par une réaction de condensation catalysée ou encore par un alcalin, soit industriellement par un acide fort (le plus souvent l'acide chlorhydrique) ou par une résine de polystyrène (CE, 2010b; INRS\*, 2010; US National Library of Medicine\*, 2008; Ineris, 2010). La réaction de synthèse est présentée ci-dessous :

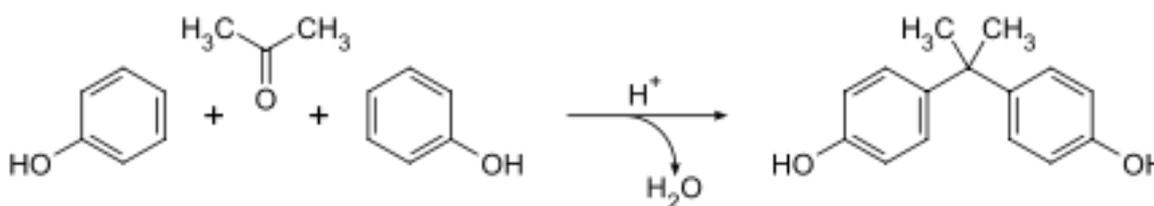


Figure 1 : Réaction de synthèse du BPA

Deux procédés de fabrication existent: le plus classique opère en phase liquide homogène, le second utilise une catalyse hétérogène présentant les caractéristiques suivantes (Ineris, 2010) :

- Les échangeurs d'ions acides avec des atomes de soufre bivalents sont plus souvent utilisés que les acides minéraux ;
- Le phénol est utilisé en excès en tant que solvant pour éviter la formation de produits de densité élevée.

L'acétone et le phénol sont injectés dans un réacteur rempli d'échangeur cationique. La conversion du BPA a lieu à environ 75°C. Le mélange est ensuite concentré par la libération de l'eau et de l'acétone à basse pression. Lors du refroidissement, le BPA cristallise. Il est alors lavé avec du phénol qui, par la suite, est distillé sous pression réduite (Ineris, 2010).

## 2.5 Devenir dans l'environnement

Le BPA n'est pas volatil<sup>21</sup> et a un temps de demi-vie très court dans l'atmosphère. Une demi-vie atmosphérique de 0,2 jour a été calculée pour la réaction du BPA avec des radicaux hydroxyles. Le BPA rejeté dans l'atmosphère se retrouve *a priori* en majeure partie dans la phase particulaire (Environnement Canada and Santé Canada, 2008).

<sup>21</sup> Le BPA n'est pas un composé organique volatil selon les différentes définitions dans le domaine de la qualité de l'air (Directive n° 1999/13/CE et norme NF ISO 16000-6).

Le BPA est facilement biodégradable dans les eaux de surfaces naturelles et dans le sol (CE, 2010a). Selon les données disponibles, le BPA n'est pas persistant en conditions aérobies. En revanche, dans des conditions limitées en oxygène, il ne se dégraderait pas ou que lentement (Environnement Canada and Santé Canada, 2008).

Le BPA possède une mobilité faible à modérée dans le sol.

En fonction de la nature du rejet (aqueux ou atmosphérique), le BPA peut être présent dans le sol ou dans l'eau. Compte tenu de sa faible solubilité dans l'eau, le BPA devrait se répartir dans les phases sédimentaires et particulaires du sol ; une fraction appréciable devrait toutefois aussi être présente dans la phase dissoute (Environnement Canada and Santé Canada, 2008).

## 2.6 Réglementation

Le BPA est concerné par :

- 1) la directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses :

Dans le cadre de la mise en œuvre du Système Global Harmonisé (SGH), le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Les substances dangereuses inscrites à l'annexe I de la directive 67/548/CEE figurent désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. Le BPA est inscrit à cette annexe. Selon le règlement CLP, le BPA est classé toxique pour la reproduction de catégorie 2.

Le Tableau 3 recense les informations relatives à la classification, étiquetage et limites de concentration du BPA selon la directive 67/548/CEE et selon le règlement (CE) n°1272/2008.

**Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentration du BPA (n°CAS : 80-05-7) selon la directive 67/548/CEE et selon le règlement (CE) n°1272/2008**

	Classification selon la directive 67/548/CEE	Classification selon le Règlement CLP (Règlement (CE) n°790/2009 modifiant le règlement (CE) n°1272/2008)
Nom de la substance dans l'annexe I	Bisphenol A ; 4,4'-isopropylidenediphenol	
Numéro Index	604-030-00-0	
Classement ATP (Adaptation au Progrès Technique)	30	01
Classification	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R37-41 R43 R52 <b>Phrases de risques :</b> -R37 : Irritant pour les voies respiratoires -R41 : Risque de lésions oculaires graves -R43 : Peut causer une sensibilisation par contact avec la peau -R62 : Risque possible d'altération de la fertilité (R3) -R52 : Nocif pour les organismes aquatiques	Repr. 2 (Reprotoxique de catégorie 2) STOT SE 3 (Toxicité spécifique pour certains organes cibles_Exposition unique, catégorie 3 : irritation des voies respiratoires) Eye Dam. 1 (Lésions oculaires graves, irritation oculaire catégorie 1). Skin Sens. 1 (Sensibilisation cutanée, catégorie 1). H361f*** H335 H318 H317 <b>Code de mentions de Danger :</b> (***) mention de danger concernant la toxicité pour la reproduction. H361f : Susceptible de nuire à la fertilité H335 : Peut irriter les voies respiratoires H318 : Provoque des lésions oculaires graves H317 : Peut provoquer une allergie cutanée
Etiquetage	Xn R: 37-41-43-62-52 S: (2-)26-36/37-39-46-61 <b>Phrases de sécurité :</b> -S2 : Conserver hors de la portée des enfants -S26 : En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste. -S36/37 : Porter un vêtement de protection approprié/Porter des gants appropriés. -S39 : Porter un appareil de protection des yeux / du visage -S46 : En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette. -S61 : Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales / la fiche de données de sécurité	<b>Code(s) des pictogrammes mentions d'avertissement :</b> -SGH 08 : Sensibilisation respiratoire catégorie 1 -SGH 07 : Toxicité aiguë catégorie 4 -SGH 05 : Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux, catégorie 1. -Dgr (Danger) <b>Code (s) des mentions de danger :</b> -H361f (***) -H335 -H318 -H317
Symbole d'indication de Danger	 Xn : Nocif	

- 2) le règlement REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances :

Toutes les entreprises fabricantes, importatrices et/ou utilisatrices de substances chimiques sont concernées par ce règlement qui vise à évaluer et à contrôler les substances chimiques fabriquées, importées et utilisées à raison de plus d'une tonne par an sur le marché européen, afin d'en réduire les risques pour la santé et l'environnement liés à leurs utilisations. La procédure REACH prévoyait une phase de pré-enregistrement des substances du 1<sup>er</sup> juin au 1<sup>er</sup> décembre 2008 pour toutes les substances mises sur le marché de l'UE avant le 19 septembre 1981. Le BPA figure dans la liste des substances pré-enregistrées par les fabricants et importateurs publiée par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) en janvier 2009 (ECHA 2009a).

Après la phase de pré-enregistrement, les fabricants importateurs devaient enregistrer les substances auprès de l'ECHA avant le 1<sup>er</sup> décembre 2010 si celles-ci étaient :

- Produites ou importées dans une quantité supérieure ou égale à 1000 tonnes/an ;
- CMR 1 et 2 produites ou importées à plus de 1 tonne/an ;
- Classées R50/53 produites ou importées à plus de 100 tonnes/an.

Au 30 novembre 2010, 4 300 substances ont été enregistrées auprès de l'ECHA qui a reçu au total 24 675 dossiers. Concernant le BPA, au moins un dossier complet (au titre de l'annexe X de REACH) a été déposé lors de la première vague d'enregistrement de substances supérieures à 1000 tonnes :

Le BPA a fait l'objet du dépôt d'un dossier au format annexe XV dans le cadre des mesures de transitions prévues par l'article 136(3) de REACH auprès de l'ECHA en 2009<sup>22</sup> (ECHA, 2009b). Dans ce dossier, le rapporteur a examiné uniquement les scénarios ayant conduit à une conclusion iii « Il est nécessaire de limiter les risques; les mesures de réduction des risques déjà appliquées doivent être prises en compte<sup>23</sup> » pour l'exposition humaine dans l'EU RAR (European Union Risk Assessment Report).

Une proposition de révision du classement du BPA en tant que toxique pour la reproduction de catégorie 1B au niveau européen a été déposée par la France en octobre 2012, auprès de l'ECHA.

- 3) la directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 modifiée et le règlement 1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques :

Le BPA est inscrit dans l'annexe II de la directive 76/768/CEE listant les substances qui ne doivent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques (ligne 1176). Dans le cadre d'une démarche de simplification de la directive cosmétiques 76/768/CEE, le règlement (CE) n°1223/2009 a été adopté le 30 novembre 2009. Celui-ci abrogera la directive 76/768/CEE à compter du 11 juillet 2015. Les substances qui figuraient dans l'annexe II de la Directive 76/768/CEE figureront à cette date dans l'annexe II du règlement 1223/2009 relatif à la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques (ligne 1176).

- 4) le règlement (UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 relatif aux denrées alimentaires et le règlement (UE) n°321/2011 du 1<sup>er</sup> avril 2011 modifiant le règlement (UE) n°10/2011 :

---

<sup>22</sup>[http://echa.europa.eu/doc/trd\\_substances/4\\_4\\_isopropylidene\\_diphenol\\_bisphenol\\_a/ann\\_xv\\_trd/trd\\_uk\\_bisphenol\\_a.pdf](http://echa.europa.eu/doc/trd_substances/4_4_isopropylidene_diphenol_bisphenol_a/ann_xv_trd/trd_uk_bisphenol_a.pdf)

<sup>23</sup> « There is a need for limiting the risks; risk reduction measures which are already being applied shall be taken into account. »

Le BPA est autorisé dans les matériaux en contact avec des aliments dans l'Union européenne, conformément au règlement (UE) No 10/2011 de la Commission européenne du 14 janvier 2011. Dans ce cadre, le BPA est autorisé pour la fabrication de matériaux en contact avec les aliments avec une limite de migration spécifique de 0,6 mg/kg dans les aliments.

Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2011, l'utilisation de BPA dans la fabrication de biberons en polycarbonate pour nourrisson est interdite ainsi que leur importation et mise sur le marché à compter du 1<sup>er</sup> juin 2011 (règlement (UE) 321/2011 du 1<sup>er</sup> avril 2011 modifiant le règlement (UE) 10/2011).

En France, la Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A a été publiée au Journal Officiel le 26 décembre 2012.

Concernant les dispositifs médicaux, l'ANSM ne dispose pas de liste des dispositifs incorporant ou non du BPA (courrier du 14 novembre 2012 joint en annexe 2). Ceux susceptibles d'en contenir sont notamment des dispositifs comprenant des composants en polycarbonate, en polysulfone mais également certains matériaux à usage dentaire fabriqués à partir de dérivés de BPA. La mise sur le marché d'un dispositif médical n'est pas soumise à l'octroi d'une autorisation par une autorité compétente mais est soumise au marquage CE. L'apposition de ce marquage sur un produit nécessite le respect des exigences essentielles de santé et de sécurité précisées par la directive 93/42/CEE et le suivi d'une procédure de certification appropriée. Il n'existe pas de liste de substances interdites à l'instar de la réglementation pour les produits cosmétiques.

## 2.7 Production et utilisations

L'étude de l'Anses sur les usages du BPA a montré une très grande diversité d'usages, et donc des produits et articles, susceptibles de contenir du BPA (Anses, 2011a).

Ainsi, l'enquête de filières réalisée a permis de recenser les principaux usages suivants :

- Monomère pour la synthèse de polymères (ex : polycarbonates) ;
- Réactif dans la synthèse de résines (ex résine époxy) ;
- Réactif dans la synthèse du BPA éthoxylé ;
- Additif dans les polyamides ;
- Réactif pour la fabrication des retardateurs de flamme ;
- Révélateur pour papier thermique ;
- Antioxydant dans l'industrie automobile ;
- Agent de traitement pour le resurfaçage du béton ;
- Utilisation de BPA dans la composition de fluides caloporteurs et lubrifiants ;
- Précurseur dans la synthèse de monomère de benzoxazines ;
- Utilisation de BPA dans l'industrie des peintures ;
- Utilisation de BPA en tant qu'antioxydant dans les PVC ;
- Co-formulant dans des fongicides (hors UE) ;
- Utilisation de polymères à base de BPA dans des produits cosmétiques (hors France) et ciments dentaires.

Globalement, la production mondiale de BPA est destinée pour 2/3 à la fabrication de polycarbonates et pour 1/3 à la production de résines époxydes. Les graphiques ci-dessous rappellent les secteurs d'utilisation des polycarbonates et résines époxydes. Les domaines d'utilisation des polycarbonates et résines époxydes sont présentés dans les figures ci-dessous.

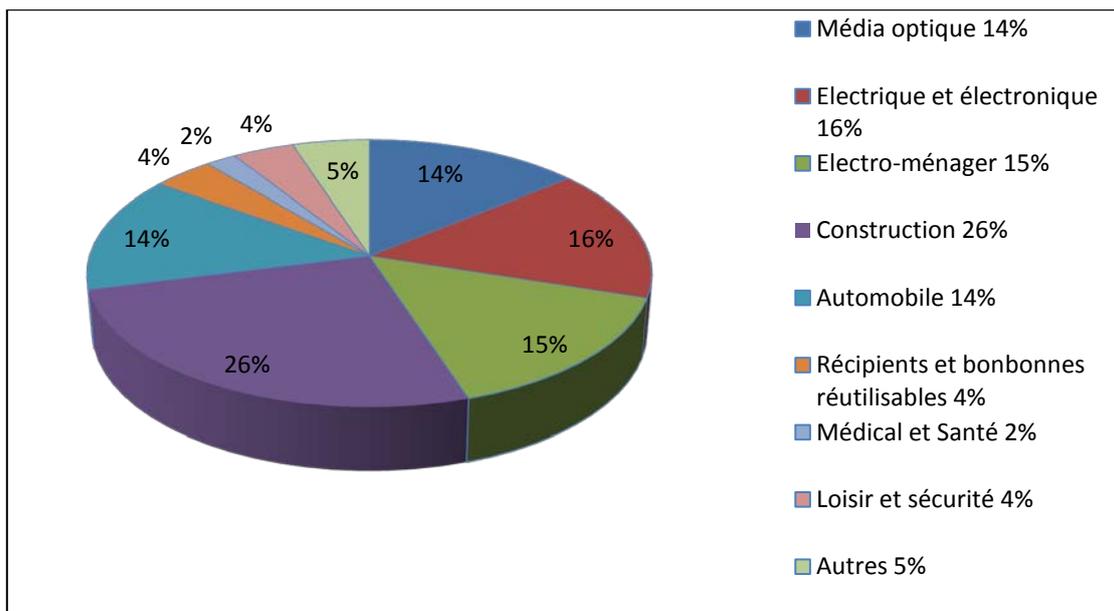


Figure 2 : Domaines d'utilisation des polycarbonates  
 (Source : Fédération de la plasturgie, 2011)

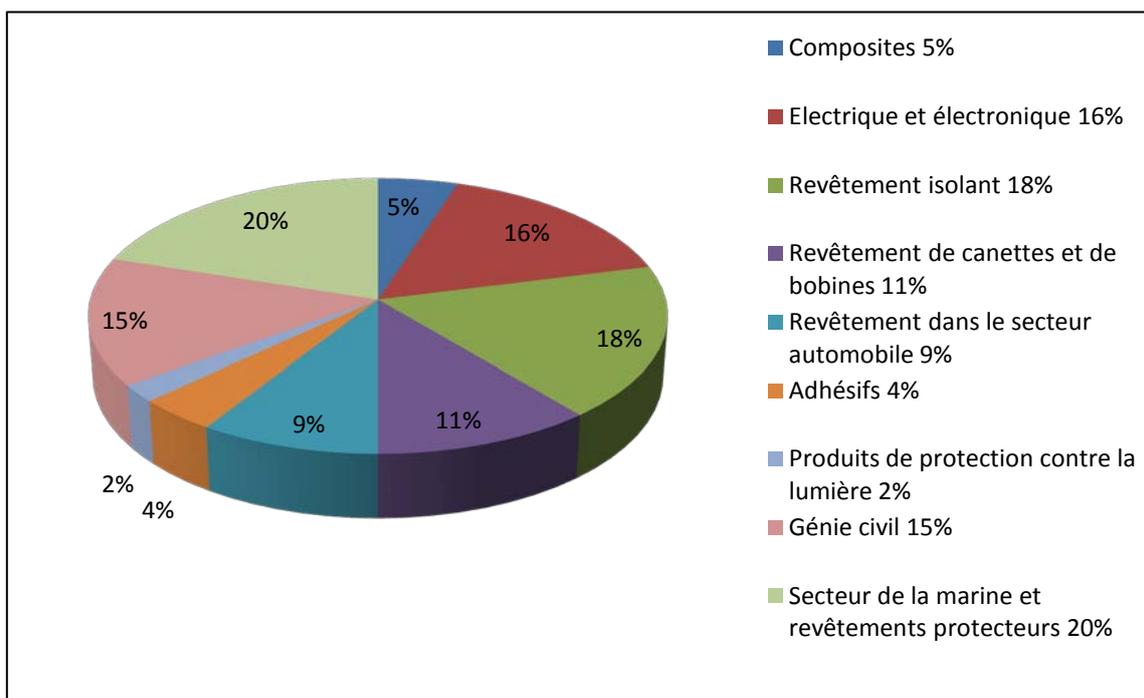


Figure 3 : Domaines d'utilisation des résines époxydes  
 (Source : Plastics Europe, 2007)

### 3 Identification des dangers et relations dose-réponse retenues en vue d'une évaluation quantitative de risque sanitaire

#### 3.1 Effets sanitaires du BPA – état des lieux des connaissances

Le rapport sur les effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a) a classé les effets sanitaires du BPA par organe ou système, les qualifiant selon un arbre décisionnel par périodes d'exposition en distinguant les effets: avérés, suspectés, controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettaient pas de conclure. L'ensemble des études analysées dans ce rapport et rapportées en annexe 3 a fait l'objet de détermination de NOAEL ou LOAEL. Aucun effet avéré n'ayant été identifié chez l'Homme par les experts du GT PE, le CES chimie a préconisé de retenir en première intention, pour l'évaluation des risques, les effets jugés « avérés » chez l'animal ou « suspectés » chez l'Homme, à savoir :

- **Effets « avérés » chez l'animal :**

- *l'augmentation de la survenue de kystes ovariens lors d'expositions pré et post-natales ;*  
*les modifications hyperplasiques de l'endomètre lors d'expositions pré et post-natales ;*
- *l'avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions pré et post-natales ;*
- *l'altération de la production spermatique lors d'expositions à l'âge adulte ;*
- *les modifications histologiques sur la neurogenèse lors d'expositions pré ou périnatale ;*
- *les effets sur la lipogenèse suite à une exposition prénatale, périnatale ou à l'âge adulte ;*
- *les effets sur la glande mammaire : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte et développement de lésions hyperplasiques intracanalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA.*

- **Effets « suspectés » chez l'Homme :**

- *les effets sur la maturation ovocytaire chez la femme dans un contexte de procréation médicalement assistée ;*
- *les effets sur les pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète.*

Les publications retenues pour asseoir ces conclusions ont été ré-examinées par le GT PE, de manière à identifier celles les plus à même d'être utilisées dans le cadre d'une ERS. Pour mémoire, l'analyse bibliographique du GT PE dans le rapport de l'Agence de septembre 2011 s'est essentiellement concentrée sur les publications postérieures aux travaux d'expertise publiées par d'autres instances nationales et internationales. Il s'agit notamment du rapport de l'Inserm dont la

version finale a été publiée en juin 2011. Une attention particulière a été portée aux études épidémiologiques et aux études conduites chez l'animal notamment celles incluant des doses inférieures à la NOAEL de 5 mg/kg pc/j ayant servi à établir la DJT actuelle de l'EFSA (0,05 mg/kg pc/j) (EFSA, 2006 et 2010).

Les NOAEL/LOAEL issues de ces publications ont été recensées et classées par type d'effets sur un diagramme permettant de positionner les diverses études les unes par rapport aux autres. Pour chaque organe ou fonction considéré, les experts ont retenu le(s) effet(s) critique(s) les plus pertinent(s), tant en termes de niveaux de doses que de transposabilité de ce type d'effet à l'Homme. Ensuite, pour chaque effet, une étude clé a été choisie par les experts. Les études jugées de bonne qualité, rapportant ces effets, ont été considérées avec un poids plus important. Enfin les doses repères dérivées de ces études (NOAEL et/ou LOAEL) ont été proposées par les experts en vue de leur utilisation pour l'ERS.

Par ailleurs, une nouvelle analyse de l'ensemble des données disponibles sur l'appareil reproducteur mâle a été conduite à la suite des résultats de l'appel à contribution lancé par l'Anses en septembre 2011. Cette ré-analyse des données et, notamment, l'absence de diminution de la production spermatique chez les F0 dans les études de Tyl *et al.* chez la souris et le rat, ont amené le groupe de travail à réévaluer la qualification des effets sur l'appareil reproducteur mâle : ceux-ci sont désormais qualifiés « d'effets controversés ».

## 3.2 Etude des relations dose-réponse du BPA

### 3.2.1 Relations non monotones

Par définition, une relation (ou une courbe) dose-réponse est dite non monotone lorsque la pente de la tangente (à la courbe) change de signe dans la gamme des doses étudiées. Les relations dose-effet non-monotones suscitent de nombreux débats. Elles sont régulièrement décrites dans de nombreuses études toxicologiques *in vitro* et *in vivo* concernant des substances agissant sur le système hormonal, qu'il s'agisse d'hormones endogènes ou de PE. Plusieurs publications sur le BPA rapportent ainsi des effets à des doses faibles supérieurs à ceux induits par des doses plus élevées et décrivent ainsi des relations dose - réponse non monotones.

Un recensement des publications relatant des relations dose-effet non monotones concernant les PE et plus particulièrement le BPA a été réalisé dans le cadre d'un travail de thèse (Lagarde, 2012). Cependant, avant de considérer la manière de prendre ou non ces publications en compte pour l'ERS, il convient d'évaluer la plausibilité de leur existence. En janvier 2012, la recherche bibliographique sur PubMed<sup>®</sup> a ainsi permis d'identifier 17 publications relatives au BPA (8 relatives à des études *in vitro* et 9 à des études chez l'animal). Au total dans ces publications, 59 relations dose-effet non-monotones ont été identifiées pour différents types d'effets: 11 *in vitro* et 48 *in vivo*. Les effets associés à ce type de relation ont également été rapportés (cf annexe 4).

*In vitro*, les relations non-monotones observées concernent des effets sur l'hypophyse (libération de prolactine, phosphorylation de protéines kinases), le cœur (contractilité des cardiomyocytes), le métabolisme lipidique (expression et libération d'adiponectine), la prostate et les testicules (prolifération cellulaire).

*In vivo*, les relations non-monotones identifiées dans la littérature concernent des effets sur le développement (âge de la puberté, poids total), le comportement sexuel, l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme gluco-lipidique, les glandes mammaires (structure et nombre de bourgeons mammaires), l'appareil reproducteur femelle (activité transcriptionnelle ovarienne, modification de l'expression de récepteurs hormonaux sur les cellules épithéliales utérines) et mâle (poids de l'épididyme, des vésicules séminales et des glandes préputiales).

Ensuite, pour chaque relation dose-réponse non monotone identifiée, la plausibilité statistique et biologique de sa non-monotonie a été étudiée. La plausibilité statistique repose à la fois sur les conditions expérimentales et les résultats de l'analyse statistique des données observées. La plausibilité biologique quant à elle repose sur les mécanismes d'action pouvant expliquer les phénomènes observés lors de l'étude (interactions avec des récepteurs, activation de voies métaboliques...). Ces deux aspects ont donc été évalués et sont détaillés à l'annexe 4 de ce rapport.

Les résultats de l'application au BPA des critères d'analyse de la plausibilité statistique sont les suivants (Tableau 4) :

**Tableau 4 : Résultats de l'analyse de la plausibilité statistique de la relation dose non monotone appliqués au BPA dans les études *in vitro* et *in vivo***

Plausibilité statistique de la relation dose-effet non-monotone	<i>n (in vitro)</i>	<i>n (in vivo)</i>	<i>n (total)</i>
nulle	0	0	0
très basse	2	12	14
basse	2	10	12
moyenne	2	5	7
élevée	2	8	10
très élevée	2	7	9

La moitié des relations non-monotones observées concernant le BPA ont une plausibilité statistique moyenne, élevée ou très élevée.

Concernant l'évaluation de la plausibilité biologique, si on élimine les relations dose-effet où aucun retour à l'effet de base n'est observé et celles de plausibilité « nulle », « très basse » et « basse », il reste 23 relations sur 59, dont on peut considérer qu'elles ont une plausibilité moyenne, élevée ou très élevée. Sur ces 23 relations dose-effet restantes, une seule ne fait pas l'objet d'explication mécanistique de la part des auteurs. Les 22 autres envisagent 2 hypothèses mécanistiques plausibles: la pluralité des cibles moléculaires et/ou un rétrocontrôle négatif.

En conclusion, avant d'affirmer l'existence d'une relation dose-effet non-monotone, la plausibilité statistique et biologique de cette relation non monotone doit être évaluée, par exemple à l'aide des critères proposés ci-dessus.

Lorsqu'une relation dose-effet non-monotone est présente dans une étude (qu'elle soit mentionnée ou non par les auteurs), il conviendrait ainsi d'appliquer l'arbre décisionnel illustré en Figure 4.

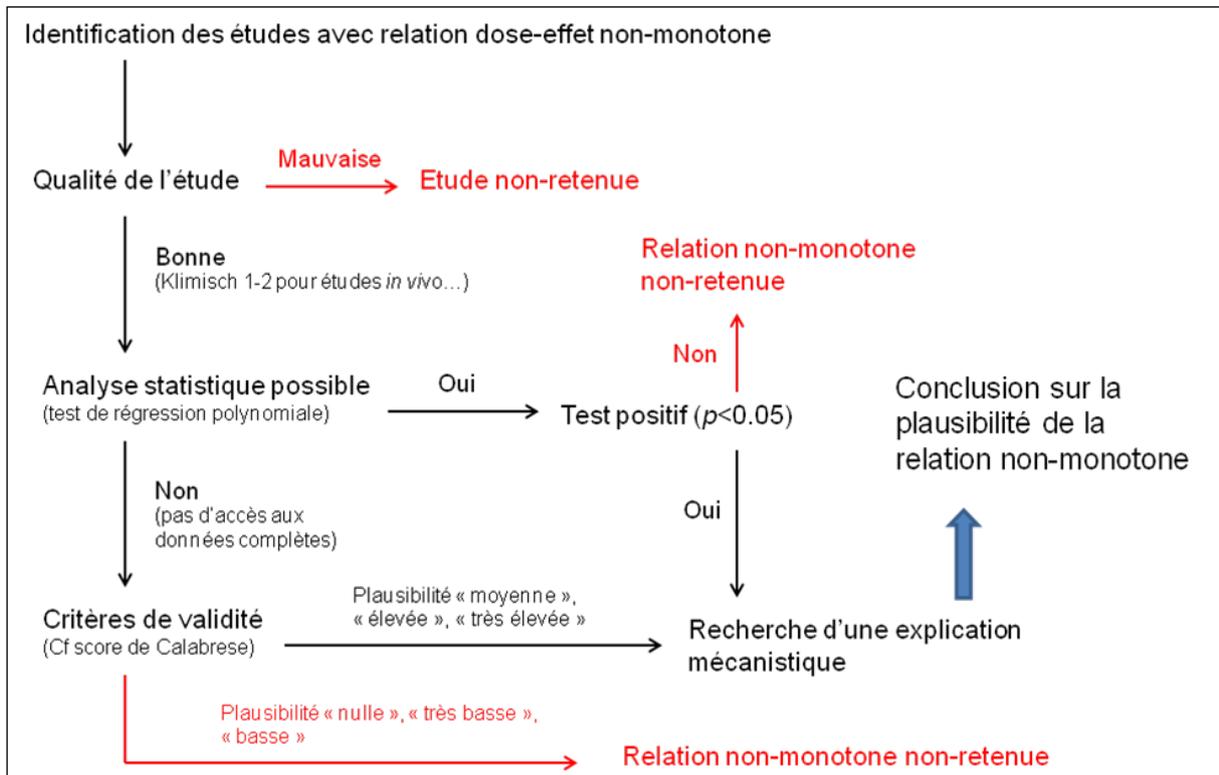


Figure 4 : Schéma d'aide à l'analyse des études montrant une relation dose-effet non-monotone

Des critères d'analyse mieux adaptés restent cependant à définir. En effet, ceux utilisés dans le cadre de cette étude concernent uniquement les phénomènes d'hormèse. Afin d'évaluer tout type de relations non-monotones, de nouveaux critères devraient être élaborés.

**La prise en compte de relations dose-effets non monotones dans l'évaluation quantitative du risque lié au BPA n'a pas été possible du fait de difficultés méthodologiques. L'approche « classique » basée sur le choix d'un point de départ associé à un effet critique (NOAEL/LOAEL/BMD) est donc celle retenue à ce stade par les experts. Des discussions sont actuellement en cours au niveau européen (EFSA, UE) et international (NIEHS) pour définir la meilleure manière de prendre en compte ces données faisant apparaître une relation dose-effet non monotone. Selon les conclusions issues de ces réflexions, la démarche d'ERS du BPA pourra être adaptée et revue.**

### 3.2.2 Identification des effets critiques, études clé et doses repères (NOAEL/LOAEL)

NB : Les parties en caractères italiques reproduisent le texte du rapport d'expertise de l'Anses publié en septembre 2011 et les parties non italiques sont les éléments nouveaux produits depuis par les experts.

#### 3.2.2.1 Effets sanitaires du BPA sur le système reproducteur femelle

##### 3.2.2.1.1 Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA sur le système reproducteur femelle (Anses, 2011a) :

###### Chez la femme :

- *L'effet du BPA sur la **maturation ovocytaire chez la femme** (diminution du nombre d'ovocytes après stimulation ovarienne et altération de la qualité des ovocytes collectés), dans un contexte de recours à la procréation médicalement assistée, est **suspecté** sur la base d'une étude de bonne qualité (Mok-Lin et al., 2010) et d'une autre présentant des limites méthodologiques non majeures (Fujimoto et al., 2011) ;*
- *Les autres études épidémiologiques sont peu nombreuses et présentent des limites méthodologiques (taille de la population étudiée, sélection des participants, analyses statistiques, facteurs de confusion,...). Les données humaines sont donc à considérer avec la plus grande prudence et ne sont en rien conclusives d'un effet du BPA sur les paramètres étudiés. Les experts considèrent, qu'en l'état actuel des connaissances, **les données humaines relatives aux effets du BPA sur l'endomètre (endométriose, hyperplasie), sur les ovaires (syndrome des ovaires polykystiques) et sur l'issue de la grossesse (fausse-couches et prématurité) chez la femme ne permettent pas de conclure.***

Chez l'animal, sur la base de la convergence de résultats d'études effectuées **au cours du développement** (expositions pré et post-natales) dans différentes conditions et sur différents modèles, les effets suivants peuvent être considérés comme **avérés** :

- **Augmentation de la survenue de kystes ovariens ;**
- **Apparition d'hyperplasies de l'endomètre ;**
- **Avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions prénatale et post-natale ;**
- **Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope** due à une exposition in utero ou post-natale précoce entraînant des variations des taux d'hormones sexuelles et de l'expression des récepteurs de ces hormones.

Par ailleurs, chez l'animal, les effets liés à une exposition à l'âge adulte (ex. nombre de sites d'implantation, remaniement histologique de la paroi utérine, morphologie du tractus génital,...) sont observés mais pour des doses bien supérieures aux NOAEL retenus par l'EFSA.

Une analyse complémentaire a montré que **l'effet sur l'allongement des cycles œstraux** qui n'avait initialement pas été pris en compte dans le rapport d'expertise collective de l'Anses de 2011, pouvait être considéré comme un **effet avéré chez l'animal** lors d'expositions développementales.

### 3.2.2.1.2 Choix de l'effet critique

Les résultats des principales études concernant ces effets, ainsi que les niveaux de dose pour lesquels ils ont été observés sont représentés graphiquement sur la Figure 5 ci-dessous :

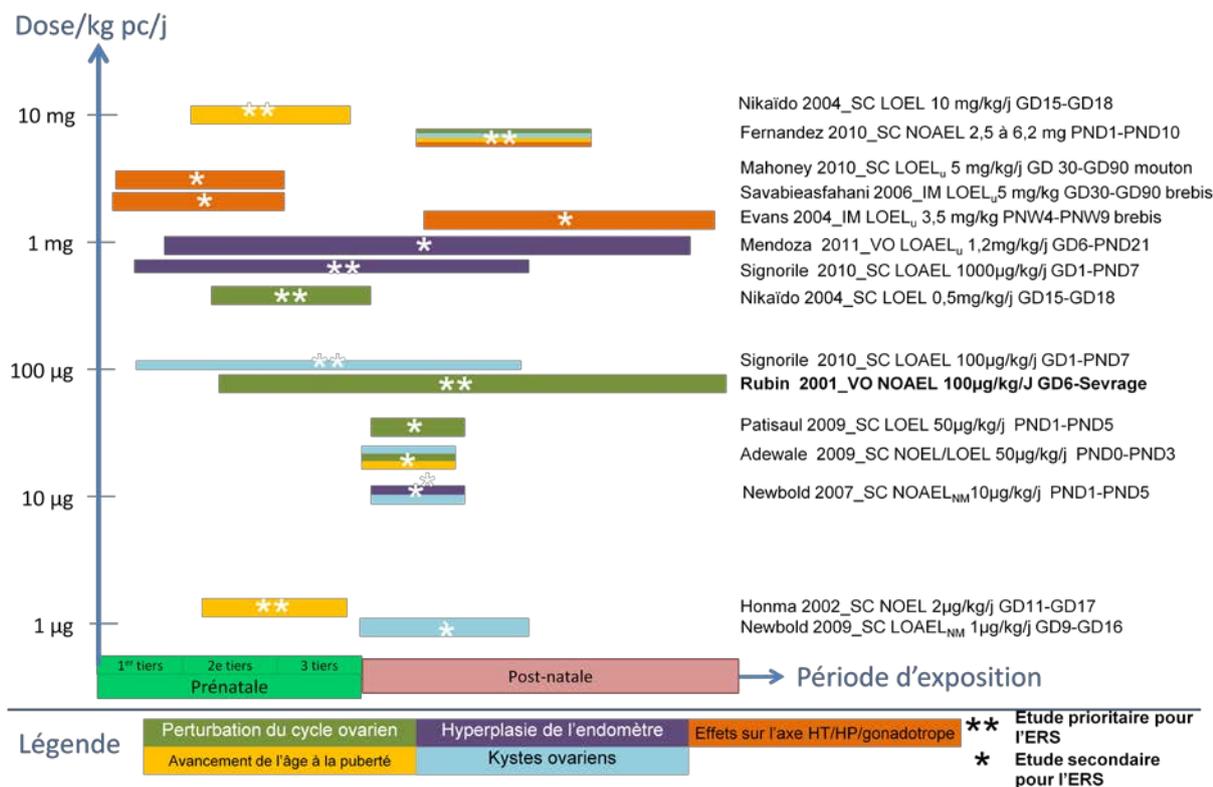


Figure 5 : Effets du BPA sur le système reproducteur femelle

Les effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire relèvent d'aspects mécanistiques d'adaptation et de régulation. Ceux-ci présentent un intérêt mécanistique mais sont particulièrement difficiles à traduire en termes d'effet néfaste. A ce titre, les experts ont décidé de ne pas considérer cet effet parmi les effets critiques pour l'ERS.

Les paramètres utilisés comme l'index du processus pubertaire chez l'animal, l'âge à l'ouverture vaginale et/ou au premier œstrus, montrent une grande sensibilité et sont sans aucun doute des bons marqueurs d'atteinte de la fonction de reproduction. Toutefois, certaines contraintes méthodologiques portant, notamment, sur des effectifs importants d'animaux requis pour analyser de façon fiable ce type de variable discontinue, et sur la faible amplitude des effets observés (souvent un à deux jours d'avance sur un paramètre observé une fois/jour) ont conduit les experts à émettre quelques réserves quant à la pertinence de ce paramètre pour l'ERS. Finalement, compte tenu de la difficulté de traduire ces observations en termes d'effets néfastes pour la santé, il a été décidé de ne pas retenir ces effets parmi les effets critiques pour l'ERS.

Au bilan, les effets suivants observés chez l'animal lors d'expositions pré et/ou postnatales ont été jugés suffisamment préoccupants et pertinents par le groupe de travail pour être considérés dans le cadre de l'ERS :

- **Augmentation de la survenue de kystes ovariens ;**
- **Augmentation de la fréquence d'apparition d'hyperplasies endométriales ;**
- **Perturbation des cycles ovariens.**

### 3.2.2.1.3 Choix de l'étude clé

Les études jugées les plus appropriées pour l'ERS (cf Figure 5, cotées en 2\*) ont été prises en considération de prime abord. Sur la base de ce mode de représentation graphique (cf. schéma ci-dessus), les études suivantes apparaissant les plus intéressantes sont :

- Rubin *et al.*, 2001 – Perturbation du cycle ovarien avec allongement du cycle oestral – étude par voie orale conduisant à un NOAEL de 100 µg/kg pc/j et un LOAEL de 1200 µg/kg/j après traitement de GD6 jusqu'au sevrage chez des rats Sprague Dawley,
- Patisaul *et al.*, 2009 – Perturbation du cycle ovarien - étude par voie sous-cutanée conduisant à un LOEL à 50 µg/kg/j après traitement de PND1 à PND5 chez des rates Long Evans,
- Signorile *et al.*, 2010 – Ovaires polykystiques et hyperplasie endométriale- étude par voie sous-cutanée conduisant à un LOAEL de 100 µg/kg pc/j basé sur l'augmentation de la fréquence d'apparition d'ovaires polykystiques et un LOAEL de 1000 µg/kg pc/j basé sur l'augmentation de l'incidence d'une hyperplasie endométriale après traitement de GD1 à PND7 chez la souris Balb-C.

L'étude de Rubin *et al.*, 2001 a été conduite par voie orale, avec administration du BPA dans l'eau de boisson (1 et 10 mg/L) chez des rats Sprague-Dawley (n= 6 femelles/groupe de dose). Cette étude comporte deux doses d'exposition en plus du groupe contrôle, avec un apport estimé en BPA de 0,1 mg/kg pc/j et 1,2 mg/kg pc/j. Six rates gestantes par groupe de dose ont été exposées à partir de GD6 jusqu'au sevrage des petits. Cette étude n'a pas suivi les lignes directrices OCDE, ni les BPL. Des précautions ont été prises dans cette expérience afin de réduire les contaminations dues au matériau utilisé. Notamment, l'eau de boisson a été délivrée par des bouteilles en verre et des mesures avec le test E-Screen ont été réalisées afin de contrôler un éventuel relargage de composés estrogéniques à partir des cages en plastique utilisées. De nombreux points critiques ont été investigués dans cette étude : sécrétion de LH, fréquence de la cyclicité oestrale évaluée à PND28 et à l'âge de 4 et 6 mois (n=69) et test utérinaire. La perturbation de la cyclicité ovarienne observée dans cette étude est confortée par les études de Patisaul *et al.*, 2009 et Nikaido *et al.*, 2004.

L'étude de Patisaul *et al.*, 2009 conduite par voie sous-cutanée chez des rates Long Evans et cotée 1\* par le groupe de travail mentionne une perturbation du cycle œstral avec prolongation de l'œstrus. Cet effet n'a pas fait l'objet d'une description très poussée dans la publication et l'écart entre les deux doses testées est trop important (facteur 1000). Ces constatations ont conduit les experts du GT PE à ne pas retenir cette étude pour l'ERS. Toutefois, il est à noter que ce résultat est cohérent avec les données de Rubin *et al.*, 2001.

L'étude de Signorile *et al.*, 2010 conduite par voie sous-cutanée chez des souris adultes Balb-C (n= 6 femelles/groupe de dose) et cotée 2\* par le groupe de travail confirme l'apparition de kystes ovariens avec un LOAEL de 100 µg/kg pc/j et des hyperplasie endométriales avec un LOAEL de 1000 µg/kg pc/j. Cette étude comporte deux doses d'exposition : 100 et 1000 µg/kg pc/j en plus du groupe contrôle. Six souris gestantes par groupe de dose ont été exposées à partir de GD1 jusqu'à PND7. Cette étude n'a pas suivi les lignes directrices OCDE, ni les BPL. Néanmoins des précautions ont été prises dans cette étude afin de réduire les contaminations dues au matériau utilisé dans cette expérience. Notamment, l'eau de boisson a été délivrée par des bouteilles en verre et des mesures avec le test E-Screen ont été réalisées afin de contrôler un éventuel relargage de composés estrogéniques à partir des cages en plastique ou à partir des litières utilisées. La nourriture délivrée aux animaux de type Mouse Chow a également été contrôlée avec

le test E-Screen montrant une activité estrogénique faible. Le BPA utilisé présentait une pureté analytique supérieure à 99%. De plus, afin de minimiser un éventuel effet portée, les petits après la naissance ont été regroupés, sexés puis redistribués à des mères traitées au même niveau de dose que la mère porteuse à raison de 5 femelles et 5 mâles par mère. L'examen des descendants femelles a été réalisé à 3 mois d'âge (n=20 par groupe de dose). Le protocole de l'étude est bien décrit et de nombreux points critiques en relation avec l'appareil reproducteur femelle ont été investigués : examen macroscopique et microscopique des ovaires, de l'endomètre. Les résultats de cette étude sont confortés par Mendoza-Rodriguez *et al.*, 2011 montrant une hyperplasie de l'endomètre.

Les études de Newbold *et al.*, 2007 et 2009 (bien que moins bien cotées 1\*), apparaissent particulièrement pertinentes. Celles-ci ont été réalisées avec 3 ou 4 doses et confirment la mise en évidence de kystes ovariens à faibles doses avec un NOAEL à 10 µg/kg pc/j (cf Newbold *et al.*, 2007) en sous-cutanée, après un traitement de PND1 à PND5 et un LOAEL de 1 µg/kg pc/j après un traitement de GD9 à GD16. Ces études évaluent l'impact d'un traitement au BPA sur la fréquence d'apparition d'anomalies du tractus génital. Les groupes comprenaient de 14 à 16 animaux et la fréquence de ces anomalies demeurait relativement faible, conditions qui rendent l'analyse statistique et l'interprétation très difficiles. Cette étude ne permet donc pas d'évaluer dans des conditions satisfaisantes la nature de la relation dose-réponse. Le seul résultat qui puisse être interprété sans trop d'incertitude concerne le taux global d'apparitions d'anomalies du tractus génital, toutes pathologies confondues, avec un LOAEL<sub>nm</sub> de 0,1 µg/kg/j par voie sous cutanée.

Sur la base de cette analyse, les études de Rubin *et al.*, 2001 et de Signorile *et al.*, 2010 sont proposées dans le cadre de l'ERS du BPA pour les effets sur le système reproducteur femelle.

Les NOAELs/ LOAELs sélectionnés pour l'ERS sont reportés dans le tableau récapitulatif ci-dessous :

**Tableau 5 : NOAELs/ LOAELs sélectionnés pour l'ERS du BPA pour ses effets sur le système reproducteur femelle**

Référence	Effets critiques observés	NOAEL/LOAEL	Voie d'administration/Espèce	Période d'exposition
Signorile <i>et al.</i> , 2010	Augmentation de la survenue de kystes ovariens	LOAEL 100 µg/kg/j	Sous-cutanée Souris Balb-C	GD1-PND7
Signorile <i>et al.</i> , 2010	Hyperplasie endométriale	NOAEL 100µg/kg/j / LOAEL 1000µg/kg/j	Sous-cutanée Souris Balb-C	GD1-PND7
Rubin <i>et al.</i> , 2001	Perturbation des cycles ovariens	NOAEL 100µg/kg/j LOAEL 1,2 mg/kg pc/j	Voie orale Rat Sprague Dawley	GD6 – sevrage des petits

#### 3.2.2.1.4 Choix des doses repères

L'étude de Signorile *et al.*, 2010 réalisée chez la souris Balb-C, après une exposition au BPA *in utero* et avant sevrage (mères traitées à 100 et 1000 µg/kg pc/j par voie sous-cutanée) montre une augmentation de l'incidence d'ovaires kystiques et d'hyperplasies endométriales.

L'étude de Rubin *et al.*, 2001 réalisée par voie orale, avec administration du BPA dans l'eau de boisson (1 et 10 mg/L) chez des rats Sprague-Dawley, a montré une perturbation de la cyclicité

ovarienne notable. Les animaux du groupe traité à la plus forte dose (1,2 mg/kg pc/j) ont présenté une forte proportion d'irrégularité du cycle, avec seulement 21% d'animaux ayant des cycles œstraux réguliers *versus* 80% chez les contrôles. Ces résultats sont confortés par les études de Patisaul *et al.*, 2009 et Nikaido *et al.*, 2004.

En conclusion, sur la base de l'étude de Rubin *et al.*, 2001, un NOAEL oral de 100 µg/kg pc/j et un LOAEL de 1,2 mg/kg pc/j pour la perturbation de la cyclicité ovarienne pour un traitement de GD6 jusqu'au sevrage est identifié et sur la base de l'étude de Signorile *et al.*, 2010 par voie sous-cutanée, un LOAEL de 100 µg/kg pc/j est déterminé pour l'apparition de kystes ovariens et un NOAEL de 100 µg/kg pc/j, pour l'hyperplasie endométriale pour un traitement de GD1-PND7.

#### 3.2.2.1.5 Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)

L'étude de Rubin *et al.*, 2001 montre certaines limites :

- analyse statistique réalisée en utilisant le petit comme unité statistique et non la portée ;
- estimation indirecte de la dose de BPA reçue par les animaux sur la base de la consommation hydrique des animaux ;
- seules deux doses d'exposition ont été utilisées.

L'étude de Signorile *et al.*, 2010 montre les limites suivantes :

- analyse statistique réalisée en utilisant le petit comme unité statistique et non la portée. Cependant les auteurs, afin de minimiser un éventuel effet « portée », ont regroupé les petits après la naissance puis les ont redistribués par groupes de dose ;
- seules deux doses d'exposition ont été utilisées.

Cependant, ces résultats sont confortés par d'autres études telles que Patisaul *et al.*, 2009 et Nikaido *et al.*, 2004 et Mendoza-Rodriguez *et al.*, 2011.

A noter que le NTP CERHR (2008) n'a pas retenu l'étude de Rubin *et al.*, 2001 à des fins d'évaluation dans la mesure où l'unité statistique utilisée n'était pas la portée mais le petit, ce qui ne permet pas de prendre en compte un éventuel effet « portée ». Cependant, au vu de l'amplitude de l'effet observé sur les irrégularités de cycle ovarien, cette étude a été finalement retenue par le GT PE.

### 3.2.2.2 Effets sanitaires du BPA sur le cerveau et le comportement :

#### 3.2.2.2.1 Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA : rappels concernant les effets sur le cerveau et le comportement (Anses, 2011a) :

##### **Chez l'Homme :**

- *Les experts considèrent que les données humaines disponibles sont insuffisantes à ce jour pour conclure sur les effets du BPA sur le comportement.*

##### **Chez l'animal :**

- *Les effets en lien avec une exposition au BPA pré ou périnatale sur le **développement cérébral** sont confirmés par plusieurs études qui montrent, notamment, des modifications du profil de neurodifférenciation, des altérations des systèmes aminergique et glutamatergique NMDA, des modifications de l'expression des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , et du nombre de neurones*

sensibles à l'ocytocine et à la sérotonine. **Ces effets sur la neurogénèse sont considérés comme avérés** chez l'animal ;

- Les modifications du comportement maternel (ex. diminution du temps passé par les mères au soin porté aux petits) en lien avec une exposition pré ou post-natale au BPA sont des **effets jugés suspectés** chez l'animal ;

- Les effets en lien avec une exposition au BPA pré ou périnatale sur **l'anxiété, le comportement exploratoire et le dimorphisme sexuel comportemental** (accroissement de l'anxiété, diminution du comportement exploratoire, féminisation comportemental des mâles issus de mères traitées) **sont jugés controversés** chez l'animal par le groupe de travail.

**Les effets du BPA en lien avec une atteinte du développement cérébral consécutive à une exposition pré ou périnatale sont retenus pour l'ERS.**

### 3.2.2.2 Choix de l'effet critique

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal en lien avec des modifications du profil de neurodifférenciation (cf tableau récapitulatif des études sur les effets du BPA sur le cerveau et le comportement).

Les NOAEL/LOAEL issus de ces études sont représentés dans la Figure 6 qui suit.

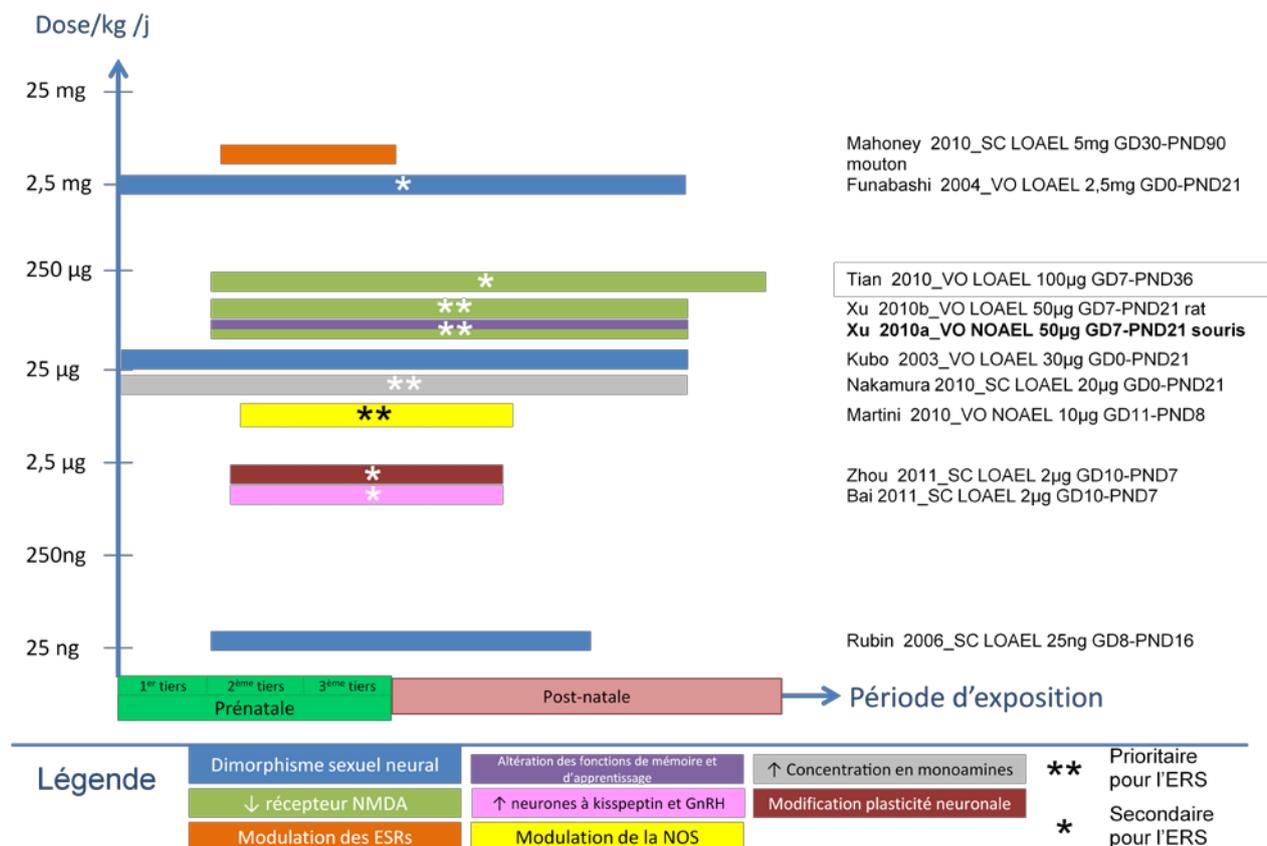


Figure 6 : Effets du BPA sur le système nerveux

Parmi l'ensemble des effets observés, l'effet critique retenu porte sur l'altération des fonctions de mémoire et d'apprentissage concomitante à une diminution de l'expression des récepteurs NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique), récepteurs particulièrement impliqués dans la plasticité neuronale et dans les processus de mémoire et d'apprentissage. Ces effets sont aussi confortés par l'action du BPA dans les systèmes neuraux exprimant la nitrique oxyde synthase (NO synthase) avec des effets sexe et région dépendants dans l'hypothalamus et le système limbique (Martini *et al.*, 2010).

### 3.2.2.2.3 Choix de l'étude clé

L'étude de Xu *et al.* (2010a) est retenue comme étude clé. Cette étude a été conduite par voie orale (gavage) chez des souris ICR (n= 10 animaux/groupe) et comporte 4 doses d'exposition en plus du groupe contrôle : 0,05 ; 0,5 ; 5 et 50 mg/kg pc/j. Dix souris gestantes par niveau de doses ont été exposées de GD7 à PND21. Cette étude n'a pas suivi les lignes directrices OCDE, ni les BPL. Néanmoins, le protocole de l'étude est bien décrit et de nombreux effets ont été investigués, tant au niveau moléculaire (récepteur NMDA, estrogènes  $\beta$ ) qu'au niveau physiologique. La diminution de l'expression des récepteurs NMDA observée au niveau de l'hippocampe dans cette étude a été reproduite par la même équipe chez le rat Sprague Dawley (Xu *et al.*, 2010b), dans des conditions comparables, ainsi que par d'autres équipes (Tian *et al.*, 2010).

Le choix de l'étude de Xu *et al.*, 2010a est conforté par des études dont les résultats permettent de constituer un faisceau de présomptions sur les atteintes neurales induites par le BPA en lien avec des effets cognitifs. L'étude de Martini *et al.* (2010) montre des altérations de l'expression de la NO synthase (NOAEL 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) chez des souris exposées par voie orale. L'étude de Tian *et al.* (2010) met en évidence des altérations des systèmes aminergiques et glutamatergique (NMDA), associées à un déficit cognitif et à une action anxiolytique chez les souris exposées par voie orale (LOAEL 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ). L'étude de Xu *et al.* (2010b) montre une inhibition de l'expression des récepteurs glutamate NMDA et oestrogènes ER beta chez des rats exposés par voie orale (LOAEL 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ), et les études par voie sous-cutanée telle que celle de Zhou *et al.* (2011) font le lien entre les altérations de la plasticité neuronale et le comportement chez des rats avec un LOAEL de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ .

### 3.2.2.2.4 Choix des doses repères

Dans l'étude de Xu *et al.* (2010a), une légère diminution du poids corporel des souris mâles F1 est observée à PND21 à la dose de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/j et une légère augmentation à la dose de 50 mg/kg pc/j (toutes deux statistiquement significatives). Une altération de la fonction de mémoire spatiale et d'apprentissage est observée :

- à PND21 aux doses de 5 et 50 mg/kg pc/j et aux doses de 0,5 ; 5 et 50 mg/kg pc/j à PND56 pour la mémoire spatiale ;
- à PND21 aux doses de 5 et 50 mg/kg pc/j et à la dose de 50 mg/kg pc/j à PND56 pour les facultés d'apprentissage.

Au niveau tissulaire, une diminution statistiquement significative et dose-dépendante de l'expression des récepteurs NMDA hippocampaux est observée à partir de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/j à PND21 et PND56 se manifestant au niveau des sous-unités NR1 et NR2A et NR2B. Enfin une baisse significative de l'expression des récepteurs ER $\beta$  est observée aux doses de 0,5 ; 5 et 50 mg/kg pc/j à PND21 et PND56.

En conclusion, un NOAEL de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/j basé sur l'altération des fonctions de mémoire et d'apprentissage concomitante à une diminution de l'expression des récepteurs NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique) est retenu comme dose repère pour l'ERS.

## 3.2.2.2.5 Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)

L'étude de Xu *et al.* (2010c) montre certaines limites :

- seuls les descendants mâles issus de mères exposées au BPA ont été étudiés sur le plan neurocomportemental, ce qui peut constituer un biais dans l'interprétation des études comme cela a été souligné par Beery and Zucker, 2011). Cependant, Xu *et al.*, 2010a indiquent dans cette publication que les résultats sur les femelles seront publiés ultérieurement ;
- la concentration en phytoestrogènes dans l'alimentation n'a pas été mesurée.

D'autres études récentes montrent des effets du BPA sur le cerveau et le comportement, à des niveaux de doses comparables, (Poimenova, 2010; Cox *et al.*, 2010; Funasbashi *et al.*, 2004), ce qui conforte ce choix d'étude clé. A l'inverse l'étude OCDE de Stump *et al.*, 2010 réalisée sous BPL ne montre pas d'effet sur le comportement exploratoire chez des rates Sprague Dawley gestantes exposées par voie orale à des doses allant de 0,01 à 164 mg/kg pc/j. L'étude de Stump *et al.* (2010), ainsi que les autres études investigant les mêmes effets du BPA, n'ont pas été retenues comme étude clé pour l'ERS car les travaux sur l'anxiété et le comportement exploratoire montrent des résultats contradictoires : aucun effet significatif dans l'étude de Stump (2010), un effet anxiogène dans les études de Cox *et al.* (2010) et de Poiminova *et al.* (2010) et un effet anxiolytique dans l'étude de Tian *et al.* (2010).

L'Afssa dans son avis du 29 janvier 2010 et l'annexe associée (mai 2010) a analysé plusieurs études relatives aux effets neurotoxiques du BPA (Palanza *et al.*, 2008 ; Nakagami *et al.*, 2009 ; Stump *et al.*, 2010; Braun *et al.*, 2009; Monje *et al.*, 2009 ; Ryan *et al.*, 2010) et a considéré que certaines de ces publications, notamment Nakagami *et al.* (2009) et Palanza *et al.* (2008) font état de signaux d'alerte après une exposition *in utero* et post-natale à des doses inférieures à celle sur laquelle se fonde la DJT (Afssa, 2010b; Afssa, 2010a). Les effets rapportés concernent, d'une part une féminisation dans le comportement des petits mâles et, d'autre part, une modification du comportement exploratoire et de l'anxiété. D'autres études, en revanche n'ont pas été jugées préoccupantes (Braun *et al.*, 2009, Monje *et al.*, 2009).

L'EFSA considère que les données actuellement disponibles ne constituent pas des preuves convaincantes d'un effet du BPA sur le comportement aux doses inférieures à 5 mg/kg pc/j (EFSA, 2010).

Le NTP-CERHR (2008) avait évalué les effets du BPA aux faibles doses sur le cerveau et le comportement et a conclu de la manière suivante: « there exists some concern for effects on brain and behavior but additional research is needed to understand the implications or relevance to human health ». La FDA estime également que les effets observés chez les rongeurs concernent des régions du cerveau pour lesquelles il n'y pas d'homologie chez l'Homme ou impliquant des mécanismes qui jouent un rôle plus important dans le développement cérébral des rongeurs comparativement à l'homme. En raison de ces incertitudes, la FDA n'estime pas possible de fixer un NOAEL basé sur ce type d'effets (FDA, 2012). L'étude de Xu sur animaux juvéniles publiée en 2011 (Xu *et al.*, 2011a) n'est cependant pas citée dans ces documents.

### 3.2.2.3 Effets sanitaires du BPA sur le métabolisme lipidique et glucidique et le système cardio-vasculaire :

#### 3.2.2.3.1 Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA sur le métabolisme lipidique et glucidique et le système cardio-vasculaire (Anses, 2011) :

##### Chez l'Homme :

- Lors de l'étude épidémiologique transversale de Melzer et al. (2010), une **corrélation** a été observée entre les teneurs urinaires en BPA les plus élevées et des **pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète**. Les experts considèrent ces effets comme **suspectés**.

##### Chez l'animal :

- Le BPA induit une augmentation de la lipidémie, une tendance à la surcharge pondérale et une activation de la lipogenèse. Les **effets sur la lipogenèse** (données in vivo et in vitro) suite à une **exposition pré, périnatale ou à l'âge adulte** sont considérés comme **avérés** ;

- Les effets sur le **métabolisme du glucose** suite à une **exposition pré ou périnatale** au BPA sont considérés **controversés**.

#### 3.2.2.3.2 Choix de l'effet critique

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal en lien avec des pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et des maladies liées au métabolisme (cf annexe 3 tableau récapitulatif des études sur les effets du BPA). Les études jugées de bonne qualité ont été prises en considération en première intention. Un mode de représentation graphique des NOAELs/LOAELs identifiés a été développé (cf. Figure 7 suivante) en vue d'aider au choix.

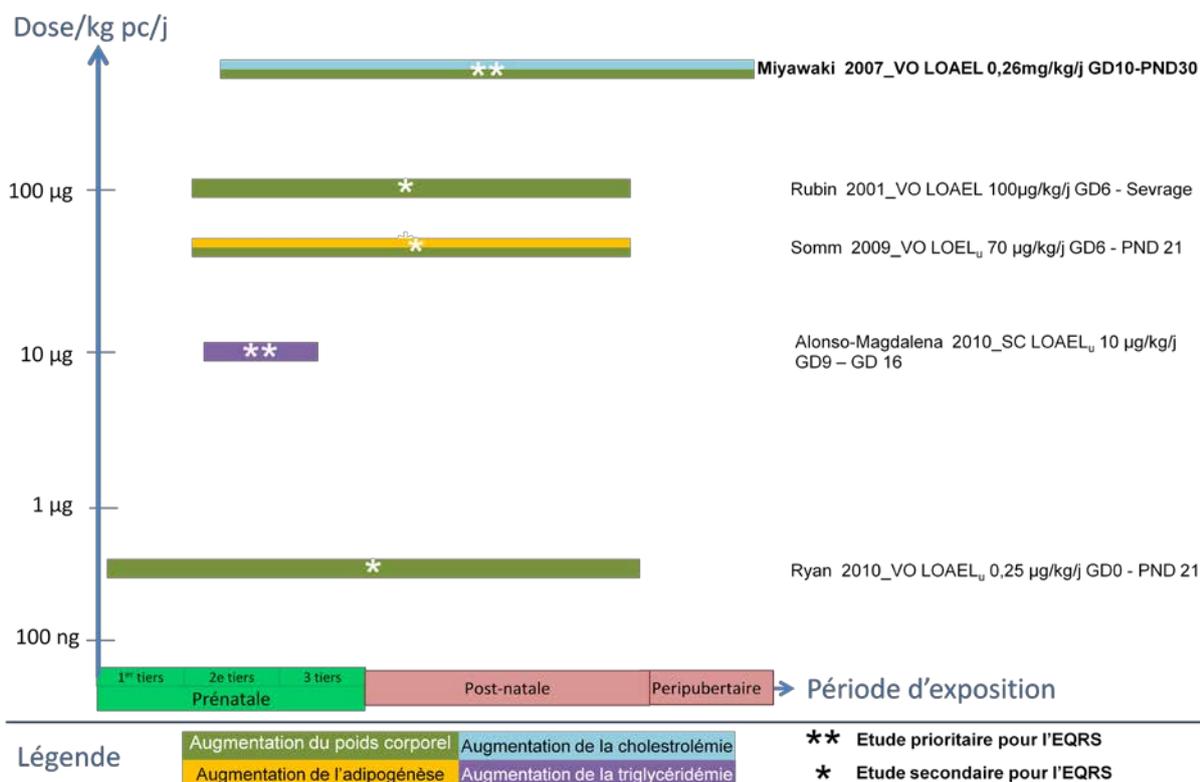


Figure 7 : Effets du BPA sur le métabolisme et l'obésité

Parmi l'ensemble des effets observés, l'augmentation du poids corporel, l'augmentation des lipides plasmatiques, comme le cholestérol et les triglycérides, et l'augmentation de la lipogenèse sont des effets retenus comme effets critiques.

#### 3.2.2.3.3 Choix de l'étude clé

L'étude de Miyawaki *et al.* (2007) est retenue comme étude clé. Cette étude a été conduite par voie orale (par administration dans l'eau de boisson) chez des souris ICR gestantes (n= 3 animaux/groupe) et comporte 2 doses d'exposition en plus du groupe contrôle: 1 µg/mL et 10 µg/mL (respectivement équivalent à 0,26 mg/kg pc/j et 2,72 mg/kg pc/j). Les souris gestantes ont été exposées à partir de GD10 puis jusqu'au sevrage. Ce type de traitement permet une exposition des petits à travers le transfert placentaire et/ou *via* le lait maternel. La descendance après le sevrage a été traitée également par le BPA *via* l'eau de boisson jusqu'à PND30. Cette étude n'a pas suivi les lignes directrices OCDE, ni les BPL. Néanmoins le protocole de l'étude est bien décrit. L'eau de boisson a été délivrée dans des bouteilles en verre et les cages étaient en polypropylène. Une nourriture contenant 30% de lipides (diète riche en lipide) a été utilisée dans cette étude. De nombreux paramètres biologiques, notamment en lien avec le métabolisme lipidique ont été investigués, à savoir le poids corporel des petits mâles et femelles, le poids du tissu adipeux périgonadique, la concentration en leptine sérique, le cholestérol sérique total, le triacylglycérol, les acides gras non estérifiés et la glycémie.

#### 3.2.2.3.4 Choix des doses repères

Dans l'étude de Miyawaki *et al.* (2007), une augmentation du poids corporel des descendants mâles et femelles F1 est observée à PND31 à la dose de 0,26 mg/kg pc/j et une légère augmentation du poids corporel à la dose et 2,72 mg/kg pc/j (statistiquement significative à forte dose et chez les femelles à la dose la plus faible) :

Chez les descendants femelles (F1) :

- Augmentation du poids corporel moyen de 13% (faible dose) et 11% (forte dose) ;
- Augmentation du poids moyen du tissu adipeux de 132% (faible dose) ;
- Augmentation de la cholestérolémie de 33% (faible dose) et 17% (forte dose) ;
- Augmentation de la concentration en leptine sérique de 123% (faible dose) ;
- Absence de modification de la glycémie.

Chez les descendants mâles (F1) :

- Augmentation du poids corporel moyen de 22% (forte dose) ;
- Augmentation du poids moyen du tissu adipeux de 59 % (forte dose) ;
- Augmentation de la concentration de triglycérides (34%) ;
- Augmentation des acides gras non estérifiés (29%) (faible dose) ;
- Diminution de la glycémie de 41% (faible dose).

En conclusion, un **LOAEL de 0,26 mg/kg pc/j de BPA** basé sur une augmentation du poids corporel et une augmentation de la cholestérolémie chez les femelles est déterminé à partir de cette étude.

### 3.2.2.3.5 Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)

L'étude de Miyawaki *et al.* (2007) présente certaines limites. La taille de l'effectif investigué est restreinte avec 3 femelles gestantes traitées uniquement par niveau de dose. De plus, la quantité de BPA administrée s'appuie sur une estimation de la quantité moyenne d'eau de boisson consommée et de gain de poids par groupe de dose. Une relation dose-réponse monotone est observée dans cette étude pour le poids corporel, mais semble non monotone pour le changement dans les taux de tryglycérides. Aucune étude destinée à investiguer les effets sur le métabolisme lipidique et couvrant la période pré et postnatale conduite selon les bonnes pratiques de laboratoire n'a été répertoriée. D'autres études telles que l'étude d'Alonso-Magdalena *et al.*, 2010 conduite par voie sous-cutanée aux doses de 10 et 100 µg/kg pc/j montrent, 4 mois après la parturition, une augmentation du poids corporel (significatif à 100 µg/kg pc/j) ainsi qu'une augmentation de la concentration des triglycérides (à partir de 10 µg/kg pc/j) et de l'insuline, de la leptine, et du glycérol à 100 µg/kg pc/j. Des études *in vitro* viennent conforter les observations selon lesquelles le BPA augmente la lipogenèse dans les adipocytes.

### 3.2.2.4 Effets sanitaires du BPA sur la glande mammaire

#### 3.2.2.4.1 Conclusions de l'expertise collective sur les effets sanitaires du BPA sur la glande mammaire: cancérogénicité (Anses, 2011a)

##### Chez l'Homme :

- **La seule étude disponible ne permet pas de conclure sur le lien entre une exposition au BPA et le cancer du sein.**

##### Chez l'animal (rongeurs), les experts considèrent que, sur la base des données disponibles :

- **L'accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA est un effet avéré ;**
- **Le développement de lésions hyperplasiques intracanalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA est un effet avéré ;**
- **Le développement de lésions de type néoplasique (CIS ; carcinomes intracanalaires) après une exposition périnatale au BPA est un effet suspecté ;**
- **L'augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires (lors de co-expositions avec un agent cancérogène) en lien avec une exposition pré- ou périnatale au BPA est un effet suspecté.**

#### 3.2.2.4.2 Choix de l'effet critique

L'effet du BPA sur la glande mammaire et sur le risque de sensibilité accrue lors d'expositions ultérieures à un cancérogène a été retenu pour l'évaluation des risques (Anses, 2011a).

A l'issue de cette analyse, les experts ont retenu en première intention les effets jugés « avérés » chez l'animal à savoir :

- **Les modifications architecturales de la glande mammaire à l'âge adulte en lien avec une exposition pré- ou périnatale ;**
- **Le développement de lésions hyperplasiques intracanalaires en lien avec une exposition pré- ou périnatale.**

De plus, les études montrant le **développement de lésions de type néoplasique** (CIS ; carcinomes intracanalaires) ou bien une **augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires** (lors de co-expositions avec un agent cancérigène) pourront être prises en considération dans la mesure où ces effets, bien que jugés « suspectés » chez l'animal s'inscrivent dans un continuum d'effets. Le niveau de dose à laquelle ces effets sont observés sera également pris en considération afin de déterminer le NOAEL/LOAEL le plus adapté.

Les NOAEL/LOAEL issus de ces études sont représentés dans la Figure 8 qui suit :

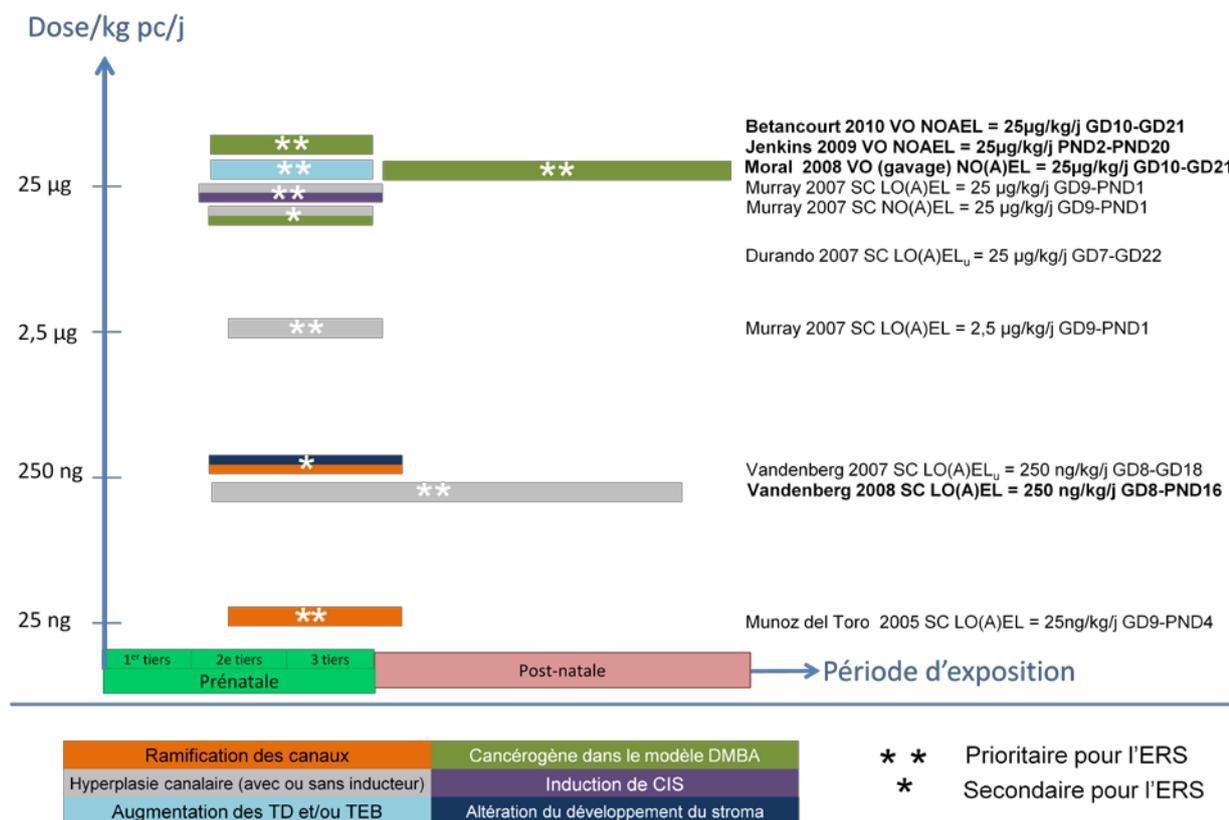


Figure 8 : Effets du BPA sur la glande mammaire

### 3.2.2.4.3 Choix de l'étude clé

L'ensemble des études évaluées dans le rapport sur les effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a) a été coté par le groupe de travail. Les études jugées de bonne qualité (cf annexe 3) ont été prises en considération en première intention. Un mode de représentation graphique des NOAELs/LOAELs identifiés a été développé (cf. Figure 8 ci-dessus) en vue d'aider au choix.

Les études montrant le **développement de lésions de type néoplasique** (CIS ; carcinomes intracanalaires) – étude de Murray *et al.*, 2007 conduite par voie sous-cutanée ou une **augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires** lors de co-expositions avec un agent cancérigène, (Jenkins *et al.*, 2009 et Betancourt *et al.*, 2010, conduites par voie orale ) sont retenues comme études clés. En effet, même si ces effets sont jugés suspectés et non pas avérés chez l'animal, (Anses, 2011a), ils sont considérés particulièrement préoccupants compte tenu de leur pertinence pour l'Homme.

#### 3.2.2.4.4 Choix des doses repères

Le groupe de travail a choisi de baser les doses repères sur un ensemble d'études, aucune étude n'étant suffisamment robuste pour être identifiée comme étude critique à elle seule.

Concernant les **effets jugés « suspectés chez l'animal »**, à savoir induction de CIS et effet promoteur tumoral en présence d'un initiateur, un couple NOAEL/LOAEL 25/250 µg/kg pc/j a été identifié :

- **Par voie orale** : NOAEL/LOAEL de 25/250 µg/kg pc/j basés sur un effet promoteur tumoral en présence d'un initiateur après une exposition postnatale (Jenkins, 2009) et prénatale (Betancourt *et al.*, 2010) ;
- **Par voie sous-cutanée** : NOAEL /LOAEL de 25/250 µg/kg pc/j basés sur l'induction de CIS après une exposition prénatale (Murray *et al.*, 2007).

Concernant les **effets jugés « avérés chez l'animal »**, le GT PE propose de prendre en considération les modifications architecturales de la glande mammaire pour l'ERS (cf. étude de Moral *et al.* (2008)) et les hyperplasies intracanalaires (cf. étude de Murray *et al.*, 2007) :

- Modification de l'architecture de la glande mammaire : NOAEL identifié de 25 µg/kg/j en prénatal, par voie orale chez le rat, en considérant les structures les plus pertinentes pour la cancérogénèse (TEB et TD). Le **couple NOAEL/LOAEL de 25/250 µg/kg/j** est donc retenu sur la base de l'étude de Moral, conduite par voie orale chez le rat. (Moral *et al.*, 2008).
- Hyperplasies intracanalaires induites par voie sous-cutanée chez le rat lors d'une exposition prénatale dans Murray *et al.*, 2007 : LOAEL de 2,5 µg/kg/j. Le NOAEL n'est pas identifiable dans cette étude. Chez la souris, ces hyperplasies sont observées à des doses encore plus faibles, à savoir 0,25 µg/kg /j (Vandenberg *et al.*, 2008), lors d'une exposition pré et postnatale.

Les effets jugés « suspectés chez l'animal » présentent un caractère néoplasique alors que les effets « avérés » sur la glande mammaire posent la question de leur caractère néfaste. Les changements de l'architecture de la glande mammaire et l'induction d'hyperplasies intracanalaires doivent-ils être considérés comme critiques, compte-tenu d'un continuum d'effets vers la néoplasie, ou ont-ils un caractère « adaptatif » avec réversibilité ?

Parmi les effets « avérés », les hyperplasies intracanalaires sont les effets observés aux doses les plus basses et sont donc les effets les plus sensibles. Selon (Russo et Russo, 1996a) les proliférations intra-ductales (ou IDP) sont des lésions de type hyperplasique intracanaire qui s'inscrivent dans un continuum d'effet lors d'un processus de cancérogénèse induite. Ces lésions apparaissent à la périphérie de la glande mammaire ou disséminées selon le carcinogène (DMBA ou NMU). Par ailleurs, les hyperplasies intracanalaires sont considérées comme précurseurs des carcinomes intracanalaires, chez les rongeurs comme chez l'Homme (Singh *et al.*, 2000).

Selon Moral *et al.*, 2008, l'augmentation du nombre de structures épithéliales indifférenciées est associée à une augmentation de la sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale. De plus, les bourgeons terminaux (TEB) puis les canaux terminaux (TD) sont considérés comme les structures les plus sensibles aux carcinogènes mammaires (Medina 2007 ; Russo et Russo, 1996b). La réponse aux expositions à des carcinogènes est plus importante lorsque l'exposition survient pendant la puberté ou l'adolescence, période à laquelle les TEB sont encore nombreux. Par conséquent, l'augmentation du nombre ou de la persistance des TEB en prolifération est jugée particulièrement préoccupante (cf. Birnbaum et Fenton, 2003 ; Rudel *et al.*, 2011 ; Fenton, 2006). Ainsi, l'effet sur les TEB semble le plus pertinent pour évaluer la sensibilité aux carcinogènes. Cet effet sur les bourgeons terminaux (TEB) est observé chez le primate non

humain (Tharp, 2012), par voie orale à une dose unique de 400 µg/kg/j en prénatal. Cette étude chez le primate conforte les précédents travaux réalisés chez le rongeur.

Au terme de cette analyse, le GT PE propose de retenir comme effets critiques pour l'ERS, les **hyperplasies intracanales** et les **effets sur l'architecture** de la glande mammaire, incluant les effets sur les canaux terminaux (TD) et sur les bourgeons terminaux (TEB). Pour les effets sur ces structures épithéliales indifférenciées (TD et TEB), l'étude de Moral conduit à un **NOAEL de 25 µg/kg/j**, par voie orale et à un LOAEL de 250 µg/kg/j.

Ainsi le couple NOAEL/LOAEL de 25/250 µg/kg/j par voie orale identifié pour l'effet sur l'architecture de la glande mammaire (TD et TEB) converge avec celui identifié pour les deux autres effets suspectés, ce qui permet de considérer également ces effets dans l'ERS. Par ailleurs, les effets sur les hyperplasies intracanales conduisent à un LOAEL de 0,25 µg/kg/j par voie sous-cutanée chez la souris (Vandenberg *et al.*, 2008) lors d'une exposition pré et postnatale et à un LOAEL de 2,5 µg/kg/j par voie sous-cutanée chez le rat lors d'une exposition prénatale (Murray *et al.*, 2007).

#### 3.2.2.4.5 Autres commentaires (incertitudes, niveau de confiance...)

Comme indiqué préalablement, aucune étude n'a semblé suffisamment robuste pour être identifiée comme étude critique à elle seule. Les incertitudes préalablement identifiées peuvent être liées à la taille limitée des effectifs investigués dans certaines études (par exemple études de Murray *et al.*, 2007 ou de Tharp *et al.*, 2012) ou à l'imprécision dans le report des données (par exemple, étude de Jenkins *et al.*, 2009).

La question du caractère « adverse » de ce type d'effet a fait l'objet d'une discussion lors du « Mammary Gland Evaluation and Risk Assessment Workshop, USA, 16-17 novembre 2009 » dont les actes ont été publiés par Rudel *et al.*, (2011). Les principales conclusions de ce groupe de travail sont reprises dans le Tableau 6. Ce groupe considère que les effets sur la glande mammaire sont des effets « adverses » car représentant des altérations de la croissance et du développement, susceptibles de présenter un risque pour la lactation et/ou entraîner des effets cancérogènes.

Les limites des études toxicologiques encadrées par les lignes directrices actuelles OCDE ou US EPA ont été discutées par Makris (Makris, 2011). Son analyse souligne l'absence d'examen histopathologique adapté à la glande mammaire dans les lignes directrices actuelles (US EPA, OCDE...). De plus, la période pré-natale n'est pas couverte dans les schémas d'exposition actuelle en toxicologie générale, à l'exception de la préconisation faite récemment par le NTP (2011) de réaliser un traitement périnatal lors des études 13 semaines et 2 ans chez le rat. Par ailleurs, lorsqu'un examen des glandes mammaires est réalisé, celui-ci n'est pas effectué lors de la phase de développement de la glande mammaire mais réalisé à l'âge adulte et préférentiellement chez la femelle, alors que la glande mammaire chez le mâle peut être particulièrement sensible à une perturbation du développement (cf. données rapportées par Rudel *et al.*, 2011 et Thayer and Foster, 2007 recommandent aussi d'établir des protocoles expérimentaux incluant un traitement des animaux pendant la gestation et de couvrir également la période de puberté).

**Tableau 6 : Conclusions du “Mammary Gland Evaluation and Risk Assessment Workshop, USA, 16-17 november 2009 » selon Rudel *et al.*, 2011**

Question prioritaire pour l'application de l'évaluation des risques	Opinion actuelle	Points en suspens
Les modèles rat et souris sont-ils des modèles adaptés pour évaluer le développement de la glande mammaire chez l'Homme ?	Les connaissances actuelles suggèrent que le rat et la souris sont des « reasonable surrogates »	Manque d'information sur le développement pubertaire chez l'Homme ; les mécanismes impliqués peuvent différer en fonction des espèces.
Quelle est la sensibilité (sensitivity) des effets développementaux sur la glande mammaire ?	Des expositions <i>in utero</i> entraînent, dans certaines études, des effets développementaux à des doses similaires voire plus faibles comparées aux doses nécessaires pour entraîner des effets sur la reproduction ou le développement pour d'autres systèmes ou organes.	Quelques études ont évalués les effets sur le développement de la glande mammaire ainsi que d'autres effets critiques spécifiques aux perturbateurs endocriniens. Il existe un manque de données humaines pour évaluer les relations dose-réponse ainsi qu'un manque de protocole standardisé pour évaluer les effets sur la glande mammaire ainsi que les critères d'évaluation afférents.
Les modifications du développement sur la glande mammaire sont-ils des effets néfastes ?	Ces effets sur la glande mammaire sont considérés comme néfastes car ils ont un impact sur la croissance et le développement et peuvent altérer la lactation et/ou entraîner des effets cancérogènes.	Définitions du caractère néfaste d'un effet très diverses ; dépendant de la discipline scientifique et du contexte.

Des incertitudes sont soulevées quant à la pertinence d'utiliser les résultats des études sur rongeur (cf. Thayer et Foster, 2007).

Fenton *et al.*, 2006 rappellent les fondements de l'analyse de la glande mammaire et l'intérêt d'utiliser le modèle rongeur pour l'évaluation des effets sur la glande mammaire chez l'Homme. Cet auteur souligne que les tumeurs du tissu mammaire induites chez le rat sont des tumeurs de type similaire à celles observées chez l'Homme et que la séquence de développement de la glande mammaire est similaire chez le rongeur et l'Homme (cf. Tableau 7) à quelques exceptions près. Bien que l'incidence des tumeurs mammaires chez le rat femelle F344/N, notamment les fibroadénomes, soit plus élevée comparée à la souris, Thayer and Foster, 2007 considèrent le modèle rat plus adapté pour détecter le potentiel cancérogène sur la glande mammaire. De plus, selon Rudel *et al.* (2011), le rat est un meilleur modèle que la souris pour la glande mammaire.

**Tableau 7 : Récapitulatif des étapes de développement des tissus de la glande mammaire chez l'Homme et le rongeur**

Etapes de développement	Femme	Rongeur
Crête mammaire	EW 4-6	GD10-11 (souris)
Formation des bourgeons épithéliaux mammaires	EW 10-23	GD 12-14 (souris) - GD 14-16 (rat)
Formation de l'aréole et de la papille mammaire	EW 12-16	GD 18 (souris) – GD 20 (rat)
Ramification et formation des conduits galactophores	EW 20-32	GD16 – naissance (souris) – GD 18 à la naissance (rat)
Sécrétion possible	EW 32-40	Naissance (stimulation hormonale)
Développement isométrique des canaux	De la naissance à la puberté	De la naissance jusqu'à la puberté
Présence de TEB (péripuberté)	8 ans à 13 ans chez les filles	PND 23-60 (rat)
Formation des unités lobulaires	EW 32-40 ou durant la 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> année des 1ers cycles menstruels.	Puberté et âge adulte

EW : Embryonic Week

GD : Gestation Day

PND : Post Natal Day

### 3.2.3 Choix des études clé et identification du point de départ pour l'ERS

Les études identifiées comme des études clés sont résumées dans le Tableau 8. Ce récapitulatif des études clés inclut les effets critiques concernés, les périodes d'exposition correspondantes, notamment pendant la gestation ou en postnatal, la voie d'administration (orale ou sous-cutanée), ainsi que le type d'effet engendré sur la descendance. La correspondance en termes de population cible concernée chez l'Homme est indiquée notamment lorsque celle-ci correspond à la population femme enceinte et sa descendance.

Tableau 8 : NOAEL / LOAEL sélectionnés pour l'ERS du BPA

Effets critiques	Référence étude	Population animale	Période d'exposition	Voie d'exposition	Type d'effet	LOAEL/ NOAEL	Population à prendre en compte dans l'ERS
<b>Cerveau et comportement</b>							
	<i>Xu et al., 2010a</i>	souris ICR	GD7- PND21	Orale (gavage)	Diminution de l'expression des récepteurs NMDA en lien avec une perturbation des fonctions de mémoire spatiale et d'apprentissage	NOAEL = 50 µg/kg pc/j	Femme enceinte et sa descendance
<b>Appareil reproducteur femelle</b>							
	<i>Signorile et al., 2010</i>	Souris Balb-C	GD1-PND7	Sous-cutanée	Augmentation de la survenue de kystes ovariens	LOAEL 100 µg/kg pc/j	Femme enceinte et sa descendance
					Hyperplasie endométriale	NOAEL 100µg/kg pc/j/ LOAEL 1000µg/kg pc/j	Femme enceinte et sa descendance
	<i>Rubin et al., 2001</i>	Rat Sprague Dawley	GD6 - sevrage des petits	Orale (eau de boisson)	Perturbation des cycles ovariens	NOAEL 100µg/kg pc/j/ LOAEL 1.2 mg/kg pc/j	Femme enceinte et sa descendance
<b>Métabolisme et obésité</b>							
	<i>Miyawaki et al. (2007)</i>	Souris ICR gestantes	Traitement des mères de GD10 jusqu'au sevrage des petits puis traitement des petits du jour du sevrage jusqu'à PND30	Orale (eau de boisson)	Augmentation du poids corporel, augmentation de la cholestérolémie chez les femelles à partir de 0,26mg/kg pc/j	LOAEL 0,26 mg/kg pc/j	Femme enceinte et sa descendance

<b>Glande mammaire</b>							
	<b>Moral et al., 2008-</b>	Rat Sprague Dawley	GD10-GD21	Orale (gavage)	<b>Effet sur les bourgeons et canaux terminaux mammaires (TEB &amp; TD)</b>	NOAEL 25 µg/kg pc/j	femme enceinte et sa descendance
	<b>Jenkins, 2009</b>	Rat Sprague Dawley	PND2-PND21 (traitement des mères par le BPA et traitement des petits avec le DMBA à PND50)	Orale	<b>Effet promoteur tumoral en présence d'initiateur</b>	NOAEL 25 µg/kg pc/j / LOAEL 250 µg/kg pc/j	juvénile
	<b>Betancourt et al., 2010</b>	Rat Sprague Dawley	GD10-GD21 et administration de DMBA à PND50 ou PND100	Orale	<b>Effet promoteur tumoral en présence d'initiateur et décalage de la période de sensibilité au DMBA</b>	NOAEL 25 µg/kg pc/j / LOAEL 250 µg/kg pc/j	femme enceinte et sa descendance
	<b>Vandenberg et al., 2008</b>	Souris femelle CD1	GD8-PND16	Sous-cutanée	<b>Hyperplasies intracanalaires</b>	LOAEL 0,25 µg/kg pc/j	femme enceinte et sa descendance
	<b>Murray et al., 2007</b>	Rat Wistar Furth	GD9-PND1	Sous-cutanée	<b>Hyperplasies intracanalaires</b>	LOAEL 2,5 µg/kg pc/j	femme enceinte et sa descendance

### 3.3 Synthèse des publications récentes 2011-2012

Depuis la publication du rapport sur les effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a), une revue de la littérature scientifique a été réalisée jusqu'en juin 2012. Les études expérimentales et épidémiologiques publiées jusqu'à cette date sont brièvement décrites en annexe de ce rapport (cf annexe 5) ; leurs protocoles expérimentaux et les conclusions des auteurs sont mentionnés. Ces articles n'ont pas été analysés en détail, comme cela fut le cas pour les études incluses dans le rapport de 2011. Un résumé des principaux résultats de ces études intéressant l'ERS en cours est présenté dans ce chapitre.

#### 3.3.1 Etudes épidémiologiques

Depuis l'adoption du rapport sur les effets sanitaires du BPA, vingt-cinq nouvelles études épidémiologiques ont été publiées. Les résultats de ces études ne modifient pas les conclusions préalables du rapport effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a). Ces études sont décrites en annexe 5 du rapport. Six nouvelles études rapportent des associations positives, chez l'adulte, entre le BPA et les risques d'obésité, le diabète de type II ou de l'hypertension/maladies cardiovasculaires.

#### 3.3.2 Effets sur le système reproducteur mâle

Depuis le rapport de septembre 2011 sur les effets sanitaires, plusieurs études ont été publiées sur les effets du BPA sur l'appareil reproducteur mâle (en dehors des revues). Dans les études *in vivo*, une étude suggère que le BPA pourrait générer un stress oxydant altérant la signalisation insulinique et la captation du glucose, affectant alors la fonction de reproduction sur l'épithélium germinatif *via* les cellules de Sertoli ou de Leydig (D'Cruz *et al.*, 2012a et b). Les données expérimentales d'une autre étude montrent qu'une exposition néonatale au BPA chez le rat conduirait à une modification de la méthylation de l'ADN de gènes testiculaires suggérant l'implication de mécanismes épigénétiques (Doshi *et al.*, 2011). Chez le rat, après une exposition par voie orale à différentes doses (0,33 ; 3,3 ; 33 ppm) au cours de la gestation/lactation, Kobayashi et collaborateurs (2012) ne retrouvent pas d'effets du BPA sur le poids corporel et les différents organes reproducteurs en dehors de celui de l'épididyme significativement diminué chez le rat exposé à 33 ppm à 3 mois sans conséquence sur la mobilité spermatique (Kobayashi *et al.*, 2012). Chez la souris, après une exposition au BPA à 0,16 mg/kg pc/j, le BPA ne semble pas avoir d'effets sur l'apoptose testiculaire ni sur l'expression des gènes au niveau des testicules (analyse transcriptomique) (Lopez-Casas *et al.*, 2012). Nanjappa et collaborateurs suggèrent que le BPA pourrait agir sur l'activité stéroïdienne de la cellule de Leydig en modifiant notamment l'expression du récepteur à la LH et de l'enzyme 17β-hydroxystéroïde-déhydrogénase (Nanjappa *et al.*, 2012).

La majorité des études *in vitro* publiées récemment utilise des doses trop élevées donc non pertinentes pour cette évaluation (Gualtieri *et al.*, 2011 ; Izumi *et al.*, 2011 ; Ye *et al.*, 2011a). Dans leur expérimentation *in vitro*, Sheng et Zhu ont montré que BPA pouvait stimuler la prolifération cellulaire des cellules germinales en utilisant la lignée GC-1 (Sheng and Zhu, 2011).

Au total, ces différents travaux ne remettent pas en question les conclusions émises dans ce rapport d'évaluation des risques.

### 3.3.3 Effets sur le système reproducteur femelle

Les études publiées depuis l'adoption du rapport sur les effets sanitaires du BPA, concernant les effets sur le système reproducteur femelle, apportent un faisceau de données convergentes indiquant qu'une exposition développementale (*in utero* chez la souris et le singe et postnatale précoce chez la brebis) à des doses faibles pourrait être à l'origine de perturbations du processus méiotique chez la femelle et de la folliculogénèse précoce pouvant potentiellement conduire à une diminution de la réserve folliculaire. Les conséquences fonctionnelles de telles modifications pour la vie reproductive de l'adulte restent à estimer.

Par ailleurs, un certain nombre d'études viennent conforter les effets précédemment retenus chez l'animal comme avérés: perturbation de l'axe hypothalamohypophysaire gonadotrope, modifications histologiques de l'utérus et accélération du processus pubertaire lors d'exposition néonatale précoce.

### 3.3.4 Effets sur le cerveau et le comportement

Parmi les études publiées depuis l'adoption du rapport sur les effets sanitaires du BPA, concernant les effets sur cerveau et comportement, 7 documents de revues, 4 études épidémiologiques et 25 études expérimentales (rat et souris) ont été publiées. Ces études confortent les effets du BPA à des doses faibles sur le comportement exploratoire, les fonctions d'apprentissage et de mémoire, sur l'anxiété et sur l'altération du dimorphisme sexuel. Les périodes d'exposition dans les études sur rongeurs couvrent le plus souvent la période *in utero*, ou *in utero* et lactation. Les effets sont alors observés sur la descendance F1, voire sur les générations suivantes (F2 et F4) dans des études très récentes. Au niveau histologique, plusieurs de ces études confirment les effets du BPA sur le développement cérébral (effet sur la neurogenèse, sur l'expression génique, sur la morphologie de certaines zones cérébrales...). Il convient toutefois de noter que quelques études ont rapporté des effets sur des rongeurs exposés uniquement en période postnatale précoce (avant sevrage ou avant la puberté) ou sur des animaux adultes. Si ces effets étaient confirmés, ils pourraient justifier de considérer les risques sur le système nerveux central consécutifs à une exposition au BPA à l'âge adulte et/ou des enfants.

### 3.3.5 Effets sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire

De nouvelles études expérimentales *in vivo* indiquent que le BPA exerce des effets sur la fonction endocrine du pancréas (sécrétion d'insuline). Cet effet est également rapporté dans quelques études épidémiologiques. L'impact du BPA sur la lipogenèse, et donc son influence sur le risque d'obésité, sont renforcés par de nouvelles études tant expérimentales (*in vivo* et *in vitro*) qu'épidémiologiques. Ces nouvelles études viennent ainsi conforter les observations initialement faites dans le rapport 2011 ainsi que le choix de l'étude clé pour l'évaluation du risque sanitaire en considérant l'effet sur le métabolisme.

### 3.3.6 Effets sur la glande mammaire

Plusieurs études expérimentales *in vivo* sont venues conforter le choix des effets critiques retenus: effets sur les bourgeons et canaux terminaux de la glande mammaire en cours de développement chez le singe, développement d'hyperplasies intracanales, sensibilité accrue de la glande mammaire à des cancérigènes (NMU, DMBA) faisant suite à une exposition prénatale chez le rat et la souris. Le développement de lésions de type néoplasique avec le BPA seul n'est toujours pas solidement étayé (Durando *et al.*, 2011).

Des articles de synthèse sur le BPA soulignent la vulnérabilité de la glande mammaire en développement aux agents environnementaux ainsi que l'insuffisance des méthodologies en toxicologie conventionnelle pour mettre en évidence les modifications morphologiques, portant notamment sur les structures indifférenciées (bourgeons et canaux terminaux). Les études disponibles sont difficiles à comparer du fait des différentes méthodologies d'analyse mises en oeuvre. L'étude de Tharp *et al.*, 2012 a permis de montrer la similitude des effets sur les bourgeons et canaux terminaux de la glande mammaire en cours de développement entre rongeurs et primates non humains. Cependant, les liens entre les modifications morphologiques de la glande mammaire et les conséquences fonctionnelles (lactation), ou lésionnelles (tumeurs) ne sont pas, actuellement, établis et nécessiteraient des recherches plus fondamentales. Une étude de 2012 a montré un impact du BPA à la fois sur le développement morphologique de la glande mammaire et sur la lactation (Kass *et al.*, 2012), alors qu'une autre n'a pas mis en évidence de modification du développement postnatal de la glande mammaire précédant l'augmentation de tumeurs induites au DMBA après exposition prénatale au BPA (Weber and Kari, 2011).

### 3.4 Données de toxicocinétique et biosurveillance

#### 3.4.1 Données de toxicocinétique

En complément du chapitre 5 du rapport sur les effets sanitaires du BPA, une analyse complémentaire a été réalisée par le groupe de travail afin d'identifier les points critiques de ces études, tant d'un point de vue méthodologique que du point de vue de l'interprétation des résultats pour l'Homme. Cette analyse avait également pour objectif de déterminer les facteurs d'absorption à utiliser, lors de la démarche d'ERS du BPA pour la voie orale et la voie cutanée. Un intérêt particulier a également été porté à la possibilité de déterminer un facteur de biodisponibilité absolu ou relatif pour la voie sous-cutanée, cette voie d'administration ayant en effet été largement utilisée lors des protocoles expérimentaux mis en place pour investiguer les propriétés toxicologiques du BPA. De plus, la possibilité d'utiliser les modélisations cinétiques disponibles dans la communauté scientifique a été également évaluée.

Les études de pharmacocinétique et de toxicocinétique réalisées chez le rat, la souris, le singe, le chien, la brebis, le porc, les publications de monitoring chez l'homme, une étude sur le métabolisme hépatique, deux études décrivant un modèle PBPK et des publications sur des méthodes analytiques ont été analysées, soit au total 35 publications. L'analyse de ces données a été focalisée sur les points critiques des expérimentations susceptibles d'engendrer des biais méthodologiques (phase animale ou phase expérimentale, méthode analytique des échantillons, analyse PK ou TK des données).

##### 3.4.1.1 Analyse critique des données expérimentales disponibles

###### 3.4.1.1.1 Méthode d'analyse du Bisphénol A dans les échantillons biologiques

Globalement, les méthodes d'analyse répondent de manière imprécise aux critères de validation, parfois utilisant une valeur chiffrée entre la LD et la LQ. Cette estimation de la LQ basée sur le ratio  $LD/\sqrt{2}$  influence notamment les estimations de temps de demi-vie d'élimination. Asimakopoulos *et al.*, (2012) souligne ainsi cette problématique et ses conséquences en termes de prédiction des données comprises entre la LD et la LQ.

Quelques articles récents (Yi *et al.*, 2010 ; Cunha *et al.*, 2010 ; Markham *et al.* 2010) prennent soin de valider les méthodes utilisées. Ces études décrivent des développements de nouvelles méthodes utilisant des détecteurs autres que la spectrométrie de masse (détection fluorométrique) ou des techniques de purification optimisées (micro-extraction par dispersion liquide-liquide). Par ailleurs, le dosage simultané de BPA et BPA-G a également fait l'objet de développements

spécifiques (Lacroix *et al.*, 2011). Ces méthodes sont généralement développées afin d'analyser des matrices biologiques (plasmatiques ou urinaires chez l'animal ou l'Homme).

Dans une optique de construction d'un modèle PBPK, la connaissance des processus de métabolisation ou de cycle entéro-hépatique est essentielle. En effet, ces processus ont une influence directe sur le niveau des concentrations circulantes et, de ce fait, sur l'exposition interne estimée au composé investigué. La nécessité d'un compartiment fœtal et la prise en compte du passage dans le lait maternel sont également à prendre en considération.

#### 3.4.1.1.2 Pertinence des résultats

Il est important de noter que certaines publications présentent des calculs de paramètres non adaptés (e.g. temps de demi-vie d'élimination, clairance totale). En effet, les temps de demi-vie estimés sur la base de moyennes arithmétiques sont erronés car ceux-ci devraient être calculés sur la base de moyennes harmoniques des valeurs individuelles (cf. Lam *et al.*, 1985).

Le choix d'espèces les plus représentatives de la toxicocinétique humaine est particulièrement crucial. Quelle que soit l'espèce considérée, il ne semble pas y avoir d'accumulation du BPA au cours du temps. Pour un composé éliminé rapidement (temps de demi-vie d'élimination de l'ordre de 4 à 6 h chez la souris ou le singe), il n'est pas étonnant d'observer une absence d'accumulation lorsque l'administration par gavage s'effectue toutes les 24 heures. Cependant, des différences importantes sont retrouvées d'une espèce à l'autre, voire en fonction des souches testées (cf. Prins *et al.*, 2011) et du sexe (cf. Kurebayashi *et al.*, 2005 - Tableau 9). Un cycle entéro-hépatique a été mis en évidence chez le rat et le chien mais n'a pas été retrouvé dans des espèces telles que le singe, la brebis, le porc et l'Homme. Les voies d'élimination diffèrent également. La voie fécale est majoritaire chez le rongeur et le chien, la voie urinaire est prédominante chez l'Homme. Le métabolite principal, le conjugué glucuronide du BPA, est retrouvé chez toutes les espèces avec toutefois des différences majeures entre le rat, le singe et l'Homme. Une forme sulfate est également observée en quantité moindre. A noter que les résultats semblent similaires entre la souris et le singe pour des paramètres tels que la clairance totale. Des résultats récents (Farbos, 2012) montrent chez la brebis, le chien et le porc, des similitudes en termes de cinétique pour le BPA et le BPA-G: fort métabolisme, biodisponibilité orale faible, clairance forte, excrétion urinaire, pas d'accumulation. De plus, Farbos (2012) a montré chez le chien que la présence de BPA-G dans la bile ne pouvait pas être imputée à un phénomène de coprophagie, phénomène communément rencontré dans certaines espèces animales dont les rongeurs.

Quelques auteurs ont proposé des modélisations soit par des approches classiques soit par un modèle PBPK (Mielke and Gundert-Remy, 2009)<sup>24</sup>. Ce dernier modèle présente un bon point de départ. Cependant, la validation de ce modèle n'a été réalisée pour l'instant qu'avec un seul point et une étude de sensibilité reste à réaliser. Les hypothèses de travail doivent également être affinées avec, par exemple, l'influence de la nourriture (Sieli *et al.*, 2011) et l'utilisation de données obtenues chez la souris et le singe plutôt que chez le rat. Fisher *et al.*, 2011<sup>25</sup> ont également développé un modèle spécifique au BPA, qui semble mal adapté à la prédiction des données relevant d'une administration orale. Cependant, ce modèle prend en compte le métabolisme intestinal et hépatique. Une analyse comparative des différents modèles existants est présentée en annexe 6. Des perspectives d'amélioration sont proposées; elles sont actuellement mises en œuvre dans le cadre du développement du modèle PBPK du BPA commandité par l'Anses.

<sup>24</sup> Mielke H. et Gundert-Remy U., Tox letters, 2009

<sup>25</sup> Fisher *et al.*, Toxicology and Applied Pharmacology, 2011

## 3.4.1.2 Biodisponibilité par voie orale

Les facteurs de biodisponibilité absolue déterminée par voie orale sont reportés dans le tableau suivant.

**Tableau 9 : Facteurs de biodisponibilité absolue et d'absorption après administration de BPA par voie orale en fonction des espèces animales**

Auteur	Espèces	Dose	F absolue	Composé mesuré	Commentaire / Limites
Doerge <i>et al.</i> (2010b)	Singe Rhésus	100 µg/kg	0,19% ± 0.18%	<b>BPA non conjugué</b>	Nombre d'animaux : 4 femelles
			79% ± 23%	<b>BPA total*</b>	
Doerge <i>et al.</i> (2010a)	Rat Sprague Dawley	100 µg/kg	2,8% ± 3,1%	<b>BPA non conjugué</b>	Nombre d'animaux : 4 femelles
			77% ± 47%	<b>BPA total*</b>	
Kurebayashi <i>et al.</i> , 2002	Singe Cynomolgus	100 µg/kg	70% (mâles) ±16% 66% (femelles) ± 13%	<b>BPA total*</b>	3 animaux / dose/sexe radioactivité
Kurebayashi <i>et al.</i> , 2003	Rat Fischer 344 M	100 µg/kg	97% (mâles)	<b>BPA total*</b>	Nombre d'animaux : 3 mâles radioactivité
Kurebayashi <i>et al.</i> , 2005	Rat Fischer 344 M	20 µg/kg	82% (mâles) 35% (femelles)	<b>BPA total*</b>	Nombre d'animaux : 3 mâles 3 femelles radioactivité
		100 µg/kg	81% (mâles) ; 50% (femelles),	<b>BPA total*</b>	
		500 µg/kg	60% (mâles) ; 50% (femelles)	<b>BPA total*</b>	
Farbos, 2012	Brebis	100 mg/kg	1,2% ± 1,1%	<b>BPA non conjugué</b>	Nombre d'animaux : 8 femelles – cross-over
	Porc	100 mg/kg	1,1% ± 0,7%	<b>BPA non conjugué</b>	8 mâles - cross-over
	Chien	100 mg/kg	1,9% ± 0,4%	<b>BPA non conjugué</b>	6 femelles - cross-over
	Rat Wistar	100 mg/kg	3,03%	<b>BPA non conjugué</b>	12 mâles (6 VO et 6 IV)
	Souris CD1	100 mg/kg	6,03%	<b>BPA non conjugué</b>	99 femelles réparties en fonction des groupes VO, IV, prélèvement sanguin ou urinaire.

\* Pour le BPA total, F reflète la fraction absorbée.

Sur la base des données disponibles, seules les études de Doerge *et al.* (2010a et b) réalisées chez le rat Sprague Dawley et le singe Rhésus pour une dose administrée de BPA de 100 µg/kg et celles de Farbos (2012) réalisées sur plusieurs espèces (brebis, porc, chien, rat Wistar, souris CD1) pour une dose administrée de BPA de 100 mg/kg permettent la détermination d'une biodisponibilité absolue en BPA non conjugué pour la voie orale. Ces deux études rapportent une biodisponibilité absolue en BPA non conjugué chez le rat du même ordre de grandeur, à savoir : 2,8% ± 3,1% (Doerge *et al.* (2010a)) et 3,03% (Farbos, 2012) alors que les autres valeurs de biodisponibilité absolue en BPA non conjugué obtenues sur d'autres espèces (ex. singe Rhésus, souris, porc...) ne sont pas appuyées par d'autres études expérimentales.

**Les experts du GT préconisent, par conséquent, de retenir une biodisponibilité absolue en BPA non conjugué de 3%. La valeur de biodisponibilité absolue de 0,2% n'est pas retenue en raison du nombre limité d'animaux (4) et de la forte variabilité observée (de l'ordre de 100%) dans l'étude de Doerge *et al.*, (2010a).**

#### 3.4.1.3 Biodisponibilité par voie sous-cutanée

La comparaison de voies d'administration voie orale *versus* la voie sous-cutanée (SC) a été abordée. Le tableau suivant résume l'ensemble de ces rapports obtenus chez différentes espèces et à des doses différentes.

**Tableau 10 : Comparaison des aires sous la courbe (AUC) obtenues après exposition au BPA par voie orale et par voie sous-cutanée**

Auteur	Composé	Espèces	Dose	Ratio AUC <sub>sc</sub> / AUC <sub>vo</sub>	Commentaire / Limites Nombre d'animaux utilisés par point expérimental
Taylor <i>et al.</i> , (2008)	BPA	Souris PND3	35 µg/kg	1,11	
			395 µg/kg	0,97	
Prins <i>et al.</i> , (2011)	BPA non conjugué	Rats Sprague Dawley PND3	10 µg/kg	4,35	
	BPA total			1,80	
Doerge <i>et al.</i> , (2010a)	BPA non conjugué	Rat Sprague dawley PND3	100 µg/kg	16,6	Nombre d'animaux : 4 femelles
	BPA total			5,90	Nombre d'animaux : 4 femelles
	BPA non conjugué	Rat Sprague dawley PND10	100µg/kg	36,23	Nombre d'animaux : 4 femelles
	BPA total			11,82	Nombre d'animaux : 4 femelles
	BPA non conjugué	Rat Sprague dawley PND21	100µg/kg	11,44	Nombre d'animaux : 4 femelles
	BPA total			11,80	Nombre d'animaux : 4 femelles
Tominaga <i>et al.</i> , (2006)	BPA	Rat F344/N	10 mg/kg	274,6	Nombre d'animaux : 3 femelles par point de prélèvement
	BPA	Rat F344/N	100 mg/kg	44,5	Nombre d'animaux : 3 femelles par point de prélèvement
	BPA	Chimpanzé	10 mg/kg	181	Nombre d'animaux : 2 femelles
	BPA	Singe cynomolgus	10 mg/kg	443,6	Nombre d'animaux : 3 femelles
	BPA	Singe cynomolgus	100 mg/kg	227,9	Nombre d'animaux : 3 femelles
Pottenger <i>et al.</i> , (2000)	BPA total	Rat F344/N	10 mg/kg	NC	Nombre d'animaux : 5 mâles
	BPA total	Rat F344/N	10 mg/kg	7,38	Nombre d'animaux : 5 femelles
	BPA total	Rat F344/N	100 mg/kg	245	Nombre d'animaux : 5 mâles
	BPA total	Rat F344/N	100 mg/kg	7,16	Nombre d'animaux : 5 femelles

NC : non calculable

N : nombres d'animaux utilisés par point expérimental

F : femelle

M : mâle

Il ressort de cette analyse que les teneurs observées en BPA circulant sont plus élevées après administration par voie sous-cutanée comparativement à la voie orale. Le ratio des AUC<sub>sc</sub>/ AUC<sub>vo</sub> s'échelonne de 0,97 à 443,6. Globalement, ce rapport est voisin de 1 chez les souris de 3 jours, mais cela n'est pas observé chez le rat de 3 jours pour lequel le rapport varie

respectivement de 16,6 à 5,90 pour la forme non conjuguée et le BPA total. Un métabolisme non totalement mature chez le nouveau-né (Doerge *et al.*, 2011) est probablement impliqué, ce qui expliquerait les valeurs comparables d'AUC quelle que soit la voie d'administration utilisée, orale ou sous-cutanée. La capacité à métaboliser le BPA étant moins forte chez les nouveaux-nés, la biodisponibilité sera plus élevée chez ces derniers que chez les adultes chez lesquels un fort coefficient d'extraction hépatique (Eh) a été montré dans les espèces animales (Eh > 0.94). Chez l'animal adulte, les rapports des AUC voie orale/voie sous-cutanée fluctuent de 7,2 à 274 chez le rat adulte et de 181 à 444 chez le singe. La souche de rats utilisée (Sprague Dawley *versus* Fischer) peut être également un paramètre explicatif important de la variabilité des résultats entre différentes études réalisées dans cette même espèce.

**En raison de la forte variabilité des ratios  $AUC_{sc}/AUC_{vo}$  rapportés dans la littérature, que ce soit entre différentes espèces animales ou au sein d'une même espèce et en l'absence d'un modèle PBPK adapté, aucune estimation de la biodisponibilité relative pour la voie sous-cutanée n'a pu être réalisée. Par ailleurs, aucune étude ne renseigne à ce jour la biodisponibilité absolue pour cette voie.**

#### 3.4.1.4 Biodisponibilité par voie cutanée

Aucune étude expérimentale disponible ne permet de déterminer un facteur de biodisponibilité absolue pour la voie cutanée. De plus, aucune estimation de la biodisponibilité relative pour la voie sous-cutanée n'a pu être réalisée, ce qui ne permet pas d'estimer de manière semi-quantitative ce facteur de biodisponibilité.

Concernant l'absorption par la voie cutanée, la Commission européenne considère que seulement 10% de la dose en contact avec la peau est absorbée. Cependant, de nouvelles études laissent penser que l'absorption cutanée du BPA serait plus importante (Mørck *et al.*, 2010 ; Zalko *et al.*, 2011 ; Marquet *et al.*, 2011 ; Demierre *et al.*, 2012). Ces études sont détaillées en annexe 6.

Les études menées par les équipes de Marquet *et al.* et de Demierre *et al.* visaient à déterminer une valeur du flux d'absorption transcutanée pour le BPA, tandis que le but initial de l'étude de Zalko *et al.* était l'analyse des métabolites du BPA et la comparaison des modèles de peau d'oreille de porc avec des modèles de peau humaine. Les objectifs des études n'étant pas identiques, les protocoles mis en œuvre sont sensiblement différents et il est difficile de comparer les résultats (cf. Tableau 11).

**Tableau 11 : Tableau comparatif des études ayant évalué la pénétration cutanée du BPA *in vitro* sur explants humains**

	Zalko <i>et al.</i> , 2011	Marquet <i>et al.</i> , 2011	Demierre <i>et al.</i> , 2012	Mørck <i>et al.</i> , 2010
Nombre d'échantillons	NC	15	7	11
Nombre de donneurs	NC	6	2	NC
Nature de la peau	Fraîche	Fraîche	Décongelée	NC
Épaisseur de la peau	500 µm	400 µm	200 µm	800 - 1000 µm
Région anatomique de la peau	Abdomen	Abdomen	Cuisse	NC
Dose	2,75 µg.cm <sup>-2</sup>	200 µg.cm <sup>-2</sup>	1,82 µg.cm <sup>-2</sup>	422 µg
Solvant	Éthanol/tampon phosphate	Acétone	Sérum physiologique	NC
Nombre de points pour évaluer le flux	-	NC	4	-
Flux ± écart type	-	0,12 ± 0,09 µg.cm <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup>	0,022 ± 0,011 µg.cm <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup>	-
% d'absorption	45,6 ± 6,2 % en 72 h	-	-	17,2 ± 6,45 % en 48 h

NC = non communiqué

En vue de l'ERS **chez des travailleurs** exposés par contact cutané avec des papiers thermiques contenant du BPA, l'absorption percutanée du BPA est considérée comme continue sur la durée de travail. Cette hypothèse s'appuie sur les observations de Biedermann *et al.* (2010) qui montrent une quantité constante de BPA transférée à la surface de la peau du doigt, quelles que soient la durée (entre 5 et 60 secondes) et la répétition (entre 3 et 10 contacts) de contacts avec les tickets. La quantification de cette absorption correspond à l'intervalle des valeurs du flux d'absorption percutanée mesurées dans une étude expérimentale *in vitro* (Marquet *et al.*, 2011). Bien que le modèle *in vitro* sur cellule de Franz statique utilisé dans cette étude ne puisse remplacer un modèle *in vivo*, il permet d'investiguer les mécanismes d'interaction au cours de l'absorption, de multiplier les essais et de travailler sur de la peau humaine. De plus, la validité du protocole expérimental utilisé sur des explants de peau humaine est confortée par des données chez le rat *in vivo* avec une valeur du flux d'absorption de 2,5 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> du même ordre de grandeur que celui mesuré *in vitro* (1,5 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>).

En vue de l'ERS **en population générale** en lien avec un contact cutané avec des papiers thermiques contenant du BPA, l'estimation des taux d'absorption percutanée (exprimée en % absorbé de la dose transférée sur la peau, et non en quantité absorbée par unité de surface de peau et de temps) correspond à des valeurs de taux les moins probables de 10 % au minimum et de 60 % au maximum, encadrant une valeur la plus probable de 27 %. Ce taux de 27 % a été retenu à partir d'une étude expérimentale (Biedermann *et al.*, 2010) dont les données ne peuvent là aussi être considérées comme totalement représentatives à une échelle populationnelle. Néanmoins le protocole expérimental est considéré comme proche des conditions d'exposition

d'une personne qui manipule un ticket de caisse ponctuellement dans la journée, à la différence des travailleurs en caisse. En effet, ce taux a été estimé à partir de la quantité de BPA transférée sur la peau du doigt après un unique contact de 5 secondes avec un ticket, et de la quantité de BPA qui n'était plus extractible de la peau par l'eau et le savon 2 heures après ce contact. Le taux maximal de 60 % correspond au taux estimé par Biedermann *et al.* (2010) 2 heures après l'immersion du doigt dans une solution de BPA dans l'acétone, alors que le taux minimal de 10 % correspond à une valeur recommandée, par défaut, par la Commission Européenne lorsqu'une substance a un poids moléculaire supérieur à 500 g.mol<sup>-1</sup> et un coefficient de partage octanol-eau inférieur à -1 ou supérieur à 4 (CE, 2004). Les taux d'absorption étant estimés par Biedermann *et al.* (2010) pour une durée d'exposition de la peau au BPA de 2 heures, ils devront être pondérés par une durée d'exposition adaptée pour la population générale à la manipulation de papiers thermiques à base de BPA.

#### 3.4.1.5 Absorption par voie respiratoire

La toxicocinétique du BPA après une exposition par voie respiratoire n'a pas été étudiée expérimentalement. Cependant, au vu de la toxicité induite dans une étude après administrations répétées (pendant 13 semaines) par inhalation chez des rats et d'un coefficient de partage octanol/eau favorable (3,2), il serait prudent de considérer qu'une absorption par voie respiratoire peut se produire. Le groupe de travail a décidé de retenir une valeur de biodisponibilité par défaut de 100% pour cette voie d'exposition (CE, 2010b). Le métabolisme pulmonaire du BPA a fait l'objet de quelques études. Nishimura and Naito (2006) ont montré que les niveaux d'expression des enzymes de métabolisation de phase II, particulièrement de l'UDP-glucuronosyl-transférase (UDPGT) sont 100 à 1000 fois plus faibles dans le tissu pulmonaire comparativement au tissu hépatique. Plus récemment, Trdan Lušin *et al.* (2012) ont montré que les fractions microsomales pulmonaires humaines ne montraient pas d'activité de glucuronidation du BPA. Il semble donc raisonnable, en l'état actuel des connaissances, de considérer que la conversion du BPA non conjugué en BPA conjugué au niveau du tissu respiratoire est faible voire négligeable lors d'une exposition par la voie respiratoire.

#### 3.4.1.6 Conclusions concernant la toxicocinétique du BPA

Sur la base des études disponibles, les experts du GT PE concluent que :

- le BPA est rapidement absorbé après administration par voie orale, sous-cutanée ou cutanée ;
- le BPA est rapidement éliminé sous forme de glucuronide chez toutes les espèces avec toutefois des différences majeures entre le rat, le singe et l'Homme. La forme sulfate est également observée mais en quantité moindre. Le BPA et ses métabolites sont éliminés préférentiellement par voie urinaire chez l'Homme et par voie fécale chez le rat. La comparaison des ratios d'AUC par voies sous-cutanée et orale montre une grande disparité de ces ratios chez les rats adultes alors que ces valeurs sont assez similaires chez les nouveau-nés. En raison de ces disparités, de l'absence d'étude de biodisponibilité absolue pour la voie sous-cutanée et de l'absence d'un modèle PBPK adapté, une estimation de la biodisponibilité relative pour la voie sous-cutanée ne peut être actuellement proposée ;
- la valeur de biodisponibilité absolue en BPA non conjugué par voie orale retenue est de 3% sur la base des données de Doerge *et al.* 2010a et de (Farbos, 2012) ;
- la valeur de flux d'absorption cutanée mesurée par Marquet *et al.*, 2011 peut être retenue avec, comme intervalle de variation de la distribution, les valeurs minimale (0,026 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>) et maximale (0,331 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>) mesurées ;

- l'estimation des taux d'absorption percutanée (exprimée en % absorbé de la dose transférée sur la peau) du BPA correspond à des valeurs de taux les moins probables de 10 % au minimum et de 60 % au maximum, encadrant une valeur la plus probable de 27% (Biedermann *et al.*, 2010) ;
- l'absorption par voie respiratoire du BPA est estimée à 100% de la valeur, par défaut (CE, 2010b) ;
- le modèle physiologique de Mielke and Gundert-Remy (2009) constitue un bon point de départ pour la modélisation de la cinétique du BPA. Cependant, ce modèle pourrait être combiné avec celui de Fisher afin d'incorporer le métabolisme intestinal. Il faut toutefois observer que ces modèles sont des modèles développés pour l'adulte et ne prennent pas en compte le fœtus et le passage placentaire.

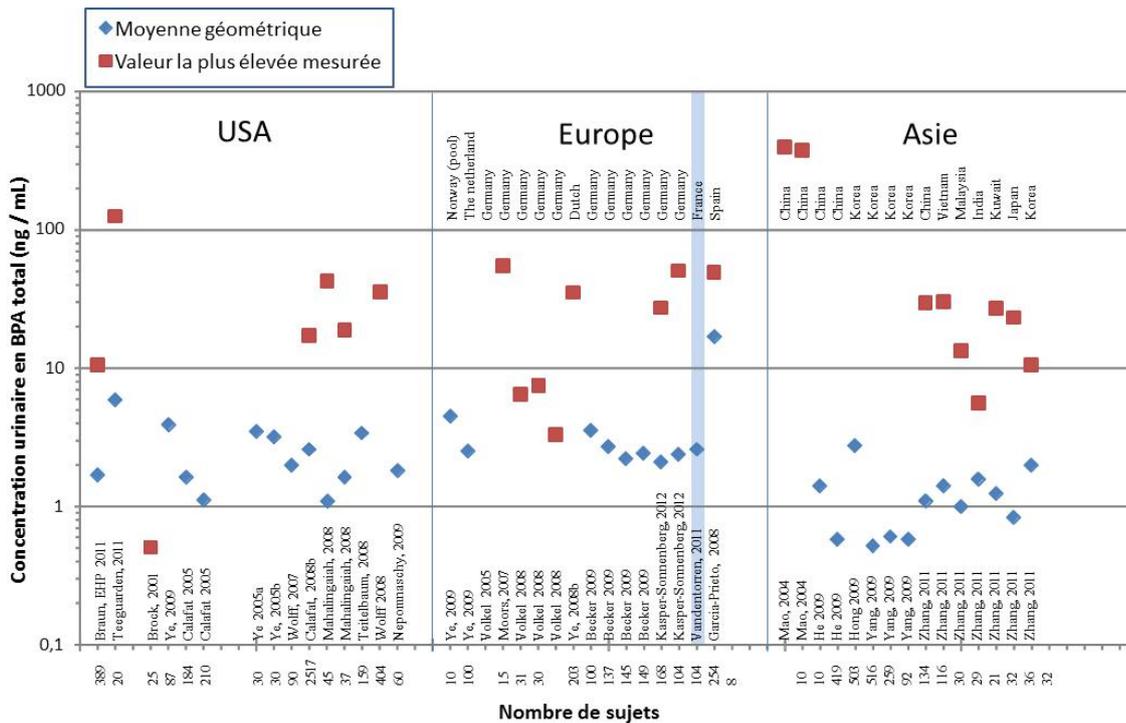
### 3.4.2 Données de biosurveillance

#### 3.4.2.1 Urine

##### 3.4.2.1.1 Concentrations urinaires rapportées par les différentes études :

Les études de biosurveillance visant à évaluer l'exposition humaine au bisphénol A à partir des urines présentent en majorité des concentrations en BPA total (incluant le BPA non conjugué + le BPA conjugué). Les prélèvements d'urine ont été analysés à l'aide de différentes techniques (chromatographie liquide ou gazeuse avec détection par spectrométrie de masse, par fluorimétrie, ou capture d'électron) après une étape de déconjugaison enzymatique.

Les résultats rapportés montrent une forte disparité au sein de chacune des populations étudiées avec des gammes de concentrations couvrant généralement plusieurs ordres de grandeurs et allant de « non-déecté » (soit des concentrations inférieures aux limites de détection les plus basses allant de 0,1 à 0,4 ng/mL) jusqu'à des valeurs de plusieurs centaines de ng/mL pour les plus élevées (Figure 9). Les valeurs moyennes sont toutefois assez proches entre les différentes études, y compris entre les différentes zones géographiques et sont généralement comprises entre 1 et 5 ng/mL.

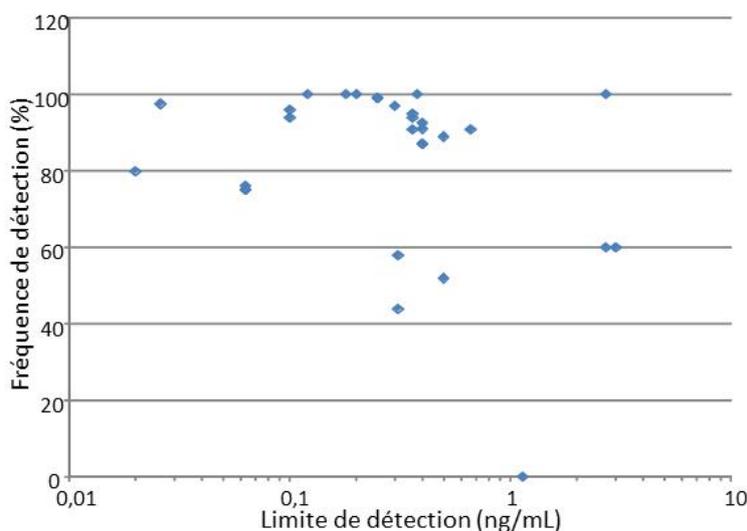


**Figure 9 : Concentrations urinaires en BPA total rapportées dans la littérature pour des études publiées entre 2001 et 2012**

Les citations multiples correspondent à des valeurs fournies pour différentes catégories au sein de la même étude : Calafat *et al.*, 2005 (184 hommes, 210 femmes), Mahalingaiah *et al.*, 2008 (45 femmes, 37 hommes), Völkel *et al.*, 2008 (31 femmes, 30 enfants 5-6 ans, 21 adultes), Becker *et al.*, 2009 (137 enfants 3-5 ans, 145 enfants 6-8 ans, 149 enfants 9-11 ans, 168 enfants 12-14 ans), Kasper-Sonnenberg *et al.*, 2012 (104 mères, 104 enfants), Mao *et al.*, 2004 (10 hommes, 10 femmes), He *et al.*, 2009 (419 hommes, 503 femmes), Yang *et al.*, 2009 (259 hommes, 92 femmes pré-ménopause, 134 femmes post-ménopause), Zhang *et al.*, 2011 (différents pays).

### 3.4.2.1.2 Sensibilité des méthodes analytiques et taux de détections positives

Les différentes méthodes analytiques utilisées pour le dosage du BPA dans les urines présentent des niveaux de sensibilité variables selon les études, allant d'une limite de détection (LD) de 3 ng/mL pour les moins sensibles à des LD inférieures à 0,1 ng/mL pour les méthodes les plus sensibles. D'une façon générale, très peu de ces études satisfont aux critères recommandés aujourd'hui pour la validation d'une méthode analytique, critères nécessaires pour garantir la qualité des résultats obtenus. Dans la plupart des travaux analysés ici, les résultats quantitatifs sont fournis au-dessus de la LD au lieu de n'être fournis qu'au-dessus de la limite de quantification (LQ). Une conséquence possible et probable de cet « abus » est que les résultats présentés soient en réalité accompagnés d'une incertitude non négligeable pouvant augmenter le niveau de variabilité des mesures, notamment pour les concentrations les plus basses.



**Figure 10 : Taux de détection positive du BPA total dans les urines en fonction de la limite de détection tels que présentés dans différentes études**

Les taux de détection positive du BPA total présentés dans les différentes études sont le plus souvent supérieurs à 80 %. La seule étude ayant rapporté un taux de détection de 0% (Völkel *et al.*, 2005) a été remise en question ultérieurement (Vandenberg *et al.*, 2010), notamment en raison de sa LD relativement élevée (1,14 ng/mL) et de la faible taille de l'effectif (n=6). Le fait que d'autres études présentant des LD plus élevées encore (2,7 et 3 ng/mL) aient rapporté des taux de détection allant de 60 à 100% (Mao *et al.*, 2004 ; Moors *et al.*, 2007) pour des populations adultes en Chine et en Allemagne semble privilégier la responsabilité du faible effectif dans les travaux de Völkel *et al.*, 2005. De façon parallèle, des taux de détection positives de 100% n'ont été rapportés que lorsque les méthodes utilisées étaient relativement sensibles (de 0,12 à 0,38 ng/mL), ou dans un cas pour une LD plus élevée (2,7 ng/mL) mais sur un effectif réduit (n=10) (Mao *et al.*, 2004).

La Figure 10 ne fait pas apparaître de relation marquée entre la limite de détection et le taux de détection positive, contrairement à ce qui peut être observé pour d'autres substances. Ce manque de relation, bien que surprenant, est probablement lié à l'élimination rapide du BPA. En effet, la concentration urinaire ne reflète pas le niveau d'exposition moyen mais uniquement l'exposition récente et peut donc rapidement redescendre sous les limites de sensibilité analytique pour les sujets n'ayant pas été exposés très récemment (heures) au BPA.

#### 3.4.2.1.3 Elimination du BPA et variabilité des résultats

La cinétique particulièrement rapide d'élimination du BPA a une influence directe sur l'utilisation des dosages urinaires pour l'évaluation de l'imprégnation des individus au BPA.

Les travaux de Teeguarden *et al.*, 2011, portant sur un groupe de 20 sujets soumis à une alimentation contrôlée sur une période de 24 h ont montré un pic de concentration urinaire en BPA total à t=2,75h (0,75 – 5,75) après l'ingestion du repas considéré comme étant la source d'exposition au BPA. Pour des personnes ayant consommé un même repas, la variabilité dans la quantité de BPA total éliminé au cours du même laps de temps allaient de 15% à 60%.

L'élimination rapide du BPA est *a priori* responsable des fortes variations dans la concentration urinaire observées inter- et intra-individus. Dans des travaux réalisés sur 8 individus suivis au cours d'une semaine, Ye *et al.*, 2011b ont montré des variations de plusieurs ordres de grandeurs pour un même individu au cours d'une journée, avec des coefficients de variations (CV) intra-jour allant de 9% à 117%. De même, les CV inter-jours du BPA total urinaire pour un même individu allaient de 63% à 235%. Les CV observés pour la première miction allaient de 53% à 120% entre les différents jours pour un même individu. Les CV sur la concentration urinaire moyenne sur 24 h

allaient de 25% à 85% entre les différents jours. Dans une autre étude réalisée sur 389 femmes enceintes, Braun *et al.*, 2011 ont montré une absence de corrélation au cours du temps entre les concentrations en BPA total dans les urines collectées à 16 semaines de grossesse, à 26 semaines et à la naissance. L'ajustement à la créatinine n'a pas permis d'améliorer les corrélations.

Ces différents éléments tendent à montrer que 1) un unique prélèvement d'urine réalisé de manière aléatoire au cours de la journée ne permet pas de rendre compte du niveau d'exposition d'un individu, 2) la collecte des urines sur 24 h ne permet pas de rendre compte du niveau moyen d'exposition pour une période plus longue (semaines ou mois), et 3) la concentration dans la première miction matinale n'est pas représentative de la concentration moyenne au cours de la journée.

#### 3.4.2.1.4 BPA urinaire non conjugué ou total ?

La plupart des études de biosurveillance de l'exposition au BPA présentent généralement des résultats exprimés en BPA total, correspondant à la somme du BPA non conjugué et du BPA conjugué (glucuronidé ou sulfaté) obtenue par analyse après déconjugaison enzymatique. Certaines études rapportent également des résultats de BPA non conjugué, présentés généralement en parallèle du BPA total. Ces études montrent des valeurs de BPA non conjugué urinaire nettement inférieures au BPA total (Tableau 12) et les taux de détection positive (valeurs au-dessus de la limite de sensibilité de la méthode) sont toujours sensiblement plus faibles pour le BPA non conjugué que pour le BPA total. La variabilité du rapport BPA total/BPA non conjugué, pouvant aller de 2 à plus de 100 selon les études, limite cependant toute interprétation.

Une étude récente réalisée par Liao and Kannan (2012) présente pour la première fois des résultats sur les différentes formes de BPA urinaire (non conjugué et conjugué) dans laquelle les formes de BPA conjugué ont été analysées directement et non de manière indirecte, comme cela est généralement déterminé par différence du BPA non conjugué, avant et après déconjugaison enzymatique. Les valeurs présentées montrent que le BPA glucuronide représenterait 57±34% du total, suivi du BPA non conjugué (32±31%), du BPA disulfate (7±14%) et enfin des formes substituées par 1, 2 ou 3 atomes de chlore qui représenteraient une part de quelques pourcents du BPA total. L'absence de déconjugaison liée à la procédure analytique a été vérifiée.

**Tableau 12 : Récapitulatif des concentrations en BPA total et BPA non conjugué dans les urines exprimées en ng/mL**

Références	N	Age	BPA non conjugué (ng/mL)				BPA total (ng/mL)			
			Tx détect	Gamme de concentrations observées	Moy géo.	Méd	Tx détect	Gamme de concentrations observées	Moy géo.	Méd.
Ouchi & Watanabe, 2002	48	Adultes	2				100			
Brock <i>et al.</i> , 2001	5 pools		0	<0,12			100	0,11 – 0,51		
Kim <i>et al.</i> , 2003	15 h		100		0,58±0.4		100		2,82±0.73	
	15 f		100		0,56±0.1		100		2,76±0.54	
Ye <i>et al.</i> , 2005b	30	Adultes	10		<0,3		97		3,2	
Schöringh umer and Cichna-Markl, 2007	12	Adultes	75			0,3	100			1,1
Völkel <i>et al.</i> , 2008	31	Adultes		ND – 2,5				ND – 6,5		
	30	5-6 ans		ND – 0,9				ND – 7,5		
	203	Adultes		ND – 1,8				ND – 3,3		
Calafat <i>et al.</i> , 2009	41	Prématurés	92	ND – 17,5	1,8	1,7		1,6 – 946	30,3	28,6
Kasper-Sonnenberg <i>et al.</i> , 2012	104	Adultes (mères)	15	<0,15 – 0,2	<0,15	<0,15	100	0,3 – 27,3	2,1	2,1
		Enfants	16	<0,15 – 0,6	<0,15	<0,15	100	0,3 – 50,5	2,4	2,3
Koch <i>et al.</i> , 2012	30	Adultes	6,7	<0,1 – 0,24	<0,1	<0,1	96,7	<0,1 – 14,5	2,11	1,32
				<0,1 – 0,14				<0,1 – 8,54		
	30	Adultes	13,3		<0,1	<0,1	96,7		1,77	1,04
Liao & Kannan, 2012	31	Adultes	97	<0,01 – 18,7	0,701		87	<0.05–65,2	2,16	

Alors que les formes conjuguées du BPA, formées au cours du processus de métabolisation dans l'organisme, sont considérées comme inactives, le BPA libre (non conjugué) est la forme considérée comme potentiellement responsable d'effets toxiques.

Le rapport des différentes formes de BPA présentes est en outre susceptible de varier entre différents individus (différences de métabolisme) mais également en fonction de la voie d'exposition (ingestion, inhalation, contact cutané).

Ce rapport peut donc représenter un marqueur de la capacité de détoxification de l'organisme suite à une exposition au BPA, mais peut également être considéré comme une indication des effets potentiels de cette dernière. La connaissance exacte de la part des différentes formes de BPA présentes dans l'organisme est donc une information beaucoup plus pertinente que la concentration en BPA total seule.

Bien que des études réalisées sur différents modèles animaux semblent indiquer que le BPA non conjugué représente une part minoritaire du BPA total (généralement inférieure à 3%) (Doerge *et al.*, 2010a et b ; Farbos, 2012), les études réalisées sur des urines humaines ne permettent pas toutes de confirmer cette hypothèse, notamment celles de Kim *et al.*, 2003 et de Liao et Kannan,

2012, indiquant une part de BPA non conjugué pouvant représenter jusqu'à 20 à 30% du BPA total (Tableau 12).

Des travaux complémentaires seraient nécessaires afin de clarifier ce point spécifique.

### 3.4.2.1.5 BPA et âge

Vandenberg *et al.*, 2010 suggèrent une exposition plus élevée des enfants par rapport aux adultes en s'appuyant notamment sur des valeurs de BPA total urinaire rapportées dans plusieurs études ayant analysé des groupes d'âge différent (Calafat *et al.*, 2008, Völkel *et al.*, 2008 et Becker *et al.*, 2009) et présentant des valeurs plus élevées chez les enfants par rapport aux adultes. Kasper-Sonnenberg *et al.*, 2012 rapportent également des valeurs légèrement plus élevées pour les enfants que pour les adultes, mais sans différence statistiquement significative. Les valeurs présentées dans ces études, ainsi que celles rapportées dans les études n'ayant analysé que des urines provenant d'enfants (Martin *et al.*, 2005 ; Wolff *et al.*, 2007, et Teitelbaum *et al.*, 2008) (Figure 3) montrent cependant des valeurs comparables à celles observées chez les adultes (Figure 1). Plus récemment, Li *et al.*, 2013 ont montré des concentrations de BPA total urinaire statistiquement plus faibles chez les enfants les plus jeunes par rapport aux plus âgés. Enfin, LaKind *et al.*, 2012 ont montré des résultats variables selon les années et selon les régions (USA vs Canada) (Figure 11).

Les résultats les plus marquants sont ceux rapportés par Calafat *et al.*, 2009, ayant analysé des urines provenant de 41 enfants prématurés et présentant des concentrations moyennes en BPA total environ 10 fois plus élevées que les valeurs généralement rapportées.

Aucune différence n'a été observée entre hommes et femmes mais Liao and Kannan (2012) rapportent que les concentrations en BPA total étaient significativement plus élevées chez les caucasiens que chez les asiatiques, avec toutefois un profil des différentes formes de BPA similaire.

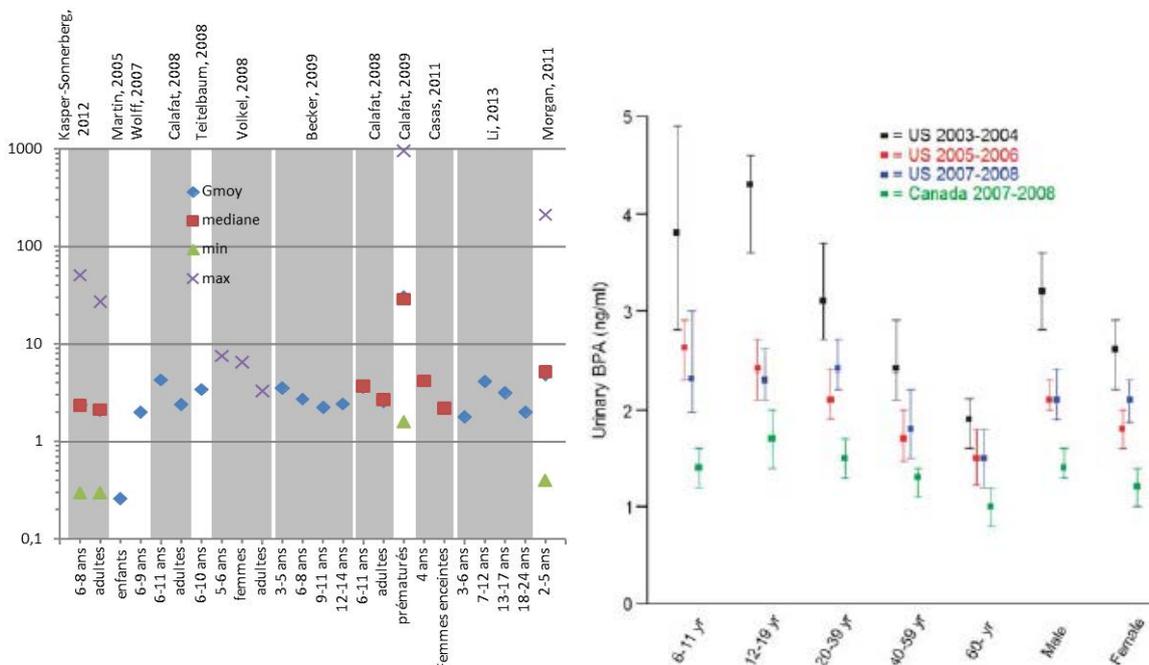


Figure 11 Gauche : Concentration en BPA total urinaire rapportée par différentes études pour des enfants uniquement (zones blanches) ou pour des comparatifs de groupes d'âge différents (enfants versus adultes, et/ou enfants à différentes tranches d'âges) (zones grisées).

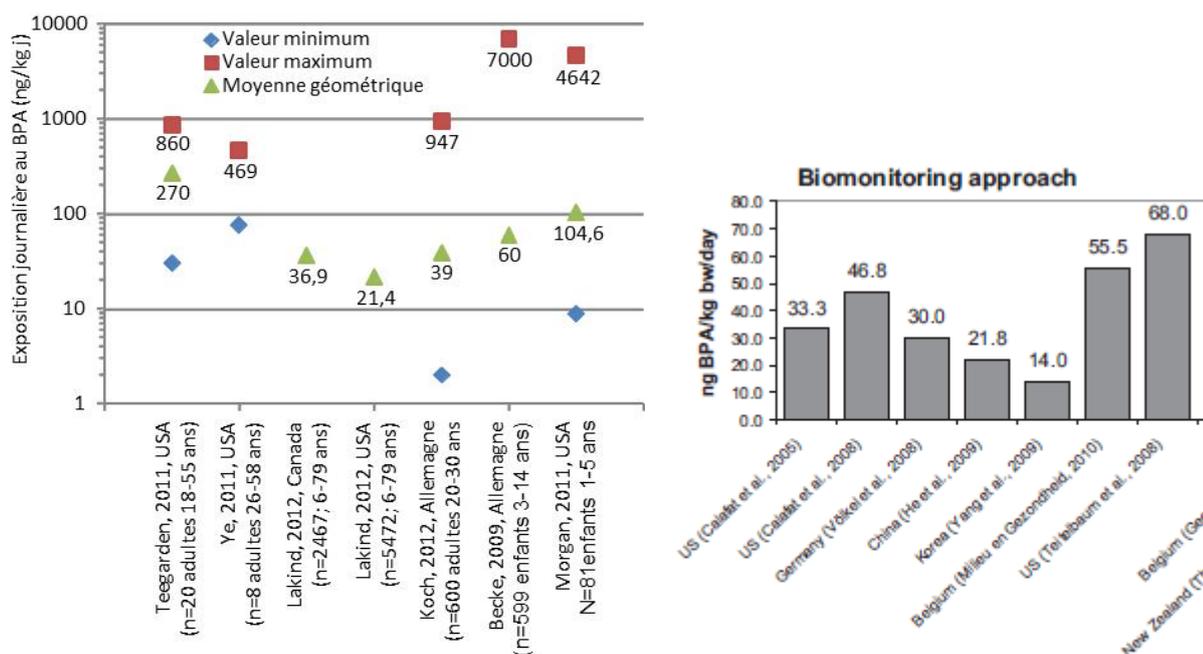
Figure 12 Droite : Concentration moyenne en BPA urinaire total pour différents groupes d'âge et à différentes années, aux USA et au Canada (d'après Lakind *et al.*, 2012).

Bien que la plupart des travaux relevés et présentés en Figure 12 ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur l'effet de l'âge sur les concentrations en BPA retrouvées dans les urines, il est à noter qu'aucune des études ayant réalisé la comparaison entre enfants et adultes ou entre enfants de différentes classes d'âges ne s'est intéressée à des enfants d'âge inférieur à 3 ans. Ces études ne permettent donc pas de comparer des individus au système métabolique immature à des individus ayant un système mature, ni de mettre en évidence une exposition plus élevée des nourrissons liée par exemple à leur alimentation particulière ou à leur contact avec le sol plus fréquent. Les seules études concernant des enfants de moins de 3 ans (Calafat *et al.*, 2009 et Morgan *et al.*, 2011) ont en fait rapporté des concentrations en BPA urinaires légèrement supérieures (Morgan *et al.*, 2011, enfants de 2 à 5 ans) voire nettement supérieures (Calafat *et al.*, 2009, prématurés) que les autres études. Ces deux études ne présentant cependant pas de valeurs obtenues chez des adultes supposés soumis aux mêmes niveaux d'exposition, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives quant à l'influence de l'âge sur les concentrations en BPA urinaire. Des travaux complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer les concentrations urinaires en BPA chez des enfants en bas âge (nourrissons) en comparaison d'adultes, et éventuellement de comparer la part de BPA non conjugué et conjugué chez les deux populations.

#### 3.4.2.1.6 Estimation de la dose absorbée journalière

Sur la base des dosages de BPA urinaire, une estimation de la dose absorbée journalière peut être réalisée en rapportant la concentration mesurée au volume d'urine produit, en considérant que la totalité du BPA absorbée est éliminée dans les urines.

Une telle estimation a été réalisée par Geens *et al.*, 2011, à partir de données bibliographiques et sur la base d'un dosage urinaire unique (valeurs moyennes au sein de populations) considéré comme représentatif de la concentration urinaire moyenne et rapporté à un volume théorique d'urine produite et à la masse corporelle des individus (Figure 14). D'autres études, considérant la forte variabilité de la concentration en BPA urinaire dans le temps, ont privilégié la collecte totale des urines sur 24 h ou 48 h avec des dosages de BPA effectués sur chacune des mictions indépendamment ou sur la mise en commun de toutes les mictions collectées (Figure 13).



**Figure 13 Gauche : Niveau d'exposition journalière au BPA calculé à partir de l'excrétion urinaire sur 24h**

Légende : Les valeurs de Ye *et al.*, 2011b sont extrapolées en considérant une masse corporelle moyenne de 70 kg. Les autres valeurs sont celles présentées dans les travaux cités.

**Figure 14 Droite : Niveau d'exposition journalière au BPA rapporté par Geens *et al.*, 2011**

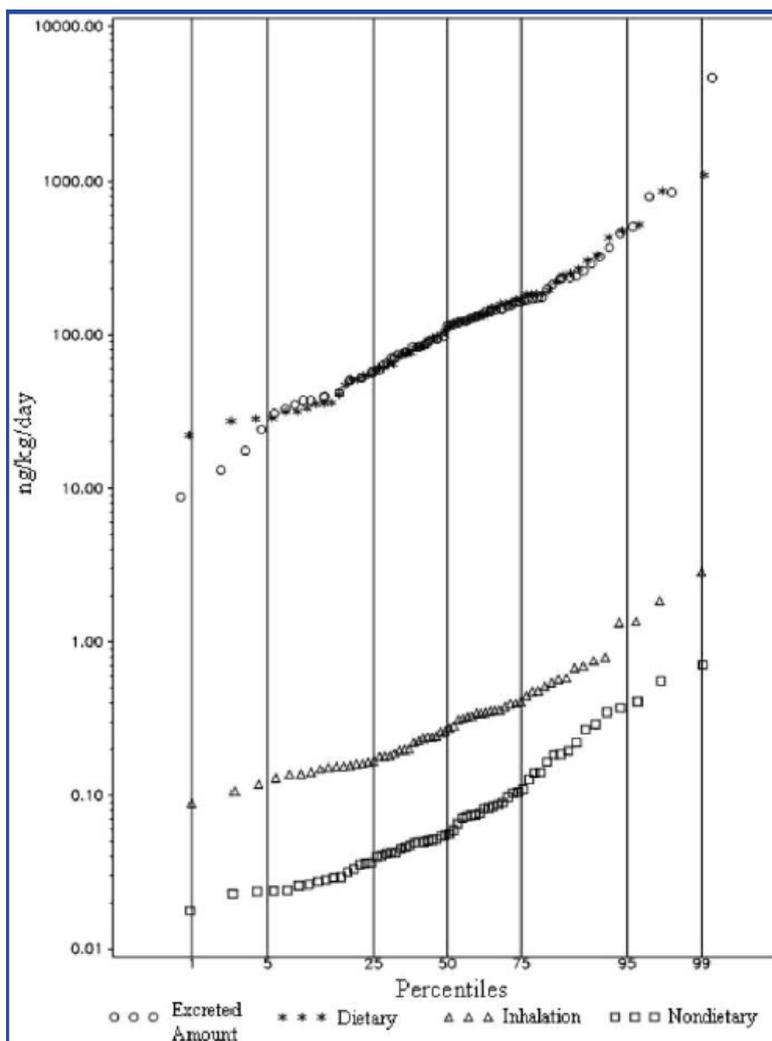
Légende : Niveau d'exposition journalière au BPA rapporté par Geens *et al.*, 2011. Pour 5 des 7 études présentées, l'exposition journalière est extrapolée à partir de la concentration urinaire d'un seul prélèvement rapporté à un volume urinaire quotidien théorique de 1500 mL et une masse corporelle de 60 kg pour les adultes (Calafat *et al.*, 2005 ; He *et al.*, 2009 ; Yang *et al.*, 2009 et de 30 kg pour les enfants (Teitelbaum *et al.*, 2008).

Ces deux approches fournissent cependant des valeurs moyennes d'exposition journalière au BPA relativement proches entre les différentes études, généralement comprises entre 10 et 100 ng/kg jour (Figure 13) et des valeurs maximales pouvant atteindre 7000 ng/kg jour (Becker *et al.*, 2009).

En ayant analysé toutes les fractions d'urine collectées au cours d'une semaine complète auprès de 8 individus, Ye *et al.*, 2011b mettent clairement en évidence la forte variabilité dans l'exposition pour un même individu entre les différents jours, avec des CV inter-jour allant de 23 à 97%. En revanche, en prenant l'exposition de chaque individu moyennée sur une semaine, les valeurs inter-individus étaient relativement proches et allaient de  $3,5 \pm 1,3$  µg/j à  $6,7 \pm 2,3$  µg/j.

En comparant l'exposition d'enfants calculée à partir du dosage sur les urines de 24h, à une estimation indirecte basée sur les concentrations mesurées dans leur environnement (air intérieur et extérieur, poussière, sol) et leur alimentation, Morgan *et al.*, 2011 ont pu montrer une assez bonne concordance des valeurs moyennes obtenues par les deux approches (Figure 15). Les résultats présentés dans ces travaux suggèrent également un rôle majoritaire de l'alimentation (principalement solide) pouvant expliquer plus de 95% de l'exposition totale. Cependant, la faible corrélation entre le BPA urinaire excrété et la dose ingérée estimée ( $r=0,23$ ,  $p=0,07$ ) montre que si l'approche indirecte s'avère pertinente pour l'évaluation du niveau moyen d'exposition d'une population, elle s'avère plus faible pour l'évaluation au niveau individuel.

Le rôle prédominant de l'alimentation dans l'exposition au BPA est confirmé par les travaux de Teegarden *et al.*, 2011, ayant montré que suite à l'ingestion d'une alimentation contrôlée riche en BPA, un groupe de 20 volontaires avait présenté un niveau d'exposition journalière allant de 30 à 860 ng/kg (moyenne de  $270 \pm 230$  ng/kg) qui les plaçait au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile de la population américaine des plus de 6 ans (selon Lakind and Naiman, 2011).



**Figure 15 : Estimation de l'exposition de 81 enfants âgés de 1 à 5 ans (Ohio, USA) au BPA par les différentes voies d'exposition, comparée à la quantité de BPA total excrété dans les urines. (d'après Morgan *et al.*, 2011 et Wilson *et al.*, 2007)**

Légende : voies d'exposition concernées : alimentaires, respiratoires et non-alimentaire.

#### 3.4.2.1.7 Conclusions sur l'utilisation des dosages urinaires pour la biosurveillance de l'exposition au BPA

Les différents travaux de recherche réalisés montrent clairement qu'en raison de l'élimination rapide du BPA de l'organisme, la concentration urinaire en BPA n'est représentative que de l'exposition récente des individus (heures précédant le prélèvement uniquement). Une amélioration de la représentativité des résultats peut être obtenue en multipliant les prélèvements (totalités des mictions prélevées sur plusieurs jours voire semaines) mais l'utilisation d'une matrice donnant accès à des fenêtres de détection plus étendues (tissus, phanères) serait préférable.

Toujours en raison de l'élimination rapide du BPA, des prélèvements uniques d'urine ne peuvent *a priori* pas permettre d'identifier correctement des sources d'exposition soupçonnées en population générale. De tels travaux de recherche des sources d'exposition au BPA par le biais d'analyses urinaires nécessiteraient le placement de deux populations (supposée exposée *versus* contrôle) dans des conditions identiques (alimentation, environnement) à l'exception de la source d'exposition soupçonnée, ainsi qu'un prélèvement systématique de toutes les mictions produites au cours de la période étudiée.

Un travail sur la détermination réelle des différentes formes de BPA (conjugué et non conjugué) présente dans l'organisme semble nécessaire.

Des recherches complémentaires seraient également nécessaires pour déterminer l'exposition des nourrissons ainsi que leur capacité de métabolisation du BPA.

### 3.4.2.2 Sang

Bien que n'étant pas la matrice de choix pour l'évaluation de l'exposition au BPA, plusieurs études se sont intéressées au dosage du BPA sur des prélèvements sanguins (sérum, plasma). Teeguarden *et al.*, (2011) ont montré que le pic de concentration sérique en BPA total était observé  $1,63 \pm 0,47$  h après l'ingestion d'un repas considéré comme la source d'exposition, et précédait ainsi le pic urinaire d'environ une heure.

D'une manière générale, les valeurs retrouvées dans le sang sont plus faibles que les concentrations urinaires (Figure 16).

Teeguarden *et al.* 2011 ont montré que la concentration sérique du BPA total était entre 3 et 250 fois (moyenne 42) plus faible que dans les urines et ont souligné la forte variabilité du rapport BPA urinaire / BPA sérique, y compris pour un même individu au cours d'une journée (pouvant varier de 3 à 8h00 jusqu'à 56 à 18h00, ou de 5 à 14h30 jusqu'à 215 à 22h30). Dans le même sens, Koch *et al.*, 2012 n'observent pas de relation entre le BPA urinaire et le BPA sérique. Cette dernière étude rapporte également que le BPA sérique détecté était essentiellement sous forme non conjugué et suggère la possibilité d'une contamination extérieure (Koch *et al.*, 2012). A l'inverse, Liao and Kannan, 2012 ayant effectué un profil métabolique des différentes formes du BPA sérique, rapportent que la forme majoritaire serait le BPA glucuronide ( $43 \pm 41\%$ ), suivi du BPA disulfate ( $38 \pm 38\%$ ), et enfin du BPA non conjugué qui représenterait  $19 \pm 30\%$  du BPA total.

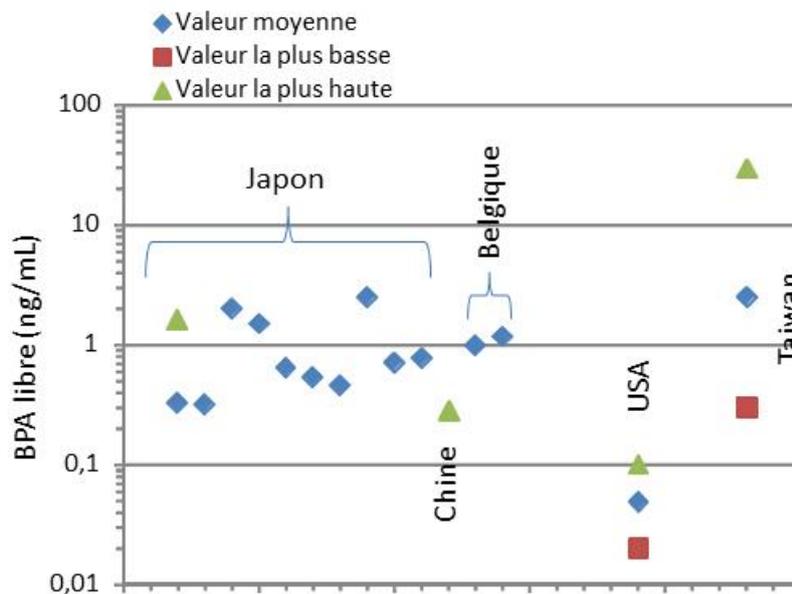


Figure 16 : Valeurs de concentration sériques en BPA non conjugué rapportées par différentes études publiées entre 1999 et 2012

### 3.4.2.3 Lait maternel/Colostrum

Plusieurs études ont mis en évidence la présence de BPA (non conjugué et conjugué) dans du lait maternel ou dans du colostrum humain. Les études ayant analysé du lait maternel concernaient un nombre de sujets limité (n=3 à 23). Le BPA non conjugué y était détectable dans la majorité des cas (60% ou plus) (Otaka *et al.*, 2003 ; Sun *et al.*, 2004 ; Ye *et al.*, 2006 ; Ye *et al.*, 2008a), avec des concentrations moyennes allant de 0,61 à 1,3 ng/mL, mais pouvant aller jusqu'à 6,3 ng/mL (Ye *et al.*, 2006). Le BPA total était détectable dans la quasi-totalité des études, avec des concentrations moyennes comprises entre 1,0 à 1,9 ng/mL mais pouvant aller jusqu'à 7,3 ng/mL (Ye *et al.*, 2006). Il est à mentionner que les méthodes de dosage utilisées dans les études citées précédemment (notamment celles de Ye *et al.*, 2006 et 2008b) ne présentaient pas des critères de validations satisfaisants (*e.g.* absence de limite de quantification), ce qui pourrait avoir entraîné une surestimation de la sensibilité annoncée et ainsi une sous-estimation du nombre réel d'échantillons pour lequel la concentration était supérieure à la valeur utilisée comme limite de détection.

Kuruto-Niwa *et al.*, 2007 ont analysé le BPA dans du colostrum collecté dans les 3 jours après la naissance (n=101). Ils rapportent des concentrations en BPA total de 3,4 ng/mL en moyenne et pouvant aller jusqu'à 7 ng/mL. La méthode utilisée (immuno-essais), bien que présentée comme détectant à la fois le BPA non-conjugué et le BPA conjugué pourrait cependant avoir sous-estimé l'une (ou plusieurs) des différentes formes présentes.

Plus récemment, en utilisant une méthode LC-MS/MS, Cariot *et al.*, 2012, ont analysé trois échantillons de lait prélevés quelques jours après la naissance (sans plus de précision). Les données obtenues font état de concentrations en BPA libre de 0,80 ; 3,29 et 3,07 ng/mL.

Ces études indiquent que les concentrations en BPA dans le colostrum (collecté dans les 3 jours après la naissance) et le lait maternel sont du même ordre de grandeur.

Une dose d'exposition journalière, calculée sur la base d'un volume de lait maternel consommé de 600 mL pour un nourrisson de 3,5 kg, conduirait à l'ingestion de 171 ng/kg pour un lait contenant 1 ng/mL de BPA, et 1200 ng/kg pour un lait contenant 7 ng/mL de BPA. Ces valeurs placent l'exposition des nourrissons à des niveaux plus élevés que ceux présentés en moyenne pour les adultes. Il est de plus à noter que la majorité du BPA détecté dans le lait est sous forme non-conjugué (jusqu'à 80%) et qu'il est vraisemblable qu'une part significative du BPA conjugué absorbé soit déconjugué par hydrolyse acide lors du passage dans l'estomac et/ou par la flore intestinale.

### 3.4.2.4 Liquide amniotique/placenta/sang de cordon ombilical/liquide folliculaire

Le dosage du BPA non conjugué a été réalisé sur du sang de cordon prélevé chez 152 nouveaux-nés de sexe masculin après 34 semaines de grossesse par dosage radio-immunologique (RIA), (n=106 groupe contrôle ne présentant pas de cryptorchidie ou d'anomalie de descente testiculaire ; n= 46 nouveaux-nés cryptorchides). Les concentrations sériques de BPA non-conjugué étaient respectivement de 0,14 - 4,76 ng/mL (moyenne de 1,12 ng/mL  $\pm$  0,86 ng/ml et médiane de 0,9 ng/ml) versus 1,26  $\pm$  1,13 ng/ml (Fénichel *et al.*, 2012). Les échantillons ont été conservés après prélèvement à -80°C et les contaminations par le BPA ont été limitées autant que possible à travers l'utilisation de tubes et de matériel de laboratoire en verre et par une vérification de l'absence de relargage du BPA à partir du matériel de laboratoire utilisé. Une calibration de la méthode RIA par rapport à un dosage GC-MS a été réalisée. De plus, la méthode d'extraction utilisée permet selon les auteurs de séparer le BPA non conjugué du BPA conjugué assurant une spécificité de la méthode pour le BPA non conjugué. Cependant, même si les valeurs obtenues par l'analyse d'échantillons avec les deux méthodes (RIA versus GC-MS) sont corrélées entre elles, les valeurs de BPA obtenues par RIA sont en moyenne environ 30% plus élevées que celles obtenues par GC-MS pour les mêmes échantillons. Ce qui tend à suggérer que la méthode RIA

plus extraction n'est pas tout à fait spécifique du BPA non-conjugué. Cette étude indique des niveaux d'imprégnation de l'ordre du ng/ml dans le sang de cordon. Ces résultats sont confortés par les autres études publiées précédemment.

**Tableau 13 : Tableau récapitulatif des données de concentration en BPA dans le sang de cordon ombilical (selon Fénichel *et al.*, 2012)**

Références	Méthode	n	Sexe du foetus	Intervalle	Moyenne +/- SD
Ikezuki <i>et al.</i> , 2002	ELISA	32	m et f		2,2 +/- 1,8 ng/ml
Kuroda <i>et al.</i> , 2003	HPLC-FD	9	m et f	0,45 – 0,76	0,62 +/- 0,13 ng/ml
Lee <i>et al.</i> , 2008	HPLC-FD	300	m et f		0,65 +/- 1,06 ng/ml
Tan et Mohd, 2003	GC-MS	180	m et f	ND – 4,05 ng/ml	
Schonfelder <i>et al.</i> , 2002	GC-MS	37	m	0,2 - 9,2	2,9 +/- 2,5 ng/ml
Fénichel <i>et al.</i> , 2012	RIA	106	m	0,14 – 4,76	1,12 +/- 0,86 ng/ml

ND : non détectable

Le dosage du BPA libre et conjugué a été réalisé sur du liquide amniotique prélevé pendant le deuxième trimestre de grossesse (n=20) et lors du troisième trimestre (n=20) par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (Edlow *et al.*, 2012). Lors du second trimestre de grossesse, le BPA total a été détecté dans 16 échantillons sur 20 avec des valeurs allant de la limite de détection (nd à 0,1 ng/mL) à 0,75 ng/mL avec une médiane à 0,47 ng/ml. Le BPA non conjugué a été retrouvé dans 9 échantillons sur 20 avec des concentrations de l'ordre de 0,31 à 0,43 ng/mL avec une médiane à 0,38 ng/ml. Lors du troisième trimestre, le BPA total n'a été retrouvé que dans 2 échantillons sur 20 et le BPA libre a été détecté dans un seul prélèvement sur 20 (0,42 ng/ml). Les auteurs suggèrent que cette étude montre une prédominance de la forme non conjugué du BPA dans le liquide amniotique par rapport à la forme conjuguée. Toutefois le très faible nombre d'observations montrant des concentrations détectables et le très faible niveau de ces concentrations souvent proches de la limite de quantification du dosage modèrent cette interprétation. Les auteurs argumentent leur interprétation par les capacités de déconjugaison du BPA par les  $\beta$ glucuronidases placentaires et la faible capacité de glucurononconjugaison hépatique.

Vandenberg *et al.*, 2012 citent deux études dans lesquelles des dosages de BPA ont été réalisés dans du liquide folliculaire. Dans la première étude (Ikezuki *et al.*, 2002), des concentrations moyennes de 2,4 ng/mL ont été rapportées. Dans la deuxième étude (Kaddar *et al.*, 2009), 11 échantillons sur 28 (39 %) issus de prélèvement réalisés chez des femmes infertiles suivant un protocole de FIV montrent du BPA libre à une concentration comprise entre 0,15 ng/mL à 1 ng/mL). Cependant Vandenberg *et al.* (2012) soulignent que ces études présentent des limites, en particulier au regard des méthodes analytiques utilisées et du type de population investiguée.

### 3.4.2.5 Tissu adipeux, foie et cerveau

Le BPA non conjugué a été dosé dans différents types de tissus: graisse, foie et cerveau (Geens *et al.*, 2012a). Les concentrations moyennes sont de l'ordre de 3,78 ng/g pour la graisse, 1,48 ng/g pour le foie et 0,91 ng/g pour le cerveau pour le BPA non conjugué. Le BPA glucuronide n'a, quant à lui, pas été détecté. L'analyse des échantillons a été conduite sur des tissus humains prélevés sur des patients décédés lors d'hospitalisation. Les prélèvements ont été réalisés en 2002, les tissus ont été conservés à -20°C et l'analyse des échantillons a été réalisée en 2011. L'absence de détection de BPA conjugué pourrait être imputée à la non stabilité du BPA glucuronide au cours du temps. Geens *et al.*, 2012a soulignent cependant que la contamination des échantillons ne peut expliquer, à elle seule, la présence de BPA aglycone. Vandenberg *et al.*, 2012 rapportent dans leur revue les données de Fernandez *et al.*, 2007 indiquant des concentrations comprises entre 1,8 et 12 ng/g (3,16 ng/g en moyenne) en BPA libre dans des échantillons de tissu adipeux d'origine humaine.

### 3.4.2.6 Discussion

Ces données sont issues d'études de biosurveillance. Elles montrent de grandes fluctuations des concentrations urinaires en BPA en fonction du type de régime alimentaire. Elles montrent clairement qu'en raison de l'élimination rapide du BPA de l'organisme, la concentration urinaire en BPA n'est représentative que de l'exposition récente (heures précédant le prélèvement uniquement) des individus. L'échantillonnage urinaire montre également une forte variabilité et si la collecte sur 24 h représente significativement la quantité de BPA excrétée journalièrement, elle ne reflète pas l'excrétion horaire (Ye *et al.*, 2011b)

La sueur a été également identifiée comme fluide d'élimination du BPA (Génuis *et al.*, 2012).

Les données utilisées sont à considérer avec précaution car souvent les données inférieures à la LQ sont utilisées et les valeurs inférieures à la LD sont remplacées par des valeurs du type LD/1,414.

L'efficacité des enzymes utilisées lors de l'hydrolyse du BPA conjugué en BPA libre est un élément à prendre en considération. Selon Lakind *et al.*, 2012, les enzymes utilisées par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) pour déconjuguer les sulfoconjugués seraient plus efficaces comparées à celles utilisées par l'INSPQ. Certains auteurs tels que Koch *et al.*, 2012 estiment que les dosages de BPA libre sont à prendre en considération lorsque les études ont été réalisées dans des conditions limitant la contamination en BPA ou réalisées avec du BPA marqué avec un isotope. Si ces conditions ne sont pas rencontrées, ces auteurs recommandent d'utiliser la valeur en BPA total accompagné du ratio BPA total/BPA non conjugué.

### 3.4.2.7 Conclusion

La majorité des études disponibles aujourd'hui montrent que le BPA s'élimine rapidement de l'organisme, ce qui se traduit par de fortes variations de concentration sur le court terme (heures) dans les fluides biologiques, comme les urines qui constituent pourtant la matrice la plus utilisée pour l'évaluation de l'exposition. La concentration urinaire en BPA dans un prélèvement n'est ainsi représentative que de l'exposition de l'individu au cours des heures qui précèdent, et ne peut pas être extrapolée à l'exposition sur le plus long terme. Cette forte variabilité est une limitation considérable à l'évaluation précise du niveau moyen d'exposition des individus et à l'identification des sources d'exposition.

Grâce à cette élimination rapide et quasi-totale du BPA dans les urines, des dosages successifs sur toutes les fractions urinaires produites au cours d'une certaine période (e.g. 24 h) peuvent

toutefois être utilisés pour évaluer la dose d'exposition des sujets au cours de cette même période. Les différentes études semblent indiquer l'alimentation comme source principale d'exposition au BPA ; l'identification d'autres sources d'expositions (notamment pour les expositions professionnelles) est probablement gênée par la variabilité des concentrations urinaires. Des travaux de recherches basés sur l'utilisation d'autres matrices moins sensibles aux variations sur le court terme (e.g. cheveux) pourraient être envisagés afin de pallier les limitations rencontrées avec les dosages urinaires.

Les concentrations sanguines sont plus faibles que les concentrations urinaires (dans un rapport variable pouvant aller de 3 à 250), ce qui souligne une fois encore l'élimination rapide du BPA qui ne s'accumule pas dans le compartiment sanguin et est très rapidement éliminé vers les urines.

La forme non conjuguée du BPA est généralement considérée comme largement minoritaire dans les urines par rapport aux formes conjuguées, mais davantage représentée dans le sang. La littérature fait toutefois apparaître des controverses à ce sujet entre certaines études, suggérant ainsi que la détermination des parts de BPA non-conjugué et conjugué dans les différentes matrices ait pu souffrir de biais méthodologiques (utilisation de méthodes indirectes ou non-spécifiques) et nécessiterait la mise en place de travaux de recherche complémentaires.

Bien que peu de résultats soient disponibles, des études ayant montré la présence de BPA non-conjugué dans le tissu adipeux, suggèrent la possibilité de rétention du BPA dans certains tissus.

L'analyse bibliographique met enfin en évidence l'existence d'une exposition du nouveau-né au BPA, notamment par la présence de BPA (majoritairement non conjugué) dans le lait et le colostrum) pouvant conduire à des doses journalières comparables voire supérieures à celles généralement rencontrées pour l'adulte. L'exposition *in utero* est également mise en évidence par la présence de BPA dans le sang du cordon ainsi que dans le liquide amniotique. Les effets liés à cette exposition sont, de plus, à mettre en parallèle avec la capacité de métabolisation limitée du fœtus, et qui, à dose égale, pourrait conduire à une toxicité supérieure du BPA chez le fœtus par rapport à l'adulte. Des travaux complémentaires seraient également nécessaires pour élucider ce dernier point.

### 3.5 Analyse des incertitudes

L'analyse de l'incertitude, élément fondamental de l'ERS, fait partie intégrante du processus d'évaluation et complète la démarche initiale en quatre étapes : (1) l'identification des dangers, (2) la caractérisation du danger et des relations « doses-réponses », (3) l'évaluation de l'exposition, et (4) la caractérisation du risque. Elle précise également la démarche de traitement de la variabilité et de l'incertitude à mettre en œuvre dans le cadre de l'expertise relative à l'ERS associée aux substances PE et/ou Reprotoxiques de catégorie 3.

L'objet de cette analyse de l'incertitude est avant tout l'étude des limites associées à l'information ayant un impact sur le niveau de confiance des résultats des évaluations et, par conséquent, sur les mesures de gestion ou encore sur les initiatives de recherche visant à combler les manques de données les plus critiques. L'analyse de l'incertitude s'intéresse également à la caractérisation de la variabilité, par exemple, la variabilité de l'exposition entre individus d'une population et de sa séparation avec l'incertitude.

Pour répondre aux objectifs de l'analyse, une première étape consiste à décrire les modalités d'expression des incertitudes dans l'identification et la caractérisation du danger et des relations « doses-réponses ». Les incertitudes liées à l'exposition sont traitées dans le chapitre 5.6. La caractérisation des dangers du BPA en vue de l'ERS s'appuie, pour le choix des effets critiques et des études clés associées, sur le rapport sur les effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a). Dans ce

rapport, un certain nombre de limites ont déjà été décrites (chapitre 3.2 et 8.1) et ne seront donc pas développées ici. Seules seront considérées les incertitudes en lien avec l'étude des relations doses-réponses du BPA.

- Incertitudes liées aux choix des doses repères

En vue de définir des doses repères (LOAEL/NOAEL) utilisables comme points de départ pour l'ERS, sur la base du tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL issus de l'ensemble des études analysées pour les 4 types d'effets considérés pour l'ERS, une représentation graphique a permis de positionner les différentes études et les LOAEL/NOAEL associés. Au final, les doses repères retenues ne correspondent pas systématiquement à la dose la plus faible montrant un effet : elles ont été choisies sur la base de la qualité des études. Plusieurs critères ont en effet servi à cette analyse, notamment le nombre de doses testées. Ainsi les études conduites avec une seule dose montrant un effet ont été représentées dans le diagramme, mais le LOAEL<sub>u</sub> (u pour dose unique) associé n'a pas été retenu pour l'ERS, même si cette valeur est inférieure à la dose repère retenue (par exemple: Somm *et al.*, 2009 pour les effets sur le métabolisme). De même, d'autres études conduites avec plusieurs doses, examinées par le GT, auraient pu conduire à des doses repères plus basses (exemple Martini *et al.*, 2010) mais leur qualité a été jugée inférieure à l'étude clé retenue. A l'inverse, certaines études ne montrent pas d'effets aux doses retenues comme doses repères mais à des doses plus élevées. Les hypothèses avancées pour expliquer ces différences de sensibilité rejoignent les limites déjà évoquées dans le précédent rapport sur les modèles animaux (espèce, souche, sexe,...).

- Incertitudes liées à la relation dose-réponse

La démarche d'ERS habituelle postule une relation dose-réponse monotone. Ce qui signifie que si la dose repère associée à un effet critique est un LOAEL, celui-ci est divisé par un facteur d'incertitude afin d'estimer le NOAEL. Le facteur utilisé est généralement 3 ou 10 sans qu'aucune justification précise ne soit le plus souvent avancée (cf. rapport « VTR reprotoxiques », Afsset, 2007). Dans le cas présent, les experts ont choisi un facteur d'incertitude de 3 en considérant que les effets retenus comme effets critiques apparaissaient à des niveaux de doses faibles et que lorsqu'un couple NOAEL/LOAEL était disponible dans certaines études, le rapport LOAEL/NOAEL était souvent inférieur à 10. D'autres études toutefois conduisent à un rapport plus élevé mais, dans ce cas, l'amplitude entre 2 doses testées ne permet pas d'exclure que le LOAEL « vrai » soit plus faible.

Un paramètre de plus en plus utilisé pour s'affranchir de cette incertitude est la benchmark dose (BMD) qui, après modélisation des données à partir du domaine observable, permet de définir un niveau de dose correspondant à un niveau de réponse spécifié (cf rapport sur l'« Elaboration de Valeurs Toxicologiques de Référence », Anses, 2010a). Cependant, pour pouvoir modéliser la courbe dose-réponse, au moins 3 doses expérimentales montrant une relation monotone sont nécessaires, ce qui n'est pas le cas de la plupart des études analysées dans le présent rapport. De plus, pour plusieurs études, et comme cela a été rapporté dans le chapitre 3.2.1, des relations non dose-monotone ont été observées avec le BPA (Adewale *et al.*, 2009 ; Newbold *et al.*, 2007 et 2009 ; Jenkins *et al.*, 2011 ; Jones *et al.*, 2011 ; Ayyanan *et al.*, 2011).

- Incertitudes liées à la période d'exposition

Pour chacun des effets considérés « avérés » chez l'animal, les périodes d'exposition ont été considérées. Ainsi dans les diagrammes représentant les études analysées par type d'effets, sont positionnées en abscisse les fenêtres d'exposition: prénatale, postnatale, péripubertaire... La plupart des études clés retenues ont exposé les animaux pendant la gestation et souvent

également pendant une partie de la lactation : Xu *et al.*, 2010a,b : de GD7 à PND21 ; Rubin *et al.*, 2001 de GD au sevrage or pour l'ERS, les doses repères issues de ces études seront comparées à des exposition de femmes enceintes. Il est ainsi fait le postulat que les effets observés sur la descendance F1 de rongeurs exposés *via* leur mère sont dûs à une exposition pré-natale alors que l'on ne peut pas écarter *a priori* le fait que l'exposition postnatale puisse être aussi à l'origine de tels effets. Les quelques études disponibles qui ont comparé spécifiquement les différentes périodes d'exposition confirment que la période pré-natale est une période de vulnérabilité (Gonçalves *et al.*, 2010 ; Xu *et al.*, 2011b ; Losa-Ward *et al.*, 2012). Par ailleurs, il faut rappeler que les principales périodes de développement chez l'Homme et les rongeurs ne se superposent pas exactement: il est généralement admis que la première semaine après la naissance chez les rongeurs correspond au dernier trimestre de grossesse chez l'Homme pour le développement cérébral, ce qui justifie de considérer pour l'ERS des femmes enceintes des études en périodes pré- et périnatale.

- Incertitudes liées aux facteurs de biodisponibilité

- Voie orale

Les données de cinétiques disponibles montrent des différences notoires entre les espèces, l'âge... Cette variabilité génère une forte incertitude sur les résultats et rend la comparaison entre espèces difficile. La glucurono-conjugaison est la voie métabolique majeure du BPA. Elle est observée chez toutes les espèces avec cependant des différences majeures entre le rat, le singe et l'Homme. Il semble toutefois que la part de BPA libre circulant dans le sang soit faible. Plusieurs auteurs ont proposé des modélisations classiques ou selon une approche par modèle PB-PK (Mielke and Gundert-Remy, 2009 ; Fisher *et al.*, 2011). Sur la base de l'analyse des données disponibles en toxicocinétique, une biodisponibilité absolue de 3% pour la voie orale a été considérée aussi bien chez les rongeurs que pour l'Homme. Cette valeur est étayée par des données chez les rongeurs (Doerge *et al.*, 2010a; Farbos, 2012). D'autres données obtenues sont en faveur de concentrations soit plus élevées de BPA libre chez le singe et le primate comparées au rat, après exposition orale ou sous-cutanée (Tominaga *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2011), soit plus faibles (Doerge, 2010b). Par ailleurs, chez l'Homme, lors d'une exposition alimentaire au BPA, un passage par voie sub-linguale, voie d'absorption qui s'affranchît de l'effet de premier passage hépatique, pourrait contribuer à une biodisponibilité plus élevée du BPA libre que celle observée par ingestion (Toutain, 2013).

- Voie respiratoire

La toxicocinétique du BPA après une exposition par voie respiratoire n'a pas été évaluée à travers des études expérimentales. Il semble toutefois raisonnable, en l'état actuel des connaissances, de considérer que lors d'une exposition par la voie inhalée, la conversion du BPA libre en BPA conjugué au niveau du tissus respiratoire est faible voire négligeable. Par conséquent, une valeur par défaut de 100% est retenue pour cette voie d'exposition (CE, 2010a). En raison de l'absence de données précises au regard de la biodisponibilité du BPA par voie respiratoire, le niveau d'incertitude peut difficilement être évalué.

- Voie cutanée

La pénétration cutanée du BPA a fait l'objet de quelques études qui montrent des résultats difficilement comparables : 13% (Mørck *et al.*, 2010), 46% (Zalko *et al.*, 2011), 60% (Biedermann *et al.*, 2010). Aucune étude ne permet de déterminer la biodisponibilité absolue du BPA par voie cutanée.

Les modèles tiennent également rarement compte de la métabolisation du BPA liée au passage de la barrière cutanée. D'après l'étude de Zalko *et al.* (2011) sur des explants de peau humaine, la part de BPA métabolisé est estimée à 5,5 % de la dose absorbée après 10h d'exposition, et à  $39,3 \pm 7,9$  % après 72h d'exposition. Ces données n'ont cependant pas été reproduites et le devenir du BPA au-delà de la barrière cutanée n'a pas été évalué.

Par ailleurs, comme rapporté ci-dessus (chapitre 3.4.1.3), la comparaison des rapports d'aires sous la courbe obtenues à partir d'administrations par voie orale et par voie sous-cutanée présente de fortes disparités. Par conséquent, l'exploitation à ce stade de l'expertise des études clés réalisées par voie sous-cutanée et retenues par les experts n'a pas été jugée possible. Un modèle PB-PK en cours de développement devrait permettre à moyen terme de réduire ces incertitudes et d'exploiter les études par voie sous-cutanée pour l'EQRS.

## 4 Caractérisation des expositions : identification des sources, voies et données de concentration en BPA

### 4.1 Introduction

Cette étape de l'ERS consiste à rechercher, collecter et organiser les informations afin de définir au mieux l'exposition de la population à la substance étudiée. Elle comporte classiquement 2 étapes successives :

- 1) Une étape **descriptive** qui vise à répondre aux principales questions suivantes :
  - a. Quels sont les usages identifiés ?
  - b. Quels sont les médias contaminés ?
  - c. Quelles sont les voies d'exposition pertinentes à considérer (ingestion, inhalation, contact cutané) ?
  - d. Quelles sont les populations exposées (habitudes, caractéristiques) ?
  - e. Quels sont les niveaux, durées et fréquences d'exposition ?

L'élaboration d'un schéma conceptuel d'exposition rend pour partie compte de cette étape descriptive. Celui-ci permet en effet de présenter, sous forme simple et explicite, les étapes et liens qui existent, conduisant de la fabrication et utilisation de la substance à l'exposition de l'homme à cette dernière.

- 2) Une étape **quantitative** dont la finalité est le calcul de doses d'exposition basées sur les éléments collectés à l'étape n°1, selon des scénarios d'exposition à construire. Elles pourront ensuite être confrontées à des repères toxicologiques.

Dans ce qui suit nous allons principalement nous attacher à l'étape descriptive. Le dernier paragraphe de ce chapitre 4 présentera *in fine* les médias et voies d'exposition qui seront considérés dans l'évaluation de risques.

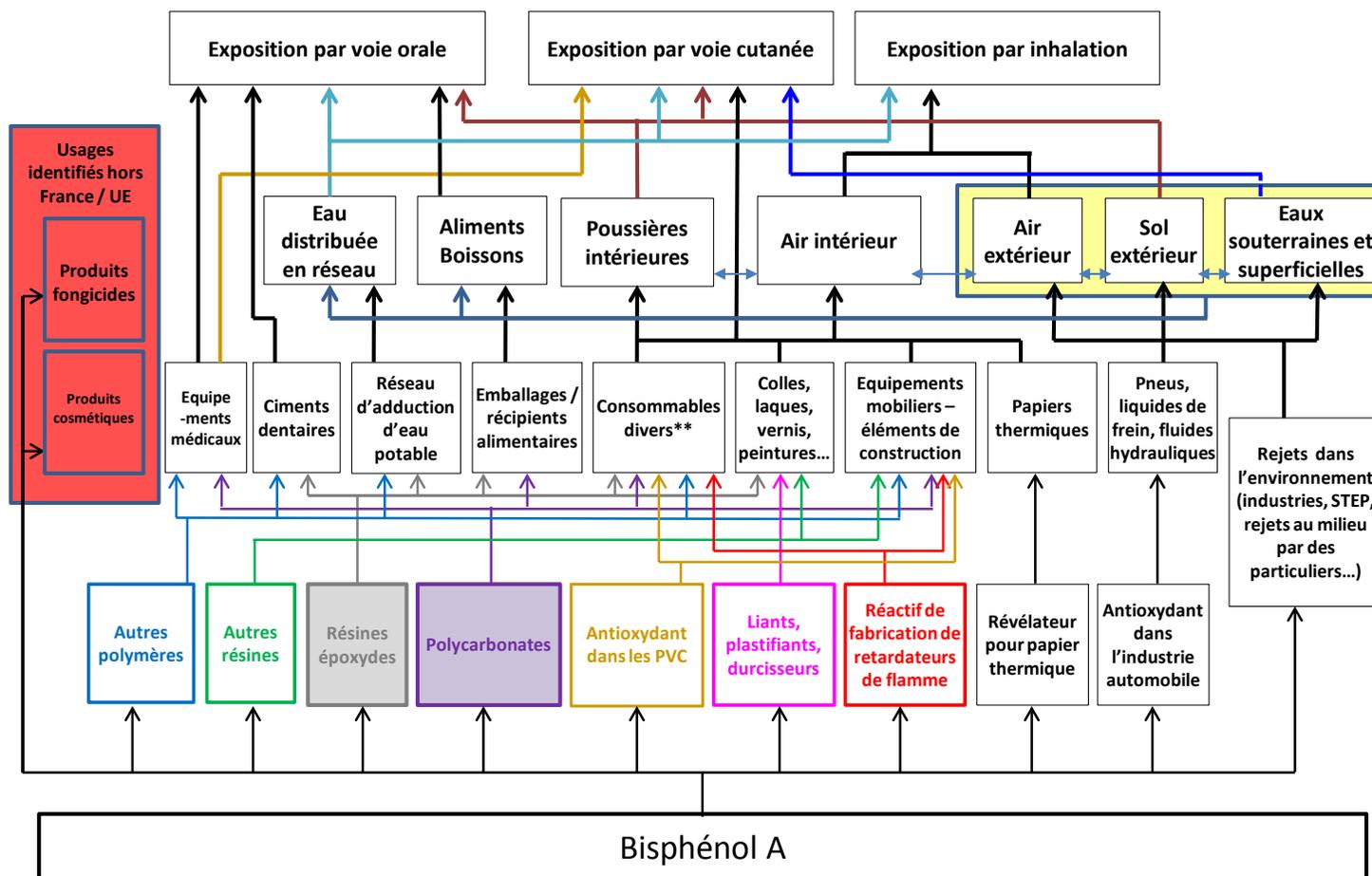
Pour les scénarios d'exposition retenus, les calculs de doses d'exposition et les données de concentration retenues sont présentés dans le chapitre 5.

### 4.2 Schéma conceptuel d'exposition

Compte tenu de l'ensemble des informations collectées lors de l'étude des usages du BPA (cf paragraphe 2.7), un schéma conceptuel d'exposition peut être élaboré. L'objectif de ce schéma conceptuel d'exposition est de représenter les possibles compartiments et voies d'exposition de la population française, en se basant sur les usages recensés par l'Anses *via* une enquête de filières qui a ciblé les industriels français et une recherche bibliographique élargie.

Les usages « produits cosmétiques » et « produits fongicides », recensés dans la bibliographie mais ne concernant ni la France ni l'Union européenne, sont mentionnés sur le schéma conceptuel mais n'amènent *a priori* pas à des situations d'exposition pour la population française.

Le schéma conceptuel d'exposition est présenté ci-après (Figure 17).



\*\* : CD, DVD, ordinateurs, écrans, éléments électriques, appareils électroménagers, téléphones portables, équipements optiques, articles de sport...

Figure 17 : Schéma conceptuel d'exposition au bisphénol A

L'enquête sur les usages et le schéma conceptuel qui en découle permettent de souligner les points suivants :

- Pour la plupart des utilisations identifiées, le BPA intervient en tant qu'intermédiaire de synthèse dans la fabrication de polymères et de résines. L'étendue d'utilisation et/ou d'application de tels constituants, et en particulier les polycarbonates et les résines époxydes, induit que le BPA se retrouve dans une multitude de préparations, consommables et objets avec lesquels la population générale est en présence, en contact permanent.
- Compte tenu de cette étendue d'utilisation et d'application du BPA dans des consommables de la vie courante, plusieurs médias d'exposition sont potentiellement impactés et donc susceptibles de contenir du BPA :
  - Le compartiment aérien (extérieur et intérieur) – *a priori* préférentiellement la phase particulaire – du fait de relargage et/ou d'arrachement de nanoparticules liés à des phénomènes de frottement, d'abrasion ;
  - Les poussières sédimentées, du fait de dépôt de particules de l'air ou de transfert à partir de surface de contact d'objets divers ;
  - L'eau destinée à la consommation humaine distribuée par le réseau ;
  - Les aliments et les boissons qui sont entrés en contact avec des contenants (boîtes de conserves, cannettes...avec revêtement à base de résine époxy) ou des récipients alimentaires en polycarbonates (articles de vaisselle, bonbonnes...) ;
  - L'écorce terrestre extérieure et les eaux souterraines et eaux superficielles du fait de rejets industriels ou de particuliers (industries productrices voire utilisatrices de BPA, effluents et boues de STEP, lixiviats, rejets directs « incontrôlés » en milieu naturel...).
- L'ensemble de la population est susceptible d'être exposée au BPA quel que soit l'âge : nourrissons, enfants et adultes.
- Enfin, la population peut être exposée au BPA *via* les 3 voies d'exposition que sont l'ingestion, l'inhalation et le contact cutané.

Les paragraphes qui suivent présentent différentes données collectées dans la littérature scientifique et/ou *via* des études spécifiques commanditées par l'Anses. Ces données documentent les niveaux de concentration en BPA dans les compartiments d'exposition suivants :

- le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur) ;
- les poussières sédimentées ;
- les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) ;
- les aliments ;
- les sols ;
- les produits de consommation destinés au grand public.

A l'issue de cet inventaire, un paragraphe de conclusion présente *in fine* l'approche et les choix retenus pour la caractérisation des expositions au BPA en vue de l'évaluation des risques sanitaires.

## 4.3 Données de concentration en BPA dans le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur)

### 4.3.1 Revue de la littérature scientifique

Une recherche bibliographique a été réalisée sur une période allant de janvier 2000 à décembre 2011 sur la base des mots clés suivants : environmental exposure OR environmental monitoring, air pollution, indoor OR housing OR dust AND bisphenol A. Plusieurs bases de données bibliographiques ont été interrogées à partir d'équations de recherche. Le fruit de cette recherche est présenté dans les paragraphes ci-dessous.

#### 4.3.1.1 Concentrations dans l'air intérieur

Aucune publication française documentant les niveaux de concentration en BPA dans l'air intérieur n'a été relevée lors de la recherche bibliographique.

Seules trois études sur la contamination de l'air intérieur par le BPA ont été identifiées dans la littérature. Il s'agit de 3 études nord-américaines : Wilson *et al.*, (2007), Rudel *et al.* (2003) et Rudel *et al.* (2010) qui documentent des niveaux de concentration en BPA dans l'air intérieur de logements dont les résultats principaux sont présentés ci-après. Les deux premières études documentent également les niveaux de concentration en BPA dans les poussières déposées. Par ailleurs, la première et la dernière étude rapportent des concentrations en BPA dans l'air extérieur.

Rudel *et al.* (2003) ont conduit une étude dans 120 logements à Cape Cod dans le Massachusetts aux États-Unis entre juin 1999 et septembre 2001. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'exposition domestique à un large spectre de composés organiques (89 substances dont le BPA) identifiés comme perturbateurs endocriniens et présents dans les produits de consommation et de construction. Les logements éligibles concernaient des résidences de femmes atteintes d'un cancer du sein ou de témoins appariés sur l'âge, habitant depuis au moins 10 ans dans ce logement au moment de l'échantillonnage. Les prélèvements d'air dans les habitations ont été réalisés sur 24 heures (phase particulaire de diamètre  $< 5 \mu\text{m}$  et phase gazeuse) à l'aide d'échantillonneurs réglés à un débit constant de 20 à 24 L/min et placés dans une des pièces les plus fréquentées. Le BPA a ensuite été analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM). Dans cette étude toutes les concentrations mesurées dans l'air intérieur étaient inférieures à la *Method reporting limit*<sup>26</sup> (MRL) de  $18 \text{ ng.m}^{-3}$ , valeur supérieure ou égale à la limite de détection de la méthode.

Ces premières investigations ont été étendues en 2006 à 50 logements occupés par des non-fumeurs dans 2 autres villes des États-Unis présentant des caractéristiques géographiques et sociales différentes de Cape Cod (Rudel *et al.*, 2010). Il s'agissait de Richmond, ville située en zone urbaine et industrielle de la baie de San Francisco avec de faibles revenus et des minorités, et de Bolinas située en zone rurale et côtière où des concentrations plus faibles étaient attendues. Cette nouvelle étude a également porté sur 104 composés organiques dont la majorité était identifiée comme perturbateurs endocriniens. La méthode de mesure mise en œuvre est la même que celle décrite dans l'étude de Rudel *et al.* (2003) à l'exception de la fraction particulaire prélevée (diamètre  $< 7 \mu\text{m}$  au lieu de  $< 5 \mu\text{m}$ ). Les prélèvements ont été réalisés sur 24 heures dans la pièce la plus fréquentée et des mesures ont également été réalisées, en parallèle, à l'extérieur des habitations. Dans cette nouvelle étude, le BPA a été analysé dans 31 échantillons avec une fréquence de détection de 16% et une concentration médiane inférieures à la MRL de  $0,8 \text{ ng.m}^{-3}$ , valeur supérieure ou égale à la limite de détection de la méthode. Le percentile 95 et la valeur maximale rapportés sont respectivement de 1,6 et  $22 \text{ ng.m}^{-3}$ .

<sup>26</sup> Valeur au-delà de laquelle la mesure d'un composé peut être renseignée dans les résultats de l'analyse à un degré de justesse et de précision jugé satisfaisant pour le contexte de l'étude. L'estimation de la MRL tient compte de la sensibilité de la méthode employée et son calcul est ajusté en fonction des interférences exercées par la matrice échantillonnée et des étapes de préparation de l'échantillon (dilutions éventuelles). Elle est au minimum égale à la limite de détection de la méthode (MDL)

Des concentrations de BPA dans l'air intérieur ont également été mesurées dans 253 résidences de Caroline du Nord et de l'Ohio ainsi que dans 42 garderies de ces 2 Etats au cours de la période 2000-2001 (Wilson *et al.*, 2007). Les prélèvements d'air ont été réalisés sur 48 heures (phase particulaire de diamètre < 10 µm et phase gazeuse) à l'aide d'échantillonneurs réglés à un débit constant de 4 L/min. Les échantillons ont ensuite été analysés par CPG-SM. Les résultats sont exprimés pour la somme des phases gazeuse et particulaire.

Dans les résidences de l'Ohio, le BPA a été détecté dans 63 % des échantillons à des concentrations comprises entre la limite de détection de la méthode (MDL) soit 0,9 ng.m<sup>-3</sup> et 30,3 ng.m<sup>-3</sup>. Dans celles de Caroline du Nord, il a été décelé dans 68 % des échantillons, mais avec une limite supérieure de l'intervalle des concentrations plus élevée, atteignant 193 ng.m<sup>-3</sup>.

Concernant les crèches, le BPA a été détecté dans 45% des échantillons de l'Ohio et 73% de ceux de Caroline du Nord, avec des niveaux de concentration compris respectivement dans chaque région entre la limite de détection et 8,99 ng.m<sup>-3</sup>, entre la limite de détection et 7,42 ng.m<sup>-3</sup>.

#### 4.3.1.2 Concentrations dans l'air extérieur

Le BPA est également retrouvé dans l'air extérieur. Cinq publications mettent en évidence la présence de BPA dans l'air extérieur de différents milieux urbains, ruraux et industriels. Il s'agit de 2 études japonaises, (Matsumoto *et al.* (2005) et Fu and Kawamura (2010)), de 2 études nord-américaines (Wilson *et al.* (2007), Rudel *et al.* (2010)) et d'une étude européenne (Salapavidou *et al.*, (2011)), dont les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Au Japon, le BPA dans l'air extérieur (phase particulaire) a été mesuré entre octobre 2000 et mars 2001 par Matsumoto *et al.* (2005). Les auteurs ont prélevé sur le toit de leur institut à Osaka des échantillons d'air sur une période de 6 mois. Le BPA a été prélevé à l'aide d'un échantillonneur d'air à grand volume d'un débit de 1900 m<sup>3</sup>/24h. Après extraction, les échantillons ont été analysés par CPG-SM. Dans la phase particulaire, la concentration moyenne en BPA est de 0,51 ng.m<sup>-3</sup> (<0,02 – 1,92 ng.m<sup>-3</sup>). Les différentes mesures ont mis en évidence une variation saisonnière de concentrations, avec des niveaux plus forts en hiver qu'au printemps.

Fu and Kawamura (2010) rapportent également la présence de BPA dans plusieurs aérosols atmosphériques issus de milieux urbains, ruraux, marins et polaires. Environ 260 prélèvements ont été réalisés entre 1989 et 2009 sur 22 sites à travers le monde. Les campagnes de mesures sur les sites urbains et ruraux ont été réalisées entre 2003 et 2009 au Japon, en Chine, en Inde et en Nouvelle-Zélande. Différentes fractions granulométriques ont été prélevées (PM<sub>10</sub>; PM<sub>2,5</sub> et TSP<sup>27</sup>); après extraction, les échantillons ont été analysés par CPG-SM. Les concentrations en BPA sont comprises respectivement entre 0,004 et 17,4 ng.m<sup>-3</sup> pour les sites urbains et ruraux. Pour les auteurs, l'écart de concentration peut s'expliquer par la diversité des sites investigués, les différentes techniques d'échantillonnage (pas de temps, fraction granulométrique...). Les concentrations les plus élevées ont été observées sur les PM<sub>10</sub> de 2 communes chinoises.

Aux Etats-Unis, le BPA a été mesuré dans l'air extérieur par Wilson *et al.* (2007) à proximité de 253 résidences de Caroline du Nord et de l'Ohio entre 2000 et 2001. La fraction gazeuse et la fraction particulaire ont été prélevées à l'aide d'un préleveur (débit 4 L/min) sur une période de 48h et analysées par CPG-SM selon la même méthode décrite pour l'air intérieur. Les résultats sont exprimés pour la somme des phases gazeuse et particulaire.

En Caroline du Nord, les concentrations sont comprises entre la limite de détection de la méthode (MDL) établie à 0,9 ng.m<sup>-3</sup> et 44,6 ng.m<sup>-3</sup>. Dans l'Ohio, les concentrations varient entre la MDL de 0,9 ng.m<sup>-3</sup> et 19,0 ng.m<sup>-3</sup>.

---

<sup>27</sup> Particules totales en suspension

Wilson *et al.* (2007) ont également mesuré le BPA présent dans l'air extérieur à proximité de garderies pour enfants. Les concentrations mesurées varient de la MDL ( $0,9 \text{ ng.m}^{-3}$ ) à  $6,94 \text{ ng.m}^{-3}$  pour l'Ohio, tandis qu'en Caroline du Nord, le BPA est retrouvé jusqu'à  $51,5 \text{ ng.m}^{-3}$ . La médiane des concentrations est inférieure à la limite de détection.

Dans l'étude de Rudel *et al.* (2010), le BPA a été analysé dans 29 échantillons avec une fréquence de détection de 14% et une concentration médiane inférieure à la MRL de  $0,8 \text{ ng.m}^{-3}$ . La valeur maximale correspondant aussi au P95 est égale à  $1,7 \text{ ng.m}^{-3}$ . Ces mesures ont été réalisées dans la cour des 50 habitations investiguées pour les mesures d'air intérieur dans les villes de Richmond et Bolinas en 2006. La méthode de mesure est la même que celle mise en œuvre pour les mesures dans l'air intérieur détaillée dans la partie précédente sur l'air intérieur. Les résultats sont exprimés pour la somme des phases gazeuse et particulaire.

En Grèce, Salapasidou *et al.* ont étudié la présence de différents composés perturbateurs endocriniens dont le BPA dans l'air extérieur de la ville de Thessaloniki (ville située au nord de la Grèce et densément peuplée > 1 000 000 habitants) (Salapasidou, 2011). Les auteurs ont prélevé des particules ( $\text{PM}_{10}$ ) sur un site de trafic urbain et sur un site industriel, de janvier à février 2007. Le BPA en phase particulaire a été prélevé à l'aide d'un échantillonneur d'air à faible débit pendant 24 heures (selon la norme EN 12341) et analysé par CPG-SM. Les auteurs ont également estimé la répartition de chaque composé étudié entre la phase gazeuse et la phase particulaire à partir de modèles basés sur leurs propriétés physico-chimiques. Les concentrations en BPA mesurées dans la phase particulaire varient entre  $0,06$  et  $47,3 \text{ ng.m}^{-3}$ . La concentration moyenne en BPA est plus élevée, mais de manière non significative, sur le site industriel ( $13,2 \text{ ng.m}^{-3}$ ) par rapport au site urbain ( $6,78 \text{ ng.m}^{-3}$ ). Selon les auteurs, de façon générale, les pics de concentrations, peuvent être causés par les émissions de brûlages non contrôlés de déchets ménagers, équipements électroniques, câbles etc. Il se trouve que 99 % du BPA est présent dans la phase particulaire.

Aucune publication française documentant les niveaux de concentrations dans l'air extérieur n'a été relevée lors de la recherche bibliographique. En revanche, il est à noter que des travaux sont actuellement en cours dans le cadre du Plan national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE). Ces travaux, menés par le Laboratoire Hydrologie et Environnement (Université Pierre et Marie Curie, Paris) portent sur la « contamination de l'air ambiant par les perturbateurs endocriniens en Île-de-France et caractérisation d'effets toxiques associés ». Dans l'attente de leur publication, les premiers résultats montrent que le BPA a été détecté dans l'air extérieur en phase gazeuse comme en phase particulaire, en centre urbain à Paris et en forêt de Fontainebleau, à des concentrations pouvant varier de 1 à quelques  $\text{ng.m}^{-3}$  (communication personnelle de Mr Chevreuil, 2011<sup>28</sup>).

### 4.3.2 Acquisition de données françaises

Afin de disposer de données françaises de concentration en BPA dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées), l'Anses a commandité une étude spécifique visant à documenter ces concentrations pour un échantillon de 30 logements français (EHESP and CSTB, 2011).

#### 4.3.2.1 Objectif

L'objectif de cette étude était de documenter les niveaux de concentration de plusieurs composés organiques semi-volatils dont le BPA dans l'air (phases gazeuse et particulaire) et dans les poussières sédimentées sur le sol à l'intérieur de 30 logements français.

<sup>28</sup> A l'occasion du colloque international « "Connaissances récentes sur les effets des perturbateurs endocriniens sur l'environnement et la santé" » organisé les 10 et 11 décembre 2012, des résultats de ces travaux ont été présentés et ont confirmé les niveaux de concentrations en BPA communiqués en 2011.

#### 4.3.2.2 Matériel et méthode

Les logements ont été sélectionnés dans le département de l'Ille-et-Vilaine (35) au sein de la cohorte Pélagie<sup>29</sup> (2002-2005), incluant environ 3500 femmes au premier trimestre de leur grossesse et dont les enfants les plus âgés ont aujourd'hui 10 ans. Parmi les 30 logements sélectionnés, 12 sont localisés en zone dite « périurbaine » (population > 20 000 habitants) et 18 en zone dite « rurale » (population < 20 000 habitants). Les mesures ont été réalisées entre décembre 2010 et mars 2011.

Le prélèvement d'air a été réalisé à l'aide d'un échantillonneur actif de type URG. L'échantillonneur est constitué d'un impacteur qui permet de sélectionner la fraction PM<sub>10</sub>. Les particules sont collectées sur un filtre en quartz, et la fraction gazeuse est piégée sur une mousse en polyuréthane (PUF). L'échantillonneur URG est relié à une pompe dont le débit est fixé à 2 L.min<sup>-1</sup>. Les mesures ont été réalisées dans la pièce de vie principale (salon/séjour), à une hauteur de 1,50 m environ. L'échantillonnage s'est déroulé en continu sur une période de 7 jours. Le volume d'air ainsi prélevé est d'environ 20 m<sup>3</sup>. Les échantillons recueillis sur la mousse PUF et sur le filtre en quartz ont été extraits et analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS). Les paramètres d'ambiance (température, humidité, taux de renouvellement d'air, CO<sub>2</sub>) et la fréquence d'occupation ont également été documentés. Le descriptif complet du protocole analytique est présenté en annexe 7.

#### 4.3.2.3 Résultats

Le BPA n'a pas été quantifié dans la phase gazeuse des 30 échantillons. Une exploitation spécifique des résultats analytiques inférieurs à la limite de quantification montre que les concentrations en BPA de la phase gazeuse, à l'exception d'un logement, sont toutes inférieures à la limite de détection<sup>30</sup> (LD).

Dans la phase particulaire de l'air, le bisphénol A est retrouvé dans 60% des échantillons. La concentration médiane<sup>31</sup> et la concentration maximale sont égales respectivement à 0,6 ng.m<sup>-3</sup> et 5,3 ng.m<sup>-3</sup>.

**Tableau 14 : Résultats de la campagne de mesure du BPA dans l'air de 30 logements français**

Logements	Bisphénol A dans l'air (ng.m <sup>-3</sup> )	
	phase particulaire	phase gazeuse
<b>n</b>	30	
<b>Min</b>	< LQ	< LD
<b>Max</b>	5,3	< LQ
<b>Moyenne</b>	1,0	/
<b>Médiane</b>	0,6	/

#### 4.3.3 Synthèse

Les tableaux ci-après synthétisent l'ensemble des données collectées relatives aux concentrations en BPA dans l'air intérieur et l'air extérieur.

<sup>29</sup> La cohorte Pélagie a été mise en place spécifiquement pour l'étude des conséquences des expositions environnementales prénatales sur la grossesse et le développement de l'enfant. Elle fait partie du réseau de cohortes européennes ([www.birthcohort.net](http://www.birthcohort.net)) mobilisable pour répondre aux préoccupations sur la vulnérabilité particulière du développement intra-utérin et ses conséquences à long terme.

<sup>30</sup> La limite de détection du BPA dans la phase gazeuse varie de 0,1 à 3,4 ng.m<sup>-3</sup>.

<sup>31</sup> Les moyennes et les médianes ont été calculées en remplaçant <LQ par LQ/2.

Tableau 15 : Synthèse des données de concentration en BPA dans l'air intérieur disponibles (phases gazeuse et particulaire non sédimentée)

Référence	Rudel <i>et al.</i> (2003)	Rudel <i>et al.</i> (2010)	Wilson <i>et al.</i> (2007)		EHESP/CSTB (2011)	
Pays	États-Unis	États-Unis	États-Unis		France	
Date d'échantillonnage	Juin 1999-septembre 2001 Durée de prélèvement : 24h	2006 Durée de prélèvement : 24h	2000-2001 Durée de prélèvement : 48h		2011 Durée de prélèvement : 7 jours	
Lieu d'échantillonnage	Massachusetts (Cape Cod)	Californie (Richmond et Bolinas)	Caroline du Nord	Ohio	Bretagne	
Echantillonnage	118 habitations	50 habitations dont 40 à Richmond	128 habitations	125 habitations	30 logements	
Concentrations (ng.m <sup>-3</sup> ) médiane min-max	Somme des 2 phases	Somme des 2 phases	Somme des 2 phases		Phase gazeuse	Phase particulaire
	< LD	n=31 < LD ND - 22	1,82 ND- 193	0,98 ND- 30,3	< LD	0,6 ND - 5,3
LD/LQ	% > LD = 0% LD = 18 ng.m <sup>-3</sup>	% > LD = 16% LD = 0,8 ng.m <sup>-3</sup>	% > LD = 68% LD = 0,09 ng.m <sup>-3</sup>	% > LD = 63% LD = 0,09 ng.m <sup>-3</sup>	% > LD = 3,3% LQ = 0,6 - 10 ng.m <sup>-3</sup> LD = 0,1 - 3,4 ng.m <sup>-3</sup>	% > LD = 64% LQ = 0,5 - 2,0 ng.m <sup>-3</sup> LD = 0,2 - 1,0 ng.m <sup>-3</sup>
Méthode de mesure	Prélèvement par échantillonneur URG sur 3 cartouches en parallèle comportant chacune : 1 entrée impactante, 1 filtre en quartz, 1 résine XAD 2 placée entre 2 mousse de polyuréthane Débit 8-9 L/min Fraction particulaire : 5 µm Extractions au dichlorométhane Dérivatisation (BSTFA) Analyse GC/MS- détection SIM	Prélèvement par échantillonneur URG sur des cartouches en parallèle comportant chacune : 1 entrée impactante, 1 filtre en quartz, 1 résine XAD 2 placée entre 2 mousse de polyuréthane Débit 8-9 L/min Fraction particulaire : 7 µm Extractions au dichlorométhane Dérivatisation (BSTFA) Analyse GC/MS- détection SIM	Prélèvement par pompage sur filtre de quartz et résine XAD 2, Débit 4 L/min Fraction particulaire : 10 µm Analyse GC/MS après extraction soit au dichlorométhane et ultrasons et extraction SPE		Prélèvements par échantillonneurs actifs personnels URG sur un filtre en quartz et sur une mousse PUF. Débit 2 L/min. Fraction particulaire : 10 µm Analyse par GC/MS après extraction	

LQ : limite de quantification ; LD : Limite de détection ; GC-MS : Gas chromatography-mass spectrometry ; ND : non détecté ; MRL : Method reporting limit ; MDL : limite de détection de la méthode ; SPE : extraction phase solide

Tableau 16 : Synthèse des données de concentration en BPA dans l'air extérieur disponibles (phases gazeuse et/ou particulaire non sédimentée)

Référence	Rudel <i>et al.</i> (2010)	Matsumoto <i>et al.</i> (2005)	Fu and Kawamura (2010)		Wilson <i>et al.</i> (2007)		Salapaidou <i>et al.</i> (2011)	
Pays	États-Unis	Japon	Chine, Japon, Inde, Nouvelle Zélande	Chine	États-Unis		Grèce	
Date d'échantillonnage	2006 Durée de prélèvement : 24h	Oct 2000- Mars 2001 Durée de prélèvement : env. 1 mois	Entre 2004 et 2009 Durée de prélèvement variable en fonction des sites (12h à 1 mois)		2000-2001 Durée de prélèvement : 48h		Janvier à février 2007	
Lieu d'échantillonnage	Californie 43 habitations (Richmond et Bolinas)	Toit de l'institut à Osaka	Zone urbaine	Zone rurale	Caroline du Nord	Ohio	site 1 : trafic urbains	site 2 : site industriel
Echantillonnage	29 échantillons	36 échantillons	197 échantillons	12 échantillons	A proximité de 128 habitations	A proximité de 125 habitations	10 échantillons	
Concentrations (ng.m <sup>-3</sup> ) médiane min-max	Somme des 2 phases	TSP	PM <sub>2,5</sub> et PM <sub>10</sub>	TSP	Somme des 2 phases		PM <sub>10</sub>	
	< MRL /- 1,7	Moy : 0,51 0,01-19,2	PM <sub>10</sub> : 0,004 -17,4 PM <sub>2,5</sub> : 0,02 - 2,34	30-240	<LD ND-44,6	<LD ND-19	Moy : 6,78 0,06-18,6	Moy : 13,2 ND-47,3
LD/LQ	% > MRL = 14% MRL = 0,8 ng.m <sup>-3</sup>	LD = 0,01 ng.m <sup>-3</sup>	Non renseigné	Non renseigné	%>LD = 31% LD = 0,09 ng.m <sup>-3</sup>	%>LD = 34% LD = 0,09 ng.m <sup>-3</sup>	%>LD = 100% LD : non renseigné	%>LD = 100% LD : non renseigné
Méthode de mesure (prélèvement et analyse)	Prélèvement par échantillonneur URG sur des cartouches en parallèle comportant chacune : 1 entrée impactante, 1 filtre en quartz, 1 résine XAD 2 placée entre 2 mousses de polyuréthane Débit 8-9 L/min Fraction particulaire : 7 µm Extractions au dichlorométhane Dérivatisation (BSTFA) Analyse GC/MS- détection SIM	Prélèvement sur fibre de verre Analyse GC/MS après plusieurs phases d'extraction à un mélange benzène/méthanol (3 :1) et ultrasons et de filtration Débit 1900 m <sup>3</sup> /24h	Prélèvement par pompage (différente tête de prélèvement et impacteurs utilisés) sur filtre de quartz Analyse GC/MS après extraction à un mélange dichlorométhane/méthanol (2 :1) et ultrasons Débit variant de 120 à 1200 L/min selon l'appareillage		Prélèvement par pompage sur filtre de quartz et résine XAD 2, Débit 4 L/min Analyse GC/MS après extraction soit au dichlorométhane et ultrasons et extraction SPE		Prélèvement par pompage (tête de prélèvement PM10) sur filtre de quartz Analyse GC/MS	

LD : Limite de détection ; ND : non détecté ; MDL : Limite de détection de la méthode ; GC/MS : Gas chromatography-mass spectrometry ; TSP : Particules totales en suspension

#### 4.3.4 Discussion

En ce qui concerne l'air intérieur, des données françaises récentes concernent 30 logements situés en Ille et Vilaine (35). Les valeurs observées varient entre moins de 0,2 et 5,3 ng.m<sup>-3</sup>. Des comparaisons avec les données de la littérature restent délicates compte tenu des méthodes de prélèvement et d'analyse et des durées d'échantillonnage qui sont différentes. La comparaison la plus raisonnable pouvant être faite concerne les résultats de l'étude nord-américaine de Wilson *et al.* (2007) où la même fraction particulaire (PM<sub>10</sub>) a été échantillonnée : les concentrations médianes en BPA mesurées dans l'Ohio et en Caroline du Nord sont comprises dans l'intervalle de concentrations du BPA mesuré dans l'air des 30 logements français. Le maximum mesuré est cependant de 193 ng.m<sup>-3</sup>, valeur élevée par rapport au niveau maximum mesuré dans les 30 logements français investigués (5,3 ng.m<sup>-3</sup>).

Rudel *et al.* (2003) n'ont pas détecté le BPA dans leurs échantillons collectés entre juin 1999 et septembre 2001 alors que dans l'étude complémentaire menée en 2006 (Rudel *et al.*, 2010) mettant en œuvre la même méthode de mesure, le BPA est détecté dans 16% des échantillons. Ce résultat est à rapprocher de l'amélioration de la limite de détection entre les 2 études, passant de 18 ng.m<sup>-3</sup> en 1999-2001 (ce qui est supérieur aux niveaux de concentrations mesurés en France) à 0,8 ng.m<sup>-3</sup> en 2006.

En ce qui concerne l'air extérieur, les niveaux de concentrations en BPA issus de la littérature présentent des variations plus importantes que celles observées dans l'air intérieur. Si les niveaux moyens renseignés sont compris entre 0,5 et 13,2 ng.m<sup>-3</sup> (ce dernier correspondant à des mesures réalisées sur un site industriel), le maximum mesuré est de 240 ng.m<sup>-3</sup> (Fu and Kawamura, 2010). Là encore, les comparaisons entre les différentes études restent délicates du fait des différences existantes entre les méthodes de prélèvement et d'analyse retenues, les durées d'échantillonnage et les débits de pompage associés et les fractions particulaires échantillonnées (PM<sub>10</sub>, <5 µm, <7 µm, TSP...).

Les 2 études nord-américaines (Wilson *et al.*, 2007 ; Rudel *et al.*, 2010) sont par ailleurs intéressantes car ce sont les seules études qui documentent en parallèle les concentrations en BPA dans l'air intérieur de logements et dans l'air extérieur à proximité de ces mêmes logements, en mettant en œuvre les mêmes conditions de prélèvement et d'analyse. Dans l'étude de Wilson *et al.* (2007), la fréquence de détection et les niveaux de BPA mesurés dans l'air intérieur (valeurs médiane et maximale) sont supérieurs à ceux mesurés dans l'air extérieur. Dans l'étude de Rudel *et al.* (2010), les fréquences de détection et les niveaux médians sont équivalents à ceux mesurés dans l'air extérieur ; seul le niveau maximum de 22 ng.m<sup>-3</sup> mesuré dans l'air intérieur est bien supérieur à celui mesuré dans l'air extérieur (1,7 ng.m<sup>-3</sup>). Ces études montrent que les niveaux de concentration dans l'air intérieur sont supérieurs à ceux dans l'air extérieur, laissant supposer que l'air intérieur dans l'habitat contribue davantage que l'air extérieur à l'exposition par inhalation au BPA de la population générale.

## 4.4 Données de concentration en BPA dans les poussières sédimentées<sup>32</sup>

### 4.4.1 Revue de la littérature scientifique

Une recherche bibliographique a été réalisée sur une période allant de janvier 2000 à décembre 2011 sur la base des mots clés suivants : environmental exposure OR environmental monitoring, air pollution, indoor OR housing OR dust AND bisphenol A. Plusieurs bases de données bibliographiques ont été interrogées à partir d'équations de recherche.

Aucune publication française documentant les niveaux de concentration en BPA dans les poussières sédimentées n'a été relevée lors de la recherche bibliographique.

Seules cinq études<sup>33</sup> documentant des niveaux de BPA dans des poussières sédimentées ont été identifiées dans la littérature. Il s'agit des études de Rudel *et al.* (2003), Wilson *et al.* (2007), Geens *et al.* (2009) et Loganathan and Kannan (2011), ainsi que les données du rapport de Environnement Canada and Santé Canada (2008). Les résultats de ces études sont décrites ci-dessous en suivant l'ordre chronologique des dates de publications.

Aux Etats-Unis, comme précisé dans le paragraphe 4.3.1, Rudel *et al.* (2003) ont conduit une étude dans 120 logements à Cape Cod, dans le Massachussetts afin d'évaluer l'exposition domestique à plusieurs composés organiques, dont le BPA, présents dans les produits de consommation et de construction. Les échantillons ont été collectés entre juin 1999 et septembre 2001. Le BPA a été recherché dans les poussières sédimentées. Celles-ci ont été prélevées pendant 45 à 90 minutes à l'aide d'un aspirateur modifié pour collecter la poussière à partir de la surface des tapis, des tissus d'ameublement, des rebords de fenêtre, des ventilateurs de plafonds et des meubles de chaque pièce. L'échantillonnage a été effectué dans les pièces les plus occupées de la maison (4-5 pièces) incluant les couloirs. Après tamisage à 150 µm et extraction, les échantillons ont été analysés par CPG-SM. Le BPA a été détecté dans 86 % des logements (118). Les concentrations mesurées sont comprises dans un intervalle allant de 0,2 µg.g<sup>-1</sup> à 17,6 µg.g<sup>-1</sup>.

Wilson *et al.* (2007) ont également fait état de concentrations mesurées dans les poussières de 119 habitations en Caroline du Nord et de 116 habitations dans l'Ohio ainsi que dans 19 et 23 garderies de ces 2 Etats. Les poussières ont été prélevées entre 2000-2001 à l'aide d'un aspirateur HVS3, extraites et analysées par CPG-SM. La fraction tamisée n'est pas précisée par les auteurs. En Caroline du Nord, le BPA a été détecté dans 25 % des échantillons ; la concentration médiane est donc inférieure à la limite de détection de la méthode (estimée à environ 20 ng.g<sup>-1</sup> de poussières) et la concentration maximale est de 0,71 µg.g<sup>-1</sup>. Dans l'Ohio, le BPA a été détecté dans 47% des échantillons avec aussi une concentration médiane inférieure à la limite de détection de la méthode et une concentration maximale de 0,589 µg.g<sup>-1</sup>.

Concernant les garderies, le BPA a été détecté dans 53% des échantillons de l'Ohio et 70% de ceux de Caroline du Nord, avec des niveaux de concentration médians respectivement à 30,8 et 28,3 ng.g<sup>-1</sup> (maximums à 156 ng.g<sup>-1</sup> et 123 ng.g<sup>-1</sup>).

Au Canada, une enquête nationale actuellement en cours, échelonnée sur plusieurs années et concernant les poussières domestiques a été lancée par Santé Canada le 30 janvier 2007. L'Agence de la santé publique du Canada a participé à la première phase de cette enquête. Le but était de recueillir des échantillons de poussière dans 1 040 maisons individuelles choisies au hasard dans 13 villes du Canada, afin de mesurer les concentrations de plusieurs substances chimiques. L'échantillonnage dans les maisons choisies au hasard dans les trois premières villes

<sup>32</sup> On entend par poussières sédimentées les particules déposées sur les sols et les surfaces dans un environnement intérieur.

<sup>33</sup> Une sixième étude (Völkel *et al.*, 2008) a été identifiée dans le cadre de la recherche bibliographique mais celle-ci n'a pas fait l'objet d'une synthèse dans le cadre de ce rapport en raison des problèmes de contamination en BPA renseignés dans la publication pour l'analyse en BPA des 16 échantillons de poussières et du peu d'informations fournies sur la mesure du BPA dans les poussières.

ontariennes (Cambridge, Burlington et Hamilton) a pris fin le 31 mai 2007. Le BPA a été détecté dans 99 % des 260 résidences investiguées ; les données indiquent une concentration médiane de BPA de  $1,60 \mu\text{g.g}^{-1}$  avec des valeurs comprises dans un intervalle de  $0,17 \mu\text{g.g}^{-1}$  (limite de détection) à  $23,84 \mu\text{g.g}^{-1}$  (Environnement Canada and Santé Canada, 2008). Les techniques de prélèvements et d'analyses ne sont pas précisées.

En Belgique, le BPA a aussi été mesuré dans les poussières sédimentées par Geens *et al.* (2009). Les prélèvements ont été réalisés dans 18 maisons en Belgique durant le printemps 2008. Les poussières ont été prélevées dans différentes pièces des habitations (chambres, cuisine et pièce principale) à l'aide d'un aspirateur modifié pour éviter le contact entre les poussières et le tube d'aspiration. Après avoir été tamisés (tamis de  $500 \mu\text{m}$ ) et homogénéisés, les échantillons ont été analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM-SM). Le BPA a été détecté dans tous les échantillons. Une concentration minimale de  $0,535 \mu\text{g.g}^{-1}$  et une concentration maximale de  $9,729 \mu\text{g.g}^{-1}$  ont été mesurées (médiane =  $1,461 \mu\text{g.g}^{-1}$ ).

Loganathan and Kannan (2011) ont mesuré la concentration en BPA dans les poussières de 50 logements et 6 laboratoires dans 2 villes de l'est des États-Unis (Murray, Etat du Kentucky ainsi qu'Albany, Etat de New York) et estimé la contribution des poussières dans l'exposition totale au BPA. Les poussières ont été prélevées à l'aide d'un aspirateur dans le salon, la cuisine et les chambres des logements. Les poussières ont été tamisées (tamis de  $425 \mu\text{m}$ ) et homogénéisées (les cheveux et poils d'animaux ont été retirés). Les échantillons ont ensuite été analysés par LC/MS/MS. Sur les 56 échantillons analysés, 95% contenaient du BPA. Les concentrations mesurées varient de  $< 0,5 \text{ ng.g}^{-1}$  à  $10\,200 \text{ ng.g}^{-1}$ . Le maximum des concentrations correspond à la valeur mesurée sur un filtre d'une centrale de traitement de l'air d'un laboratoire dont le sol a été couvert avec un revêtement en résine époxy. D'après les auteurs, les concentrations en BPA mesurées dans une ville rurale (Murray) et dans une ville moyenne (Albany) ne sont pas significativement différentes.

## 4.4.2 Acquisition de données françaises

### 4.4.2.1 Objectif

Comme précisé dans le paragraphe 4.3.2.1, afin de disposer de données françaises de concentration en BPA dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées), l'Anses a commandité une étude spécifique visant à documenter ces concentrations pour un échantillon de 30 logements français.

### 4.4.2.2 Matériel et méthode

Un échantillon de poussières sédimentées a été collecté dans chacun des logements à l'aide d'un aspirateur spécifiquement modifié, de sorte que la poussière ne rentre jamais en contact avec les éléments en plastique de l'aspirateur, source potentielle de contamination secondaire. Pour ce faire, une cartouche d'extraction en cellulose a été insérée à l'extrémité du tube de l'aspirateur. Une zone de prélèvement d'une surface maximale sans obstacle a été délimitée pour l'échantillonnage. La surface de cette zone a été mesurée de manière précise. Les prélèvements ont été réalisés dans la pièce de vie principale (salon/séjour). Après examen visuel, lorsque la quantité de poussières requise pour les analyses (200 mg après tamisage) n'était pas atteinte, le prélèvement a été étendu aux pièces voisines (chambre de l'enfant notamment). Avant analyse par GC-MS, les échantillons de poussières ont été tamisés de manière à éliminer les particules grossières de l'échantillon brut. Cette étape est primordiale mais aucun consensus ne se dégage actuellement de l'analyse de la littérature scientifique. En effet, les études ayant recours au tamisage ne justifient pas le choix de la fraction granulométrique retenue au-delà du fait qu'un certain degré d'homogénéité de l'échantillon est nécessaire. De ce fait, une très grande diversité est observée :  $< 2 \text{ mm}$ ,  $< 1 \text{ mm}$ , entre  $75 \mu\text{m}$  et  $1 \text{ mm}$ ,  $< 500 \mu\text{m}$ ,  $< 150 \mu\text{m}$ ,  $< 125 \mu\text{m}$ ,  $< 100 \mu\text{m}$ ,  $<$

75 µm, < 63 µm et < 60 µm. Ce choix n'est pourtant pas anodin puisque les résultats analytiques peuvent varier significativement en fonction de la taille des particules (Butte and Heinzow, 2002).

Dans le cadre de cette étude, il a été retenu un tamisage à 100 µm. Ce choix a été influencé par le fait que le matériau de référence certifié SRM 2585, utilisé notamment pour la mise au point et l'évaluation des performances des méthodes d'analyse des poussières sédimentées, est également tamisé à 100 µm.

L'analyse du BPA repose sur une méthode par GC-MS. Initialement, les analyses ont été menées après extraction au dichlorométhane à haute température et à haute pression et purification sur colonne NH<sub>2</sub>. Les extraits purifiés étaient ensuite analysés après dérivation.

Par la suite, les analyses ont été effectuées directement sur des extraits non purifiés moins concentrés. En effet, des analyses complémentaires ont conduit à invalider les résultats obtenus initialement et à reconduire les analyses en raison de la perte de BPA lors de l'étape de purification.

Le descriptif complet du protocole analytique est présenté en annexe 8.

#### 4.4.2.3 Résultats

Dans les poussières sédimentées, le BPA n'a pas pu être quantifié dans 5 échantillons sur les 30 logements investigués en raison d'une quantité de poussières collectées insuffisante. Dans cette étude, la fréquence de détection du BPA est de 96% pour les 25 échantillons analysés. La concentration médiane et la concentration maximale en BPA sont respectivement égales à 4,7 et 20 µg.g<sup>-1</sup> de poussières. Aucune des informations collectées relatives aux matériaux, textiles, équipements et activités pendant la semaine de mesure ne permet d'expliquer la concentration maximale observée.

**Tableau 17 : Résultats de la campagne de mesure du BPA dans les poussières sédimentées de 30 logements français**

Logements	Bisphénol A dans les poussières sédimentées (µg.g <sup>-1</sup> )
n	25
Min	< LD
Max	20
Moyenne <sup>(a)</sup>	5,8
Médiane <sup>(a)</sup>	4,7
Percentile 75 <sup>(a)</sup>	6,3
Percentile 95 <sup>(a)</sup>	14

(a) calculés en remplaçant <LQ par LQ/2 et <LD par LD/2

#### 4.4.3 Synthèse

Le Tableau 18 ci-dessous synthétise l'ensemble des données sur les concentrations en BPA dans les poussières intérieures.

Tableau 18 : Résumé des mesures de concentrations des BPA dans les poussières sédimentées

Référence	Rudel <i>et al.</i> (2003)	Wilson <i>et al.</i> (2007)		Geens <i>et al.</i> (2009)	Environnement Canada and Santé Canada (2008)	Loganathan and Kannan (2011)			EHESP/CSTB (2011)
Pays	États-Unis	États-Unis		Belgique	Canada	Etats-Unis			France
Date d'échantillonnage	Juin 1999-septembre 2001	2000-2001		Printemps 2008	Janvier-Mai 2007	Campagnes 2006 et 2010	2010	2006 et 2010	2011
Lieu d'échantillonnage	Massachussets (Cape Cod)	Caroline du Nord	Ohio		Cambridge, Burlington et Hamilton	Laboratoires, habitations....	Zone rurale (Kentucky)	Zone urbaine (Etat de New York)	Bretagne
Echantillonnage	118 habitations	128 habitations	125 habitations	18 habitations	260 habitations	56 échantillons	7 habitations	28 habitations	30 logements
Concentrations ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) médiane min-max	0,82 MRL - 18	<LD ND-0,71	<LD ND-0,59	1,5 0,53-9,7	Données préliminaires 1,6 ND - 24	0,42 ND-10,2	0,42 0,17-2,3	2006 : 0,14-2,2 2010 : ND-10	4,7 ND - 20
LD/LQ	%>RL= 86% MRL = 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	%>LD= 25% MDL = 0,002 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	%>LD= 47% MDL = 0,002 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	%>LQ = 100% LQ = 0,003 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	% > LD = 99% LD = 0,17 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	% > LD = 95% LD = 0,0005 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$			% > LD = 96% % > LQ = 88% LD = 0,5 - 7 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ LQ = 1 - 15 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
Méthode de mesure	Prélèvements pendant 45 à 90 minutes à l'aide d'un aspirateur modifié Tamis : 150 $\mu\text{m}$ . Extraction puis analyse par GC/MS.	Prélèvements à l'aide d'un aspirateur HVS3 Tamis : non précisé Analyse GC/MS après extraction.		Prélèvements par aspirateur dédié Tamis 500 $\mu\text{m}$ Analyse LC-MS/MS	Non renseigné	Prélèvements à l'aide d'un aspirateur Tamis : 425 $\mu\text{m}$ Analyse LC-MS/MS			Prélèvements par aspirateur ménager modifié. Quantité de poussières optimale= 200 mg Tamis : 100 $\mu\text{m}$ . Analyse par GC/MS.

LD : Limite de détection ; MDL : limite de détection de la méthode ; MRL : Method reporting limit LQ : Limite de quantification ; LC-MS/MS : Liquid chromatography-Mass spectrometry tandem ; ND : Non Détecté ; GC-MS : Gas chromatography-mass spectrometry

#### 4.4.4 Discussion

La fréquence de détection et les niveaux de concentrations du BPA dans les poussières sédimentées recensés présentent des différences selon les études.

Dans l'étude de Wilson *et al.* (2007), le BPA a été détecté dans 25 % des échantillons, amenant une concentration médiane en BPA, dans les poussières intérieures, inférieure à la limite de détection (estimée à  $0,2 \mu\text{g.g}^{-1}$ ). Pour les 4 autres études issues de la littérature, le BPA a été détecté dans plus de 85% des échantillons avec des niveaux médians compris entre  $0,42$  et  $1,5 \mu\text{g.g}^{-1}$  de poussières, le maximum mesuré étant de  $24 \mu\text{g.g}^{-1}$  de poussières (Environnement Canada and Santé Canada, 2008). Dans l'étude de Geens *et al.* (2009), seule étude européenne dans la littérature, le BPA a été quantifié dans les 18 échantillons prélevés dans des habitations des Flandres en Belgique. La concentration médiane en BPA à  $1,5 \mu\text{g.g}^{-1}$  de poussières de cette étude est la plus élevée de la littérature. Les auteurs soulignent que leurs résultats sont plus de deux fois supérieurs aux niveaux relevés dans une autre étude menée en Belgique ainsi que par rapport aux niveaux mesurés aux Etats-Unis autour des années 2000.

Les données de l'étude de l'EHESP-CSTB (2011) documentant des niveaux de concentration français présentent une concentration médiane plus élevée de  $4,7 \mu\text{g.g}^{-1}$ . Celle-ci est trois fois plus élevée que celle de l'étude de Geens *et al.* (2009), et le maximum de  $20 \mu\text{g.g}^{-1}$  est deux fois plus élevé.

Les différences de méthodes de mesure, notamment sur les systèmes de prélèvement avec des choix différents de techniques (aspirateur classique ou équipé spécifiquement pour l'étude) ainsi que sur la fraction du tamisage peuvent avoir une influence sur le résultat.

### 4.5 Données de concentration en BPA dans les eaux destinées à la consommation humaine

#### 4.5.1 Introduction

Le BPA est fréquemment détecté dans le milieu aquatique à des teneurs moyennes de l'ordre de la centaine de ng/L. Des concentrations maximales atteignant quelques  $\mu\text{g/L}$  sont également rapportées (Environnement Canada and Santé Canada, 2008; CE, 2010). Le BPA est retrouvé dans les phases solides comme les sédiments et les matières en suspension, et dans la phase dissoute (Environnement Canada and Santé Canada, 2008). Les eaux de surface aussi bien que les eaux souterraines peuvent être contaminées par le BPA (Loos *et al.*, 2009; Loos *et al.*, 2010).

Dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), le BPA peut provenir de la ressource en eau mais également des matériaux et objets utilisés en contact avec l'eau entre le captage et la consommation finale. L'utilisation de produits contenant du BPA est recensée dans :

- des matériaux et objets organiques utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'EDCH (MCDE) (résines époxydiques). L'occurrence de ces résines est précisée dans l'annexe 9 ;
- des accessoires et sous-ensembles d'accessoires (acrylonitriles butadiènes styrènes, polysulfones, polycarbonates) ;
- des matériaux utilisés pour le conditionnement d'eau ou de certains supports de traitement (polycarbonate) ;
- certains composants de modules membranaires susceptibles d'être utilisés pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (résines époxydiques, polysulfones).

Conformément à la réglementation en vigueur<sup>34</sup>, pour être utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine, les matériaux et objets organiques et les accessoires et sous-ensemble d'accessoires constitués d'au moins un composant organique doivent disposer d'une attestation de conformité sanitaire (ACS)<sup>35</sup> et les fibres utilisées pour le renfort de matériaux doivent disposer d'un certificat d'aptitude sanitaire au renfort (CAS), délivrés par un laboratoire habilité par le ministre chargé de la santé.

En 2008, la DGS a saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des expositions et des risques sanitaires liés au bisphénol A dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

En l'absence de données de contamination des EDCH, l'Afssa avait alors réalisé son évaluation de risque sanitaire à partir de scénarios d'exposition conservateurs (Afssa, 2008c), et d'une dose journalière tolérable (DJT) du bisphénol A de 0,05 mg/kg de PC/j (EFSA, 2006). L'Agence avait conclu à un risque sanitaire négligeable dans les conditions habituelles d'emploi des MCDE.

Depuis 2008, de nombreuses études sur la contamination de tous types d'eaux par le BPA ont été publiées au niveau international et en France. De plus, afin d'alimenter les travaux d'expertise ici menés, l'Anses et la DGS ont lancé en 2011 des campagnes nationales d'analyses visant à évaluer l'exposition de l'Homme au BPA *via* les eaux distribuées en réseau (eaux du robinet) et les eaux conditionnées (eaux de source, eaux minérales naturelles, eaux rendues potables par traitement).

Actuellement, le BPA n'est pas un paramètre dont la teneur est réglementée dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) en France ou dans l'Union européenne (arrêté du 11 janvier 2007, Directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine).

## 4.5.2 Revue de la littérature scientifique

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la période 2000 à 2011 sur la base des mots clés suivants : bisphenol A, drinking water OR tap water OR polycarbonate bottle. Deux articles particulièrement pertinents, publiés en 2012, ont également été intégrés. Plusieurs bases de données bibliographiques ont été interrogées à partir d'équations de recherche.

### 4.5.2.1 Contamination de la ressource

Le Tableau 19 présente les teneurs en BPA dans des ressources utilisées pour la production d'EDCH rapportées dans la littérature scientifique. Seule l'étude de Focazio *et al.* (2008) présente des concentrations supérieures à la centaine de ng/L. Or, la méthode analytique utilisée dans cette étude est peu sensible (chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en mode balayage complet) et a été développée pour des matrices plus complexes (eaux usées).

D'après les travaux d'Arnold *et al.* (2012), en Europe, les médianes des concentrations en BPA dans des ressources utilisées pour la production d'EDCH sont, pour les eaux de surface, inférieures à 6 ng/L (n > 138) et, pour les eaux souterraines, inférieures à 1 ng/L (n = 169).

En France, les EDCH sont produites à partir d'eaux souterraines (ESO) et d'eaux de surface (ESU). Le BPA a été retrouvé dans des eaux souterraines et dans des eaux de surface à des concentrations atteignant 175 ng/L (Baugros *et al.*, 2008; Cladière *et al.*, 2010). Toutefois, il existe peu d'études publiées caractérisant les teneurs en BPA dans les ressources utilisées pour la

<sup>34</sup> Articles R. 1321-48, 49 et 52 du code de la santé publique ; Arrêté du 29 mai 1997 modifié par les arrêtés du 24 juin 1998, 13 janvier 2000, 22 août 2002 et 16 septembre 2004 ; Circulaires ministérielles n°99/217 du 12 avril 1999 et n°2000/232 du 27 avril 2000 ; Circulaire ministérielle n°2002/571 du 25 novembre 2002 ; Circulaire DGS/SD7A/2006/370 du 21 août 2006

<sup>35</sup> Les conditions de délivrance des ACS et CAS, pour les matériaux et objets à base de matière organique, sont précisées dans les circulaires du 12 avril 1999, du 27 avril 2000 et du 21 août 2006 précitées (Validité : 5 ans, mais peut être portée à 10 ans pour les résines polyéthylène produites sous la marque NF).

production d'EDCH en France. Dupuis *et al.* (2012) rapportent des concentrations comprises entre 7 et 30 ng/L.

**Tableau 19 : Occurrence du BPA dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH**

Description des échantillons	n	LD	LQ	Étendue en ng/L	% > LQ ou LD	Moyenne en ng/L	Médiane en ng/L	Référence
		en ng/L						
<b>ESU et ESO</b> Espagne	9	6	-	6 - 295	88	-	121	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> , 2004
<b>ESU (rivière)</b> Espagne	3	7	-	120 - 271	100	184	-	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> , 2005
<b>ESU et ESO</b> USA	73	200	1000	1000 - 1900	9,5	-	-	Focazio <i>et al.</i> , 2008
<b>ESU et ESO</b> Canada	125	2	-	2 - 87	22	2,1	-	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
<b>ESO (puits)</b> Nigéria	36	10	-	10 - 580	-	210	210	Maduka Ignatius <i>et al.</i> , 2010
<b>ESU (rivière)</b> Nigeria	18	10	-	30 - 230	-	180	170	Maduka Ignatius <i>et al.</i> , 2010
<b>Entrée de station de potabilisation</b> France	8	0,5	1,5	7 - 30	100	17	18	Dupuis <i>et al.</i> , 2012

ESU : eau de surface ; ESO : eau souterraine ; LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification  
% > LD ou LQ : pourcentage d'échantillon dont la teneur dépasse la LD ou la LQ

#### 4.5.2.2 Impact des traitements de potabilisation sur les teneurs en BPA

En cas de contamination de la ressource en eau par du BPA, un abattement de la concentration en BPA peut être obtenu par différentes étapes de traitement de potabilisation. Le BPA est peu éliminé par la clarification. La filtration sur charbon actif en grains a une efficacité très variable (Stackelberg *et al.*, 2007). Les procédés membranaires, comme l'ultrafiltration ou la nanofiltration, permettent une bonne élimination du BPA (Bing-zhi *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2006).

L'oxydation du BPA lors de la désinfection peut conduire à la formation de sous-produits. Les sous-produits dépendent des concentrations de BPA et des oxydants. Sous l'action du chlore, ces sous-produits peuvent être des composés mono à tétra-chlorés, des quinones et des acides haloacétiques (Gallard *et al.*, 2004; Korshin *et al.*, 2006; Stackelberg *et al.*, 2007). Après ozonation, les sous-produits formés peuvent être des acides carboxyliques, des quinones, des catéchols et des dérivés de l'acide muconique (Deborde *et al.*, 2008). Sous rayonnement UV, le BPA subit une photodégradation efficace dont le rendement quantique est évalué à 18 % (Felis *et al.*, 2011).

## 4.5.2.3 Contamination des eaux distribuées en réseau

Le Tableau 20 présente les concentrations en BPA mesurées dans des eaux au robinet du consommateur. Ces études indiquent qu'il peut subsister du BPA dans des eaux du robinet, à des teneurs ne dépassant qu'exceptionnellement les 100 ng/L. Après une analyse de 65 publications scientifiques, Arnold *et al.* (2012) estiment qu'il est peu probable que les concentrations en BPA dans les EDCH traitées en Europe, en Amérique ou en Asie, dépassent 317 ng/L, concentration maximale mesurée dans les études analysées dans cette revue bibliographique.

Dupuis *et al.* (2012) ont quantifié le BPA à des concentrations comprises entre 2 et 17 ng/L dans 8 échantillons d'eau du robinet en France. Dans ces mêmes échantillons, aucun des sous-produits de la chloration du BPA recherché n'a été détecté. Ceci peut s'expliquer pas la non-exhaustivité des produits de dégradation recherchés.

Tableau 20 : Occurrence du BPA dans les eaux distribuées en réseau

Pays d'échantillonnage	N	LD	LQ	Étendue en ng/L	% > LQ ou LD	Moyenne en ng/L	Médiane en ng/L	Référence
		en ng/L						
Allemagne	10	0,02	-	0,5 - 2,2	100	1,1	1,1	Kuch and Ballschmiter, 2001
Espagne	4	6	-	6	25	-	-	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> , 2004
Espagne	3	7	-	7	33	-	-	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> , 2005
Italie	6	0,2	-	-	0	-	-	Loos <i>et al.</i> , 2007
Chine	12	0,7	2	2 - 317	92	-	42,5	Li <i>et al.</i> , 2010
Nigeria	38	10	-	10 - 520	-	200	200	Maduka Ignatius <i>et al.</i> , 2010
Brésil	12	-	100	-	33	160 ± 30	-	Sodré <i>et al.</i> , 2010
Canada	123	2	-	2 - 99	12	-	0,14	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
Malaisie	30	-	1,3	4 - 59	100	14 ± 14	-	Santhi <i>et al.</i> , 2012
France	8	0,5	1,5	2 - 17	100	8	7	Dupuis <i>et al.</i> , 2012

LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification

% > LD ou LQ : pourcentage d'échantillon dont la teneur dépasse la LD ou la LQ

Des représentants du Centre International de Recherche Sur l'Eau et l'Environnement (CIRSEE) de Suez Environnement, auditionnés par l'Anses, ont rapporté des épisodes d'occurrence de BPA dans les EDCH à des concentrations maximales de 1 µg/L sur un site en France dont des canalisations ont été réhabilitées entre 1992 et 2000 par des résines époxydiques. La présence de BPA était parfois accompagnée d'altérations des paramètres organoleptiques de l'eau (coloration « rose » marquée indiquant un délitement des résines époxydiques et/ou odeurs de « pharmacie »

et de « moisi » et/ou problèmes de goût). Ces phénomènes dans la plupart des cas ont fait suite à une modification des conditions d'exploitation du réseau (changement du régime hydraulique et des vitesses d'écoulement de l'eau). Des actions correctives ont été entreprises et le CIRSEE mène des études pour identifier les déterminants de ce phénomène de relargage (mauvaise application de la résine lors de la réhabilitation ou dégradation au cours du temps).

Par ailleurs, les études du CIRSEE n'ont pas mis en évidence de BPA dans les eaux de réservoirs réhabilités avec des résines époxydiques. La présence d'une concentration supérieure de résiduel de chlore, le plus faible rapport surface de résine sur volume d'eau, les vitesses de circulation d'eau plus faibles, et les conditions de pose de la résine mieux contrôlées que pour les canalisations sont des arguments proposés par le CIRSEE pour expliquer ces différences.

#### 4.5.2.4 Contamination des eaux conditionnées

Le Tableau 21 présente l'occurrence du BPA dans des eaux conditionnées en fonction du type de conditionnement. Dans des conditions d'usage normales, les teneurs en BPA dans les eaux conditionnées dans des contenants en polycarbonate sont relativement importantes avec des concentrations de l'ordre de la centaine de ng/L à quelques µg/L.

Dans leur étude sur des eaux embouteillées, Li *et al.* (2010) ne précisent pas le matériau des bouteilles.

Toyo'oka and Oshige (2000) rapportent la détection de BPA dans des eaux minérales naturelles, dont deux marques françaises, contenues dans des bouteilles en polyéthylène téréphtalate (PET) ne contenant *a priori* pas de BPA. A notre connaissance, ces résultats n'ont jamais été confirmés, et soulèvent des interrogations quant à la fiabilité des données, la méthode analytique utilisée étant assez inhabituelle (chromatographie liquide haute performance associé à un détecteur coulométrique).

**Tableau 21 : Occurrence du BPA dans les eaux conditionnées**

Conditionnement	n	LD	LQ	Étendue en ng/L	% > LQ ou LD	Moyenne en ng/L	Médiane en ng/L	Référence
		en ng/L						
<b>Bonbonnes en PC</b> Eau minérale naturelle	2	200	-	520 - 575	100	550	-	Rykowska <i>et al.</i> , 2004
<b>Bonbonnes en PC</b> Eau minérale naturelle	3	300	1000	400 - 520	-	-	470	Szymański <i>et al.</i> , 2006
<b>Bouteilles du commerce</b>	21	0,7	2	18 - 285	81	-	82,4	Li <i>et al.</i> , 2010
<b>Bouteilles en PET</b> Eau minérale naturelle	9	5	-	3 - 10	100	5	4	Toyo'oka et Oshige, 2000

LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification ; PC : polycarbonate

% > LD ou LQ : pourcentage d'échantillon dont la teneur dépasse la LD ou la LQ

Quelques études se sont intéressées aux facteurs pouvant influencer la migration du BPA à partir de matériaux de conditionnement (résines époxydiques et polycarbonate) et sont présentées dans le Tableau 22. Le vieillissement du polycarbonate et l'augmentation de la température sont des facteurs favorisant la migration du BPA vers l'eau (Kubwabo *et al.*, 2009).

**Tableau 22 : Concentrations en BPA retrouvées après contact avec des matériaux de conditionnement des eaux**

Description des échantillons	Conditions d'essai	Résultats	Référence
9 canettes revêtues intérieurement de résine époxyde	Analyse directe de l'eau de la canette scellée	< 2000 ng/L dans tous les échantillons	Takao <i>et al.</i> , 2002
Bouteilles en PC	Eau HPLC à 22°C pendant 1, 3, 5 et 7 jours.	240 ng/L en moyenne après 1 j 830 ng/L après 7 jours	Le <i>et al.</i> , 2008
Bouteilles en PC	Eau HPLC à 100°C et retour lent à température ambiante sur 24 h.	4470 ng/L en moyenne	Le <i>et al.</i> , 2008
	Bouteilles précédentes avec eau HPLC à température ambiante pendant 1 j	2520 ng/L en moyenne	
Bouteilles en PC réutilisables de moins d'1 L	5 bouteilles neuves (eau HPLC, 1 j à 4°C, puis 2,5 h à 22°C, puis 40°C pendant 2, 8, 24, 96 et 240 h)	Moyenne des concentrations entre 10 et 2 160 ng/L	Kubwabo <i>et al.</i> , 2009
	11 bouteilles usagées (eau HPLC, 1 j à 40°C)	200 ng/L	
Bonbonnes en PC (19 L)	Analyse de l'eau après 3, 12 et 39 semaines	200 ng/L à 3 semaines 4 700 ng/L à 39 semaines	Biles <i>et al.</i> , 1997

L'Association Française de l'Industrie des Fontaines à Eau (AFIFAE), interrogée par l'Anses, indique que la masse en BPA dans les parois des bonbonnes de 19 L est en moyenne de 2,5 mg par bonbonne avec une valeur maximale mesurée de 7,4 mg. Elle ajoute que les courbes de transfert du BPA à partir de bonbonnes en polycarbonate au cours du temps sont de type sigmoïdale. La migration du BPA atteint une asymptote dans les 4 mois après le remplissage à 700 ng/L pour des eaux stockées entre 5 et 13°C et à 800 ng/L pour des bonbonnes stockées entre 18 et 36°C (cf annexe 10).

### 4.5.3 Acquisition de données françaises

#### 4.5.3.1 Objectif

Selon la Directive 98/83/CE, les EDCH peuvent être « fournies par un réseau de distribution, à partir d'un camion-citerne ou d'un bateau-citerne, en bouteilles ou en conteneurs ». En France, la population consomme majoritairement de l'eau distribuée par le réseau public et de l'eau embouteillée (Anses, 2010b).

En l'absence de données françaises robustes sur la contamination des EDCH par le BPA et afin de caractériser l'exposition de l'ensemble de la population française au BPA par les EDCH, des eaux distribuées en réseau et des eaux embouteillées ont été investiguées. Suivant l'avis de l'Afssa de 2008 (Afssa, 2008b) et les données de la littérature scientifique, un intérêt particulier a été porté sur des eaux potentiellement plus contaminées des :

- réseaux réhabilités avec des résines époxydiques ;
- bonbonnes en polycarbonate de 18,9 L ;
- canettes de 0,33 L en aluminium revêtues intérieurement de résine époxydique.

Les différentes études ont été menées par le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses. Les données acquises dans ces études concernent les eaux telles que fournies par les réseaux ou dans le commerce et non les eaux reconditionnées.

#### 4.5.3.2 Matériel et méthode

##### 4.5.3.2.1 Plan d'échantillonnage

Le CES « Eaux » a été consulté sur les plans d'échantillonnage du BPA dans les eaux distribuées en réseau et dans les eaux conditionnées les 07/06/2011 et 05/07/2011.

##### Eaux distribuées en réseau

L'analyse du BPA dans les EDCH du réseau de distribution publique a été réalisée au cours d'une campagne nationale d'analyse du LHN commandée par la DGS. La stratégie d'échantillonnage de cette campagne est identique à celle appliquée à la recherche de résidus de médicaments dans les EDCH et qui a été publiée dans le bulletin épidémiologique de l'Anses (Py *et al.*, 2009).

Dans chaque département, Outre-Mer compris, 3 couples eau brute [au niveau du captage (CAP)] - eaux distribuées en réseau [au niveau de l'unité de distribution (UDI)] ont été prélevés correspondant à :

- la ressource fournissant le plus gros débit ;
- une ressource sélectionnée aléatoirement ;
- une ressource sélectionnée par l'Agence régionale de santé pour sa vulnérabilité.

291 échantillons ont été analysés pour les eaux brutes et 292 pour les eaux distribuées en réseau. Ce plan d'échantillonnage permet de couvrir environ 20% de la production nationale d'EDCH en termes de débit cumulé et ne focalise pas sur les situations à risque. Ainsi une image instantanée des niveaux de contamination est produite. Les variations temporelles et l'efficacité des traitements de potabilisation ne sont pas prises en compte.

L'étude ciblée sur les réseaux réhabilités avec des résines époxydiques a porté sur 5 réseaux avec des canalisations et/ou des réservoirs revêtus avec ces résines. Les caractéristiques des réseaux sont présentées dans le Tableau 23. Des prélèvements ont été effectués en plusieurs points des réseaux sur une matinée. Au total, sur les 5 réseaux, 46 prélèvements ont été effectués.

**Tableau 23 : Caractéristiques des réseaux revêtus de résines époxydiques investigués lors de l'étude ciblée**

	Réseau 1	Réseau 2	Réseau 3	Réseau 4	Réseau 5
<b>Type d'ouvrage revêtu</b>	Réservoir	Canalisations	Canalisations	Canalisations + réservoirs	Canalisations
<b>% du réseau avec des résines époxydiques</b>	Inconnu	9,6 %	13 %	10,9 %	Inconnu
<b>Date de pose des résines</b>	2001	1992 à 2000	2011	1998 - 1999	1997 - 1998
<b>Matériau revêtu</b>	Béton	Fonte	Fonte	Fonte	Inconnu
<b>Désinfectant utilisé</b>	Chlore	Bioxyde de chlore	Chlore	Chlore	Chlore

Le réseau 2 correspond au site mentionné par le CIRSEE lors de son audition pour lequel des relargages de BPA ont été rapportés (voir paragraphe 4.5.2.3).

#### Eaux conditionnées

Des eaux plates, gazeuses, de source et minérales naturelles ont été analysées.

Pour les eaux conditionnées dans des bouteilles en polyéthylène téréphtalate (PET), 25 marques commerciales ont été sélectionnés par un tirage au sort pondéré par les parts de marché (Anses, 2011b). Pour chaque produit, l'eau de 2 bouteilles d'un même lot a été analysée. Les bouteilles ont été achetées dans des commerces de la région de Nancy en janvier-février 2012. Les produits étudiés avaient des contenances variant de 1 à 2 L.

En amont de l'étude, l'Association Française de l'Industrie des Fontaines à Eau (AFIFAE) a été interrogée sur les usages des bonbonnes (voir l'annexe 10). En France, entre 150 et 170 millions de litres d'eau par an sont commercialisés dans des bonbonnes, principalement pour des bureaux et des institutions. Trois sociétés commercialisent des EDCH dans des bonbonnes en polycarbonate sur le territoire français (hors DROM-COM<sup>36</sup>). Trente bonbonnes ont été achetées auprès de l'AFIFAE qui a servi de relai avec les sociétés les commercialisant. L'eau de dix bonbonnes de chaque société, réparties en 2 lots : 5 bonbonnes anciennes (de 3 à 6 ans) et 5 bonbonnes récentes (moins d'1 an) a été analysée. Pour toutes les bonbonnes, l'eau a été conditionnée 3 mois avant d'être analysée.

Enfin, une seule marque commercialise des EDCH en canettes aluminium. L'eau de dix canettes de cette marque ont été analysées. Elles ont été achetées dans des commerces de la région de Nancy en février 2012 et proviennent de 2 lots différents.

#### 4.5.3.2.2 Echantillonnage

Les échantillons ont été prélevés dans des flacons en verre brun (flacons neufs à usage unique, préalablement lavés et étuvés à 500 °C), contenant du thiosulfate de sodium pour bloquer l'action du chlore. En fonction des départements, les prélèvements ont été réalisés par les Agences régionales de santé (ARS) ou les laboratoires habilités pour le contrôle sanitaire des eaux. Les échantillons ont été acheminés au laboratoire dans les 48 heures par transporteur, conditionnés dans des cartons isothermes.

<sup>36</sup> Départements et régions d'Outre-Mer - Collectivités d'Outre-Mer

#### 4.5.3.2.3 Méthodes analytiques

Le Bisphénol A a été analysé au moyen d'un couplage chromatographie liquide – spectrométrie de masse triple quadripôle (LC-MS/MS), après une pré-concentration en ligne. La colonne de pré-concentration utilisée est une phase Hypersil Gold aQ (20\*2,1 mm 12 µm). Le volume d'injection est de 4 mL par échantillon. La colonne de séparation utilisée est une Kinetex PFP (2,6 µm 50\*2,1 mm). L'élution de la molécule est réalisée au moyen d'une phase mobile eau/acétonitrile, additionnée d'acétate d'ammonium (0,02 mM). La détection est réalisée avec un spectromètre de masse à triple quadripôle (Thermo-Scientific TSQ Vantage). Le BPA est détecté en mode d'ionisation HESI.

L'étalonnage a été réalisé en mode externe. Cependant du BPA marqué par 16 atomes de deutérium (BPA-d16) a été systématiquement ajouté aux échantillons, afin de suivre l'ensemble du protocole analytique.

Avec cette méthode, la limite de détection du BPA dans les eaux est de 8 ng/L et la limite de quantification de 25 ng/L.

Chaque échantillon d'eau distribuée en réseau a fait l'objet d'un dopage systématique en BPA. Le rendement moyen de dopage calculé pour les eaux brutes et les eaux traitées était de 120 % avec un coefficient de variation de 25 %. Une correction des résultats a été effectuée par le rendement individuel de dopage lorsque celui-ci était inférieur à 80 % ou supérieur à 120 %.

#### Validation de méthode

Cette méthode a été validée selon la norme NF-T90-210.

La gamme d'étalonnage s'étend de 10 à 1 000 ng/L. La limite de quantification (25 ng/L) est donc le deuxième point de la gamme d'étalonnage. L'exactitude de la méthode a été vérifiée dans deux matrices (eau brute et eau traitée) et à trois niveaux de concentration (25, 250 et 500 ng/L). Les coefficients de variation étaient inférieurs à 15%. La stabilité de la molécule a été validée sur 7 jours, par dopage (500 ng/L) d'une eau d'Evian, avec et sans thiosulfate. Ces essais de stabilité ont été réalisés directement dans les flacons de prélèvement, afin de vérifier également l'absence de contamination ou d'adsorption sur ceux-ci. Au sein des séries analytiques, chaque échantillon a été précédé d'un blanc et des points de contrôle (eau Ultrapure dopée à 100 ng/L) ont été insérés. Sur l'ensemble de la campagne (8 mois), la moyenne de ces points de contrôle a été de 111 ng/L avec un coefficient de variation de 13%.

### 4.5.3.3 Résultats

#### 4.5.3.3.1 Eaux distribuées en réseau

86 % des 291 ressources utilisées pour la production d'EDCH (CAP = ESO + ESU) et 96 % des 292 EDCH prélevées au robinet du consommateur et analysées ne présentent pas de concentration détectable en BPA (< 8 ng/L) (Figure 18). La répartition des échantillons en fonction de leur teneur en BPA est similaire pour les eaux souterraines (ESO) et pour les eaux de surface (ESU).

La répartition des concentrations en BPA dans les 18 ressources où il a été quantifié (soit 6% des échantillons > 25 ng/L) en fonction de l'origine des eaux [souterraines (ESO) ou de surface (ESU)] est présentée sur la Figure 19. La concentration maximale mesurée dans les eaux brutes est de 1 430 ng/L. Le BPA n'a été quantifié dans aucun des échantillons d'eau distribuée appariés à ces échantillons.

Dans les eaux distribuées en réseau, deux échantillons (soit moins de 1 %) présentent des concentrations quantifiables en BPA qui sont de 25 ng/L et 50 ng/L. Pour ces deux sites, le BPA n'a pas été mis en évidence dans l'eau du captage analysée en amont de l'UDI.

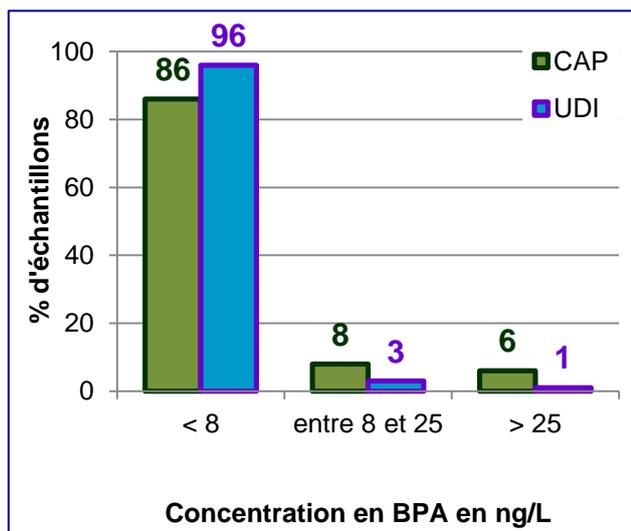


Figure 18. Pourcentage d'échantillons dans lesquels le BPA est non détecté (< 8 ng/L), détecté mais non quantifié (entre 8 et 25 ng/L) et quantifié (> 25 ng/L)

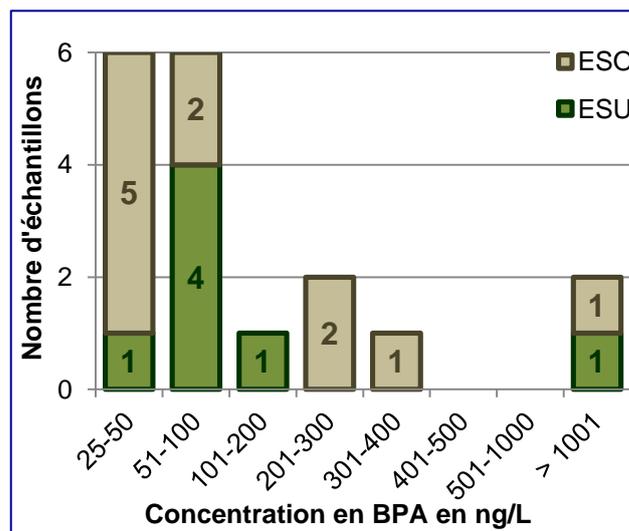


Figure 19. Répartition des ressources dans lesquelles du BPA est quantifié par classe de concentration en fonction de la provenance des eaux

Une campagne de confirmation sur les sites où le BPA a été quantifié dans les eaux est planifiée.

Lors de l'étude ciblée sur les 5 réseaux réhabilités avec des résines époxydiques, aucun des 46 échantillons analysés n'a présenté de résultat quantifié soit supérieur à 25 ng/L.

#### 4.5.3.3.2 Eaux conditionnées

L'étude réalisée par l'Anses présente les teneurs en BPA dans 68 EDCH conditionnées dans 3 types de contenant et achetées majoritairement dans la région de Nancy.

Le BPA n'a été détecté (< 8 ng/L) dans aucune des 50 eaux conditionnées dans des bouteilles en PET ni dans les 10 eaux conditionnées dans des canettes en aluminium, quel que soit le type d'eaux analysées.

Les 28 eaux conditionnées dans des bonbonnes en polycarbonate analysées présentent toutes des concentrations mesurables en BPA. Le Tableau 24 indique les concentrations en BPA en fonction de la société commercialisant les bonbonnes, de la marque, de l'âge des bonbonnes et de la provenance de l'eau.

Le pH, la conductivité, l'alcalinité et les teneurs en chlorures, fluorures, nitrites, nitrates, sulfates, calcium, magnésium, sodium et potassium des eaux des différents lots de bonbonnes sont présentés dans l'annexe 11.

**Tableau 24 : Concentrations en BPA mesurées dans les eaux contenues dans des bonbonnes en fonction de la société, de la marque et de l'âge des bonbonnes et du type d'eau**

Nom du lot	A1	A6	B1	B6	C1	C2	C3
Société	A		B		C		
Fabriqueur de la bonbonne	Z		Z		Y		
Eau	a		b1	b2	c1		c2
Âge de la bonbonne	1 an	6 ans	1 an	6 ans	1 an	3 ans	3 ans
Effectif	5	4	4	5	4	1	5
Concentration moyenne en BPA (en ng/L)	4 208 ± 207	1 658 ± 270	248 ± 21	67 ± 15	436 ± 29	269	346 ± 18

#### 4.5.4 Synthèse et discussion

Une revue de la bibliographie internationale a mis en évidence les faibles niveaux de contamination par le BPA des eaux distribuées en réseau (concentrations de l'ordre du ng/L à la dizaine de ng/L) (Arnold *et al.*, 2012). Cette analyse de la littérature a également souligné la possibilité d'une migration du BPA à partir des contenants vers les eaux de boisson. Les niveaux de contamination des eaux en résultant sont rapportés comme étant au maximum de l'ordre du µg/L (Biles *et al.*, 1997). L'ensemble de ces observations a permis d'établir une stratégie d'échantillonnage pertinente par rapport à la présence potentielle de BPA dans les eaux distribuées en réseau et dans les eaux conditionnées au niveau national.

Ainsi, l'étude réalisée par l'Anses est la première, en France, à investiguer les teneurs en BPA dans les principaux types d'EDCH, fournissant une image instantanée de la contamination dans les conditions normales d'usage. Les résultats obtenus indiquent de faibles niveaux de contamination des eaux, à l'exception des eaux contenues dans des bonbonnes en polycarbonate, correspondant aux niveaux les plus bas retrouvés dans la littérature. Toutefois, les cas spécifiques des réseaux d'eau chaude sanitaire et des systèmes de traitement privés, ainsi que les conséquences de situations extrêmes de stockage (température, durée, ensoleillement, *etc.*) ou d'utilisation des EDCH n'ont pas été étudiées. De même, aucun essai de migration spécifique du BPA à partir des matériaux (MCDE ou MCDA) n'a été réalisé.

Parmi les eaux conditionnées (eau en bouteille, en canette ou en bonbonne), seules celles contenues dans des bonbonnes en polycarbonate présentent des concentrations mesurables en BPA pouvant atteindre 4 µg/L. La consommation d'eau contenue dans ce type de bonbonne, qui concerne principalement des lieux « collectifs » (lieux de travail, salles d'attente, commerces...), est très inférieure à la consommation d'eau du robinet ou d'eau embouteillée (AFIFAE 2011 décrit dans l'annexe 10 ; Anses, 2010b).

Les concentrations de BPA dans l'eau de bonbonnes en polycarbonate mesurées dans notre étude sont du même ordre de grandeur que celle rapportées dans la littérature scientifique (Biles *et al.*, 1997; Rykowska *et al.*, 2004; Szymański *et al.*, 2006) et par l'AFIFAE (annexe 10). Les facteurs influant sur les différences de concentrations en BPA observées dans l'étude entre les eaux des différents lots, sont :

- l'âge des bonbonnes : les eaux contenues dans des bonbonnes récentes présentent des concentrations en BPA plus importantes que pour celles de bonbonnes plus anciennes ;
- le fabricant des bonbonnes ;

- le lot des bonbonnes ;
- la minéralisation des eaux.

Interrogée sur les pratiques de nettoyage des bonbonnes, l'AFIFAE précise que le lavage peut mettre en œuvre des températures allant de 40 à 70 °C et des détergents et désinfectants agréés pour le contact alimentaire, ces procédures variant en fonction des producteurs. L'absence de traçabilité du circuit des bonbonnes (modalités de lavage et nombre de cycles, conditions de stockage et de transport, etc.), ne permet pas une interprétation plus fine.

La non détection du BPA dans les eaux embouteillées (eaux de source et eaux minérales naturelles) est en concordance avec l'absence de BPA dans la composition du PET et avec la littérature scientifique. En effet, la présence de BPA en lien avec le PET a rarement été documentée et les études impliquées présentaient des limites méthodologiques.

Dans les eaux distribuées en réseau, le BPA n'a été quantifié qu'à deux reprises (soit moins de 1% des échantillons) avec une concentration maximale de 50 ng/L. Bien qu'une étude ait spécifiquement porté sur des réseaux revêtus de résine époxydique, aucun lien n'a été établi entre la présence de ces revêtements et une contamination des eaux par le BPA.

Conformément aux conclusions de l'avis de l'Afssa (2008b), ces résultats ne remettent pas en cause la procédure de vérification de la conformité sanitaire des MCDE et il reste souhaitable, lorsque le bisphénol A est présent dans une formulation, de rechercher ce paramètre spécifiquement dans les eaux de migration lors de la procédure de vérification de la conformité sanitaire des MCDE.

Dans les eaux distribuées en réseau correspondant aux 18 ressources où le BPA a été quantifié, le BPA n'a pas été détecté. Ces résultats confirment que les filières de potabilisation de l'eau permettent de diminuer les teneurs en BPA. Toutefois, les traitements de désinfection (chlore, UV, ozonation) peuvent entraîner la formation de produits de transformation. L'action du désinfectant résiduel sur les revêtements ou éléments d'appareillage à base de résine époxydique est susceptible de former des dérivés chlorés du BPA.

A ce stade, il peut être avancé que les faibles concentrations en BPA mesurées dans les types d'eaux majoritairement consommées par la population générale (eaux du robinet et eaux embouteillées), semblent indiquer une faible contribution de l'eau à l'exposition totale de l'Homme au BPA. Cette tendance est soutenue par l'estimation d'Arnold *et al.* (2012) qui évalue à moins de 2,8 % la part de BPA ingéré *via* l'eau de boisson par rapport à l'apport total. Enfin, l'OMS (2011) ne considère pas l'EDCH comme un contributeur majeur de l'exposition humaine au BPA.

## 4.6 Données de concentration en BPA dans les aliments

### 4.6.1 Revue de la littérature scientifique

Une recherche bibliographique a été réalisée sur une période allant de janvier 2000 à décembre 2011 privilégiant les données françaises et européennes.

Les résultats de la revue bibliographique des publications européennes récentes relatives aux teneurs en BPA dans les aliments montrent que les produits de l'alimentation infantile restent encore très peu étudiés à l'exception de la migration de BPA à partir des biberons en plastique.

Les différentes teneurs en BPA mesurées dans les produits alimentaires considérés varient depuis les limites de détection ou de quantification jusqu'à 420 µg/kg. Cette dernière valeur issue d'une enquête anglaise relative à de la charcuterie en boîtes de conserve, reste inférieure à la limite de migration spécifique réglementaire de 600 µg/kg d'aliment. Les LD et les LQ varient respectivement selon les analyses et selon les aliments, de 0,005 à 9,3 µg/kg et de 0,01 à 10,9 µg/kg.

D'une manière générale, les études portent sur les produits en boîtes de conserve métalliques avec revêtement époxyde. Certains auteurs ont néanmoins analysé des aliments conditionnés différemment afin de comparer les taux de transfert dans les matrices alimentaires.

Dans l'étude de Geens *et al.* (2010), une contamination plus élevée pour les produits alimentaires stockés en boîtes de conserve métalliques et ce, parfois, pour un même type d'aliments (fruits, légumes, soupes) est observée. La différence est marquée pour les légumes où un facteur supérieur à 100 est observé entre les boîtes de conserve métalliques et le verre.

**Tableau 25 : Synthèse des publications scientifiques européennes portant sur la contamination des aliments par le BPA**

Source	Produit	Nombre d'analyses	Nombre de résultats quantifiés	Moyenne ou gamme des résultats positifs en BPA (µg/kg)	LD (µg/kg)	LQ (µg/kg)	
Autriche (Braunrath <i>et al.</i> , 2005)	Ananas light	8		5	1,2		
	Bière	8		1,5	0,1		
	Boisson à l'orange	8		0,4	0,1		
	Boisson au citron	4		0,1	0,1		
	Boisson cola	4		0,4	0,3		
	<u>Canettes et conserves</u>	Boisson cola light	8		0,7	0,3	
	Crème noix de coco sucré	8		29,7	6,4		
	Boisson énergisante	8		3,4	0,9		
	Boisson énergisante	8		nd	0,9		
	Goulasch	8		22	9,3		
	Goulasch	8		9,6	9,3		
	Haricot blanc	8		35	4,3		
	Haricot rouge	8		26	7,4		
	Lentilles	8		26	1,1		
	Lychees	8		6,8	1,2		
	Mais	8		28	2,9		
	Mangue	8		24	5,4		
	Pêches	8		6,4	1,3		
	Petits pois très fins	8		8,5	1,9		
	Sardines à l'huile	8		2,1	0,2		
	Soupe de pomme de terre	8		20,7	6,3		
	Soupe de pomme de terre	8		9,6	6,3		
	Soupe Tom Kha (thaïlandaise)	8		37,6	6,4		
	soupe Tom Kha (thaïlandaise)	8		17	6,4		
Thon à l'huile	8		43	0,4			
Tomates concassées	8		20	1,9			
Autriche (Brenn-Stuckhofova and Cichna-Markl., 2006)	Vin blanc	46	38	0,2-2,1	0,1	0,2	

Source	Produit	Nombre d'analyses	Nombre de résultats quantifiés	Moyenne ou gamme des résultats positifs en BPA (µg/kg)	LD (µg/kg)	LQ (µg/kg)
<u>Différents conditionnements (cuves en acier verre, tetra brik)</u>	Vin rouge	13	8	0,2-1,2	0,1	0,2
Belgique (Geens <i>et al.</i> , 2010)	Ananas (plastique)	1	1	0,11		0,1
	Anchois (verre)	1	1	0,67		0,1
<u>Différents conditionnements (plastique, verre, canette, tetra brik, papier)</u>	Bière ( canette)	7	7	0,16-0,56		0,02
	Boissons énergisantes et de sport (canette)	7	7	0,16-4,79		0,02
	BRSA en canette (colas, sodas, jus, iced tea)	30	27	0,04-8,10		0,02
	Boissons sans alcool (PET)	4	0	NQ		0,02
	Eau gazeuse (canette)	1	1	NQ		0,02
	Eau minérale (PET)	1	0	NQ		0,02
	Fruits au sirop (verre)	2	2	0,3-1,28		0,1
	Fruits (consERVE)	4	4	0,2-20		0,01
	Légumes (consERVE)	8	8	1,3-116,3		0,01
	Légumes (verre)	6	6	0,1-1,02		0,1
	Plats préparés (consERVE)	2	2	26,7-73,1		0,01
	Poissons (consERVE)	4	4	0,9-169,3		0,01
	Purée de tomates (Brique)	1	1	0,25		0,1
	Sauce aux légumes pour pâtes (verre)	1	1	0,27		0,1
	Saucisses (verre)	1	1	0,86		0,1
	Soupes de légumes (plastique)	1	1	0,12		0,1
	Soupes (consERVE)	3	3	11,9-29,3		0,01
	Soupes tomates-céleri (brique)	1	1	0,25		0,1
	Soupes tomates-légumes (papier)	1	1	0,37		0,1
Espagne (Casajuana and Lacorte, 2004)	Préparation infantile en poudre	2		0,28	0,15	
<u>Différents conditionnements (consERVE, tetra brik, plastique)</u>	Lait entier stérilisé	2		1,17	0,15	
	Lait entier stérilisé	2		1,29	0,15	

Source	Produit	Nombre d'analyses	Nombre de résultats quantifiés	Moyenne ou gamme des résultats positifs en BPA (µg/kg)	LD (µg/kg)	LQ (µg/kg)
	Lait entier UHT	2		0,99	0,15	
	Lait entier UHT	2		2,64	0,15	
22 pays Européens (Pandelova <i>et al.</i> , 2011)	Aliments infantiles solides et liquides (5-9 mois)	5	1	17,35	1,5-3,3	4,9-10,9
<u>Non précisé</u>	Préparation infantiles 1 <sup>è</sup> et 2 <sup>è</sup> âge (à base de lait, soja et hypoallergénique)	6	1	3,6	0,8-1,7	2,6-5,8
Italie (Grumetto <i>et al.</i> , 2008)						
<u>Conserves</u>	Tomates pelées en conserve	42	22	20,5-115,3	1,1	3,7
Pays-Bas (Ehlert <i>et al.</i> , 2008)						
<u>Plastique (PC)</u>	Eau (chauffée au micro-onde dans biberons en PC)	54	35	0,1-0,73	0,1	
Portugal (Cunha <i>et al.</i> , 2011)						
	Bières	8	6	0,29-4,70	0,005	0,01
	Boissons énergisantes	7	3	0,15-3,24	0,005	0,01
Cannette et conserves	BRSA	15	12	0,03-4,02	0,005	0,01
	Préparation infantile reconstituée	7	2	0,23-0,40	0,06	0,2
Royaume-Uni (FSA,2001)						
<u>Conserve</u>	Bière	6	0	ND/NQ	2	7
	Boisson au cola	1	0	ND	2	7
	Boisson limonade	2	0	ND	2	7
	Cidre	1	0	ND	2	7
	Corned beef	3	3	59-70	2	7
	Crème anglaise	1	0	ND	2	7
	Emincé de porc	2	2	16-14	2	7
	Fruits au sirop	2	2	37-38	2	7
	Fruits en morceaux	1	1	19,0	2	7
	Gateau chocolat	2	0	ND	2	7
	Haricots blancs à la sauce tomate	3	3	9-14	2	7
	Haricots verts coupés, eau salée	2	2	36-37	2	7
	Hot dogs	2	2	21-33	2	7
	Jambon	3	3	350-420	2	7
	Lait concentré	2	2	11-14	2	7
	Lait en poudre pour nourrissons	6	0	ND	2	7
	Mais	1	1	16,0	2	7

Source	Produit	Nombre d'analyses	Nombre de résultats quantifiés	Moyenne ou gamme des résultats positifs en BPA (µg/kg)	LD (µg/kg)	LQ (µg/kg)
	Maquereau à la tomate en conserve	1	0	ND	2	7
	Orange soft drink	4	0	ND	2	7
	Pâtes sauce tomate	7	5	9-41	2	7
	Petites carottes/carottes en rondelles, eau salée	4	4	10-42	2	7
	Petites tomates pelées dans jus tomate	1	1	26,0	2	7
	Petits pois géants, eau, sucre, sel	2	2	16	2	7
	Pilchards à la tomate, conserve	2	2	13-18	2	7
	Pomme de terre nouvelle, eau salée	1	1	48,0	2	7
	Poulet jambon sauce blanche	2	2	52-53	2	7
	Purée de tomates avec ail	1	1	27,0	2	7
	Riz au lait	3	3	7-13	2	7
	Sardines à la tomate, conserve	3	3	14-32	2	7
	Saumon rouge	9	9	10-18	2	7
	Soft drink with vegetable extracts	2	0	ND	2	7
	Soupe de légumes	2	0	ND	2	7
	Soupe minestrone	2	0	ND	2	7
	Soupe poulet	3	2	8-10	2	7
	Soupe poulet et légumes	1	0	ND	2	7
	Soupe poulet et vin blanc	1	1	21.0	2	7
	Soupe tomate	7	2	20-21	2	7
	Thon au naturel en conserve	3	3	26-31	2	7
	Thon mais mayonnaise	2	2	41-44	2	7

#### 4.6.2 Données issues de l'industrie

Cette partie reprend les données industrielles françaises publiées et utilisées dans l'avis de l'Afssa du 7 juin 2010 (Afssa, 2010c).

Afin de recueillir les données nécessaires à l'évaluation des concentrations de bisphénol A (BPA) dans les aliments et à l'estimation de l'exposition de la population française au BPA, l'Afssa a sollicité les administrations, les associations de consommateurs ainsi que les différents organismes professionnels concernés. Les résultats d'analyse reçus proviennent des sources suivantes :

- L'Association Nationale des Industries Alimentaires (ANIA), n=5 données ;
- L'Association Des Entreprises de Produits ALimentaires Elaborés (ADEPALE), n=66 données ;
- Le Syndicat national des boissons rafraichissantes (SNBR), n=144 données ;

- Union Fédérale des Consommateurs-Que choisir (UFC-Que choisir, mai 2010), n=67 données ;
- Les brasseurs de France, n=5 données ;
- L'Union Nationale Interprofessionnelle des Jus de Fruits et nectars (UNIJUS), n=9 données ;
- L'Alliance 7, n=23 données.

Au total, ces 319 données portant sur divers produits alimentaires en conserves ou en canettes regroupés en grandes catégories d'aliments nous ont été fournies.

Globalement, les teneurs en BPA dans les produits analysés varient de la limite de détection (<LD) ou de la limite de quantification (<LQ) à 128 µg/kg pour la valeur la plus élevée d'un plat composé en conserve, soit une valeur maximale environ 4 à 5 fois inférieure à la limite de migration spécifique (LMS) fixée au niveau européen à 600 µg/kg d'aliment. Au total, 4,4% des valeurs sont non détectées et 58,6% sont non quantifiées. Souvent, seule l'information sur la non quantification était disponible. Les valeurs des LD et LQ communiquées varient selon les analyses de 0,1 à 10 µg/kg.

Les valeurs maximales varient sensiblement entre les différentes catégories d'aliments : 17 µg/kg pour les boissons et sodas en canettes, 39 µg/kg pour les pâtes cuisinées en conserve telles que les raviolis, 80 µg/kg pour les poissons en conserve, 93 µg/kg pour les légumes en conserve, 128 µg/kg pour les plats cuisinés en conserve tels que les cassoulets. Compte tenu des effectifs parfois faibles (par exemple 6 échantillons de plats cuisinés en conserve), ces valeurs maximales restent indicatives.

Au sein des catégories d'aliments, les teneurs en BPA pour un même aliment peuvent varier du simple au double voire parfois d'un facteur supérieur à 10. Cependant, les concentrations mesurées n'étant pas accompagnées d'informations sur les procédés de transformation mis en œuvre, il n'a pas été possible de mettre en relation les caractéristiques des procédés avec les teneurs mesurées. Une partie de la variabilité des concentrations peut également être expliquée par les incertitudes analytiques.

Par ailleurs, en 2012, l'ADEPALE a fourni à l'Anses les données provenant de plans de surveillance 2011 des teneurs en BPA dans les aliments. Ces données, au nombre de 49, portent sur des légumes (haricots verts, maïs, concentré de tomates), des poissons (thon, sardine) et des plats préparés (cassoulet, ravioli, saucisses/lentilles) appertisés. Les teneurs en BPA varient de <10 (LD) à 31 µg/kg dans les poissons, de <10 à 46 µg/kg dans les légumes et de 17 à 83 µg/kg dans les plats préparés.

### 4.6.3 Acquisition de données françaises

#### 4.6.3.1 Introduction

En France, la surveillance de la contamination des aliments par les substances est régulièrement assurée, dans un cadre réglementaire, au travers de plans de contrôle et de plans de surveillance pilotés par les ministères compétents. Cette connaissance peut être complétée et renforcée par des études de l'alimentation totale (EAT). Ces études s'appuient sur une méthode standardisée, recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elles visent à rechercher différentes substances susceptibles d'être présentes dans les aliments « tels que consommés ».

Une première étude de l'alimentation totale (EAT1) a été réalisée entre 2000 et 2004 par l'Institut national de recherche agronomique (INRA), en collaboration avec l'Afssa. En 2006, l'Agence s'est autosaisie afin de réaliser une seconde étude (EAT2).

L'EAT2 (Anses, 2011c) s'appuie sur les données de consommations alimentaires de l'étude INCA2<sup>37</sup>. Un échantillonnage alimentaire a été réalisé au début de l'EAT2, à partir des données de l'étude INCA2 (Sirot et al., 2009). Deux critères principaux ont été considérés : (i) les aliments les plus consommés et (ii) des aliments peu consommés mais susceptibles d'être fortement contaminés. En tout, 212 types d'aliments différents ont ainsi été sélectionnés, couvrant environ 90% de la consommation alimentaire des adultes et des enfants.

Parmi ces 212 types d'aliments, incluant les boissons dont l'eau de distribution publique et l'eau embouteillée, 116 ont été considérés comme présentant pas ou peu de variabilité interrégionale (composition ou contamination). Les 96 autres aliments ont fait l'objet de listes interrégionales afin de tenir compte d'une éventuelle variabilité de composition ou de contamination entre les régions (modes de production et/ou d'alimentation animale, pression environnementale). Au final, huit listes interrégionales d'aliments ont ainsi été établies pour ce programme.

Pour chacun des 212 types d'aliments, un plan d'échantillonnage a été réalisé afin de prendre en compte les habitudes de consommation en France (l'arôme, l'origine du produit, les caractéristiques alléguées comme « allégé » ou « bio » par exemple), les lieux d'achat (grande ou moyenne surface, commerces de détail, marchés), le mode de conservation (frais, surgelé, en boîtes de conserve) ainsi que les parts de marché des différentes marques.

Les achats ont été réalisés tout au long de l'année, de juin 2007 à janvier 2009, permettant de couvrir les variations saisonnières de l'offre alimentaire. Enfin, chaque échantillon a été acheté deux fois au cours de l'étude, afin de couvrir une potentielle variabilité saisonnière de composition ou de contamination. Au final, ce sont environ 20 000 aliments qui ont été échantillonnés. Pour chaque aliment, seule la partie comestible a été utilisée, puis les aliments ont été préparés « tels que consommés ». Les aliments ont ensuite été mixés en 1319 échantillons composites représentatifs des paniers de consommations et d'achats des consommateurs pour les huit inter-régions enquêtées, et analysés par des laboratoires accrédités dans le cadre de l'EAT2. Ainsi, un échantillon est un composite de 15 sous-échantillons du même aliment et de même masse. Les données analytiques fournies correspondent donc au résultat individuel issu de l'analyse de chaque échantillon composite par un laboratoire accrédité.

Pour rappel, au moment du lancement de l'étude EAT2 en 2007, le bisphénol A n'avait pas pu être programmé pour des raisons métrologiques (méthodologie analytique non disponible et accréditée en France). L'Anses a donc décidé courant septembre 2010 de lancer une convention de recherche et développement (CRD) avec le Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA) à partir de l'échantillonnage disponible afin de doser cette substance dans l'ensemble des échantillons du programme Anses/EAT2. Il est à signaler que toutes les précautions nécessaires à l'analyse de substances pouvant migrer des emballages, comme le BPA, n'ont pas nécessairement été prises en compte au moment de la réalisation de l'échantillonnage (exemple : contenant des échantillons, matériel de broyage, constitution des échantillons, etc.) et qu'il est nécessaire d'en tenir compte lors de l'interprétation des résultats. En revanche, il a été vérifié a posteriori que l'utilisation des contenants ayant servi au stockage des échantillons EAT2 pour analyse ultérieure étaient exempts de traces de BPA, confirmant ainsi l'absence de contamination au cours du stockage des échantillons.

---

<sup>37</sup> INCA2 est une étude individuelle et nationale sur les consommations alimentaires INCA2 (Afssa, 2009).

#### 4.6.3.2 Objectifs

En lien avec le groupe de travail et le CES RCCP, il a été convenu de porter l'analyse sur le BPA<sub>non-conjugué</sub> dans l'ensemble des échantillons du programme EAT2 à savoir 1319 échantillons composites.

Ces données, produites à partir d'aliments collectés sur l'ensemble du territoire entre 2007 et 2009, ne sont peut-être plus représentatives (en termes de contamination) de la situation actuelle compte tenu de l'évolution des pratiques ayant pu intervenir sur la problématique de substitution du BPA depuis 2010. Néanmoins, aucune donnée française récente n'étant disponible sur un échantillonnage aussi large, le CES RCCP a estimé que cette échantillothèque couvrant 90% du régime alimentaire des français représente, à ce jour, la meilleure source de données de contamination alimentaire en BPA pour le calcul des expositions des consommateurs français.

Suite à l'interprétation de cette série de résultats, le CES RCCP a souhaité, notamment en lien avec la présence de contamination ubiquitaire et importante dans certaines denrées d'origine animale, qu'une deuxième série d'analyses puisse être initiée afin de confirmer les mesures de BPA<sub>non-conjugué</sub> et de compléter celles-ci avec l'analyse des formes conjuguées du BPA dans ces matrices. Ainsi, les matrices d'origine animale ou contenant des ingrédients d'origine animale (lait et produits laitiers, viandes et produits à base de viande, abats, poissons et produits de la mer) ont été analysées afin de doser à la fois le BPA<sub>non-conjugué</sub> et le BPA<sub>total</sub> et d'en déduire la part des formes conjuguées par différence. L'objectif de ces analyses complémentaires était d'identifier l'origine du BPA retrouvé dans ces matrices animales : migrant de l'emballage (dans ce cas, seule la forme libre est attendue), ou contaminant de la denrée animale en elle-même (dans ce cas les formes conjuguées, *via* le métabolisme de l'animal, sont attendues).

L'ensemble de ces données de contamination, combinées ensuite à des données de consommation, permet d'évaluer l'exposition de la population générale adultes, des enfants, et des femmes enceintes et *via* la consommation d'aliments courants. Cependant, l'EAT2 ne documente pas l'ensemble des catégories d'aliments pouvant être consommés par des enfants de moins de 3 ans. Concernant les nourrissons et enfants en bas âge (moins de 3 ans), une étude de l'alimentation totale spécifique aux aliments infantiles représentatifs des consommations et des parts de marché est en cours de réalisation à l'Anses (EAT infantile).

#### 4.6.3.3 Matériel et méthodes

La méthode développée par le LABERCA est une méthode mono-résidu GC-MS/MS avec dilution isotopique (<sup>13</sup>C-BPA) ; des LD et LQ extrêmement basses sont revendiquées (respectivement de 0,03 et 0,1 µg/kg), estimées à partir du <sup>13</sup>C-BPA (sur la base de rapports signal / bruit de 3 et 10 respectivement) compte tenu d'une contamination résiduelle en BPA non marquée. La méthode est revendiquée pour tout type de matrice alimentaire et a été accréditée par le COFRAC en avril 2012. Cette méthode vise dans un premier temps à analyser les formes libres du BPA.

Initialement les analyses ont été menées sur les échantillons lyophilisés (10 g) extraits par de l'acétonitrile ; par la suite les échantillons frais (5 g) ont été extraits avec ce même solvant. En effet, des analyses complémentaires ont conduit à invalider les résultats obtenus pour l'ensemble des échantillons solides lyophilisés (campagne 1), en raison de l'extraction incomplète du BPA par l'acétonitrile dans certaines matrices solides lyophilisées (ex : foie). La méthode a donc été modifiée ensuite (campagne 2) pour la partie prétraitement des échantillons solides : les échantillons frais (5 g) ont été extraits avec ce même solvant.

Les taux de recouvrement pour la méthode ont été estimés par l'ajout de bisphénol F comme étalon externe. Ces taux de recouvrement varient entre 30 et 60% et sont logiquement d'autant plus faibles que le composé est rajouté à faible concentration. L'ajout de <sup>13</sup>C-BPA pour la quantification par dilution isotopique permet de tenir compte de ces taux de recouvrement, sur la base du postulat d'un comportement mimétique du <sup>13</sup>C-BPA et du BPF (tous deux rajoutés dans

l'échantillon avant extraction). Le BPA est quantifié à partir du  $^{13}\text{C}$ -BPA, sur la base là encore d'un comportement mimétique des deux molécules. Si cette démarche semble applicable au cas des matrices liquides, elle semble moins évidente dans le cas des matrices solides. Il est possible que le  $^{13}\text{C}$ -BPA ajouté avant l'extraction n'ait pas le temps de diffuser au sein de la matrice, et qu'il interagisse de manière moins forte avec la matrice que le BPA natif. Cela aboutit à un rendement d'extraction apparent plus élevé qui pourrait donc conduire à des teneurs en BPA sous-estimées. Des essais d'extractions successives du BPA sur matrices solides fraîches, dans différentes conditions d'extraction, réalisés à la demande des experts rapporteurs, ont permis de conclure que le rendement d'extraction de la méthode mise en œuvre était acceptable.

Pour l'analyse des formes conjuguées (glucuronides et sulfates) du BPA, une étape d'hydrolyse enzymatique a été ajoutée pour permettre l'analyse du BPA total (BPA libre + glucurono-BPA + sulfo-BPA + glucurono-sulfo-BPA). Le BPA conjugué est alors estimé par différence entre les résultats d'analyse du BPA total et ceux du BPA libre.

Cette modification du protocole est pertinente pour l'analyse du BPA total tel que précisé précédemment, sous réserve que l'ajout d'eau lors de l'étape d'hydrolyse suffise à extraire tout le BPA avec l'acétonitrile. Toutefois, une éventuelle déconjugaison du BPA conjugué lors des étapes de stockage et préparation de l'échantillon ne peut être exclue comme rapporté ou suspecté pour des échantillons de foie dans la littérature (Geens *et al.*, 2012b ; Waechter *et al.*, 2007) – cela pourrait conduire à certains résultats « aberrants » lorsque l'on compare BPA libre et BPA conjugué (par surestimation du BPA libre). L'analyse a posteriori d'un échantillon dopé au préalable en BPA-glucuronide permettrait de lever cette incertitude.

#### 4.6.3.3.1 Expertise de la validité de la méthode analytique (EAT2)

L'expertise de la méthode utilisée pour analyser le BPA (forme libre seule, ou forme libre + formes glucurono- et sulfo-conjuguées) dans les aliments a été réalisée sur la base d'un rapport présenté CES « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » le 4 juillet 2012 et au CES « Evaluation des Risques Chimiques dans les Aliments » les 21 septembre et 30 novembre 2012. Ce rapport s'est appuyé sur plusieurs éléments :

1- une analyse des documents fournis relatifs à la méthode et sa validation :

- ✓ Protocole de la méthode développée par le LABERCA (cf annexe 12)
- ✓ Rapport de validation
- ✓ Diaporama de la présentation faite par le LABERCA au CES RCCP du 4 juillet 2012
- ✓ Données  $\text{BPA}_{\text{non-conjugué}}$  et  $\text{BPA}_{\text{total}}$  dans diverses matrices alimentaires analysées avec cette méthode.

2- une analyse bibliographique des méthodes récentes reportées dans la littérature.

3- plusieurs réunions téléphoniques organisées par l'Anses entre les experts rapporteurs seulement (12 et 27 novembre 2012) puis avec le LABERCA (19 juillet et 14 novembre 2012).

Au cours de l'instruction de cette saisine, des analyses complémentaires ont conduit à invalider les résultats obtenus pour l'ensemble des échantillons solides lyophilisés (campagne 1). La méthode a donc été modifiée ensuite (campagne 2) uniquement pour la partie pré-traitement des échantillons solides ; tous les échantillons solides ont été ré-analysés (campagne 2). Les résultats obtenus lors de la première campagne pour les échantillons liquides ont été considérés comme acceptables compte tenu du fait qu'ils n'avaient pas subi de lyophilisation.

Plusieurs points critiques liés au développement de cette méthode ont été identifiés : (i) une contamination récurrente en  $\text{BPA}_{\text{non-conjugué}}$ , inhérente au laboratoire, qui conduit à des seuils détectables et quantifiables plus élevés que les performances analytiques affichées de la méthode (LD et LQ respectivement de 0,03 et 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ); (ii) l'évaluation des taux de recouvrement pour le  $\text{BPA}_{\text{non-conjugué}}$  dans les différentes matrices alimentaires ; (iii) l'analyse des formes conjuguées.

(i) **Une contamination en BPA<sub>non-conjugué</sub> inhérente au laboratoire a été mise en évidence** par le LABERCA, malgré plusieurs précautions pour éviter des contaminations par le BPA<sub>non-conjugué</sub> lors des différentes étapes de l'analyse. Les analyses de « blancs »<sup>38</sup> montrent une contamination systématique et relativement variable par le BPA<sub>non-conjugué</sub> (situation usuelle pour ce type de contaminant). Des « blancs » ont donc été conduits systématiquement (trois blancs quotidiens par série d'analyse). L'analyse de l'ensemble des résultats des « blancs » (113 en tout) donne une moyenne de 0,09 µg/kg (écart-type : 0,03 µg/kg) pour la campagne 1 et de 0,14 µg/kg (écart-type : 0,03 µg/kg) pour la campagne 2.

**Pour éviter toute surestimation de la teneur en BPA<sub>non-conjugué</sub> des échantillons de l'EAT2, il convient donc de prendre en compte ces valeurs de « blancs »** (valeur moyenne mais également dispersion des valeurs observées) de manière à distinguer dans le résultat analytique brut ce qui provient de la contamination inhérente au laboratoire de ce qui provient de l'échantillon analysé.

**La méthodologie choisie est la suivante et procède en 2 temps :**

- **Application d'une limite de reporting** (LR = moyenne des blancs + 3 x écart-type) : compte tenu de la dispersion observée pour l'ensemble des « blancs » analysés, seules les concentrations en BPA<sub>non-conjugué</sub> brutes estimées supérieures ou égales à cette valeur seuil seront retenues comme pertinentes pour confirmer la présence de BPA<sub>non-conjugué</sub> dans les échantillons.

Cette valeur seuil est de 0,18 µg/kg pour la « campagne 1 », et de 0,35 µg/kg pour la « campagne 2 ». Toute concentration en BPA<sub>non-conjugué</sub> estimée inférieure à cette valeur seuil a été rapportée *in fine* comme « <LR ».

- **Application d'une correction analytique**: pour les concentrations en BPA<sub>non-conjugué</sub> supérieures à la LR, la valeur moyenne des « blancs » (pour la campagne d'analyse considérée) a été retranchée des concentrations estimées en BPA<sub>non-conjugué</sub>, de manière à éviter toute surestimation de la concentration en BPA<sub>non-conjugué</sub> (utilisée ensuite dans le calcul de l'exposition alimentaire).

(ii) **Concernant l'estimation des taux de recouvrement pour la méthode**, les résultats présentés par le LABERCA sont en faveur de rendements d'extraction acceptables pour le BPA<sub>non-conjugué</sub> dans les différentes matrices alimentaires analysées.

(iii) **Quant à l'analyse des formes conjuguées (glucuronides et sulfates) du BPA**, seuls trois échantillons de foie ont pu être analysés pour le BPA<sub>total</sub> durant la campagne 2 (c'est-à-dire sur échantillons frais). Par ailleurs, lors de la première campagne d'analyse (réalisée sur échantillons lyophilisés), le BPA<sub>non-conjugué</sub> et le BPA<sub>total</sub> ont été mesurés dans une vingtaine d'échantillons composés de différentes denrées d'origine animale, après réhydratation (annexe 13). Cette réhydratation nécessaire à l'action des enzymes de déconjugaison a été jugée suffisante pour permettre l'extraction optimale du BPA.

La recherche de BPA sous forme d'esters d'acide gras a été suggérée lors de l'expertise. Ces formes conjuguées seraient stockées principalement dans les tissus gras. Le CES RCCP a estimé que ces formes pourraient être recherchées sous réserve de mettre en évidence une exposition des animaux de rente au BPA.

<sup>38</sup> Un échantillon « blanc » contient 50 ng de <sup>13</sup>C-BPA (donc pas de matrice), et subit ensuite toutes les étapes d'extraction / purification / dérivatisation / analyse comme les échantillons.

**En conclusion, la méthode développée est adaptée à l'analyse du BPA<sub>non-conjugué</sub> et les éléments de validation de la méthode développée par le LABERCA** (chromatogramme des blancs et de matrices alimentaires non dopées et dopées, carte de contrôle des « blancs », résultats de la validation expérimentale de la LQ, extractions successives du même échantillon avec des conditions d'extraction plus drastiques, pour trois types de matrice solide) ont été jugés suffisants pour confirmer l'ensemble des résultats analytiques obtenus pour le BPA<sub>non-conjugué</sub> dans les matrices liquides (campagne 1) et solides (campagne 2).

**En ce qui concerne les résultats en BPA<sub>total</sub>** dans l'ensemble des matrices d'origine animale<sup>39</sup>, compte tenu de l'incertitude de la mesure, les analyses semblent indiquer que les **teneurs estimées en BPA<sub>total</sub> ne peuvent pas être différenciées de celles en BPA<sub>non-conjugué</sub>**. Ceci indiquerait que ces échantillons ne contiennent pas de BPA conjugué (glucuronides et sulfates) en quantité significative. Ces résultats sont très partiels car seuls trois échantillons de foie ont pu être analysés durant la campagne 2 à la fois pour le BPA<sub>non-conjugué</sub> et le BPA<sub>total</sub> et mériteraient donc d'être confirmés, bien que l'analyse de la vingtaine d'échantillons composés de différentes denrées d'origine animale analysés lors de la première campagne d'analyse conforte ces conclusions.

#### 4.6.3.3.2 Méthodes de calcul et traitement des données censurées

Le taux de censure (données inférieures aux limites de sensibilités analytiques, limite de détection (LD) ou de reporting (LR) selon le cas) des 1498 données de contamination prises en considération dans le calcul d'exposition (données EAT2 + données LHN) est estimé à 43%.

Selon les recommandations de l'OMS (GEMS-Food, 1995), lorsque le taux de censure total est inférieur à 60%, les données censurées sont remplacées par une hypothèse moyenne dite « middle bound (MB) » :

- Toutes les valeurs non détectées ( $\leq$  LD) sont fixées à  $\frac{1}{2}$  LD.
- Toutes les valeurs non quantifiées ( $\leq$  LQ) sont fixées à  $\frac{1}{2}$  LQ.

Concernant les données EAT2, seule la valeur de la LR est disponible pour chaque campagne. Toutes les mesures supérieures à cette valeur ont été quantifiées, après soustraction de la valeur moyenne des blancs comme précisé précédemment. Une valeur théorique de LD a été déterminée comme étant :  $LD = LR - \text{niveau moyen des blancs}$ . Ceci donne respectivement pour les campagnes 1 et 2, une LD de 0,09  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pour les matrices liquides et de 0,21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pour les matrices solides.

Pour un certain nombre d'échantillons n'ayant pu être analysés pour le BPA<sub>non-conjugué</sub> mais analysés pour le BPA<sub>total</sub> et compte tenu de l'absence de BPA conjugué en quantités significatives, la valeur de BPA<sub>total</sub> a été prise en compte pour les calculs (beurre, foie et œufs ; cf. chapitre 2.1.2).

Par ailleurs, les 336 analyses effectuées sur les eaux de distribution et les eaux conditionnées<sup>40</sup> réalisées par le LHN étant considérées comme plus représentatives (nombre d'échantillons plus importants) avec des limites de sensibilité plus basses d'un facteur d'environ 11 (cf. Tableau 26) et présentant un taux de censure similaire, c'est-à-dire égal à 100%, elles ont été utilisées aux

<sup>39</sup> Lait et produits laitiers, viandes et produits à base de viande, abats, poissons et produits de la mer.

<sup>40</sup> Après suppression des données corses et outre-mer car ne faisant pas partie des régions étudiées dans l'étude INCA2 et n'ayant aucune correspondance en termes de consommation

dépens des 45 données « eaux » générées dans le cadre de l'EAT2 pour inclusion dans le calcul de l'estimation de l'exposition au BPA<sub>non-conjugué</sub> des différents groupes de populations étudiés.

Les valeurs de la LD sont de 0,21 µg/kg pour les matrices solides et 0,09 µg/kg pour les matrices liquides concernant les analyses des échantillons EAT2, et de 0,008 µg/L et 0,025 µg/L pour les analyses sur les eaux de distribution et les eaux embouteillées effectuées par le LHN.

Le Tableau 26 ci-dessous décrit les différentes limites de sensibilité obtenues et utilisées dans le précédent avis de l'Afssa (2010). Ce tableau montre que les limites obtenues dans le cadre de cette étude se situent dans la fourchette basse des limites reportées.

**Tableau 26 : Comparaison des LD et LQ utilisées dans l'avis de l'Afssa (2010c) et celles utilisées dans la présente étude (µg/kg ou µg/L)**

	LD	LQ
<b>Données Bibliographiques EU (Afssa, 2010)</b>	0,1-7,4	0,2-7
<b>Données industrielles Françaises (Afssa, 2010)</b>	0,1-10	0,1-10
<b>Données EAT2-aliments (2012)</b>	0,21 (solides) 0,09 (liquides)	
<b>Données LHN-eaux (2012)</b>	0,008	0,025

#### 4.6.3.4 Résultats

Les résultats sur la contamination des aliments du programme EAT2 présentées dans le Tableau 27 et l'annexe 14 ont été corrigés du niveau de contamination « bruit de fond » lié au laboratoire d'analyse (niveau moyen des blancs reportés pour les aliments liquides de 0,09 µg/L et pour les aliments solides de 0,21 µg/kg).

##### 4.6.3.4.1 Données de contamination en BPA<sub>non conjugué</sub> des échantillons de l'EAT2

- **Au niveau de l'échantillon**

D'une manière générale, les analyses montrent une contamination ubiquitaire du BPA<sub>non-conjugué</sub> (cf annexe 14).

1- Une majorité des échantillons contaminés à un niveau pouvant être considéré comme étant du « bruit de fond » (< 5 µg/kg) :

Cela représente 85% des données. Les niveaux de BPA<sub>non-conjugué</sub> observés peuvent être considérés comme étant le niveau de bruit de fond, sans justification de sources de contamination clairement identifiables.

2- Une proportion non négligeable d'échantillons contaminés à des niveaux plus importants (> 5 µg/kg) :

Les 15% des données restantes présentent des niveaux en BPA<sub>non-conjugué</sub> supérieurs à 5 µg/kg. Il s'agit essentiellement de produits en boîtes de conserve (légumes, plats cuisinés, à base de produits de la mer et de viandes) et de produits de la mer et de viandes non conditionnés en boîtes de conserve. A ce stade de l'expertise, il est entendu par l'appellation « boîtes de

conserve », l'ensemble des boîtes de conserve métalliques sans distinction possible du type de vernis interne appliqué (époxyde, organosol ou polyester). L'annexe 15 précise le type de boîtes de conserve alimentaires qu'il est possible de distribuer en France.

L'analyse détaillée des distributions en BPA<sub>non-conjugué</sub> dans les échantillons analysés montre une contamination globalement homogène, à l'exception de quelques échantillons fortement contaminés : comme un échantillon de foie atteignant 395 µg/kg et un échantillon de veau atteignant 224 µg/kg. Des échantillons de poisson frais ou en boîtes de conserve montrent des niveaux de contamination assez élevés : saumon à la vapeur (98 µg/kg), lieu/colin cuit (52 µg/kg), thon en boîtes de conserve (30 ; 52 et 57 µg/kg). Plusieurs échantillons de viande et notamment de viande de porc apparaissent également parmi les échantillons les plus contaminés avec des niveaux supérieurs à 20 µg/kg. Certains légumes (haricots verts, maïs, petits pois), montrent des niveaux de BPA<sub>non-conjugué</sub> pouvant atteindre respectivement 83, 47 et 37 µg/kg alors même que certains de ces échantillons composites, compte tenu de la stratégie d'échantillonnage réalisé dans EAT2 ne sont pas composés de 100% de boîtes de conserve (cas des échantillons composites de haricots verts constitués au maximum de 60% de boîtes de conserve et des échantillons composites de petit pois constitués au maximum de 87% de boîtes de conserve).

Les données détaillées par aliment sont présentées en annexe 14.

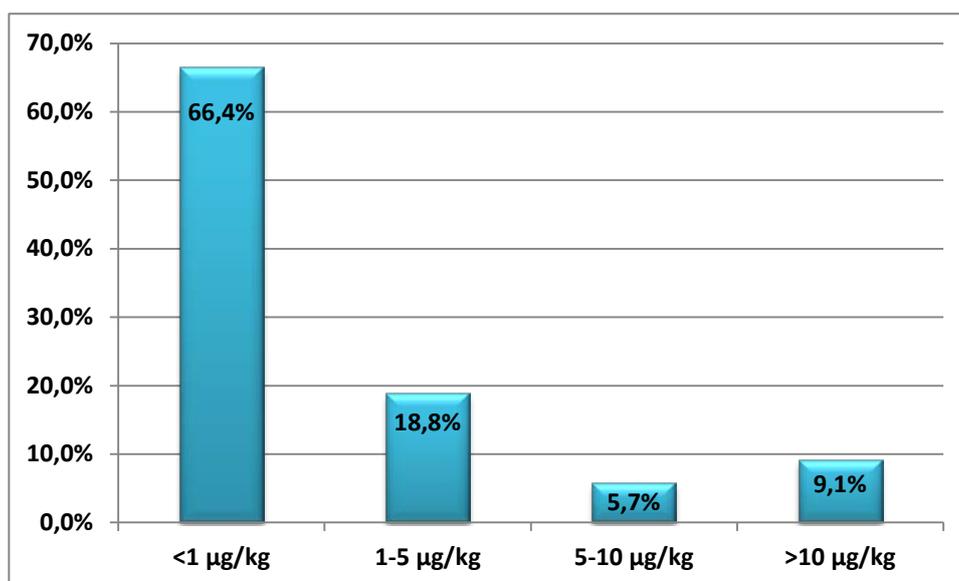


Figure 20 : Distribution de la contamination en BPA<sub>non-conjugué</sub> des échantillons analysés (en µg/kg ; échantillons composés de 15 sous-échantillons)

- **Au niveau des catégories d'aliments**

Tous groupes de produits confondus, la contamination moyenne en BPA<sub>non-conjugué</sub> au niveau national varie de la limite de détection (0,008 µg/L) pour les eaux à 28,9 µg/kg pour les abats (Tableau 27).

D'une manière générale et pour la majorité des catégories alimentaires (33 sur les 41 que compte la nomenclature), les moyennes nationales sont peu variables et restent toutes inférieures à 4 µg/kg. Les catégories fromages, œufs et dérivés, viennoiseries, pâtisseries et gâteaux, condiments et sauces ainsi que les soupes ont un niveau de contamination moyen se situant entre 1 et 2 µg/kg. Les pizzas, quiches et pâtisseries salées, les sandwiches et la charcuterie se situent en moyenne entre 2 et 3 µg/kg.

Sept catégories alimentaires se situent au-dessus de 4 µg/kg. Il s'agit de la volaille et gibier, crustacés et mollusques, légumes (hors pommes de terre) et les plats composés (à base de légumes de produits de la mer, de pâtes et/ou de viande) avec des niveaux moyens entre 4 et 10 µg/kg, et les poissons, les légumes secs et la viande avec un niveau moyen se situant entre 10 et 15 µg/kg.

La catégorie des abats présente les plus fortes teneurs en BPA<sub>non-conjugué</sub> avec une moyenne de contamination proche de 30 µg/kg.

Toutes les autres catégories alimentaires présentent des niveaux de contamination inférieurs à 1 µg/kg.

L'analyse détaillée de la catégorie légumes et/ou plat composés en fonction du mode de conservation (boîtes de conserve, frais et/ou surgelé) a été rendue difficile car l'échantillonnage du programme EAT2 n'a pas initialement été prévu pour ce type d'interprétation des données. En effet, les échantillons analysés étaient des échantillons composites composés de plusieurs sous-échantillons provenant de conditionnements différents. Ainsi, pour chaque panier de consommation régionale constitué pour achat, préparation et analyse des aliments tels que consommés dans le programme EAT2, a été prise en compte dans l'échantillonnage pour ces catégories, la pondération de l'ensemble des différents modes de consommation et de conditionnement tels que décrits par les consommateurs français enquêtés dans INCA2 et les enquêtes sur les achats des ménages réalisées par la société SECODIP. Cela signifie que l'échantillon composite réalisé par exemple pour les haricots verts est un échantillon global qui regroupe divers conditionnements de haricots (en boîtes de conserve, frais, surgelés, etc.) dans des proportions représentatives des achats des ménages. L'annexe 16 décrit la composition des échantillons composites pour la catégorie légumes et plats composés en fonction de la pondération des conditionnements tels que réalisés. Globalement, une corrélation est observée en fonction de la présence de boîtes de conserve au sein des différents aliments composites analysés. En dépit d'un manque de significativité observable pour l'ensemble de ces échantillons, une tendance montrant que plus celui-ci contient une part importante de boîtes de conserve, plus la teneur en BPA est importante, a pu être observée.

Afin de pouvoir décrire au plus fin de la nomenclature la présence de BPA en fonction du conditionnement et de prendre en compte cette information dans les calculs d'exposition, une analyse à partir de la base d'achats des aliments du programme EAT2 et selon les conditionnements possibles a été effectuée. Cette analyse a permis d'identifier trois grands groupes au sein de la catégorie des échantillons composites des légumes: ceux exclusivement achetés en boîtes de conserve (germes de soja, maïs), ceux achetés sous des conditionnements différents (frais, surgelés, en boîtes de conserve) ainsi que ceux exclusivement achetés frais ou surgelés. Les moyennes de contamination en BPA<sub>non-conjugué</sub> de ces trois groupes sont, respectivement, de  $32,5 \pm 9,9$  ;  $10,6 \pm 15,0$  et  $1,1 \pm 1,2$  µg/kg. En ce qui concerne les plats composés, deux groupes sont identifiés : ceux achetés frais ou surgelés et ceux achetés sous des conditionnements différents (frais, surgelés, en boîtes de conserve). Les moyennes de contamination en BPA<sub>non-conjugué</sub> de ces deux groupes sont, respectivement, de  $4,7 \pm 4,5$  et  $11,3 \pm 6,9$  µg/kg et tendent également à indiquer une influence du conditionnement. Au sein de la catégorie légumes secs, deux groupes ont pu être identifiés : les légumes secs achetés sous des conditionnements différents (boîtes de conserve, paquet/sachet, déshydraté) et ceux non conditionnés en boîtes de conserve. Les moyennes de contamination de ces deux groupes sont respectivement de  $15,7 \pm 8,4$  et  $0,5$  µg/kg. Pour les légumes, légumes secs et plats composés, une contamination plus importante des produits en boîtes de conserve est ainsi observée.

Les résultats obtenus sur des échantillons de boîtes de conserve, bien que plus faibles, restent toutefois globalement dans le même ordre de grandeur que ceux issus du programme de

surveillance de l'ADEPALE (Association des entreprises de produits alimentaires élaborés) transmis à l'Anses en novembre 2012 dans le cadre de son expertise (respectivement 25 *versus* 40 µg/kg pour du cassoulet ; 10 *versus* 36 µg/kg pour des raviolis, 3,3 *versus* < 10 µg/kg pour du concentré de tomates, 35,2 µg/kg *versus* de < 10 à 46 µg/kg pour le maïs).

Ceci est également cohérent avec les données de la littérature montrant des niveaux de contamination plus élevés dans les produits en boîtes de conserve et ce, quel que soit le groupe d'aliment considéré (cf. paragraphe 4.6.1). Les résultats globalement plus élevés observés dans la littérature restent donc cohérents compte tenu de la composition des échantillons composites de légumes et de plats composés qui ne sont pas constitués comme évoqué précédemment à 100% de boîtes de conserve. Peu de publications ont porté, sur l'analyse de produits non conditionnés en boîtes de conserve rendant difficile une comparaison des résultats obtenus sur des produits d'origine animale.

#### 4.6.3.4.2 Données de contamination en BPA<sub>total</sub> des échantillons de l'EAT2

Dans les mesures de BPA<sub>non-conjugué</sub> et de BPA<sub>total</sub> qui ont été réalisées sur l'ensemble des denrées d'origine animale (lait et produits laitiers, viandes et produits à base de viande, abats, poissons et produits de la mer), il n'a pas été observé de différence entre les teneurs mesurées en BPA libre et BPA total pour un même échantillon compte tenu de l'incertitude de mesure (estimée à 20%). L'annexe 13 détaille les résultats en BPA<sub>non-conjugué</sub> et en BPA<sub>total</sub> mesurés dans différents échantillons constitués spécialement à des fins de comparaison<sup>41</sup> entre les concentrations des 2 formes de BPA. Ces mesures n'ayant pas été réalisées sur l'ensemble des échantillons composites de l'EAT2, elles ne sont pas comparables aux données de contamination en BPA<sub>non-conjugué</sub> utilisées pour le calcul des expositions et reportées dans l'annexe 14.

#### 4.6.3.4.3 Données de contamination en BPA<sub>non-conjugué</sub> de l'eau

Les 50 analyses effectuées sur les eaux embouteillées sont toutes inférieures à la valeur de la LD. Il en est de même pour les 10 analyses effectuées sur les cannettes.

Sur les 292 mesures réalisées sur les eaux distribuées, et par conséquent l'eau du robinet, 1% sont quantifiées avec une teneur maximale de 0,052 µg/L.

Concernant les bonbonnes à eau, la contamination est de 1,13 µg/L en moyenne avec un minimum de 0,03 µg/L, un 95<sup>ème</sup> percentile de 4,24 µg/L et un maximum de 4,51 µg/L. Il est constaté que les bonbonnes les plus récentes relarguent plus de BPA<sub>non-conjugué</sub> que les plus anciennes.

Un descriptif plus détaillé et plus complet est présenté dans le chapitre 4.5.3.

**Tableau 27 : Niveau de contamination moyen des aliments en BPA<sub>non-conjugué</sub> (en µg/kg) et % de données censurées, quel que soit le conditionnement**

Groupe d'aliments	N	Moyenne (µg/kg)	Taux de censure (%)
Pain et panification sèche	14	0,475	14,3%
Céréales pour petit déjeuner	5	0,162	80,0%
Pâtes	4	0,847	0,0%
Riz et blé dur ou concassé	5	0,265	40,0%

<sup>41</sup> Les échantillons ont été regroupés par groupe de produits semblables et par niveaux de contamination homogènes (Cf. Annexe 13).

<b>Viennoiserie</b>	<b>5</b>	<b>1,386</b>	<b>0,0%</b>
<b>Biscuits sucrés ou salés et barres</b>	<b>24</b>	<b>0,496</b>	<b>58,3%</b>
<b>Pâtisseries et gâteaux</b>	<b>18</b>	<b>1,562</b>	<b>5,6%</b>
<b>Lait</b>	<b>37</b>	<b>0,216</b>	<b>40,5%</b>
<b>Ultra-frais laitier</b>	<b>75</b>	<b>0,226</b>	<b>45,3%</b>
<b>Fromages</b>	<b>15</b>	<b>1,017</b>	<b>60,0%</b>
<b>Oeufs et dérivés</b>	<b>28</b>	<b>1,219</b>	<b>14,3%</b>
<b>Beurre</b>	<b>6</b>	<b>0,346</b>	<b>16,7%</b>
<b>Huile</b>	<b>10</b>	<b>0,396</b>	<b>40,0%</b>
<b>Margarine</b>	<b>4</b>	<b>0,659</b>	<b>25,0%</b>
<b>Viande</b>	<b>70</b>	<b>13,952</b>	<b>2,9%</b>
<b>Volaille et gibier</b>	<b>32</b>	<b>4,421</b>	<b>0,0%</b>
<b>Abats</b>	<b>15</b>	<b>28,928</b>	<b>0,0%</b>
<b>Charcuterie</b>	<b>56</b>	<b>2,243</b>	<b>1,8%</b>
<b>Poissons</b>	<b>36</b>	<b>11,900</b>	<b>2,8%</b>
<b>Crustacés et mollusques</b>	<b>33</b>	<b>6,741</b>	<b>0,0%</b>
<b>Légumes (hors pomme de terre)</b>	<b>262</b>	<b>6,880</b>	<b>25,2%</b>
<b>Pommes de terre et apparentés</b>	<b>44</b>	<b>0,645</b>	<b>15,9%</b>
<b>Légumes secs</b>	<b>15</b>	<b>14,648</b>	<b>0,0%</b>
<b>Fruits</b>	<b>74</b>	<b>0,471</b>	<b>68,9%</b>
<b>Fruits secs et graines oléagineuses</b>	<b>4</b>	<b>0,138</b>	<b>75,0%</b>
<b>Glaces et desserts glacés</b>	<b>2</b>	<b>0,211</b>	<b>50,0%</b>
<b>Chocolat</b>	<b>8</b>	<b>0,440</b>	<b>25,0%</b>
<b>Sucres et dérivés</b>	<b>7</b>	<b>0,478</b>	<b>42,9%</b>
<b>Eaux</b>	<b>336</b>	<b>0,004</b>	<b>99,4%</b>
<b>Boissons fraîches sans alcool</b>	<b>25</b>	<b>0,566</b>	<b>64,0%</b>
<b>Boissons alcoolisées</b>	<b>8</b>	<b>0,748</b>	<b>0,0%</b>
<b>Café</b>	<b>30</b>	<b>0,113</b>	<b>60,0%</b>
<b>Autres boissons chaudes</b>	<b>28</b>	<b>0,127</b>	<b>64,3%</b>
<b>Pizzas, quiches et pâtisseries salées</b>	<b>4</b>	<b>2,160</b>	<b>0,0%</b>
<b>Sandwiches, casse-croûte</b>	<b>30</b>	<b>2,179</b>	<b>0,0%</b>
<b>Soupes et bouillons</b>	<b>21</b>	<b>1,839</b>	<b>19,0%</b>
<b>Plats composés</b>	<b>60</b>	<b>8,611</b>	<b>0,0%</b>
<b>Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés</b>	<b>27</b>	<b>0,800</b>	<b>70,4%</b>

Compotes et fruits cuits	8	0,323	25,0%
Condiments et sauces	11	1,746	27,3%
Aliments destinés à une alimentaire particulière	2	0,500	0,0%

#### 4.7 Données de concentration en BPA dans les sols et/ou sédiments

D'après le schéma conceptuel d'exposition au BPA présenté en Figure 17, il est également possible d'être exposé au BPA *via* l'ingestion (contact main-bouche par exemple) ou par contact cutané avec la matrice « sol extérieur ».

Il n'a pas été identifié de données françaises en lien avec des concentrations en BPA dans les sols. Les sources d'information exploitées sont deux revues récentes qui recensent des données de concentration en BPA dans les sols dans différents pays (Flint *et al.*, 2012 et Huang *et al.*, 2012). Ces données concernent différents types de matrices : des sédiments prélevés dans des cours d'eau ou au sein d'estuaires, des sédiments marins, des boues de station d'épuration, des sols organiques.

Flint *et al.* rapportent dans leur revue que les études documentant à la fois les niveaux de BPA dans l'eau et les sédiments d'un même cours d'eau montrent des concentrations en BPA plus élevées dans les sédiments que dans la colonne d'eau supérieure. D'après Ike *et al.*, la biodégradation du BPA en milieu anaérobie est lente (Ike *et al.*, 2006 cités par Flint *et al.*). Compte tenu des valeurs de  $K_{OC}$  allant de 2,5 à 4,5 rapportées dans différentes publications, le BPA n'aurait qu'une affinité modérée pour les sols organiques et ne serait ainsi ni mobile ni biodisponible dans les sols. Cependant, la mobilité peut dépendre de la chimie et de la texture des sols.

La principale source de BPA dans les sols est l'épandage de boues de station d'épuration (aussi appelées biosolides) (Lemos *et al.*, 2009 cités par Flint *et al.*). Les niveaux de BPA mesurés dans des biosolides varient de plusieurs ordres de grandeur, allant de 0,1 à  $3,2 \cdot 10^7$  µg/kg de matière sèche. Les quantités de biosolides épandues, principalement dans le domaine de l'agriculture, sont de  $4 \cdot 10^6$  et  $2,4 \cdot 10^6$  tonnes de matière sèche par an respectivement aux Etats-Unis et en Europe (Kinney *et al.*, 2008 cités par Flint *et al.*, 2012). Compte tenu de ces quantités, l'apport de BPA aux écosystèmes terrestres pourrait bien être substantiel en dépit de faibles niveaux dans les matières épandues.

La demi-vie du BPA dans les sols est estimée à 3 jours par Fent *et al.* (2003), à 7 jours par Ying and Kookana (2005) et à 37,5 jours par Environnement Canada and Santé Canada (2008) (références citées par Flint *et al.*). Les observations disponibles ne montrent aucune dégradation du BPA dans des sols anaérobies après 70 jours ni dans des sédiments estuariens anoxiques après 120 jours.

Huang *et al.* indiquent que les concentrations les plus élevées sont surtout retrouvées dans des sédiments ou des sols sous l'influence d'émissions de sites industriels produisant ou mettant en œuvre le BPA (cas de concentrations dans des sédiments de rivière à Taiwan rapportées par Lin, 2001).

Le Tableau 28 qui suit présente les données de concentration en BPA dans les sols, sédiments et boues répertoriées dans les revues de Flint *et al.* (2012) et de Huang *et al.* (2012).

**Tableau 28 : concentrations de BPA dans les sols répertoriées par Flint *et al.* (2012) et Huang *et al.* (2012)**

Localisation	Niveau de BPA ( $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{MS}}$ )	Commentaires	Etude source
Pays Bas	<1,1 - 43	Sédiments marins et estuariens	Vethaak <i>et al.</i> , 2005
Italie	<2 - 118	Sédiments estuariens	Pojana <i>et al.</i> , 2007
UK	<3,4 - 9	Sédiments de rivière	Liu <i>et al.</i> , 2004
Allemagne	4 - 1363	Biosolides	Fromme <i>et al.</i> , 2002
Allemagne	10 - 190	Sédiments de rivière	Fromme <i>et al.</i> , 2002
Allemagne	7 - 1630	Sédiments de rivière	Stachel <i>et al.</i> , 2003
Allemagne	70 - 770	Sédiments d'usine de traitement	Bolz <i>et al.</i> , 2001
Chine	2,4 - 27,3	Sédiments de rivière	Fu <i>et al.</i> , 2007
Chine	0,7 - 17	Sédiments estuariens	Fu <i>et al.</i> , 2007
Chine – baie de Qingdao - Jiaozhou	<0,7 – 5,4	Sédiments de rivière	Li <i>et al.</i> , 2006
Chine – Rivière de Beijing - Wenyu	0,6 – 59,6	Sédiments de rivière	Lei <i>et al.</i> , 2008
Chine - Guangzhou	0,6 - 4	Sédiments de rivière	Peng <i>et al.</i> , 2006
Chine - Guangzhou	0,58 – 2,16	Sédiments de rivière	Dong <i>et al.</i> , 2009
Taiwan	329 - 10500	Sédiments de rivière	Lin, 2001
Corée – Baie de Masan	2,7 – 50,3	Sédiments	Khim <i>et al.</i> , 1999
Corée – Baie d'Ulsan	<1 – 53,5	Sédiments	Khim <i>et al.</i> , 2001
Okinawa	nd - 11	Sédiments marins et estuariens	Kawahata <i>et al.</i> , 2004
Japon	nd – 2,7	Sédiments marins et estuariens	Kawahata <i>et al.</i> , 2004
USA	81 (max)	Sol avec épandage de biosolides	Kinney <i>et al.</i> , 2008
USA	147 (max)	Sol sans amendement	Kinney <i>et al.</i> , 2008
USA	4600 (moy)	Biosolides	Kinney <i>et al.</i> , 2008
USA - Denver	40 - 800	Sol / sédiment	Burkhardt <i>et al.</i> , 2005
USA - Boston	1,5 - 5	Sédiments marins	Stuart <i>et al.</i> , 2005
Canada	360 (max)	Boues de station d'épuration	Mohapatra <i>et al.</i> , 2011
Canada - Toronto	33 - 36700	Boues de station d'épuration	Lee and Peart, 2000
Multiple	0,1 – 3,2.10 <sup>7</sup>	Boues de station d'épuration	Harrison <i>et al.</i> , 2006

Sur la base des données collectées *via* les 2 revues de Flint *et al.*, 2012 et Huang *et al.*, 2012, il ressort qu'on ne dispose pas de données de concentration en BPA dans des sols urbains, voire ruraux, auxquels serait plus susceptible d'être exposée la population générale.

## 4.8 Données de concentration en BPA relatives à des produits de consommation

### 4.8.1 Résultats issus de l'étude de filières et de l'extraction de bases de données

Tel que rappelé au paragraphe 2.7, le rapport d'étude sur les usages du BPA a montré une très grande diversité d'usages, et donc de produits et articles, susceptibles de contenir du BPA (Anses, 2011a). L'annexe 17 présente un tableau récapitulatif des articles et préparations ainsi susceptibles de contenir du BPA, identifiés dans la bibliographie de l'étude de filières commanditée par l'Anses.

Pour rappel, l'étude de filières a été réalisée par un prestataire extérieur (Société Néodyme) choisi par voie d'appel d'offres public (Marché Anses (ex-Afsset) n°10\_03 : Etude de la filière des substances reprotoxiques et perturbatrices endocriniennes (France et Europe).

Cette étude s'est déroulée selon trois étapes successives :

1. Réalisation d'une étude bibliographique (couvrant une période de 10 ans, i.e. de 2000 à 2010) par substance afin d'identifier les différentes utilisations potentielles des substances et en déduire ainsi les secteurs d'activité concernés ;
2. Etablissement de la liste des entreprises faisant partie des secteurs d'activité identifiés au préalable grâce aux annuaires professionnels ;
3. Envoi d'un questionnaire regroupant l'ensemble des informations nécessaires pour la suite de l'étude. Ce questionnaire a été administré par voie électronique. Chaque destinataire a été identifié grâce aux annuaires professionnels.

Il est à noter qu'aucune information relative à des données de concentration en BPA dans des articles ou préparations identifiés dans la bibliographie réalisée n'a été rapportée.

Concernant les informations complémentaires identifiées *via* les industriels, il ressort des réponses du peu d'industriels ayant répondu<sup>42</sup>, que le BPA est utilisé dans des orthèses en carbone et dans des isolants pour câbles électriques, dans des résines, et pour la fabrication de dérivés du BPA. Une entreprise a indiqué que le BPA était utilisé comme stabilisant dans la fabrication d'esters destinés au secteur automobile en tant que plastifiant du PVC.

Seule l'entreprise fabriquant des orthèses en carbone a fourni des informations concernant la composition des orthèses et donc sur la concentration ou quantité de BPA contenue dans une orthèse. Ainsi, l'entreprise a communiqué les éléments suivants :

- Les orthèses en carbone fabriquées sont destinées à tous les âges, à partir de 3 ans ;
- L'entreprise n'utilise pas la substance directement mais une résine époxy contenant du BPA. Elle fabrique des orthèses en carbone époxy pour des personnes handicapées, sur un appareil faisant en moyenne 600 g, qui est composé de 40 % de résine époxy en poids, soit 240 g de résine. La base de résine contenant du BPA est à une concentration de 65 %, donc 156 g de base contenant du BPA par appareil. Cette entreprise réalise environ 500 orthèses par an, soit 78 kg de base par an contenant du BPA.

Enfin, l'identification de produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données (Anses, 2011a). Les extractions des bases BNPC et Sépia (période allant de 2000 à 2010) ont fourni les informations suivantes présentées dans les tableaux ci-dessous.

Pour rappel, la BNPC est la base nationale des produits et compositions. Elle permet de lister les préparations chimiques pour lesquelles une déclaration a été faite auprès des Centres Antipoison.

La base de données Sépia de l'INRS quant à elle concerne les préparations chimiques mises sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des préparations classées

---

<sup>42</sup> 21 Entreprises ont répondu être concernées par le BPA.

très toxiques, toxiques, corrosives ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et, dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

**Tableau 29 : Résultats de l'extraction de la BNPC (février 2011) – préparations utilisées par la population générale**

Date composition	Concentration (% massique)	Type de produit	Forme
Produits d'entretien de véhicules			
03/08/10	0,9	Entretien mécanique véhicule – liquide de frein	Liquide

**Tableau 30 : Résultats de l'extraction de la BNPC (février 2011) – préparations utilisées par la population professionnelle**

Date composition	Concentration (% massique)	Type de produit	Forme
Caoutchouc et plastique			
17/06/08	25	Additif pour caoutchouc et plastique	-
Produits d'entretien de véhicules			
03/02/06	0,3	Entretien mécanique véhicule	-
22/03/04	1	Entretien mécanique véhicule – liquide de frein	Liquide
03/02/06	0,3	Entretien mécanique véhicule	-
03/02/06	0,3	Entretien mécanique véhicule	-
25/08/09	0,1	Entretien mécanique véhicule	-
Colle / adhésif / scellant / produits connexes			
15/01/05	35	Durcisseur pour colles	-
17/09/08	25	Durcisseur pour colles	-
27/02/03	10	Durcisseur pour colles	-

**Tableau 31 : Résultats de l'extraction de la base SEPIA (octobre 2010)**

Catégorie de préparations ou articles	Population cible	Intervalle de concentration (% massique)	Nombre de références
Produits pour le bâtiment	Professionnelle	Entre <1 et 50 % massique	1
Produits pour caoutchouc et matières plastiques	Grand public		10
Colles et produits connexes	Grand public		7
Matières plastiques	Grand public		2
Produits à usage métallurgique et mécanique	Professionnelle		6
Divers (adjuvants)	Professionnelle		8
Biocides	Grand public		2
Peintures, vernis, encre d'imprimerie et produits connexes	Grand public		6

L'extraction de la base de données SEPIA précise que la concentration massique en BPA est :

- comprise entre ]20- 50%] pour 4 préparations ;
- comprise entre ]5- 20 %] pour 11 préparations ;
- comprise entre ]<1- 5 %] pour 16 préparations ;
- <1 % pour 14 préparations.

Il ressort de l'extraction de ces 2 bases de données (BNPC et Sépia) que les données collectées restent difficilement exploitables.

Concernant la BNPC, un seul produit destiné au grand public est répertorié. Il s'agit d'un produit destiné à l'entretien mécanique de véhicules, avec une concentration massique en BPA rapportée de 0,9%. L'usage de ce type de produit s'avère être *a priori* assez marginal pour le grand public.

Concernant la base Sépia, certains articles/préparations répertoriés sont destinés au grand public. Il s'agit de produits pour caoutchouc et matières plastiques, de colles et produits connexes, de matières plastiques, de produits biocides et de peintures, vernis, encres d'imprimerie et produits connexes. Pour ces catégories d'articles/préparations le pourcentage massique de BPA peut aller de moins de 1% jusqu'à 50%. Cependant, Sépia ne permet pas d'avoir le détail des valeurs de concentration produit par produit. Là encore, ces données restent difficiles à exploiter.

#### 4.8.2 Revue complémentaire de la littérature scientifique

❖ L'European Chemicals Bureau (ECB) a publié en 2003 un rapport d'évaluation de risque relatif au BPA (European Union Risk Assessment Report (EU RAR) of bisphenol-A). Une actualisation de ce rapport a été réalisée en 2008 (CE, 2003 et CE, 2010a).

L'EU RAR présente une évaluation des risques pour l'environnement, le travailleur et le consommateur. Pour le consommateur, différentes sources d'exposition au BPA sont considérées. Il s'agit essentiellement de l'exposition *via* l'alimentation, en lien avec la possible contamination des aliments à partir de contenants en polycarbonate ou à partir des revêtements internes des contenants à base de résine époxy. D'autres applications que les contenants ou emballages alimentaires sont également considérées. Il s'agit de préparations contenant de la résine époxy et pouvant être manipulées par le grand public. L'EU RAR en recense quatre : des peintures anti-salissure marines pour protection des bateaux, des vernis pour bois, de la pâte à bois et des colles. Le tableau ci-dessous répertorie, pour ces 4 types de produits, les données de composition présentées dans l'EU RAR et les voies d'exposition et populations considérées.

**Tableau 32 : Produits/usages (hors alimentaire) grand public répertoriés dans l'UE RAR (CE, 2003)**

Application/ Matériau source	Produits de consommation ciblés	Composition	Exposition <i>via</i>	Populations concernées
Résines époxy	Peintures anti-salissure marines pour protection des bateaux	40% (m/m) de résine époxy à 10 ppm (0,001%) de BPA résiduel.	Inhalation et contact cutané	Adultes
	Vernis pour bois	40% (m/m) de résine époxy à 10 ppm (0,001%) de BPA résiduel.	Inhalation et contact cutané	Adultes
	Pâte à bois	20% (m/m) de résine époxy à 10 ppm (0,001%) de BPA résiduel.	Contact cutané	Adultes
	Colles	1 ppm (0,0001%) de BPA résiduel dans résine époxy.	Contact cutané	Adultes

On retrouve ici des catégories de produits identifiées précédemment *via* l'étude bibliographique réalisée lors de l'enquête de filières ou *via* l'interrogation des bases de données BNPC et Sépia. Les informations complémentaires recensées concernent la composition des préparations. Les sources de ces informations ne sont cependant pas précisées dans le rapport. Pour les peintures anti-salissure marines, les vernis et pâtes à bois, l'EU RAR indique que les informations ont été

fournies par l'industrie, voire qu'il s'agit de « *communication personnelle* ». Pour ce qui est des colles, aucune source n'est indiquée.

Avec l'actualisation de 2008, aucune nouvelle information n'a été recensée quant à l'usage et la composition de peinture anti-salissure marine, vernis pour bois, pâte à bois et colles, et aucun nouvel usage n'a par ailleurs été identifié.

*Remarque : il est à noter que dans leur évaluation de risque, les auteurs de l'EU RAR n'ont pas retenu comme scénario d'exposition l'application de peintures marines, de vernis ou de pâtes à bois. Ces types d'usage par le consommateur ont été qualifiés d'événements plutôt rares, isolés dans le temps et donc non pertinents à mettre en relation avec une toxicité à doses répétées ou encore des effets reprotoxiques. Seul l'usage de colle a été considéré.*

❖ En avril 2012, la Danish Environmental protection agency (EPA) a publié un rapport intitulé « Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors » (Danish EPA, 2012a) et s'est intéressée à l'exposition et aux risques pour la santé des femmes enceintes susceptibles d'être exposées à différentes substances suspectées d'effets perturbateurs endocriniens.

L'étude porte sur 36 substances dont le BPA.

Concernant les produits de consommation, 8 catégories de produits, susceptibles de contenir les substances d'intérêt et d'entraîner une exposition des femmes enceintes, ont été sélectionnées pour la réalisation de tests de composition et de migration<sup>43</sup>.

Ces 8 groupes de produits sont :

- Coques de protection de téléphone portables ;
- Matelas de gymnastique ou de repos ;
- Gants pour jardinage, travaux, tâches ménagères ;
- Chaussures type « baskets » ;
- Vêtements avec traitement antibactérien ;
- Sacs en cuir synthétique ;
- Crèmes, huiles, soins hydratants pour femmes enceintes ;
- Ecrans solaires.

Concernant le BPA et dans le cadre de ces travaux, la Danish EPA a considéré 5 groupes de produits sur les 8 en vue d'une évaluation des expositions et des risques : les coques de téléphones portables, les gants pour jardinage ou travaux ménagers, les matelas de gymnastique ou de repos, les sacs en cuir synthétique et les chaussures de type « baskets »<sup>44</sup>.

Les analyses de composition ont montré les résultats présentés dans le tableau suivant :

---

<sup>43</sup> Des analyses quantitatives de composition ont été menées pour tous les produits mais seulement certains d'entre eux ont fait l'objet de test de migration.

<sup>44</sup> Les analyses quantitatives du BPA et des phtalates sont déterminées à partir de la même méthode analytique. Pour cette raison, tous les produits suspectés contenir des phtalates ont également fait l'objet d'analyse de BPA, bien que le BPA ne soit suspecté être présent que dans les articles en polycarbonate, comme certaines des coques de téléphones portables.

Tableau 33 : Analyses quantitatives de BPA dans des articles (Danish EPA, 2012a)

Type de produit	Nombre d'articles testés	Plage de résultats (% massique de BPA)	Fréquence
Coques de téléphones portables	20	(0,05) – (0,16)	6/20
Gants	11	Non retrouvé	-
Matelas gym ou repos	10	Non retrouvé	-
Sacs en cuir synthétique	10	Non retrouvé	-
Chaussures	9	Non retrouvé	-

Il ressort de ces analyses que le BPA n'est retrouvé que dans 6 des 20 coques de téléphones portables, à des niveaux inférieurs à la limite de quantification. Cette limite de quantification varie de 0,2 à 2% (masse/masse) en fonction du produit testé. Les niveaux indiqués entre parenthèses ci-dessus correspondent à des concentrations probables estimées par la Danish EPA et situées entre les limites de détection et de quantification. Le BPA n'est pas retrouvé dans les 4 autres catégories d'articles testées.

Des tests de migration de BPA ont cependant été conduits pour les 5 types de produits listés dans le tableau ci-dessus. Il ressort de ces analyses de migration, calibrées avec (i) des durées de test choisies pour être représentatives des durées d'utilisation des articles, (ii) un simulant de sueur (cf ISO 105 E04), (iii) une température de 37°C et (iv) une agitation des échantillons pour simuler une extraction dynamique, qu'aucune trace de BPA n'est observée dans les liquides de migration.

Les analyses conduites ne montrant pas la présence de BPA ou bien, pour ce qui concerne les coques de téléphones portables, ne montrant pas de migration de BPA, ces articles n'ont pas fait l'objet d'évaluation de risque par la Danish EPA.

En revanche, des études précédentes menées par la Danish EPA avaient documenté un flux de migration de BPA depuis deux autres types d'articles : des tickets de caisse et des sex toys. En ce qui concerne les tickets de caisse, les données de la Danish EPA sont répertoriées au paragraphe spécifique 4.8.3 ci-dessous. Pour ce qui est des sex toys, les éléments fournis par la Danish EPA dans son rapport de 2006 intitulé « Survey and health assessment of chemical substances in sex toys » (Danish EPA, 2006) et concernant le BPA sont les suivants :

- 16 articles ont fait l'objet d'analyse de composition ;
- Le BPA est quantifié dans un seul des 16 articles ; le résultat est de 0,17 g.kg<sup>-1</sup> ;
- Pour l'article identifié comme contenant du BPA, des tests de migration ont été conduits et montrent les résultats suivants : 0,21 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> pour une surface de contact de 120 cm<sup>2</sup>.

❖ Dodson *et al.* ont mené une étude visant à caractériser les concentrations de 66 substances chimiques dans 50 types de produits ménagers, en ciblant plus particulièrement des produits nettoyants et des produits de soin du corps (Dodson *et al.*, 2012). Le BPA fait partie des 66 composés recherchés.

Des tests ont été conduits sur 85 échantillons représentant 213 produits (un échantillon pouvant résulter d'un mélange de plusieurs produits du même type). Les produits testés sont des produits en vente aux Etats-Unis. Pour chaque type de produit testé, les auteurs en ont identifié plusieurs, dits « conventionnels » et un, dit « alternatif ». Un produit « alternatif » est défini, selon les auteurs, comme un produit ne devant pas avoir dans sa composition donnée sur l'étiquette, l'un des termes suivants : parabens, éthanolamines, 1,4-dichlorobenzène, surfactants non ioniques, parfums,

triclosan, triclocarban, antibactérien, vinyle, résistant aux tâches, huile d'arbre à thé, lavande, à base de pétrole<sup>45</sup>.

Les 85 échantillons testés se répartissent comme suit :

- 42 échantillons réalisés à partir de 170 produits de consommation dits « conventionnels » ; un échantillon peut ainsi être un mélange de plusieurs produits de même type (1 à 7). Par exemple, l'échantillon de poudre à récurer testé est un échantillon composite formé à partir de 4 poudres à récurer différentes.

*Note : le fait de « pooler » de la sorte plusieurs échantillons de produits présente des avantages et des inconvénients : d'une part, les résultats produits permettent d'obtenir des informations plus « généralisables » sur l'exposition ; d'autre part, ils ne permettent pas d'identifier un produit qui présenterait une concentration exceptionnellement élevée d'une substance donnée, ni d'identifier une concentration à peine supérieure à la limite de détection dans un produit si celui-ci est poolé avec d'autres dont les concentrations sont inférieures à la limite de détection.*

- 43 échantillons de produits dits « alternatifs », testés dans ce cas individuellement.

La limite de détection est établie à 1  $\mu\text{g.g}^{-1}$ .

En ce qui concerne le BPA, les résultats publiés par Dodson *et al.* (2012) montrent que le BPA n'est pas détecté dans les produits « alternatifs » testés à l'exception de la crème solaire, et qu'il est détecté dans plusieurs échantillons de produits « conventionnels ». Les concentrations retrouvées sont inférieures à 100  $\mu\text{g.g}^{-1}$  et dans la plupart des cas, inférieures à 10  $\mu\text{g.g}^{-1}$ . Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

---

<sup>45</sup> Pour plus d'information sur les raisons ayant conduit les auteurs à ne pas retenir comme produits « alternatifs » ceux dont l'étiquette mentionnait l'un de ces termes, le lecteur se reportera à la publication originale.

**Tableau 34 : concentration en BPA dans des produits de consommation « conventionnels » et « alternatifs » d'après Dodson et al. (2012)**

Produits « conventionnels »*	Concentration en BPA ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	Produits « alternatifs »	Concentration en BPA ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )
Litière pour chat (3)	nd	Litière pour chat	nd
Protège oreiller (1)	>1 – 100	Protège oreiller	nd
Couches (4)	nd	Couches	nd
Nettoyant de surface (5)	nd	Nettoyant de surface	nd
Nettoyant pour sol (3)	nd	Nettoyant pour sol	nd
Nettoyant pour vitre (3)	nd	Nettoyant pour vitre	nd
Poudre à récurer (4)	nd	Poudre à récurer	nd
Nettoyant baignoire & carrelage (3)	nd	Nettoyant baignoire & carrelage	nd
Détergent vaisselle (4)	>1 – 100	Détergent vaisselle	nd
Liquide vaisselle (4)	nd	Liquide vaisselle	nd
Eau de Javel (4)	nd	Eau de javel	nd
Lessive (6)	>1 – 100	Lessive	nd
Détachant (5)	nd	Détachant	nd
Désinfectant pour main (3)	nd	Désinfectant pour main	nd
Savon pour main (4)	nd	Savon pour main	nd
Barre de savon (4)	>1 – 100	Barre de savon	nd
Lotion pour le corps (5)	>1 – 100	Lotion pour le corps	nd
Shampoing (5)	>1 – 100	Shampoing	nd
Après-shampoing (4)	>1 – 100	Après-shampoing	nd
Crème à raser (4)	>1 – 100	Crème à raser	nd
Lotion pour le visage (6)	>1 – 100	Lotion pour le visage	nd
Nettoyant visage (7)	>1 – 100	Nettoyant visage	nd
Dentifrice (3)	nd	Dentifrice	nd
Déodorant (4)	nd	Déodorant	nd
Fond de teint (6)	nd	Fond de teint	nd
Rouge à lèvres (4)	nd	Rouge à lèvres	nd
Mascara (3)	nd	Rideau de douche en coton	nd
Rideau de douche en vinyl (2)	>1 – 100	Rideau de douche en nylon	nd
Nettoyant pour intérieur de voiture (2)	nd	Savon de Castille	nd
Désodorisant pour voiture (2)	nd	Produit javellisant	nd
Lingette pour sèche-linge (5)	nd	Vinaigre	nd
Nettoyant pour tapis/moquette	nd	Bicarbonate de soude	nd
Désodorisant textile (2)	nd	Huile d'olive	nd
Désodorisant d'atmosphère (5)	nd	Borate de sodium	nd
Vernis, cire (7)	nd	Gel coiffant	nd
Nettoyant pour cuvette de toilette (2)	>1 – 100	Laque	nd
Serpillère pré-imprégnée (4)	nd	Baum pour lèvres	nd
Laque, mousse, gel pour cheveux (5)	nd	Ecran solaire composite	>1 – 100
Parfum (4)	nd		
Gel douche pour le corps (5)	>1 – 100		
Vernis à ongles (4)	>1 – 100		
Ecran solaire (4)	>1 – 100		

\* le chiffre entre parenthèses indique le nombre de produits composant l'échantillon

nd : non détecté

### 4.8.3 Données de concentration en BPA dans les papiers thermiques

#### 4.8.3.1 Introduction

Le BPA peut être présent dans les papiers thermiques qui regroupent une variété d'usages incluant tickets de caisse, reçus de cartes de crédit, tickets de loterie, étiquettes autocollantes (bagages, cartes d'embarquement, produits alimentaires,...), télécopies (fax), papier d'enregistrement (laboratoires). Selon des estimations européennes, environ 1900 tonnes de BPA ont été utilisées en 2005/2006 pour fabriquer du papier thermique (CE, 2010a). Environ la moitié

du papier thermique serait utilisé sous forme de reçus en points de vente, presque le tiers comme étiquettes autocollantes et le reste pour des tickets de loterie et du papier de télécopie (CE, 2010a).

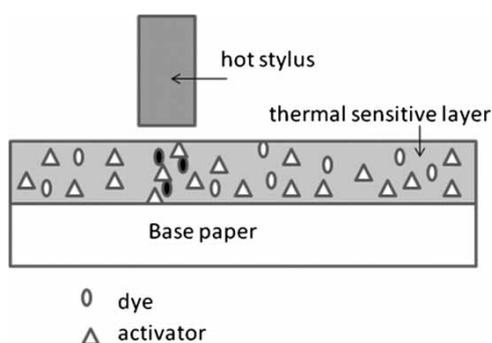
Par ailleurs, le BPA peut également être présent dans des produits de recyclage du papier qui servent par exemple à l'élaboration de serviettes en papier, de papier toilette, d'essuie-tout, mais aussi de journaux, magazines, tickets, enveloppes (Liao and Kannan, 2011b ; UBA, 2010). D'après une étude allemande, le papier thermique serait le principal contributeur au BPA contaminant ces produits, compte tenu des concentrations importantes dans ce type de papiers, et malgré leur part très limitée dans la production totale de papiers (Gehring *et al.*, 2004). Environ 30% du papier thermique entrerait dans le circuit de recyclage selon une estimation de l'European Thermal Paper Association (Schreder, 2010). Le recyclage des papiers thermiques contenant du BPA est suspecté d'être une des principales sources de contamination de l'environnement *via* les effluents aqueux du recyclage contenant des dérivés chlorés du BPA ou *via* les boues issues de stations d'épuration (UBA, 2010).

Le BPA est utilisé dans l'impression thermique des tickets de caisse depuis une cinquantaine d'années (Mendum *et al.*, 2011 ; Schreder, 2010).

Le papier thermique type « Eco-paper » largement utilisé se présente en 2 couches : une couche de papier traditionnel et une couche de papier thermosensible. Cette dernière est formée de 3 composants :

- une encre thermochromique (généralement des spirolactones, fluoranes, spiropyranes, ...) qui passe d'un état incolore à un état coloré en fonction du pH du milieu ;
- un développeur de couleur (le plus fréquemment du BPA) ;
- un solvant (généralement un alcool ou un ester).

Lorsque la couche thermosensible est chauffée par un stylet à une température supérieure au point de fusion du solvant, le BPA interagit avec l'encre thermochromique en donnant des protons, ce qui acidifie le milieu et rend le système coloré (Figure 21).



**Figure 21 : Schéma simplifié du procédé d'impression sur papier thermique**  
(Extrait de Gregory P., *High technology application of organic colorants* ; Plenum Press : NY, 1991)

Dans les papiers thermiques de types « Eco-paper » utilisés principalement pour les tickets de caisse et les reçus de carte de crédit, le BPA est présent sous forme de monomère libre et n'offre pas de résistance significative à l'abrasion (Mendum *et al.*, 2011). Il pourrait ainsi être transférable par contact avec des objets tels que les billets de banque (EWG, 2010, Liao and Kannan, 2011a) et la peau (Biedermann *et al.*, 2010 ; Zalko *et al.*, 2011).

#### 4.8.3.2 Revue de la littérature scientifique

La recherche bibliographique a permis d'identifier 8 études qui documentent des teneurs en BPA dans des tickets thermiques. Aucune d'entre elles ne concerne cependant des tickets thermiques

distribués en France. Il s'agit des études de Biedermann *et al.* (2010), EWG (2010), Mendum *et al.* (2011), Schreder (2010), Liao and Kannan (2011b), Danish EPA (2011), Östberg et Noaksson (2010) cité dans Danish EPA (2011) et Geens *et al.* (2012c). Elles sont résumées ci-dessous.

Biedermann *et al.* (2010) ont réalisé une étude afin de produire des données sur la concentration en BPA de quelques papiers thermiques prélevés en Suisse et d'évaluer le transfert du BPA des papiers thermiques à la peau des doigts sous plusieurs conditions aussi réalistes que possible (Biedermann *et al.*, 2010). Treize papiers thermiques ont été testés : 2 papiers issus d'enregistreurs de chromatographie, 8 de différents magasins, 1 ticket de tramway, 1 reçu de train et 1 reçu de cantine. Les papiers ont été dosés par HPLC avec une limite de quantification de 0,05%. Biedermann *et al.* ont également étudié l'influence du délai entre le transfert du BPA sur la peau et son extraction, de la nature du vecteur et du lavage des mains.

Deux papiers sur les 13 ne contenaient pas de BPA (<LD). Pour les autres, la concentration moyenne était de 1,3% de la masse du papier. Les valeurs étaient assez homogènes et s'échelonnaient entre 0,8% et 1,7%.

L'organisation nord-américaine « Environmental Working Group » a déterminé la teneur en BPA de tickets de caisses recueillis sur le territoire nord-américain et au Japon et évalué le transfert de BPA d'un ticket à un autre (EWG, 2010).

Trente-six tickets ont été collectés dans des commerces de détail de 7 Etats et du district de Columbia :

- 10 chaînes nationales d'établissements privés (supermarchés, hypermarchés, stations service, pharmacies, fast-food, banques et caisses automatiques) ;
- 3 établissements publics : l'US Postal Service, des cafétérias de la Chambre des députés et du Sénat ;
- 1 supermarché local dans le Colorado.

Pour chaque chaîne d'établissements, un ticket a été prélevé dans 2 ou 3 villes différentes. Trois tickets ont également été collectés au Japon dans des chaînes présentes aux États-Unis (Mc Donald, KFC, ...).

Les tickets ont été prélevés à la caisse et placés immédiatement dans un tube de polyuréthane. La date, le lieu, le taux d'humidité et la température ont été renseignés. Les tickets ont été pesés, mesurés et photographiés. Une portion de 200 mg de ticket a été découpée et placée dans un tube en verre. Les échantillons ont été incubés dans du méthanol pendant 3 heures à température ambiante et agités sporadiquement. Le méthanol a ensuite été transféré dans des tubes propres et dilué. Le BPA a été extrait puis dosé par HPLC-CoulArray. Les LD et LQ ne sont pas précisées dans l'étude. Le bisphénol B (BPB), bisphénol S (BPS) et bisphénol F (BPF) ont aussi été recherchés. Pour quantifier le BPA transférable d'un papier à l'autre, 4 tickets contenant du BPA ont été frottés avec un ticket sans BPA préalablement humidifié.

Du BPA a été détecté dans 16 tickets sur les 36 de l'échantillon, avec une concentration moyenne de 1,9 %. Les valeurs s'échelonnaient entre 0,8 et 2,8%. Aucun des 3 tickets prélevés au Japon ne contenait de BPA en quantité détectable. Aucun ticket ne contenait du BPS, BPF ou BPB.

Concernant la mesure du transfert de BPA par frottement d'un ticket en contenant vers un ticket humidifié n'en contenant pas, les 4 tickets testés ont tous montré un transfert de BPA. La part transférée s'échelonnait de 0,7 à 3,8% du BPA contenu sur le ticket, avec une moyenne de 2,4%.

Mendum *et al.* ont prélevé des reçus non imprimés de 10 magasins nord-américains locaux de vente au détail (1 ticket par commerce) afin de déterminer la teneur en BPA de reçus collectés (Mendum *et al.*, 2011). L'étude n'avait pas pour objectif de tendre vers une représentativité que ce soit au niveau de la typologie des commerces ou de la répartition géographique.

Pour réaliser les extractions de BPA, une portion de 200 mg de chaque ticket a été découpée, précisément pesée et placée dans un tube en Teflon bouché. Le BPA a été extrait et dosé par GC/FID. La LD était de 3,1 µg/mL et la LQ de 9,4 µg/mL.

Huit des 10 reçus testés révèlent des concentrations quantifiables de BPA variant de 0,3 à 1,7%.

Schreder a investigué l'étendue des papiers thermiques contenant du BPA dans le marché nord-américain et la migration du BPA du papier dans la peau (Schreder, 2010). La concentration de BPA a été mesurée dans des tickets de reçu et des billets de banque, ainsi que la quantité de BPA transférée dans la peau après la préhension normale de reçus. Vingt-deux reçus ont été collectés dans 10 Etats Américains, ainsi que dans Washington DC. Les reçus ont été manipulés au minimum et placés dans du papier d'aluminium pour le transport au laboratoire. Pour réaliser les extractions de BPA, les reçus ont été pesés et calibrés à 0,1 g de papier. Le BPA a été extrait et dosé par GC/MS. La LD était de 50 ppm. La moitié des papiers testés contenait du BPA, indiquant que ce type de papier est très répandu mais qu'il existe des alternatives. Le BPA représentait jusqu'à 2,2 % du poids total d'un ticket de caisse (0,9% à 2,2% ; moyenne environ 1,7%).

Liao et Kannan (2011b) ont mesuré la concentration en BPA dans différents types de papiers et produits apparentés présents sur le marché Nord Américain ainsi qu'au Japon, en Corée du Sud et au Vietnam, et estimé l'exposition potentielle au BPA suite à la manipulation de ces papiers (Liao et Kannan, 2011b). Des reçus (n=103) ont été collectés dans différents Etats Américains, ainsi qu'au Japon, en Corée du Sud et au Vietnam. Un échantillon d'environ 19 mm de diamètre a été prélevé au centre du ticket et a été pesé (environ 0,0172 g). Le BPA a été extrait et dosé par LC-MS/MS. La LQ était de 0,1 ng.g<sup>-1</sup>.

Le BPA a été détecté dans 94 % des tickets testés avec des concentrations allant de la LQ à 13,9 mg.g<sup>-1</sup> (moyenne géométrique = 0,211 mg.g<sup>-1</sup>), soit de 1.10<sup>-7</sup> à 1,4% (moyenne géométrique = 0,0211%).

Liao et Kannan (2011a) ont également mesuré la concentration de BPA dans différentes parties de 6 reçus en papier thermique. Il n'y a pas de différence de concentration en BPA selon l'endroit du ticket analysé.

Du BPA a été également été retrouvé dans un rouleau de papier thermique non utilisé (moy : 3,06 ± 3,65 mg.g<sup>-1</sup>).

En 2010, la Danish EPA a souhaité illustrer dans quelle mesure l'exposition au BPA *via* des tickets de caisse peut constituer un problème de santé pour des consommateurs danois (Danish EPA, 2011). Après prises de contact avec l'industrie des producteurs de tickets de caisse, il a été évalué que 90 % des tickets de caisse au Danemark étaient des papiers thermiques. Douze tickets ont été collectés dans plusieurs types de magasins : épiceries, magasins utilisant du papier thermique avec une longue durée de vie (magasins de meubles,...), magasins utilisant du papier thermique résistant (« top-coated ») et une bibliothèque. Les tickets ont été mesurés et pesés. Les échantillons ont été analysés par GC/MS afin de rechercher la présence de BPA et de BPS. Le BPA a été extrait et dosé par HPLC en phase inverse. La limite de détection est de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.

Neuf des 12 tickets contenaient du BPA mais 2 de ces tickets contenaient de très faibles concentrations laissant penser qu'ils ont été contaminés par les autres tickets. Pour les 7 autres tickets contenant du BPA, la concentration variait entre 8 700 et 17 000 mg de BPA/kg (46-77 µg/cm<sup>2</sup> ; moyenne = 11 400 mg de BPA/kg, soit 57 µg/cm<sup>2</sup>), soit entre 0,87 et 1,7% (moyenne = 1,14%). Dans les 3 tickets ne contenant pas de BPA à une concentration détectable, du BPS a été retrouvé mais non quantifié.

L'immersion des reçus dans de la sueur artificielle pendant 5 sec. montre une migration à partir des tickets de 7-21 µg de BPA/cm<sup>2</sup> (10-37% de la concentration de BPA dans le ticket). Quatre tickets ont été analysés pour imiter une situation réaliste de manipulation de ticket. Les quantités

moyennes de BPA retrouvées sur les doigts secs, humides, et enduits de crème sont significativement différentes (respectivement de 11, 103 et 28 µg de BPA).

Une étude suédoise de Östberg et Noaksson de 2010 citée dans le rapport du Danish EPA rapporte des concentrations de BPA dans les tickets de caisse (Danish EPA, 2011). Cette publication n'étant disponible qu'en suédois, les données citées ci-dessous ont été extraites du rapport du Danish EPA. Quatre familles suédoises ont collecté des tickets de caisse pendant une certaine période. Le BPA a été détecté dans 100% des échantillons, à des concentrations allant de 5 000 mg.kg<sup>-1</sup> à 32 000 mg.kg<sup>-1</sup> avec une moyenne de 15 800 mg.kg<sup>-1</sup>, soit de 0,5 à 3,2% avec une moyenne de 1,58%. L'étude évalue également la capacité de migration du BPA entre le ticket et la doublure du portefeuille. Plus de 2 000 mg.kg<sup>-1</sup> ont été trouvés dans la doublure du portefeuille et plus de 86 mg/kg sur des pièces de monnaie de 20 couronnes. Les auteurs ont donc conclu qu'il existe une exposition secondaire au BPA par la même source, bien qu'elle paraisse négligeable par rapport à l'exposition primaire.

Enfin, Geens *et al.* (2012c) ont récolté 44 tickets de caisse en Belgique entre le mois de septembre et d'octobre 2011 (Geens *et al.*, 2012c). Les tickets incluaient des reçus de distributeurs de banque, des tickets caisse de différents commerces (librairie, station-service, magasin de vêtement, de cosmétiques d'alimentation de fourniture, de cadeaux, de multimédia,...), de restaurants, et de parkings. Le BPA a été mesuré dans tous les tickets récoltés. 73% des échantillons avaient des concentrations comprises entre 0,9 et 2,1%, (moyenne = 1,46%) ce qui correspond à 2,4 à 22,7 mg de BPA par ticket, en prenant en compte le poids du ticket. Les 27% des échantillons restants avaient des concentrations extrêmement basses, entre 0,0000044% et 0,1%, qui pourraient être dues à une contamination par d'autres papiers ou des traces dues au recyclage.

#### 4.8.3.3 Acquisition de données françaises

##### 4.8.3.3.1 Objectif

L'Anses a commandité une étude spécifique auprès du Service commun des laboratoires (SCL) (DGCCRF, 2011), L'objectif de cette étude était de mesurer la fréquence et la concentration de BPA, ainsi que de bisphénol S (BPS) dans des tickets de caisse prélevés dans différents commerces de détail, et dans quelques reçus prélevés dans différents distributeurs automatiques de billets de banque.

##### 4.8.3.3.2 Matériel et méthode

Entre le 26 septembre et le 5 octobre 2011, 50 tickets imprimés ont été prélevés aléatoirement dans différents commerces et distributeurs de billets de banque de l'agglomération lyonnaise :

- 40 tickets de caisse :
  - o 28 (70%) issus de la grande distribution alimentaire ou non (grande et moyenne surface, hard discount, chaîne de restauration rapide, ..) ;
  - o 10 (25%) issus des commerces de proximité (magasin de petite surface, boulangerie, presse, marché, ..) ;
  - o 2 (5%) de stations-service de distribution de carburants.
- 10 reçus de distributeurs de billets.

Les tickets ont été reçus, immédiatement après impression, des mains d'un agent de caisse ou d'un distributeur de billets, et insérés en les tenant par le bord entre deux feuilles d'aluminium placées dans une enveloppe en papier. Au laboratoire, ils ont été conservés pendant 6 à 15 jours au sec, à l'écart de sources de chaleur et de lumière en attendant l'analyse.

Chaque ticket a été mesuré et pesé. Un échantillon d'environ 10 cm<sup>2</sup> a été prélevé au centre du

ticket. Ce dernier a été pesé (environ 50 mg) puis soumis à une extraction à température ambiante dans 10 mL d'éthanol absolu dans un bain à ultra-sons pendant 10 minutes. L'extrait obtenu a été dilué 100 fois dans un mélange acétonitrile/eau 90:10 dans une fiole jaugée dans laquelle a été introduite une quantité connue d'étalon interne (bisphénol A d-16) utilisé pour le BPA et le BPS. La solution obtenue a été injectée deux fois en LC-MS/MS.

Le domaine de validité de la calibration en BPA est compris entre 0,02% et 10% du poids du ticket (pour un échantillon de 50 mg), et entre 0,002% et 1% pour le BPS. Les seuils de quantification et de détection théorique sont respectivement de 0,02% et 0,01% pour le BPA, et de 0,002% et 0,001% pour le BPS.

#### 4.8.3.3 Résultats

Sur les 50 tickets testés (Figure 22) :

- 72%, soit 36 tickets, contenaient du BPA entre 0,80 et 1,93% (médiane : 1,33%) soit entre 44 et 88  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (médiane : 69  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), et ne contenaient pas de BPS ou des traces ;
- 24%, soit 12 tickets, contenaient du BPS entre 0,51 et 1,01% (médiane 0,81%) soit entre 29 et 46  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (médiane : 38  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), et ne contenaient pas de BPA ou des traces ;
- 4%, soit 2 tickets, ne contenaient ni BPA ni BPS<sup>46</sup> ;
- aucun ticket ne contenait à la fois du BPA et du BPS, sauf à l'état de traces.

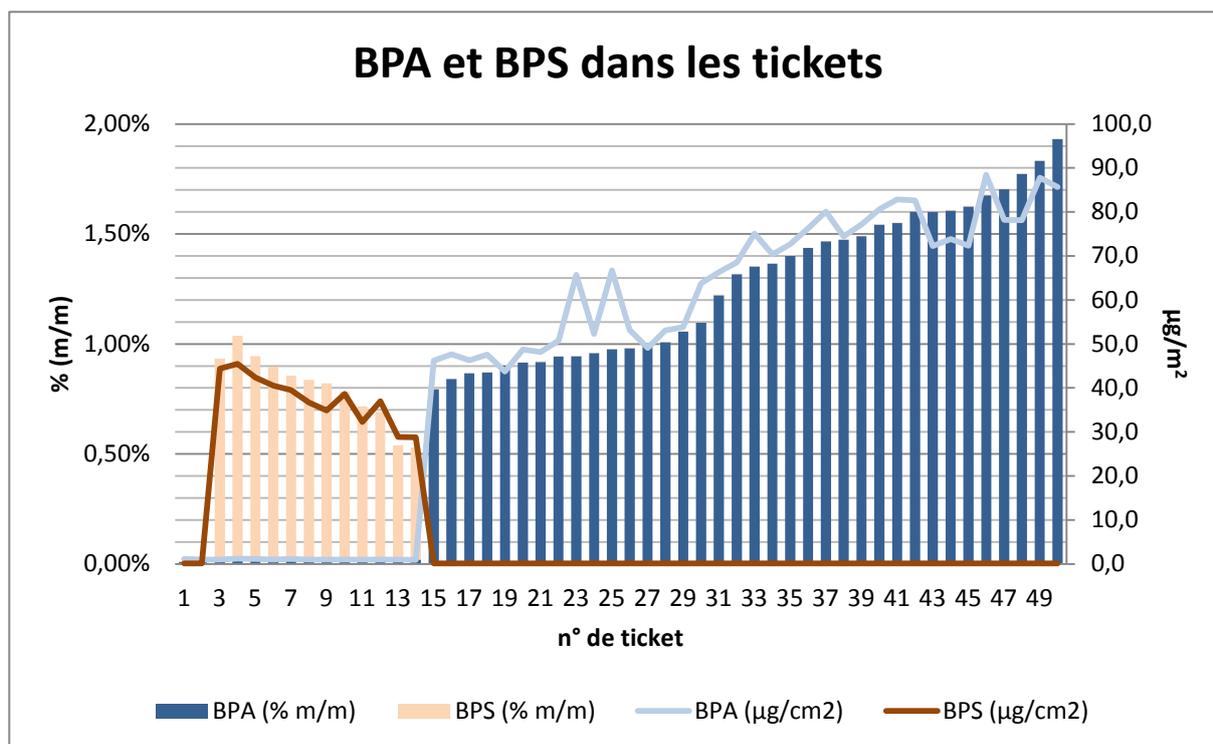


Figure 22 : Concentrations de BPA et BPS dans les tickets (DGCCRF, 2011)

Sur la base des tickets testés, le BPS apparaît donc actuellement comme le substitut au BPA quasi uniquement utilisé pour les papiers thermiques de type « Eco-paper », le BPA restant majoritairement utilisé.

<sup>46</sup> Ces deux échantillons ont été soumis à une deuxième analyse d'identification par GC-MS :

- le 1<sup>er</sup> échantillon se distinguait par le grammage le plus important de la série, aucune molécule particulière n'ayant été identifiée dans l'extrait en GC-MS,
- le 2<sup>nd</sup> échantillon contenait du 1,2-diphénoxyethane (n°CAS : 104-66-5) mis en évidence dans l'extrait par GC-MS.

En considérant la provenance de ces tickets (Figure 23), la fréquence de tickets contenant du BPS parmi les tickets prélevés dans les commerces de la grande distribution est plus importante (36%) que pour les tickets prélevés dans les commerces de proximité (10%) ou aux distributeurs de billets de banque (10%).

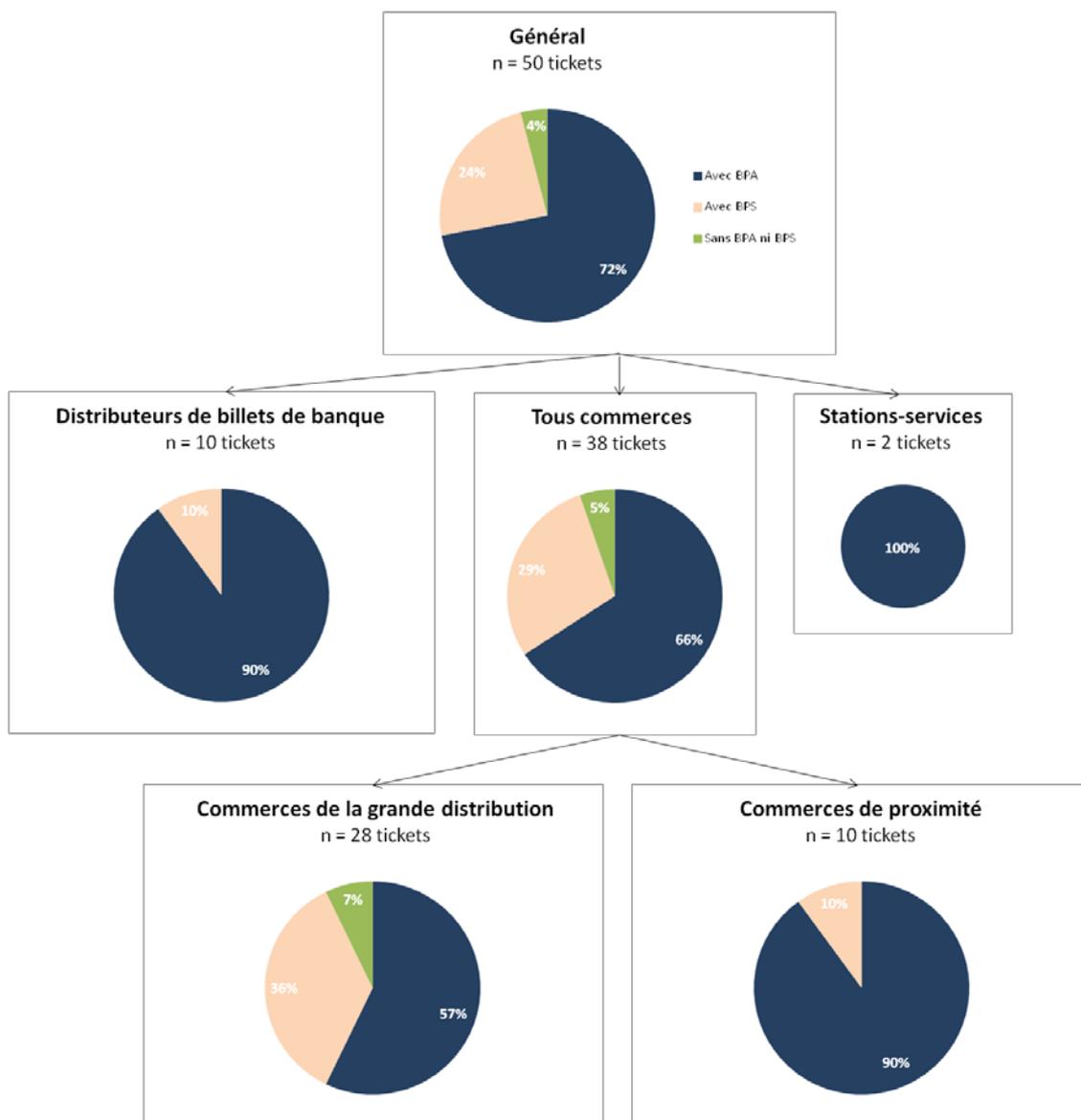


Figure 23 : Fréquence de BPA et BPS présents dans les tickets (DGCCRF, 2011)

Par ailleurs, les 3 tickets qui affichaient une mention « sans BPA » ne contenaient pas de BPA détectable, et contenaient du BPS. Les 11 autres tickets ne contenant pas de BPA détectable n'affichaient aucune mention de ce type et 9 de ces tickets contenaient du BPS.

Une analyse des données de l'étude a montré une absence de corrélation entre le nombre de jours séparant la date de prélèvement de la date d'analyse d'une part, et la concentration de BPA dans les tickets d'autre part. Cette analyse suggère l'absence d'influence de la durée de conservation des échantillons sur la concentration de BPA, dans les conditions de conservation de l'étude.

#### 4.8.3.4 Synthèse

Le tableau ci-après récapitule les différentes études décrites précédemment.

Tableau 35 : Synthèse des 9 études documentant la mesure du BPA dans des tickets thermiques

	<u>DGCCRF, 2011</u>	<u>Biedermann et al., 2010</u>	<u>EWG, 2010</u>	<u>Danish EPA, 2011</u>	<u>Östberg et Noaksson, 2010 cité dans Danish EPA, 2011</u>	<u>Mendum et al., 2011</u>	<u>Schreder, 2010</u>	<u>Liao and Kannan, 2011b</u>	<u>Geens et al., 2012c</u>
Pays et année de prélèvement des tickets	<u>France 2011</u>	Suisse nd (2009-2010 ?)	USA et Japon nd (2009-2010 ?)	Danemark 2010	Suède 2010	USA nd (2009-2010 ?)	USA nd (2010 ?)	USA, Japon, Corée et Vietnam 2010-2011	Belgique 2011
Points de prélèvement des tickets	Grande distribution alimentaire ou non, commerces de proximité, stations-service, distributeurs de billets de banque	Tickets de chromatographie, magasins, tickets de transport en commun et de cinéma	Magasins nationaux, établissements publics et magasins locaux	Supermarchés, épiceries, magasins de jouets, librairies, Stations service, distributeurs de billets de banques	Récolte par 4 familles suédoises	Non précisé	Magasins et restaurants	Supermarchés, épiceries, banques, librairies, stations service, restaurants, fast-food	Banque, librairie, magasins (vêtements, cosmétiques, multimédia,...) restaurant, ticket de parking, commerce alimentaire
Nombre de tickets testés	50	13	36	12	16	10 (tickets non imprimés)	22	103 (différents types de papiers et produits apparentés)	44
Nombre de tickets contenant du BPA	36 (soit 72 %)	11 (soit 85 %)	16 (soit 44 %)	9 (soit 75 %)	100 %	8 (soit 80 %)	11 (soit 50 %)	97 (soit 94 %)	32 (soit 73 %)
Concentration de BPA dans les tickets (% m/m) Moyenne Min – Max	1,33 % <sup>1</sup> 0,8–1,9 %	1,33 % 0,8–1,7 %	1,9 % 0,8–2,8 %	1,14 % 0,9-1,7 %	1,58 % 0,5-3,2 %	1,24 % 0,3–1,5 %	1,70 % 0,9–2,2 %	0,0211 % <sup>2</sup> <10-7–1,4 %	1,46 % 0,9-2,1 %
LD / LQ	LD : 0,01% LQ : 0,02%	LQ : 0,00005%	non précisé	LD = 0,00005%	LD = 0,00005%	LD : 0,09% LQ : 0,26%	LD : 0,005%	LQ : 10-7%	LQ = 0,000001%
Méthode de dosage	LC-MS/MS	HPLC/fluo	HPLC/CoulArray	HPLC/GC/MS	-	GC/FID	GC/MS	LC/MS-MS	GC-ECNI/MS
Recherche d'autres bisphénols	BPS	-	BPB, BPS, BPF	BPS	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> Médiane ; <sup>2</sup> Moyenne géométrique, inclut les tickets contenant du BPA à l'état de traces contrairement aux autres études

#### 4.8.3.5 Discussion

Huit études (4 nord américaines, 1 danoise, 1 suédoise, 1 belge et 1 suisse) ayant mesuré le BPA dans des tickets thermo-imprimés ont été identifiées dans la littérature. Des mesures de concentrations en BPA dans les tickets thermiques ont également été réalisées dans le cadre de cette expertise afin de documenter la situation française au regard des autres études. Toutes ces études ont été publiées depuis 2010.

Cinq de ces études ont prélevé des tickets afin que l'échantillon tende vers une représentativité des tickets circulants sur le territoire, en termes de répartition géographique ou de type de commerce dont ils sont issus (Schreder *et al.*, 2010 ; EWG, 2010 ; Liao and Kannan, 2011b ; Geens *et al.*, 2012c ; DGCCRF, 2011). En effet, dans l'étude de Schreder, les tickets ont été collectés dans 10 Etats nord américains, ainsi que dans le district de Washington DC. Bien que l'échantillon de tickets ne soit pas représentatif en termes de nature et de taille de magasin investigués, la méthode de collecte des tickets semble montrer une volonté de représentativité géographique à l'échelle des États-Unis. Dans l'étude réalisée par l'EWG, les tickets collectés proviennent de différents types de distributeurs et ont été collectés dans 7 Etats différents et dans le district de Columbia. Sur les 36 tickets collectés, 10 tickets proviennent de chaînes de vente de service ou de vente au détail nationales, de 3 établissements publics et d'un supermarché local du Colorado. De même, dans l'étude de Liao and Kannan (2011b) sur 103 tickets collectés, 83 proviennent de 7 villes différentes des États-Unis, les autres tickets provenant d'autres pays.

La nature du commerce dans lequel les tickets ont été collectés est variée : supermarchés, épiceries, banques, librairies, stations service, restaurants, restauration rapide. Dans l'étude de Geens *et al.* (2012c) les 44 tickets ont été prélevés en Belgique dans une variété de commerces également (magasin d'alimentation et autres magasins, banque, librairie, station-service, parking), de manière aléatoire, mais sans renseignement sur leur provenance géographique. Dans l'étude française, l'ensemble des tickets a été prélevé dans l'agglomération lyonnaise, l'objectif recherché n'étant donc pas une représentativité en termes de répartition géographique, bien qu'il puisse être supposé que ces résultats soient extrapolables à d'autres agglomérations similaires en France. Néanmoins, la nature des commerces investigués, à l'instar des études de l'EWG (2010), de Liao and Kannan (2011b) et de Geens *et al.* (2012c), était volontairement variée : grande distribution alimentaire ou non, commerces de proximité, stations-service, distributeurs de billets de banque.

En revanche, Mendum *et al.* (2011) ont précisé que l'échantillonnage n'était pas représentatif des papiers utilisés aux États-Unis, que ce soit en termes de taille et de nature du magasin, ou selon leur répartition géographique. De même, la variabilité entre différents magasins d'une même chaîne n'a pas été prise en compte. Dans l'étude de Biedermann *et al.* (2010), sur les 13 papiers thermiques collectés, 2 sont issus d'enregistreurs de chromatographie, 8 proviennent de différents magasins, 1 est un ticket de tramway, 1 est un reçu de train et 1 est un reçu de cantine. Le choix des magasins, ainsi que la proportion du nombre de tickets de magasin par rapport au reste n'ont pas été justifiés, mais dévoilent une volonté de panacher les provenances des papiers thermiques, bien que ce ne soit pas représentatif des tickets accessibles à la population générale. Par ailleurs, aucune information sur la localisation géographique de la collecte du ticket n'est donnée.

De ce fait, seules les études de Schreder (2010), de l'EWG (2010) et de Liao and Kannan (2011b) peuvent être considérées comme une première estimation de la diversité de tickets contenant du BPA accessibles à la population américaine, de même que l'étude de Geens *et al.* (2012c) pour la population belge et l'étude du SCL pour la population lyonnaise (Schreder, 2010 ; EWG, 2011 ; Liao et Kannan 2011b ; Geens *et al.*, 2012c ; DGCCRF, 2011). Les deux premières estiment qu'entre 44% et 50% des tickets issus de la grande distribution contiendraient du BPA (hors tickets contenant du BPA à l'état de traces). Ces valeurs sont comparables à l'étude du SCL qui rapporte une proportion de 57% pour les tickets issus de la grande distribution. Plus remarquable est la cohérence entre cette étude du SCL et l'étude de Geens qui rapportent respectivement une proportion de 72% et 73% de tickets contenant du BPA, quelle que soit la nature du commerce dont ils sont issus. Dans l'étude de Liao et Kannan (2011b), pratiquement tous les tickets prélevés au États-Unis, en Corée et au Vietnam contenaient du BPA en quantité détectable, ce résultat

incluant cependant les tickets contenant de très faibles traces de BPA, contrairement aux proportions citées dans les autres études. Concernant les tickets prélevés au Japon, aucun ne contenait du BPA, probablement en lien avec l'interdiction de son utilisation en 2003 et initiée en 1998 par la Japan Paper Association (EWG, 2010).

Bien que les méthodes analytiques ne soient pas systématiquement les mêmes dans ces études, les concentrations de BPA dans les tickets sont cohérentes. Sur l'ensemble de ces études, les concentrations BPA s'échelonnaient entre 0,3% à 2,8% du poids du ticket (tickets contenant du BPA à l'état de traces non pris en compte). Ces concentrations mesurées sur les tickets composés à base de BPA sont quasi-systématiquement largement supérieures aux limites analytiques de détection et de quantification, renforçant la confiance dans les résultats obtenus sur cette matrice. La surface moyenne d'un ticket de caisse est variable selon les études : Mendum *et al.* l'évaluent à environ 240 cm<sup>2</sup>, tandis qu'elle atteint entre 382 and 2294 cm<sup>2</sup> selon l'EWG. Dans l'étude du SCL, la surface moyenne de 136 cm<sup>2</sup> était plus faible. La longueur du ticket est en effet variable selon le nombre d'article achetés et si le magasin imprime des tickets de promotions en plus du ticket de caisse sur le ticket thermo-imprimé. Selon des scientifiques américains, la masse totale de BPA sur les tickets thermiques serait 250 à 1000 fois supérieure à la quantité de BPA typiquement retrouvée dans une boîte de conserve destinée à l'alimentation ou à la quantité de BPA migrant d'un biberon plastique composé de BPA vers son contenu (EWG, 2010).

Les données françaises montrent que le BPA était en septembre 2011 majoritairement utilisé dans les papiers thermiques de type « Eco-paper » (reçus, tickets de caisse, facturettes de cartes bancaires), le BPS apparaissant comme le substitut quasi unique. Concernant les papiers thermiques top coating (ou « papiers thermiques protégés ») plus souvent utilisés pour les tickets de transport, les tickets de cinéma et les étiquettes autoadhésives (emballages alimentaires, ..) par exemple, le BPA ne serait plus utilisé depuis les années 2000 selon une communication d'un fabricant français de papiers thermiques top coating (Anses, 2011a).

Bien que l'utilisation du BPA dans les papiers thermiques soit décroissante selon le Centre Technique du Papier (CTP), l'ensemble de ces données montrent que le BPA est encore largement utilisé dans la composition des papiers thermiques en circulation, entre autres dans les pays suivants qui ont pu être investigués : France, Belgique, Suisse, États-Unis, Vietnam et Corée du Sud. Le Japon qui a interdit cette utilisation depuis plusieurs années semble échapper à ce constat, aucun des quelques tickets prélevés dans ce pays ne contenant de BPA. Néanmoins certains Etats américains ont récemment voté des projets de loi interdisant le BPA dans les tickets thermiques. L'Etat nord-américain du Connecticut a été le premier à interdire la vente de papier thermique contenant du BPA. Cette loi doit entrer en application à partir du 1<sup>er</sup> octobre 2013, les Etats du Maine et de l'Illinois envisagent d'adopter cette même position. L'US EPA a publié les premiers résultats de son programme évaluant la sécurité et la disponibilité d'alternatives au BPA dans les papiers thermiques (US EPA, 2012). A Taiwan, le BPA a été interdit dans les papiers thermiques depuis le 10 janvier 2011. Pourtant, récemment, une publication d'une association de consommateurs rapporte que 18% des papiers thermiques examinés contenaient encore du BPA. Le bureau des normes, de la métrologie et de l'inspection du ministre taiwanais des affaires économiques a décidé de lister le BPA dans la catégorie de substances soumises à une inspection obligatoire, les inspections devant débuter à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2012. En Belgique, le 19 mai 2011, une proposition de loi visant à interdire le BPA dans les tickets de caisse et les reçus de carte de crédit a été déposée au Sénat. En Suède, le gouvernement a saisi le KEMI en vue d'évaluer les risques du BPA dans les tickets thermiques, d'identifier et d'évaluer les dangers de ses alternatives et d'élaborer une proposition de loi pour interdire le BPA dans le papier thermique. Le rapport a été publié en juin 2012, proposant au gouvernement une interdiction nationale de BPA dans le papier thermique.

Dans les papiers thermiques de types éco-paper utilisés principalement pour les tickets de caisse et les reçus de carte de crédit, le BPA est présent sous forme de monomère libre, et n'offre pas de résistance significative à l'abrasion (Mendum *et al.*, 2011). Il peut ainsi être transférable par

contact avec la peau (Biedermann *et al.*, 2010, Zalko *et al.*, 2011) et donc constituer une source d'exposition potentielle au BPA, les travailleurs en caisse pouvant représenter une population plus intensément exposée. Néanmoins, aucune conclusion ne peut être apportée à ce stade sur l'ampleur de cette source d'exposition. Le BPA facilement transférable depuis les papiers thermiques peut également être à l'origine de contaminations secondaires des denrées alimentaires, des objets en contact tels que des billets de banque (EWG, 2010, Liao *et al.*, 2011a), du papier recyclé (Takahashi *et al.*, 2002) et de l'environnement via les effluents aqueux du recyclage contenant des dérivés chlorés du BPA ou *via* les boues issues de stations d'épuration (UBA, 2010).

## 4.9 Approche et choix retenus pour la caractérisation des expositions au BPA

Selon les objectifs poursuivis, l'évaluation de risques liés à une ou plusieurs substances peut s'orienter différemment :

- Soit on cherche à caractériser le risque lié à l'utilisation ou la mise en œuvre d'une préparation ou d'un article contenant la substance étudiée, et il s'agit alors de décliner un scénario d'exposition modélisant cet usage ;
- Soit l'on cherche à caractériser le risque global lié à une substance ; c'est-à-dire toutes sources confondues, il s'agit de considérer tous les médias/milieus d'exposition susceptibles d'être contaminés et d'en déduire l'exposition.

Dans le premier cas, l'approche « usage » permet d'estimer un risque éventuel en rapport avec un usage donné.

Dans le second cas, l'approche « média/milieu » peut permettre d'estimer la contribution d'un média/milieu à l'exposition globale.

Dans les deux cas les conclusions conduisent à des préconisations de gestion adaptées du risque suivant les conclusions de la caractérisation du risque estimé.

Les deux approches dépendent des données existantes permettant ou non de calculer les doses d'exposition associées. En effet, dans le premier cas il faut en particulier disposer de données de composition et/ou de migration concernant la préparation ou l'article contenant la substance. Dans le second cas, les niveaux de contamination des différents médias d'exposition doivent être connus.

Dans le cadre de ces travaux d'expertise, tel que présenté au paragraphe 1.2 de ce rapport, l'objectif de l'évaluation des risques sanitaires résultant d'une exposition de l'Homme au BPA est double en particulier du fait des 2 saisines adressées à l'Agence :

- a) Evaluer les risques sanitaires, pour le consommateur, liés au BPA présent dans des produits et/ou articles mis sur le marché ;
- b) Evaluer les risques sanitaires résultant d'une exposition de l'Homme au BPA *via* son environnement.

S'appuyant sur l'état des connaissances disponibles en matière d'usages et médias ( cf. supra) pouvant conduire à une exposition de la population générale au BPA *via* différentes voies d'exposition, et considérant par ailleurs certaines lacunes d'information, le GT a identifié les vecteurs d'exposition qu'il était possible et pertinent de considérer dans le cadre de l'évaluation de risques, et en particulier :

- résultant d'une exposition de l'Homme au BPA *via* son environnement ;
- liés à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA.

## 4.9.1 Scénarios d'exposition

### → Concernant l'évaluation de risques liés à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA :

Le schéma conceptuel présenté au paragraphe 4.2 identifie les catégories de produits et/ou d'articles susceptibles de conduire à une exposition directe au BPA du fait de leur usage ou manipulation. Il s'agit des catégories suivantes :

- Produits cosmétiques ;
- Dispositifs médicaux ;
- Ciments dentaires ;
- Consommables divers (appareils électroménagers, éléments électriques, articles de sport, produits informatiques, équipements de protection, etc...) ;
- Colles, laques, vernis, peinture... ;
- Equipements mobiliers, éléments de construction ;
- Papiers thermiques.

L'évaluation des expositions et des risques liés aux dispositifs médicaux et ciments dentaires est du ressort de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ces vecteurs d'exposition ne sont donc pas considérés dans le cadre des travaux d'expertise ici menés.

Le BPA est par ailleurs interdit dans la composition des produits cosmétiques sur le marché européen, étant inscrit à l'annexe II de la directive cosmétique 76/768/CEE (à l'entrée 1176) qui fixe la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques. Ainsi, ce type de produit n'est pas pris en compte dans le cadre de la présente expertise.

*Remarque : on rappellera cependant que la revue de la littérature menée en lien avec la présence de BPA dans des produits de consommation (cf paragraphe 4.8) montre que le BPA est retrouvé (de  $1 \mu\text{g.g}^{-1}$  jusqu'à  $100 \mu\text{g.g}^{-1}$ ) dans différents types de produits cosmétiques, disponibles sur le marché nord-américain, tels que du savon, de la lotion pour le corps, du shampoing, de l'après-shampoing, de la crème à raser, de la lotion pour le visage, du nettoyeur visage, du gel douche, du vernis à ongle et de la crème solaire (Dodson et al., 2012).*

Concernant les consommables divers, c'est parce que le BPA entre dans la composition de plusieurs polymères qu'on le retrouve dans de nombreux produits de consommation. Il entre en effet dans la composition de résines telles que les résines époxydes, vinylesters, phénoplastes, polyesters insaturés qui sont utilisées pour la fabrication de produits variés : adhésifs, revêtements (canettes et bobines, isolants), produits du génie civil etc. Il est également utilisé comme monomère pour la synthèse d'autres polymères, comme le polycarbonate qui est utilisé dans de nombreux équipements électroniques, dans le secteur du média-optique et certains articles de loisirs, etc. Le BPA est également utilisé comme réactif pour la synthèse du BPA éthyle ou dans la fabrication de retardateurs de flamme. Pour la plupart de ces utilisations le BPA intervient en tant qu'intermédiaire de synthèse. Ainsi le seul BPA susceptible d'être retrouvé dans le produit fini sous forme 'libre', non lié à la chaîne polymère, est celui qui n'aurait pas réagi lors des réactions de polymérisation. L'évaluation de ce BPA sous forme 'libre' dans les polymères est difficilement quantifiable, rendant l'évaluation de l'exposition au BPA *via* la manipulation d'articles finis (par exemple des articles en matière plastique) d'autant plus complexe. L'examen de la littérature scientifique a permis d'identifier différentes études qui ont documenté la composition en BPA (voire la migration) de différents types d'articles et/ou préparations :

- Des données de composition et de migration relatives à des coques de téléphone portable, des gants pour jardinage ou travaux ménagers, des matelas de gym ou de repos, des sacs en cuir synthétique et des chaussures de type « baskets », disponibles sur le marché européen, montrent que le BPA n'est pas détecté dans les articles testés et qu'aucune trace de BPA n'est observée dans les liquides de migration (Danish EPA, 2012a). En conséquence, même si ces seules données disponibles restent peu nombreuses et non représentatives en termes de marché, il n'apparaît pas pertinent de considérer ces catégories d'articles dans le cadre de la présente ERS.
- Si Dodson *et al.* (2012) fournissent des éléments indiquant que du BPA est retrouvé dans des articles tels que des taies d'oreiller, des détergents à vaisselle, des lessives, des rideaux de douche en vinyle et des nettoyeurs pour WC, disponibles sur le marché américain, ces données n'apparaissent pas représentatives de préparations ou articles disponibles sur le marché européen. En conséquence, ces produits et leur usage ne sont pas considérés ici.
- La seule catégorie d'article identifiée dans la littérature pour laquelle il existe des données de composition et de migration est la famille des sex toys. Cependant, l'étude ayant investigué ce type d'articles (Danish EPA, 2006) montre que sur 16 articles testés, la composition et la migration de BPA ne sont quantifiées que pour un seul article. Compte tenu de ces éléments et du fait que l'usage de ce type d'article est jugé marginal, l'exposition au BPA *via* l'usage de sex toys n'est pas considérée.
- Enfin, les investigations menées par l'Agence visant à documenter les niveaux de BPA dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) ont montré que parmi les eaux conditionnées (eau en bouteille, en canette ou en bonbonne), seules celles contenues dans des bonbonnes en polycarbonate présentent des concentrations mesurables en BPA pouvant atteindre 4 µg/L. Même si la consommation d'eau contenue dans ce type de bonbonne, qui concerne principalement des lieux collectifs, est très inférieure à la consommation d'eau du robinet ou d'eau embouteillée, il est proposé de développer, dans le cadre de l'évaluation de risques qui suit, un scénario d'exposition lié à la consommation d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate. Pour ce scénario, les données de contamination utilisées seront les résultats des analyses menées par le laboratoire d'hydrologie de Nancy en 2011 sur 28 échantillons d'eau de bonbonnes disponibles sur le marché français. Ces données sont en particulier retenues parce qu'elles sont récentes, qu'elles concernent des eaux disponibles sur le marché français, et que le nombre d'échantillons testés est le plus important (n=28) au regard des autres études ayant documenté ce type d'eau dans la littérature.

Pour ce qui est des colles, laques, vernis, peintures..., les données de composition identifiées (base de données Sépia et données de l'UE RAR 2003) ne s'avèrent pas exploitables soit parce que Sépia ne permet pas d'avoir le détail des valeurs de concentration produit par produit, soit parce que les sources des données dans l'UE RAR ne sont ni précisées ni étayées et *a priori* relativement anciennes. Compte tenu de ces éléments, cette catégorie de produits n'est pas considérée dans l'évaluation de risque.

Aucune information relative à la composition en BPA d'équipements mobiliers ou d'éléments de construction n'ayant été identifiée, les travaux ne peuvent considérer l'exposition directe à ce type d'articles.

Enfin, en ce qui concerne les papiers thermiques, il ressort de la recherche bibliographique réalisée et de l'étude commanditée par l'Agence visant à doser le BPA dans 50 tickets thermiques en France, que l'utilisation des papiers thermiques contenant du BPA est ubiquitaire dans les différents pays où des études ont été conduites (à l'exception du Japon). Les tickets thermo-imprimés constituent donc une source d'exposition potentielle au BPA, et les travailleurs en caisse

pourraient représenter une population plus particulièrement exposée. Dans le cadre de nos travaux, nous proposons donc de développer un scénario d'exposition au BPA *via* la manipulation de tickets thermo-imprimés pour 2 catégories de population : le travailleur (agent de caisse) et le consommateur.

→ Concernant l'évaluation des risques résultant d'une exposition de l'Homme au BPA *via* son environnement :

Le schéma conceptuel présenté au paragraphe 4.2 identifie les médias d'exposition suivants susceptibles de conduire à une exposition indirecte au BPA de la population générale :

- L'air intérieur ;
- L'air extérieur ;
- Les poussières sédimentées ;
- Les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) ;
- Les eaux superficielles et/ou souterraines ;
- Les aliments et boissons ;
- Le sol extérieur.

Considérant les données disponibles répertoriées et présentées dans les paragraphes 4.3 à 4.8, il a été retenu de caractériser l'exposition au BPA de la population générale en considérant les médias d'exposition suivants :

- L'air intérieur ;
- L'air extérieur ;
- Les poussières sédimentées ;
- Les aliments et boissons dont les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

Remarque 1 : pour ce qui est des poussières sédimentées, 2 voies d'exposition peuvent être considérées ; l'ingestion (*via* le contact main-bouche notamment) et le contact cutané. Dans le cadre de cette expertise, seul le scénario d'exposition aux poussières par voie orale est considéré. En effet, l'exposition aux poussières par contact cutané n'est que peu documentée dans la littérature scientifique et uniquement de manière théorique à l'heure actuelle.

Remarque 2 : pour l'eau distribuée en réseau, seule l'exposition par ingestion a été retenue. Ainsi, les expositions par contact cutané et par inhalation d'aérosols, par exemple à l'occasion de douches ou de bains, n'ont pas été prises en compte, en raison, d'une part, de l'absence de données de contamination des eaux chaudes sanitaires et, d'autre part, du fait que l'ingestion est classiquement considérée comme majoritaire pour les contaminants non volatils. Ainsi ces scénarios d'exposition ne sont pas apparus pertinents au vu des autres expositions dans le cadre de l'évaluation des risques au BPA réalisée ici.

Le GT a décidé de ne pas tenter de caractériser les expositions liées au sol extérieur et aux eaux souterraines et eaux superficielles, pour les raisons suivantes :

Les eaux souterraines et eaux de surface (y compris les eaux estuariennes et côtières) sont susceptibles d'être impactées essentiellement du fait de rejets dans le milieu naturel (industries produisant ou utilisant le BPA, Station d'épuration des eaux usées (STEP),...). Toutefois l'enquête de filières indique qu'aucune production de BPA n'est répertoriée en France d'après l'enquête annuelle de branche réalisée de 2004 à 2007 par l'Insee. Par ailleurs, l'exposition *via* ces milieux

se ferait essentiellement par contact cutané à l'occasion de baignades. Ce scénario d'exposition n'est pas apparu pertinent dans le cadre de l'ERS liée au BPA.

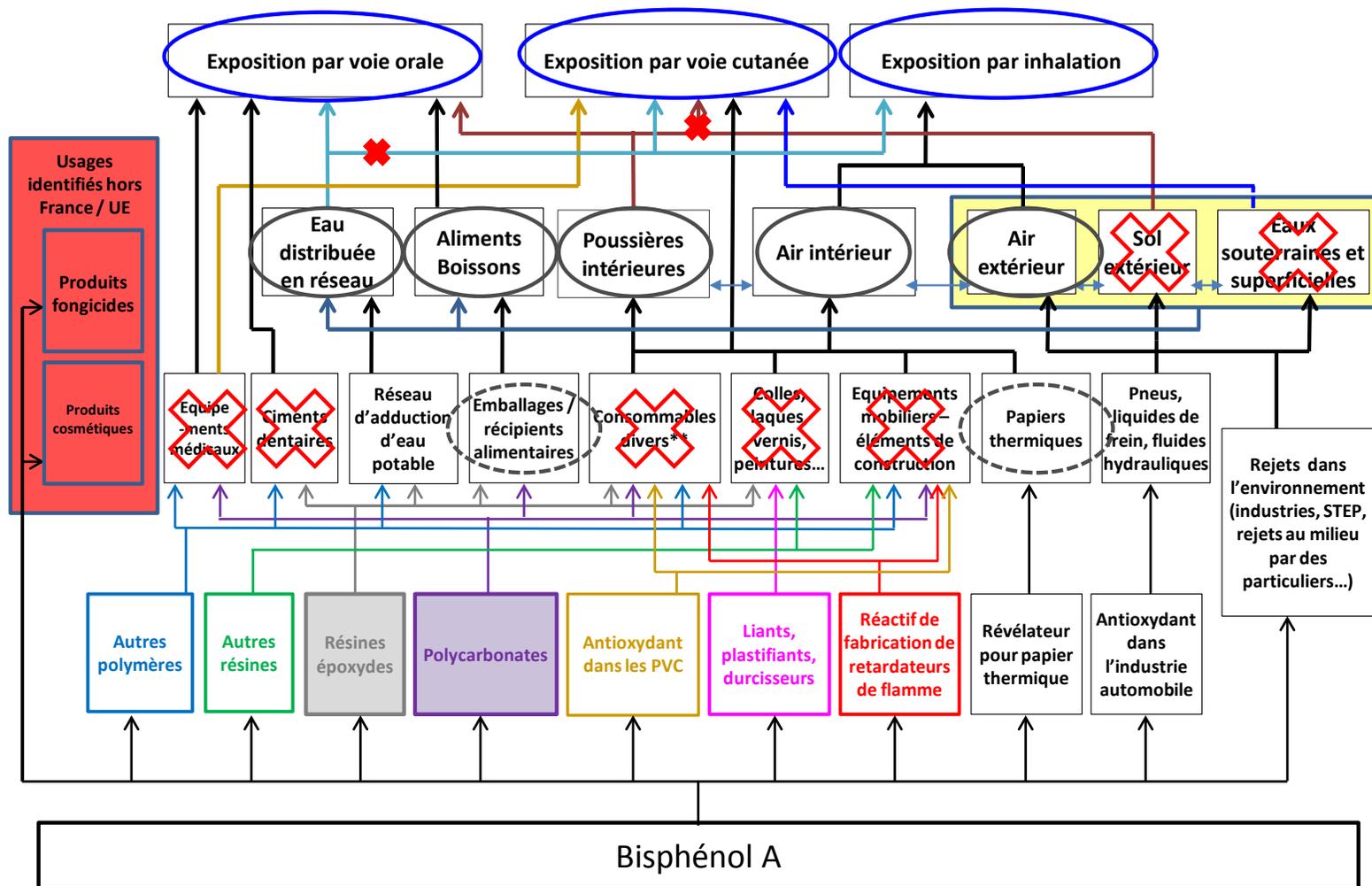
Sol extérieur : les données collectées relatives à la contamination de sols ne concernent que des typologies de sol particulières telles que des sédiments (de rivières ou marins) ou des boues de station d'épuration. En outre, l'ingestion directe de sol, si elle peut être une voie d'exposition majeure dans le cadre d'une évaluation de risques pour des enfants vivant par exemple dans l'environnement d'un site industriel particulier, n'apparaît pas essentielle dans le cadre de l'exercice mené ici.

#### 4.9.2 Synthèse

Pour résumer, la Figure 24 qui suit permet de visualiser sur le schéma conceptuel d'exposition les vecteurs et voies d'exposition retenus pour l'ERS (encerclés) ainsi que ceux qui sont écartés (barrés d'une croix).

Les scénarios d'exposition écartés correspondent à des scénarios :

- n'entrant pas dans le périmètre de compétences de l'Anses (cas des dispositifs médicaux et des ciments dentaires) ;
- pour lesquels des données de composition et/ou de migration sont manquantes (cas de la manipulation de colles, vernis, laques, peintures, d'équipements mobiliers et d'éléments de construction) ;
- pour lesquels le manque de données couplé à la difficulté de modéliser l'exposition ne permet pas de les considérer (cas de la manipulation de divers consommables en matière plastique) ;
- jugés faiblement pertinents dans le cadre de ces travaux (cas du contact direct avec le sol extérieur, les eaux superficielles et l'eau distribuée en réseau) ;
- pour lesquels la voie d'exposition considérée n'est que peu documentée dans la littérature scientifique et uniquement de manière théorique à l'heure actuelle (cas de l'exposition cutanée aux poussières intérieures).



\*\* : CD, DVD, ordinateurs, écrans, éléments électriques, appareils électroménagers, téléphones portables, équipements optiques, articles de sport...

Figure 24 : Vecteurs et voies d'exposition retenus en vue de l'EQRS

## 5 Caractérisation des expositions : calcul de doses internes de BPA

### 5.1 Objectif

Sur la base des conclusions du chapitre précédent, les experts du GT ont décidé de caractériser les doses d'exposition pour les situations ou sources d'exposition suivantes :

→ Concernant l'exposition de la population générale au BPA via son environnement, il est retenu comme médias d'exposition à considérer :

- Le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur) – exposition par inhalation ;
- Les poussières sédimentées – exposition par ingestion ;
- Les aliments et boissons (dont les EDCH) – exposition par ingestion.

→ Concernant l'exposition liée à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA, il est retenu comme scénarios d'exposition à investiguer :

- La manipulation de tickets thermiques par le professionnel (agent de caisse) – exposition par contact cutané ;
- La manipulation de tickets thermiques par le consommateur – exposition par contact cutané ;
- L'ingestion d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate – exposition par ingestion.

Ces scénarios sont développés individuellement.

Le présent chapitre a pour objet la caractérisation des doses d'expositions au BPA via les différents médias considérés en prenant en compte, autant que possible, la variabilité des paramètres d'exposition. La dose d'exposition en lien avec chacune de ces sources d'exposition a été modélisée, ainsi que la dose d'exposition totale agrégeant simultanément les doses d'exposition au BPA dans l'air, les poussières domestiques et l'alimentation.

Les paragraphes qui suivent présentent la démarche suivie, les modèles utilisés et les variables d'exposition entrant dans ces modèles pour *in fine* aboutir au calcul des doses d'exposition.

**Il est à noter que les doses d'exposition calculées sont des doses internes, exprimées en  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{p}}/\text{j}$ . Le calcul de doses internes intervient pour 2 raisons :**

- 1) Il permet d'évaluer les risques liés à des voies d'exposition pour lesquelles il n'existe pas de dose critique (cas de l'inhalation par exemple). L'exposition par inhalation et les doses critiques retenues, liées à une exposition par voie orale, sont ainsi transposées en doses internes.
- 2) Il permet de considérer une dose d'exposition totale en agrégeant les expositions via différentes sources et différentes voies.

Enfin une analyse des incertitudes consacrée à ce volet sur la caractérisation des expositions est également présentée.

## 5.2 Catégories de population étudiées

Pour la caractérisation des expositions au BPA, il apparaît essentiel de considérer *a minima* les 3 catégories de population nourrissons, enfants, adultes, compte-tenu :

- Des variables humaines qui leur sont spécifiques telles que le poids, le volume respiratoire ;
- De types d'aliments spécifiques consommés par les nourrissons en particulier (lait maternel, aliments infantiles) ;
- Des consommations alimentaires, en termes de nature et de quantité, qui varient d'une catégorie à une autre.

La mise en œuvre de calculs de dose nécessite donc de disposer de données caractéristiques pour chacune de ces 3 catégories de population.

Tel que présentées dans le chapitre 4.6.3, les données françaises de contamination des aliments en BPA sont issues de l'EAT2 qui s'appuie sur les consommations alimentaires des adultes et des enfants de plus de 3 ans sur le territoire métropolitain. Concernant les nourrissons et enfants en bas âge (de moins de 3 ans), une étude de l'alimentation totale spécifique aux aliments infantiles représentatifs des consommations et des parts de marché est en cours de réalisation à l'Anses (EAT infantile). Dans l'attente de ces résultats, la caractérisation de l'exposition au BPA des nourrissons et enfants en bas âge *via* l'alimentation implique d'utiliser des données de la littérature qui sont pour partie des données mesurées étrangères voire des données estimées selon des modèles de relargage de BPA dans les aliments depuis les contenants. Par ailleurs, en ce qui concerne le lait maternel, aucune donnée n'est disponible. Pour ces raisons, le GT a décidé de ne pas caractériser l'exposition des nourrissons et enfants en bas âge à ce stade et propose d'actualiser ces travaux quand les données issues de l'EAT infantile seront disponibles.

En outre les études clés retenues, d'où sont issues les doses repères à considérer, ciblent comme populations à prendre en compte dans l'ERS les femmes enceintes et leur descendance.

Les femmes enceintes constituent donc une sous-catégorie de population particulière à considérer dans la suite.

*In fine*, les catégories de population pour lesquelles les expositions sont quantifiées dans la suite du présent rapport sont donc les suivantes :

- Enfants de plus de 3 ans ;
- Adultes ;
- Femmes enceintes.

Remarque : concernant la catégorie « adultes » et au vu des scénarios d'exposition retenus, des doses internes sont à calculer pour des expositions *via* les médias air, poussières sédimentées et alimentation, mais aussi pour des expositions professionnelles liées à la manipulation de tickets thermiques. En lien avec ce dernier scénario, l'âge d'admission pour être employé étant d'au moins 16 ans dans le code du travail (Article L4153-1), il a été retenu comme appartenant à la catégorie « adultes » des individus âgés de 16 ans et plus.

## 5.3 Méthode

### 5.3.1 Agrégation des sources d'exposition

La dose interne totale, correspondant à l'exposition agrégée liée aux différents médias investigués a été caractérisée par la somme des doses internes de chacun de ces médias exprimées en  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . Une dérivation voie à voie de ces doses est effectuée en divisant par le poids corporel dans le calcul de la dose interne pour la contamination aérienne, permettant ainsi l'agrégation des différents médias.

### 5.3.2 Modèles d'exposition

Compte tenu des différents médias considérés que sont l'air intérieur, l'air extérieur, les poussières sédimentées, l'alimentation (dont les EDCH), ainsi que lors de la manipulation de tickets thermiques, les voies d'exposition prises en compte sont l'inhalation, l'ingestion de poussières, d'aliments et d'eau, ainsi que le contact cutané avec des tickets thermiques. Les paragraphes qui suivent décrivent les modèles d'exposition utilisés.

#### 5.3.2.1 Compartiment aérien

L'exposition *via* le compartiment aérien est dépendante de la concentration de substance et du temps passé par l'individu dans le milieu en question, de son poids corporel, de son volume respiratoire journalier et du taux d'absorption par inhalation. La dose interne journalière est ainsi estimée à l'aide d'un modèle habituellement utilisé en évaluation de risque :

$$DI_{air} = (C_{int} \times t_{int} + C_{ext} \times (1 - t_{int})) \times \frac{Vr}{PC} \times \tau_{inh}$$

Avec :

- $DI_{air}$  : Dose interne journalière par inhalation [ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ]
- $C_{int}$  : Concentration de substance dans l'air intérieur [ $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ]
- $C_{ext}$  : Concentration de substance dans l'air extérieur [ $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ]
- $t_{int}$  : Temps passé en intérieur [j]
- $Vr$  : Volume respiratoire journalier [ $\text{m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ ]
- $PC$  : Poids corporel [ $\text{kg}_{\text{pc}}$ ]
- $\tau_{inh}$  : Taux d'absorption par inhalation [%]

**Remarque** : le modèle utilisé ici est un modèle simplifié. Un modèle plus complexe considérerait différents types de micro-environnements intérieurs fréquentés au cours d'une journée (logement, bureau, commerces, lieux de loisirs, etc.) et donc la durée de fréquentation et la concentration atmosphérique de la substance pour chacun de ces micro-environnements. Cependant ces informations ne sont pas disponibles et il a donc été retenu de considérer l'environnement intérieur et le temps passé en environnement intérieur de façon générale.

Par ailleurs, il est à noter que l'exposition cutanée liée au transfert air-peau fait l'objet de publications récentes documentant les mécanismes entrant en jeu ainsi que les étapes composant ce mécanisme (Weschler and Nazaroff, 2012). Ce scénario d'exposition n'a pas été pris en compte car il est peu documenté dans la littérature scientifique et uniquement de manière théorique à l'heure actuelle.

#### 5.3.2.2 Poussières sédimentées

L'exposition *via* l'ingestion de poussières sédimentées dépend de la concentration de substance dans les poussières, de la quantité de poussières ingérées, du poids corporel de l'individu et du facteur de biodisponibilité par ingestion. La dose interne journalière est estimée à l'aide du modèle ci-dessous habituellement utilisé en évaluation de risque :

$$DI_{pous} = \frac{C_{pous} \times Q_{pous}}{PC} \times F_{bio\_ing}$$

Avec :

- $DI_{pous}$  : Dose interne journalière par ingestion de poussières [ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ]
- $C_{pous}$  : Concentration de substance dans les poussières [ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ]
- $Q_{pous}$  : Quantité de poussières ingérée [ $\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$ ]
- $PC$  : Poids corporel [ $\text{kg}_{\text{pc}}$ ]
- $F_{bio\_ing}$  : Facteur de biodisponibilité par ingestion [%]

**Note** : le modèle utilisé ici est un modèle simplifié. Un modèle plus complexe pourrait considérer l'exposition cutanée liée au contact avec les poussières sédimentées. Ce scénario d'exposition n'a pas été pris en compte car il est peu documenté dans la littérature scientifique et uniquement de manière théorique à l'heure actuelle.

### 5.3.2.3 Alimentation

La contamination *via* l'ingestion d'aliments dépend de la concentration de substance dans chacun des aliments, de la quantité ingérée de ces aliments, du poids corporel de l'individu et du facteur de biodisponibilité par ingestion. La dose interne journalière est estimée à l'aide du modèle ci-dessous :

$$DI_{alim} = \frac{1}{PC} \times \left( \sum_{i \in \text{aliments}} C_{alim;i} \times Q_{alim;i} \right) \times F_{bio\_ing}$$

Avec :

- $DI_{alim}$  : Dose interne journalière par ingestion d'aliments [ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ]
- $C_{alim;i}$  : Concentration de substance dans l'aliment  $i$  [ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ]
- $Q_{alim;i}$  : Quantité d'aliments  $i$  ingérée [ $\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$ ]
- $PC$  : Poids corporel [ $\text{kg}_{\text{pc}}$ ]
- $F_{bio\_ing}$  : Facteur de biodisponibilité par ingestion [%]

### 5.3.2.4 Manipulation de tickets thermiques : cas de professionnels (agents de caisse)

L'équation utilisée pour modéliser la dose d'exposition *via* la manipulation de tickets thermiques pour un professionnel repose sur l'hypothèse d'une exposition continue au BPA sur la durée de travail. Cette hypothèse s'appuie sur les travaux de Biedermann *et al.* (2010) qui montrent une quantité constante de BPA transférée à la surface de la peau du doigt quelles que soient la durée (entre 5 et 60 secondes) et la répétition (entre 3 et 10) de contacts avec les tickets. L'exposition dépend du flux d'absorption percutané, de la durée d'exposition assimilée donc à la durée de travail, de la surface de contact avec le papier et du poids corporel. La dose interne journalière est estimée à partir du modèle suivant :

$$DI_{ticket\_trav} = \frac{F \times D \times S}{PC_{trav}}$$

Avec :

- $DI_{ticket\_trav}$  : Dose interne journalière par contact avec des tickets thermiques pour les professionnels  $[\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}]$
- $F$  : Flux d'absorption  $[\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}]$
- $D$  : Durée d'exposition au ticket de caisse  $[\text{h}\cdot\text{j}^{-1}]$
- $S$  : Surface de contact avec le ticket de caisse  $[\text{cm}^2]$
- $PC_{trav}$  : Poids corporel  $[\text{kg}_{\text{pc}}]$

### 5.3.2.5 Manipulation de tickets thermiques : cas des consommateurs

Dans le cas de l'exposition d'un consommateur à des tickets thermiques, il a été décidé de modéliser l'exposition selon deux approches différentes, en utilisant d'une part un flux d'absorption exprimé en  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , et d'autre part un taux d'absorption exprimé en pourcentage absorbé de la quantité de BPA transférée sur la peau. En effet, à la différence des professionnels, le consommateur va toucher relativement peu de tickets dans la journée et il est probable que la quantité de Bisphénol A sur les doigts ne soit pas constante dans le temps. Il apparaît ainsi justifié d'utiliser une approche par taux d'absorption associé à un contact avec un ticket thermique au BPA.

Au vu des incertitudes associées à chacune de ces deux approches, et dans l'objectif d'être plus conservateur pour la santé des consommateurs, les doses internes sont calculées *via* les deux modèles, mais seule la distribution de doses les plus élevées est retenue pour effectuer l'ERS (correspondant à l'approche par taux d'absorption).

Le modèle utilisant un flux d'absorption (modèle a) dépend de ce flux, de la durée d'absorption, de la surface en contact avec le ticket thermique et du poids corporel. Celui utilisant un taux d'absorption (modèle b) dépend de ce taux, de la quantité de BPA déposée sur les doigts par contact, du nombre de doigts en contact avec le ticket, de la durée d'absorption et enfin du poids corporel. Ces deux modèles sont présentés ci-dessous :

$$DI_{ticket\_CF} = \frac{F \times D_{abs} \times S}{PC} \quad (\text{modèle a})$$

Avec :

- $DI_{ticket\_CF}$  : Dose interne journalière par contact avec des tickets thermiques pour les consommateurs avec un flux  $[\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}]$
- $F$  : Flux d'absorption  $[\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}]$
- $D_{abs}$  : Durée d'absorption  $[\text{h}\cdot\text{j}^{-1}]$
- $S$  : Surface de contact avec le ticket de caisse  $[\text{cm}^2]$
- $PC$  : Poids corporel  $[\text{kg}_{\text{pc}}]$

$$DI_{ticket\_CT} = \frac{T_{abs} \times Q_{subs} \times N \times D_{abs}}{2 \times PC} \quad (\text{modèle b})$$

Avec :

- $DI_{ticket\_CT}$  : Dose interne journalière par contact avec des tickets

-	$T_{abs}$	thermiques pour les consommateurs avec un taux : Taux d'absorption (établi pour une durée d'absorption de 2 heures)	$[\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}]$ [%]
-	$Q_{subs}$	: Quantité de substance déposée par contact	$[\mu\text{g}\cdot\text{doigt}^{-1}]$
-	$N$	: Nombre de doigts en contact avec le ticket de caisse	[doigt]
-	$D_{abs}$	: Durée d'absorption	$[\text{h}\cdot\text{j}^{-1}]$
-	$PC$	: Poids corporel	$[\text{kg}_{\text{pc}}]$

### 5.3.2.6 Consommation d'eau de bonbonnes en polycarbonate

Un scénario théorique visant à simuler l'exposition potentielle d'un consommateur d'eau en bonbonnes<sup>47</sup>, à raison de 1 L.j<sup>-1</sup> soit l'équivalent de 5 gobelets en plastique de 200 ml, a été évalué selon le modèle suivant :

$$DI_{bonbonne} = \frac{C_{bonbonne} \times Q_{bonbonne}}{PC} \times F_{bio\_ing}$$

-	$DI_{bonbonne}$	: Dose interne journalière par ingestion d'eau de bonbonne en polycarbonate	$[\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}]$
-	$C_{bonbonne}$	: Concentration de substance dans l'eau de bonbonnes en polycarbonate	$[\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}]$
-	$Q_{bonbonne}$	: Quantité d'eau ingérée fixée à 1L/j	$[\text{g}\cdot\text{j}^{-1}]$
-	$PC$	: Poids corporel	[kg]
-	$F_{bio\_ing}$	: Facteur de biodisponibilité par ingestion	[%]

### 5.3.3 Caractérisation probabiliste de l'exposition : cadre général

Dans le cadre des travaux relatifs au BPA, les experts ont choisi de modéliser les doses d'exposition selon une approche probabiliste pour une prise en compte optimale de la variabilité. En effet, contrairement à une approche déterministe classique pour laquelle ne sont calculées que des estimations ponctuelles de l'exposition, l'approche probabiliste permet de prendre en compte l'ensemble des modalités possibles d'une variable d'entrée par l'intermédiaire de sa distribution de probabilités. Ainsi n'importe quelle modalité possible d'une variable d'entrée d'un modèle peut être combinée avec les modalités des autres variables d'entrée en fonction de leur probabilité d'occurrence.

Des tirages aléatoires de Monte Carlo (10000 itérations) sont ensuite réalisés sur chacune des distributions d'entrée du modèle pour définir la distribution des doses d'expositions, représentée *in fine* sous forme d'histogrammes ou de distribution cumulées.

L'approche probabiliste présente plusieurs avantages :

- Elle permet de déterminer le pourcentage de dépassement des doses de référence toxicologiques ;

<sup>47</sup>Il est fait l'hypothèse ici que l'on a accès à des bonbonnes d'eau en polycarbonate au sein de lieux collectifs (bureaux, commerces, salles d'attente...).

- Les analyses de sensibilité permettant d'identifier et de hiérarchiser les paramètres d'exposition les plus influents sur l'exposition des modèles sont facilitées (Pouillot *et al.*, 2002 ; Cullen and Frey, 1999).

Remarque : dans le cadre de l'évaluation de l'exposition alimentaire, la démarche utilisée est légèrement différente. En effet, pour chaque catégorie d'aliment, il n'est pas possible de modéliser la contamination en BPA sous forme de distribution continue compte tenu d'un nombre de données de contamination insuffisant. Pour chaque catégorie d'aliment la contamination en BPA n'est pas tirée aléatoirement sur une distribution, mais il est procédé à un tirage au sort parmi les données réelles de contamination de la catégorie d'aliment concerné. La démarche suivie est présentée au paragraphe 5.4.3.

### 5.3.4 Spécification des distributions de probabilité

Comme évoqué précédemment, la démarche probabiliste repose sur l'affectation d'une distribution de probabilités à chacune des variables pour ensuite procéder à un tirage aléatoire au sein de ces distributions par la méthode de Monte Carlo. La difficulté majeure de cette démarche est la définition des distributions de probabilités des variables d'entrée des modèles. En effet, ces informations ne sont généralement pas renseignées dans la littérature et toutes les variables collectées dans la population ne sont pas disponibles. La distribution de probabilités théorique attribuée à un paramètre d'exposition et les hypothèses sous-jacentes à ce choix dépendent donc du niveau d'informations disponibles sur les données (littérature, enquête de filière, etc.). Il convient alors d'établir des hypothèses pour pouvoir définir une distribution théorique qui se rapproche le plus possible de la distribution des données observées et vérifier ces hypothèses à l'aide d'outils statistiques tels que les tests de Kolmogorov-Smirnov ou d'Anderson-Darling et de graphiques (graphique quantile-quantile ou comparaison des histogrammes ou des fonctions de répartition) qui renseignent sur la validité et la vraisemblance de cet ajustement. Cependant, une limite de l'ajustement théorique d'une distribution de probabilités est que, bien qu'une distribution « colle » correctement aux données, celle-ci ne sera jamais parfaitement ajustée, notamment au niveau des queues de distribution. De ce fait, il est convenu d'intégrer des distributions discrètes dans les modèles d'exposition, construites à partir de l'ensemble des modalités possibles et leur probabilité d'occurrence respective.

Les différents niveaux d'informations disponibles pour une variable d'entrée ainsi que les hypothèses faites pour permettre de lui attribuer une distribution sont présentés ci-dessous. Quatre situations différentes sont rencontrées, en plus du cas où seule une valeur est disponible et est intégrée telle quelle dans le modèle. Elles sont hiérarchisées ci-dessous de la moins renseignée à la plus renseignée, situation idéale pour la spécification d'une distribution de probabilités, engendrant ainsi une stratégie différente à adopter.

#### - Un intervalle de variation

Certaines études ne renseignent que l'intervalle de variation du paramètre étudié. Dans ce cas, il est attribué une distribution uniforme, avec l'intervalle renseigné comme ensemble des possibilités du paramètre étudié, caractérisée par le fait que tous les intervalles de même longueur inclus dans cet intervalle de variation ont la même probabilité d'occurrence.

#### - Un intervalle de variation et une valeur centrale

D'autres études peuvent renseigner, en plus de l'intervalle de variation du paramètre, une valeur centrale, moyenne ou médiane de l'échantillon. Dans cette situation, la distribution de probabilités

spécifiée est une distribution triangulaire qui est caractérisée par une valeur centrale qui a la plus forte probabilité et des valeurs minimales et maximales qui ont une probabilité nulle.

#### - Un ensemble de percentiles

Dans la plupart des études sélectionnées, plusieurs percentiles sont renseignés, notamment les percentiles 0 (minimum) et 100 (maximum), fournissant ainsi l'intervalle de variation. Il s'agit alors de créer une fonction de répartition à partir des couples  $(x_i; p_i)$  de données cumulatives disponibles, avec  $p_i$  la probabilité d'obtenir une valeur inférieure ou égale à  $x_i$ . L'étape suivante consiste en la simulation d'un échantillon de valeurs prises aléatoirement sur cette distribution cumulative et de l'intégrer comme « input » du modèle pour le paramètre d'exposition.

#### - Un jeu de données brutes

Il arrive que les données brutes d'une enquête soient disponibles. Dans cette situation, il est nécessaire d'avoir un pourcentage d'occurrence de chaque individu. Cette pondération est parfois spécifiée par l'étude. Si ce n'est pas le cas, il est attribué un pourcentage d'apparition de  $100/n$ ,  $n$  étant le nombre d'individu de l'enquête. Ensuite les différentes valeurs prises par le paramètre sont organisées et les probabilités sont sommées dans le cas où une même valeur est mesurée à plusieurs reprises. Il est alors obtenu un ensemble de couple  $(X_i; p_i)$  avec  $\{X_1, X_2, \dots, X_m\}$  l'ensemble des modalités possibles du paramètre, et  $\{p_1, p_2, \dots, p_m\}$  leur probabilité d'occurrence respective. Cependant, il est parfois préférable de regrouper les issues possibles par classes, afin d'éviter de se retrouver avec un trop grand nombre de modalités différentes avec un pourcentage d'occurrence associé faible. Enfin, il est simulé un échantillon de valeurs prises aléatoirement sur la distribution discrète définie à partir des probabilités de survenue de chacune des réalisations ou classes de réalisations possibles pour le paramètre étudié.

Remarque : toutes les distributions de probabilités utilisées dans les calculs d'exposition sont construites à partir d'une simulation de Monte-Carlo de 10000 itérations, effectuée à l'aide du logiciel @Risk 5.0.

## 5.4 Présentation des variables d'entrée

Dans ce paragraphe, nous présentons les paramètres identifiés dans les précédents modèles, ainsi que les données disponibles sur ces paramètres nous permettant ainsi de leur attribuer des distributions de probabilités. Les paramètres spécifiques de la population seront déclinés pour les trois populations pour lesquelles il a été retenu de caractériser les expositions : les femmes enceintes, les adultes (hommes et femmes confondus) âgés de 16 ans et plus et les enfants âgés de 3 à 16 ans.

Cependant, faute de données disponibles, certains paramètres seront renseignés de manière déterministe en leur affectant une seule valeur, soit issue de la bibliographie, soit du jugement d'experts, excluant la possibilité d'intégrer une variabilité à ce paramètre et donc d'estimer l'influence de celui-ci sur les résultats.

Les représentations graphiques sous forme d'histogrammes des distributions de probabilités spécifiées pour chacun des paramètres ainsi que les statistiques descriptives correspondantes sont présentées en annexe 18.

### 5.4.1 Compartiment aérien

Comme nous venons de le voir, les paramètres d'exposition considérés dans la contamination aérienne sont les concentrations atmosphériques en BPA dans les milieux intérieur et extérieur, le

temps passé dans ces milieux, le poids corporel et le volume respiratoire journalier des populations étudiées.

#### 5.4.1.1 Concentration en BPA dans l'air intérieur

Les données retenues pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA via l'air intérieur sont celles issues de l'étude réalisée en 2011 sur un échantillon de 30 logements en France. La mesure du BPA dans l'air intérieur a fait l'objet d'une attention particulière dans le cadre de cette étude. Celle-ci a porté sur une analyse distincte de la phase gazeuse et de la phase particulaire avec le choix pour cette dernière d'une fraction à 10 µm classiquement retenue pour la mesure de la phase particulaire. Les prélèvements ont par ailleurs été réalisés sur une durée de 7 jours. Le descriptif complet de la stratégie d'échantillonnage et de la méthode de mesure (prélèvement et analyse) a été fourni et un contrôle de la qualité a été mis en oeuvre. Comparativement, les données disponibles dans la littérature concernent des prélèvements effectués sur des durées plus courtes (24 ou 48 heures) et la fraction particulaire prélevée est parfois non documentée. Ces éléments confortent le choix de l'étude française réalisée en 2011 en plus du fait qu'il s'agisse de données françaises et des données les plus récentes.

Il a été décidé de prendre en compte uniquement les concentrations en BPA dans la phase particulaire. En effet, en phase gazeuse, la substance n'a pas été détectée dans l'ensemble des échantillons, à l'exception d'un seul où le BPA n'a pas été quantifié. Un traitement de ces données a ensuite été réalisé en appliquant respectivement la valeur de la limite de détection (entre 0,2 et 1 ng.m<sup>-3</sup>) ou de quantification (entre 0,5 et 2 ng.m<sup>-3</sup>) divisée par deux aux résultats non détectés et non quantifiés. À partir de ce jeu de données, il a été construit une distribution discrète en ayant attribué une probabilité d'occurrence identique à chacune des mesures de 3,33% (100/30).

Note : ces concentrations mesurées dans des logements sont assimilées aux concentrations en BPA dans l'air de tous les environnements intérieurs de façon générale. Cette hypothèse est en particulier posée faute de disposer de concentrations en BPA dans l'air intérieur d'autres types de micro-environnements pouvant être fréquentés au cours de la journée (bureaux, commerces, lieux de loisirs, etc.).

#### 5.4.1.2 Concentration en BPA dans l'air extérieur

En l'absence de données françaises dans l'air extérieur, les experts du GT ont retenu les données issues de l'étude de Rudel *et al.* (2010). Il s'agit des résultats les plus récents intégrant, en parallèle, des mesures dans l'air intérieur et l'air extérieur de 50 logements localisés dans 2 villes de l'Etat de Californie (Etats-Unis). Les niveaux de concentrations en BPA dans l'air extérieur recensés dans la littérature présentent des variations importantes correspondant à différentes méthodes de mesures et lieux investigués (zone rurale, urbaine et industrielle). Les niveaux moyens sont compris entre 0,5 et 13,2 ng.m<sup>-3</sup>.

La prise en compte des données de l'étude de Rudel *et al.* (2010) permet d'écarter la prise en compte de situations potentiellement spécifiques (site industriel comme pour les études de Fu and Kawamura (2010) et Salapasidou *et al.* (2011)).

Cette étude présente des mesures réalisées sur 24h en 2006 à proximité de 50 logements situés en Californie. Elle précise le nombre de mesures réalisées, le pourcentage de mesures où le BPA a été détecté sachant que la limite de détection est à 0,8 ng.m<sup>-3</sup> et renseigne les percentiles 0, 50, 95 et 100. Cependant les deux premiers ne sont pas renseignés car inférieurs à la limite de détection. Néanmoins le pourcentage de détection permet ainsi d'obtenir un nouveau percentile, puisque si 14% des mesures détectent du BPA, cela signifie que 86% sont inférieurs à la limite de détection, autrement dit que le percentile 86 est égal à cette limite, soit 0,8 ng.m<sup>-3</sup>. De plus, le minimum est fixé à 0, et il est attribué une distribution uniforme entre 0 et 0,8 ng.m<sup>-3</sup> entre les percentiles 0 et 86. Les informations suivantes sont alors obtenues :

**Tableau 36 : Percentiles déterminés à partir des données disponibles dans l'étude de Rudel et al. (2010) pour le paramètre « Concentration en BPA dans l'air intérieur (ng.m<sup>-3</sup>) »**

Effectif	Percentile 0	Percentile 86	Percentile 95	Percentile 100
29	0	0,80	1,70	1,70

Ces observations ont permis de construire la fonction de répartition empirique à partir de laquelle un échantillon de 10 000 valeurs a été simulé.

#### 5.4.1.3 Temps passé en environnement intérieur

Le choix de la distribution de ce paramètre est basé sur le jugement d'experts s'appuyant sur l'étude française « Sentinelle de l'air » (Schadkowski, 2003) ainsi que sur les données disponibles dans l'Exposure Factor Handbook de l'US EPA (2011). L'étude Sentinelle estime la part quotidienne de temps passé en extérieur à 4,5%, soit 95,5% de temps passé en intérieur, tout lieu confondu, et l'US EPA, qui fournit des valeurs sur le temps passé en intérieur et en extérieur pour différentes classes d'âges, propose pour des individus âgés de 18 à 35 ans, une part de temps passé en intérieur d'environ 80%. Il a donc été décidé d'attribuer une distribution triangulaire avec un minimum de 0,33 jour, soit une durée minimale de 8 heures passée en intérieur correspondant à une nuit de sommeil, un maximum de 1, soit toute la journée passée en intérieur, et enfin un mode de 0,95 soit environ 22h45.

Cette distribution est commune à toutes les populations étudiées.

#### 5.4.1.4 Poids corporel

##### 5.4.1.4.1 Femmes enceintes

L'Étude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'ENfant (EDEN) renseigne les poids corporels de femmes enceintes à différentes étapes de la grossesse et a été retenue pour documenter ce paramètre.

L'étude EDEN a été initiée par plusieurs équipes d'épidémiologistes de l'Institut Fédératif de Recherche 69, ainsi que les cliniciens participants des CHU de Poitiers et de Nancy. Elle a pour but de mieux cerner les caractéristiques du développement fœtal et des premiers mois de vie qui influencent le développement et la santé ultérieure de l'enfant. Pour cela, l'étude a été menée sur des femmes enceintes dans les maternités des CHU de Nancy et Poitiers qui ont été suivies durant leur grossesse. Le recrutement de ces femmes a débuté en février 2003 et s'est déroulé sur 28 mois dans chaque centre et 2002 femmes ont accepté de participer.

Les données renseignent des paramètres nous intéressant tout particulièrement et qui sont :

- âge de l'individu ;
- IMC (Indice de Masse Corporelle) ;
- poids avant la grossesse ;
- prise de poids total durant la grossesse ;
- poids, date et semaine d'aménorrhée aux diverses consultations effectuées par les individus au cours de la grossesse.

Une distribution de poids corporel est spécifiée pour l'ensemble des femmes enceintes de l'étude pour lesquelles au moins un poids a été mesuré durant leur grossesse, mais également pour lesquelles leur IMC et comportement alimentaire sont renseignés. L'ensemble de ces informations permet d'effectuer l'agrégation des différents médias d'exposition investigués.

L'IMC est retenu comme critères d'élimination afin de correspondre avec les données de volumes respiratoires qui distinguent les individus en fonction de leur IMC (IMC faible, normal et élevé ; voir le paragraphe sur les volumes respiratoires des femmes enceintes ci-dessous) en fonction de leur âge.

Concernant les femmes pour lesquels plusieurs données de poids corporels sont disponibles du fait qu'elles se sont rendues à plusieurs consultations (nombre variant de deux à 14), la moyenne de ces poids mesurés durant leur grossesse est calculée et est utilisée comme poids corporel de l'individu. Nous nous retrouvons alors avec un échantillon final de 1740 individus sur les 1978 femmes sondées dans l'enquête. Comme vu au paragraphe 5.2.4 il est ensuite attribué une probabilité d'occurrence identique à chacune de ces femmes de 0,057% (100/1740). Enfin une distribution de probabilités discrètes est simulée à partir des couples « poids moyen / probabilité d'occurrence ».

#### 5.4.1.4.2 Adultes et enfants de plus de 3 ans

Les données issues de l'Étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2006 – 2007 (INCA2) sont utilisées pour documenter ce paramètre (Afssa, 2009). Il s'agit d'une étude qui visait tout d'abord à recueillir les consommations alimentaires individuelles de la population vivant en France, mais qui a également réuni les données anthropométriques des participants. Le poids (en tenue légère) de chaque participant a été mesuré au domicile de l'individu à l'aide de balances. Lorsque celui-ci ne souhaitait pas être pesé, il a déclaré son poids. Les données de poids et de taille issues de l'étude sont ainsi renseignées pour 3351 individus âgés de 3 à 79 ans sur les 3362 sondés. Nous nous retrouvons alors avec un effectif total de 2205 adultes, dont 1286 femmes, 919 hommes, et 1146 enfants.

Une pondération a été affectée à chaque individu afin d'assurer leur représentativité au niveau national (métropole hors Corse). Il est alors possible de calculer un pourcentage d'occurrence pour chacun de ces individus à partir de leur poids de sondage ( $\text{pourcentage}_i = \text{poids de sondage}_i \times 100 / \text{somme des poids de sondage}$ ). On reproduit enfin la même démarche que celle suivie pour les femmes enceintes en simulant une distribution de probabilités discrètes à partir des couples « poids / probabilité d'occurrence » pour chacune de ces deux sous populations.

### 5.4.1.5 Volume respiratoire journalier

#### 5.4.1.5.1 Femmes enceintes

L'étude retenue pour documenter ce paramètre est celle de Brochu *et al.*, (2006), référencée dans l'Exposure Factor Handbook de l'US EPA (2011). Cette étude renseigne le volume d'air inhalé quotidiennement en  $\text{m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$  par des femmes enceintes, à différents stades de la grossesse (0, 9<sup>ème</sup>, 22<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse) ainsi que lors de la 6<sup>ème</sup> et 27<sup>ème</sup> semaine après la grossesse, pour différentes classes d'âges ([11 ans ; 23 ans[, [23 ans ; 30 ans[ et [30 ans ; 55 ans]) et d'IMC (IMC < 19,8  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  correspondant à un IMC « faible »,  $19,8 \leq \text{IMC} < 26 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , correspondant à un IMC « normal » et  $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , correspondant à un IMC « élevé »). La population cible étant les femmes enceintes, seules les données sur la grossesse sont utilisées. Les données fournies sont la moyenne et les percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 et 100. Aucune information n'étant disponible sur les minimums de chacune des classes d'âges, le percentile 5 est alors pris comme valeur minimale de l'intervalle de variation des débits respiratoires moyens quotidiens.

Il est nécessaire de tenir compte de la répartition des femmes en fonction de l'IMC et de l'âge des individus dans la population de l'étude EDEN afin de construire notre échantillon final simulé de 10000 valeurs. Cependant, n'ayant aucune indication sur les effectifs respectifs de chacune des semaines de grossesse renseignées par l'étude, et afin de tenir compte de ces différents stades de grossesse, nous faisons l'hypothèse de répartir équitablement les effectifs de ces différentes situations sur les quatre semaines de grossesse investiguées. On divise donc pour cela tous les effectifs précédemment renseignés par 4. Pour exemple, 39 femmes de l'étude EDEN sont âgées de moins de 23 ans et ont un IMC faible. Cet effectif correspond à 2,24% de l'échantillon total. De ce fait, dans l'échantillon final simulé pour le volume respiratoire journalier, 224 valeurs seront issues de la distribution de volumes respiratoires construite à partir des informations disponibles pour des femmes de moins de 23 ans ayant un IMC faible. Et enfin, étant donné les quatre

semaines de grossesse, il y aura 56 valeurs (224/4) issues de chacune de ces distributions. Est ainsi obtenu l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs selon la répartition présentée au Tableau 37.

**Tableau 37 : Répartition des effectifs au sein de la population d'étude issue de l'étude EDEN en fonction de l'âge et de l'IMC et équivalent pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs par semaine de grossesse**

Classe d'âge	IMC kg.m <sup>-2</sup>	Effectif	Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	Effectif par semaine de grossesse pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs
[11 ans ; 23 ans [	< 19,8	39	224	56
	19,8 ≤ IMC < 26	67	385	96
	IMC ≥ 26	27	154	39
[23 ans ; 30 ans [	< 19,8	178	1022	256
	19,8 ≤ IMC < 26	428	2457	614
	IMC ≥ 26	137	786	197
[30 ans ; 55 ans [	< 19,8	148	850	213
	19,8 ≤ IMC < 26	532	3057	764
	IMC ≥ 26	184	1056	264

L'étape suivante consiste à simuler un échantillon pour chacune de ces sous-classes de population de la taille indiquée ci-dessus à partir des percentiles renseignés par l'étude. Une fois ces échantillons simulés, l'ensemble des 10000 valeurs est regroupé en un seul et même échantillon, correspondant ainsi au volume respiratoire journalier des femmes enceintes tout âge, tout IMC et toute semaine de grossesse confondus. Il est alors attribué une probabilité d'occurrence à chacune des ces valeurs de 0,01%. Ces valeurs étant toutes différentes, il est nécessaire d'effectuer un regroupement par classe de volume respiratoire d'un pas de 1 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup> (les volumes respiratoires journaliers compris dans l'intervalle [19,5 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup> ; 20,5 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>] sont par exemple assortis d'un volume respiratoire journalier commun de 20 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>). Et enfin, l'ultime étape consiste à simuler une distribution de probabilités discrète à partir des couples « classes de volumes respiratoires/probabilités d'occurrence ».

#### 5.4.1.5.2 Adultes et enfants de plus de 3 ans

L'étude retenue pour ce paramètre est une étude américaine de 2009, menée par l'US EPA (2009), et référencée dans l'Exposure Factor Handbook de l'US EPA (2011). Elle renseigne, pour les hommes et les femmes séparément, des statistiques descriptives du débit respiratoire moyen quotidien en m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>, sans tenir compte du poids corporel des individus. Comme pour les femmes enceintes, les données fournies sont le nombre d'individus de chacune des classes d'âges investiguées, la moyenne et les percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 et 100 ; le percentile 5 est donc pris comme valeur minimale de l'intervalle de variation des débits respiratoires moyens quotidiens.

L'étude effectue un découpage de la population générale selon les classes suivantes :

- de la naissance à 1 an ;
- de 1 an à 2 ans ;
- de 2 ans à 3 ans ;
- de 3 ans à 6 ans ;
- de 6 ans à 11 ans ;

- de 11 ans à 16 ans ;
- de 16 ans à 21 ans ;
- de 21 ans à 31 ans ;
- de 31 ans à 41 ans ;
- de 41 ans à 51 ans ;
- de 51 ans à 61 ans ;
- de 61 ans à 71 ans ;
- de 71 ans à 81 ans ;
- supérieur à 81 ans.

Il est nécessaire ces coups-ci aussi, de tenir compte de la répartition des individus en fonction de l'âge et du sexe afin de construire l'échantillon final simulé de 10000 valeurs.

De ce fait, pour les populations étudiées, il est nécessaire d'effectuer une agrégation d'échantillons simulés pour certaines de ces classes. En effet, pour les enfants, les classes pour les femmes et pour les hommes à partir de [3 ans ; 6 ans[ jusqu'à [11 ans ; 16 ans[ sont regroupées et pour les adultes, les classes pour les femmes et pour les hommes à partir de [16 ans ; 21 ans [ jusqu'à [81 ans et plus [ le sont également. Nous obtenons alors les échantillons simulés de 10000 valeurs selon les répartitions présentées dans le Tableau 38.

**Tableau 38 : Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour les populations enfants et adultes**

Classe d'âges	Effectif étude US EPA		Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
[3 ans ; 6 ans[	543	540	952 <sup>a</sup>	947
[6 ans ; 11 ans[	894	940	1567	1648
[11 ans ; 16 ans[	1451	1337	2543	2344
[16 ans ; 21 ans [	1182	1241	1036	1087
[21 ans ; 31 ans [	1023	701	896	614
[31 ans ; 41 ans [	869	728	761	638
[41 ans ; 51 ans [	763	753	668	660
[51 ans ; 61 ans [	622	627	545	549
[61 ans ; 71 ans [	700	678	613	594
[71 ans ; 81 ans [	470	496	412	435
[81 ans et plus [	306	255	268	223

<sup>a</sup> :  $952 = 543 * 10000 / (543 + 540 + 894 + 940 + 1451 + 1337)$

La démarche est ensuite la même que celle suivie pour les populations de femmes enceintes, et consiste à simuler des échantillons pour chacune de ces sous-classes de population de la taille indiquée ci-dessus à partir des percentiles renseignés par l'étude. Une fois ces échantillons simulés, l'ensemble des 10 000 valeurs pour chacune des deux populations étudiées est regroupé en un seul et même échantillon. Il est alors attribué une probabilité d'occurrence à chacune des ces valeurs de 0,01% et un regroupement est effectué par classe de volume respiratoire d'un pas

de  $1 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ . Et enfin, une distribution de probabilités discrète est simulée à partir des couples « classes de volumes respiratoires/probabilités d'occurrence ».

#### 5.4.1.6 Taux d'absorption par inhalation

Conformément à ce qui est indiqué au paragraphe 3.4.1.6 présentant les conclusions des experts concernant la toxicocinétique du BPA, l'absorption par voie respiratoire du BPA est estimée à 100% de la valeur, par défaut (CE, 2010a). Le taux d'absorption par inhalation retenu pour les calculs est donc de 100%.

### 5.4.2 Poussières sédimentées

Comme indiqué dans la présentation du modèle d'exposition, les paramètres d'exposition considérés dans la contamination *via* les poussières sédimentées sont la concentration en BPA dans ces poussières, la quantité de poussières ingérée quotidiennement et le poids corporel. Il est attribué à ce dernier les mêmes distributions de probabilités que celles utilisées pour les expositions *via* le compartiment aérien pour les 3 sous-groupes de population identifiés précédemment.

#### 5.4.2.1 Concentration en BPA dans les poussières sédimentées

Les données retenues pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA *via* les poussières intérieures sont celles issues de l'étude réalisée en 2011 dans 30 logements en France. Comme indiqué précédemment, cette étude a fait l'objet d'une attention particulière concernant la mesure du BPA dans les poussières sédimentées. Au niveau de l'analyse, le choix d'une fraction de tamisage à  $100 \mu\text{m}$  a été argumenté en lien avec l'utilisation d'un matériau de référence (certifié SRM 2585) pour cette matrice. Là aussi, le descriptif complet de la stratégie d'échantillonnage et de la méthode de mesure (prélèvement et analyse) a été fourni avec la mise en œuvre d'un contrôle de la qualité.

Les niveaux de concentrations en BPA dans les poussières sédimentées issus de la littérature sont variables, avec des niveaux médians compris entre  $0,42$  et  $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$  de poussières. La comparaison des résultats est délicate en raison des différences sur les systèmes de prélèvement et sur la stratégie d'échantillonnage ainsi que sur la méthode d'analyse. Il a été décidé de retenir les données françaises récentes de concentrations en BPA dans les poussières sédimentées dont les niveaux de concentration en BPA font partie des plus élevés.

Cette étude française fournit 25 données mesurées en  $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$  de poussières sédimentées dans des logements. Les données inférieures aux limites de détection et de quantification ont été respectivement remplacées par la valeur limite de détection (entre 500 et  $14706 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ ) ou de quantification (entre 1000 et  $29412 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ ) divisée par deux. Une distribution discrète a ensuite été construite sur cette base, en ayant attribué une probabilité d'occurrence identique à chacune des mesures de 4% (100/25).

Note : ces concentrations mesurées dans les poussières sédimentées de logements sont assimilées aux concentrations en BPA dans les poussières de tous les environnements intérieurs de façon générale. Cette hypothèse est en particulier posée faute de disposer de concentrations en BPA dans les poussières sédimentées, d'autres types de micro-environnements pouvant être fréquentés au cours de la journée (bureaux, commerces, lieux de loisirs, etc.).

### 5.4.2.2 Quantité de poussières sédimentées ingérée

#### 5.4.2.2.1 Femmes enceintes et adultes

La donnée utilisée pour documenter ce paramètre repose sur le jugement d'experts qui s'appuie sur l'Exposure Factor Handbook de l'US EPA (2011). La quantité moyenne de poussières ingérée est déterminée pour différentes classes d'âges ou groupe de population à partir de deux études différentes (Hogan *et al.*, 1998 ; Davis and Mirick, 2006) dont l'une documente les quantités de poussières et de sols ingérées et l'autre modélise la part attribuable à ces deux médias à partir de données chez l'enfant (45% de sols et 55% de poussières). Les experts ont alors décidé d'extrapoler la valeur moyenne de 30 mg.j<sup>-1</sup> attribuée aux adultes de plus de 21 ans à l'ensemble des femmes enceintes et adultes que nous considérons dans le cadre de nos travaux.

#### 5.4.2.2.2 Enfants de plus de 3 ans

La donnée utilisée pour ce paramètre repose également sur le jugement d'experts lui-même basé sur les deux mêmes études que pour les populations de femmes enceintes et d'adultes. En effet, une valeur moyenne de 60 mg.j<sup>-1</sup> est fournie pour les classes d'âges [3 ans ; 6 ans[ et [6 ans ; 21 ans[ et est ainsi utilisée pour notre population des enfants.

### 5.4.2.3 Facteur de biodisponibilité par ingestion

Conformément à ce qui est indiqué au paragraphe 3.4.1.6 présentant les conclusions des experts concernant la toxicocinétique du BPA, la valeur de biodisponibilité absolue en BPA non conjugué par voie orale retenue est de 3% sur la base des données de Doerge *et al.* (2010a) et de Farbos (2012).

## 5.4.3 Alimentation

### 5.4.3.1 Concentration en BPA dans les aliments

Les données retenues pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA *via* l'alimentation sont celles du dosage du BPA à partir de l'échantillothèque disponibles de la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) et de l'étude spécifique réalisée en 2011 sur les eaux distribuées en réseau et les eaux embouteillées commanditées par l'Anses.

Cette étude française a permis de documenter les niveaux de concentration en BPA dans les aliments « tels que consommés » sur la base de plus de 1300 échantillons composites représentatifs des paniers de consommation et des achats des consommateurs sur le territoire métropolitain correspondant à 212 types d'aliments (incluant les boissons dont l'eau de distribution publique et l'eau embouteillée). 85% des échantillons présentent une contamination de faible niveau qui serait due au caractère ubiquitaire du BPA. Pour les autres aliments, la contamination proviendrait de sources spécifiques compte tenu des fortes teneurs mesurées.

Dans la littérature, d'une manière générale, les études publiées portent sur les produits en boîtes de conserve métalliques avec revêtement époxyde connu pour relarguer du BPA et sur la migration de BPA à partir des biberons en plastique. Une contamination plus élevée pour les produits alimentaires stockés en conserve métallique est mise en avant.

Concernant les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), l'étude réalisée par le laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy est la première, en France à investiguer les teneurs en BPA dans les eaux distribuées et différentes eaux conditionnées (eaux plates, gazeuses, de source et minérales naturelles) sur un total de 336 analyses réalisées.

La revue de la bibliographie internationale a mis en évidence de faibles niveaux de contamination par le BPA des eaux distribuées en réseau et a également souligné la possibilité d'une migration du BPA à partir des contenants vers les eaux de boisson. Les données françaises de faibles

niveaux de contamination des eaux, à l'exception des eaux contenues dans des bonbonnes en polycarbonate, correspondant aux niveaux les plus bas retrouvés dans la littérature.

Il a été décidé de retenir les données françaises récentes de concentrations en BPA dans les aliments et boissons dont les EDCH, du fait de l'exhaustivité des données de l'enquête EAT 2 couvrant l'ensemble du régime alimentaire et de l'étude sur les eaux distribuées par le réseau public et des différentes eaux embouteillées disponibles sur le territoire métropolitain ainsi que des limites de sensibilité analytiques atteintes dans ces deux études.

#### 5.4.3.2 Données de consommation : quantités d'aliment ingérées

##### 5.4.3.2.1 Femmes enceintes (Enquête EDEN, 2007)

Les données de consommation des femmes enceintes proviennent de l'étude EDEN menée par l'INSERM Villejuif depuis 2003 pour étudier les déterminants pré- et post- natal du développement et de la santé de l'enfant. Deux mille femmes enceintes ont été recrutées avant la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée sur 2 sites : 2 maternités de CHU de Nancy et Poitiers. Elles ont été suivies pendant leur fin de grossesse puis leurs enfants issus de cette grossesse ont été suivis pendant 5 ans. L'étude comprend entre autres des mesures de l'état de santé, du métabolisme, de l'alimentation maternelle, des échanges mère/enfant, des mesures de la croissance fœtale, de l'alimentation du nouveau-né, etc.. Plusieurs questionnaires et examens cliniques sont donc réalisés sur la mère et l'enfant. Les données alimentaires dont nous disposons sont celles sur l'alimentation de la mère avant grossesse et au cours des trois derniers mois de grossesse. Le recueil a été réalisé par un questionnaire de type fréquentiel auto-administré auprès de la mère au premier trimestre de la grossesse pour les habitudes de consommation avant la grossesse, puis dans les trois jours qui ont suivi la naissance pour la consommation alimentaire au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Seules les données de consommation des femmes portant sur leur dernier trimestre de grossesse ont été utilisées dans les calculs d'exposition au BPA. Au total, 1775 femmes sont concernées. Le poids utilisé dans les calculs correspond, pour chaque individu de la base de données, à la moyenne des poids mesurés au cours de la grossesse soit de la 1<sup>ère</sup> à la 41<sup>ème</sup> (42<sup>ème</sup> pour certaines) semaine d'aménorrhée, en faisant l'hypothèse que la consommation alimentaire au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre est extrapolable à l'ensemble de la grossesse.

Les nomenclatures des enquêtes du programme Anses/EAT2 (Sirot et al., 2009) et EDEN étant différentes, un travail nécessaire de reclassification des aliments a été effectué. Ainsi, chaque aliment de la nomenclature EDEN a pu être relié à un aliment de la nomenclature EAT2, permettant un calcul d'exposition au niveau le plus affiné.

Les experts du CES ERCA notent la faiblesse de représentativité de la population de cette étude, à la fois en termes d'échantillonnage des individus enquêtés et du mode de recueil des données de consommation. En l'absence d'étude de consommation spécifique des femmes enceintes à l'échelle nationale, le CES considère cependant cette étude de 1775 individus comme satisfaisante pour l'exercice proposé dans ce rapport.

##### 5.4.3.2.2 Population générale (adultes et enfants de plus de 3 ans)

Les données de consommation utilisées proviennent d'une étude individuelle et nationale sur les consommations alimentaires INCA2 (Afssa, 2009).

Cette étude s'est déroulée en trois vagues entre fin 2005 et avril 2007 afin de tenir compte des variations saisonnières. Elle a inclus 2 624 adultes et 1 455 enfants.

La sélection des participants a été réalisée selon un plan de sondage à trois degrés et stratifié selon le degré d'urbanisation et la région. La base de sondage utilisée pour tirer les logements est le Recensement Général de la Population de 1999 (RP99) de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) complété par les bases BSLN (Base de sondage des logements neufs) et SITADEL (Système d'information et de traitement automatisé des données élémentaires

sur les logements et les locaux) pour les logements construits après 1999. La méthodologie du plan de sondage et le tirage des fiches adresses ont été réalisés par l'INSEE.

Deux populations distinctes ont été incluses dans l'étude : les enfants de 3 à 17 ans et les adultes de 18 à 79 ans. Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé avec un carnet de consommation de 7 jours consécutifs. Cette méthodologie était nécessaire pour réaliser des évaluations de risque, chronique sur longue période et aigu sur courte période. Chaque journée était décomposée en 3 repas et 3 prises inter-repas.

Pour chaque prise ou repas, le participant devait décrire le détail de tous les aliments et boissons consommés, estimer la quantité consommée à l'aide d'un manuel de photographies de portions, ou de mesures ménagères ou encore de grammages ou volumes unitaires, et indiquer les informations sur le type de produit (industriel/fait maison, frais/boîtes de conserve/surgelé, enrichi/allégé/ou non).

Les informations recueillies sur les carnets de consommation alimentaire et de compléments ont été vérifiées et harmonisées par des diététiciennes. La codification des aliments a reposé sur la nomenclature INCA2, en 43 groupes, créée spécifiquement pour l'étude et enrichie par rapport à la version précédente utilisée dans l'étude INCA1. Cette nomenclature est compatible avec celle de la composition nutritionnelle des aliments du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL)<sup>48</sup> de l'Afssa.

#### 5.4.3.3 Facteur de biodisponibilité par ingestion

Conformément à ce qui est indiqué au paragraphe 3.4.1.6 présentant les conclusions des experts concernant la toxicocinétique du BPA, la valeur de biodisponibilité absolue en BPA non conjugué par voie orale retenue est de 3% sur la base des données de Doerge *et al.* (2010a) et de Farbos (2012).

#### 5.4.3.4 Calcul probabiliste pour l'exposition *via* l'alimentation

Les mesures de contamination ayant été effectuées sur des échantillons composites (pool de 15 sous échantillons), la distribution réelle de contamination individuelle des aliments est inaccessible.

Cependant, du fait de l'échantillonnage réalisé dans le cadre de l'étude EAT2 (huit régions et deux campagnes de prélèvements), plusieurs valeurs de contamination sont disponibles (entre 2 et 16 valeurs) pour chaque type d'aliment. Ceci permet, dans une approche probabiliste de prendre (*a minima*) en compte la variabilité de contamination.

Pour chaque individu et chaque aliment, il est tiré aléatoirement une valeur de contamination parmi les valeurs de contamination mesurées. Ce tirage est effectué 1000 fois<sup>49</sup>, ce qui crée autant d'expositions virtuelles, prenant en compte toutes les configurations possibles. Le résultat de ce calcul est donc une distribution d'expositions. Le grand nombre d'itérations, et donc de données dans la distribution, permet alors de calculer les paramètres classiques tels que 95<sup>ème</sup>, 97.5<sup>ème</sup> et 99<sup>ème</sup> percentiles de la distribution. Ainsi, pour chaque sous-population étudiée (enfants de 3 à 17 ans, adultes et femmes enceintes), 1000 jeux de données ou d'expositions sont calculés, chacune d'elle étant décrite par une moyenne, une médiane et des percentiles élevés.

Pour chaque individu de la population des femmes enceintes et pour chaque aliment déclaré être consommé par la population enquêtée, la valeur de la contamination est tirée au sort parmi toutes les valeurs mesurées sur l'aliment (annexe 14). Pour les adultes et enfants de la population INCA2, la contamination régionale est prise en compte (pour chaque individu, une valeur de contamination est tirée au sort parmi les valeurs observées sur les échantillons prélevés dans sa

48 <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/>

49 Le nombre d'itérations nécessaires a été choisi après comparaison de résultats fournis pour 100, 1000 et 10000 itérations. La différence entre les résultats après 1000 et 10000 itérations était quasi-inexistante et le choix s'est porté sur 1000 itérations.

propre région), suivant en cela la stratification d'échantillonnage mise en place dans ce programme qui était basé sur l'enquête de consommation nationale INCA2.

A chaque itération, l'apport journalier total de l'individu  $i$  ( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ ) a été calculé en combinant la consommation journalière de l'aliment  $k$  par l'individu  $i$  ( $\text{g}/\text{j}$ ) et la concentration en BPA<sub>non-conjugué</sub> tirée au sort dans l'aliment  $k$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) et divisée par le poids corporel de l'individu  $i$  ( $\text{kg}$ ) et ce, pour les  $n$  aliments consommés par l'individu  $i$ .

Les simulations ont été effectuées sur le logiciel SAS version 9.3.

Comme vu ci-dessus, pour le cas particulier de l'estimation de l'exposition *via* l'alimentation, une distribution de 1000 itérations de l'exposition alimentaire a été simulée pour chaque individu des trois populations d'étude. Une distribution discrète de cette exposition alimentaire est alors affectée à chacun d'entre eux, en prenant un poids de sondage de 0,1% (100/1000) pour chacune des valeurs issues de la simulation. Il s'agit ensuite d'effectuer un tirage aléatoire au sein de ces distributions individuelles afin d'obtenir une caractérisation de l'exposition alimentaire de chacune des populations étudiées.

Cependant, issue des mêmes études sources, nous disposons du poids corporel mesuré de chaque individu (dans le cas des femmes enceintes, du poids mesuré à chaque consultation auxquelles elles se sont rendues, conduisant ainsi au calcul d'un poids corporel moyen sur l'ensemble de la grossesse, cf. paragraphe 5.4.1.4.1). De ce fait, il est nécessaire de lier le poids corporel d'un individu avec son exposition issue de son comportement alimentaire.

Pour cela, pour chacune des itérations de la simulation, un poids corporel est donc tiré aléatoirement au sein de la distribution de probabilité discrète spécifiée pour ce paramètre en fonction des poids de sondage affectés à chaque individu. Une valeur de l'exposition alimentaire est alors également tirée aléatoirement dans la distribution de probabilités de l'exposition alimentaire de l'individu dont le poids corporel a été initialement tiré.

Au final, nous obtenons une distribution de l'exposition alimentaire de la population après avoir effectué 10 000 tirages aléatoires au sein des différentes distributions de l'exposition alimentaire individuelle, dont chacune des itérations est parfaitement liée avec le poids corporel du même individu de la population.

Ce traitement des données permet *in fine* de pouvoir agréger les expositions liées à l'inhalation d'air, à l'ingestion de poussières sédimentées et à l'alimentation.

#### 5.4.4 Manipulation de tickets thermiques : cas de professionnels (agents de caisse)

Comme évoqué au paragraphe 5.3.2.4, l'exposition *via* la manipulation de tickets thermiques pour un professionnel (agent de caisse), dépend du flux d'absorption percutané, de la durée d'exposition et de la surface de contact avec le papier. Elle dépend également du poids corporel.

Dans la situation des femmes enceintes, la distribution de probabilités attribuée au poids corporel est différente de celle spécifiée pour des consommateurs, une femme enceinte devant arrêter son activité professionnelle au bout du 7<sup>ème</sup> mois 1/2 de grossesse.

Dans la situation des adultes (hommes et femmes confondus), celle-ci doit s'arrêter à 65 ans.

Il convient donc de tenir compte de ces périodes réduites pour le calcul du poids corporel moyen des femmes enceintes et des adultes (hommes et femmes confondus).

##### 5.4.4.1 Flux d'absorption percutanée

L'étude retenue pour ce paramètre est celle de Marquet *et al.* (2011) qui vise à déterminer une valeur du flux d'absorption percutanée pour le BPA. Elle fournit 15 données de mesure du BPA traversant la barrière cutanée en  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ . Sur la base de ces informations, il a été alors décidé

d'attribuer une distribution uniforme avec comme bornes de l'intervalle de variation de la distribution les valeurs minimale ( $0,026 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ) et maximale ( $0,331 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ) mesurées.

#### 5.4.4.2 Durée d'exposition

Pour ce paramètre la distribution spécifiée repose sur le jugement d'experts à partir de données issues de la convention collective du commerce de détail et de gros à prédominance alimentaire. Il a été décidé d'attribuer une distribution de probabilités triangulaire avec comme valeur minimale  $3 \text{ h}\cdot\text{j}^{-1}$  et comme valeur maximale  $10 \text{ h}\cdot\text{j}^{-1}$ , correspondant respectivement aux valeurs minimale et maximale de la durée quotidienne de travail les jours travaillés, et enfin comme valeur moyenne, prise comme mode de la distribution,  $6,5 \text{ h}\cdot\text{j}^{-1}$ .

#### 5.4.4.3 Surface de contact avec un ticket thermique

La distribution attribuée au paramètre repose sur le jugement d'experts qui propose de prendre une surface totale correspondant à la surface cumulée des pulpes des dix doigts (dernières phalanges). Il a été décidé d'attribuer une valeur de  $12 \text{ cm}^2$ , s'appuyant sur US EPA (1986) qui fournit par défaut une surface de  $2 \text{ cm}^2$  pour le pouce et de  $1 \text{ cm}^2$  pour chacun des autres doigts.

#### 5.4.4.4 Poids corporel

##### 5.4.4.4.1 Femmes enceintes

Pour déterminer la distribution de probabilités illustrant ce paramètre pour la femme enceinte, toute la période de grossesse ne doit pas être prise en considération dans le calcul du poids moyen de chacun des individus. La démarche est la même que celle présentée au paragraphe 5.4.1.4.1, à l'exception près que les poids mesurés pris en compte afin de calculer le poids moyen des femmes sont ceux renseignés depuis le début de la grossesse jusqu'au 7<sup>ème</sup> mois  $\frac{1}{2}$ , soit jusqu'à la 35<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

##### 5.4.4.4.2 Adultes

Concernant les sous-populations de travailleurs, hommes et femmes confondus, il ne faut prendre en compte que les individus âgés de moins de 65 ans inclus. De ce fait, nous nous retrouvons avec un échantillon de 1944 individus composé de 1138 femmes et 806 hommes. La démarche est ensuite la même que celle vue précédemment pour la population générale.

### 5.4.5 Manipulation de tickets thermiques : cas de consommateurs – modèle avec flux d'absorption

Comme nous l'avons vu dans la présentation du modèle d'exposition, cette équation dépend du flux et de la durée d'absorption du BPA, de la surface de contact avec le ticket de caisse et du poids corporel.

#### 5.4.5.1 Flux d'absorption

Les données utilisées sont les mêmes que celles utilisées pour le scénario travailleurs. Il s'agit de l'étude de Marquet *et al.* (2011) à partir de laquelle est attribuée une distribution uniforme avec comme intervalle de variation de la distribution les valeurs minimale ( $0,026 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ) et maximale ( $0,331 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ) mesurées.

#### 5.4.5.2 Durée d'absorption

Pour ce paramètre, il a été décidé d'attribuer une distribution uniforme avec un intervalle variant au minimum de la durée journalière de contact avec le ticket (produit de la durée d'un contact avec la fréquence journalière de contacts) à 2 heures au maximum. Il est ainsi considéré que la durée d'absorption du BPA correspond *a minima* à la durée de contact avec les tickets et au plus à 2 heures. Cette valeur maximale a été retenue par jugement d'experts, d'autres évaluations d'exposition BPA/tickets se voulant protectrices utilisant par ailleurs le taux de Biedermann obtenu après 2 heures d'absorption.

Les distributions de probabilités spécifiées pour le temps de contact avec un ticket ainsi que la fréquence de contact quotidienne d'un ticket pour un consommateur sont issues d'un jugement d'experts basé sur l'étude du Danish EPA (2011) où il est considéré un temps de contact variant de 5 à 66 secondes par contact et une fréquence quotidienne de 1 à 5 contacts. Cette fréquence de contact a été estimée par le Danish EPA à partir des données sur le nombre de transactions par carte bancaire au Danemark, sur la répartition des méthodes de paiement, et sur le pourcentage de reçus papier thermiques contenant du BPA (données UE).

#### 5.4.5.3 Surface de contact avec un ticket thermique

En s'appuyant là aussi sur le rapport de l'US EPA (1986) qui fournit par défaut une surface de 2 cm<sup>2</sup> pour le pouce et de 1 cm<sup>2</sup> pour chacun des autres doigts, il a été décidé par jugement d'experts d'attribuer une distribution uniforme sur un intervalle de variation de 1 à 12 cm<sup>2</sup>.

#### 5.4.5.4 Poids corporel

Les distributions de probabilités utilisées pour représenter ce paramètre pour les différentes populations étudiées sont les mêmes que celles utilisées pour les médias air, poussières et alimentation.

#### 5.4.5.5 Récapitulatif des paramètres

Le tableau ci-dessous présente la représentation graphique sous forme d'histogrammes des distributions de probabilités spécifiées pour chacun des paramètres ainsi que des statistiques descriptives.

### 5.4.6 Manipulation de tickets thermiques : cas de consommateurs – modèle avec taux d'absorption

Le modèle d'exposition lié à la manipulation de tickets thermiques pour un consommateur utilisant un taux d'absorption, dépend du taux et de la durée d'absorption du BPA, de la quantité de substance déposée sur un doigt après un contact, du nombre de doigts en contact avec un ticket de caisse et du poids corporel.

#### 5.4.6.1 Taux d'absorption

La distribution de probabilités attribuée à ce paramètre repose sur un jugement d'experts à partir de deux sources bibliographiques, le rapport d'évaluation des risques de la Commission Européenne (CE, 2010a) et l'étude de Biedermann *et al.* (2010). Il est alors proposé de spécifier une distribution triangulaire avec un minimum de 10%, valeur utilisée par défaut dans le RAR, un mode de 27% qui correspond au taux estimé dans l'étude de Biedermann *et al.* (2010) à partir de la quantité de BPA transférée sur la peau du doigt après un contact de 5 secondes avec un ticket, et de la quantité de BPA qui n'était plus extractible de la peau par l'eau et le savon 2 heures après

ce contact, et enfin un maximum de 60% qui correspond au taux estimé par Biedermann *et al.* (2010) 2 heures après l'immersion du doigt dans une solution BPA/acétone.

#### 5.4.6.2 Quantité de BPA déposée par contact

Pour ce paramètre, il a été décidé par jugement d'experts de spécifier une distribution uniforme dont les bornes sont définies à partir de deux études sources. Il s'agit des études de Biedermann *et al.* (2010) et de la Danish EPA (2011) dont les mesures ont été effectuées à partir d'un protocole similaire. La première de ces études a effectué 14 mesures sur cinq types de papiers thermiques et a obtenu des quantités de BPA déposées sur un doigt variant de 0,035 µg à 3 µg. La seconde a mesuré sur quatre tickets thermiques des quantités de BPA variant de 0,58 µg à 3,75 µg. De ce fait, il a été décidé d'attribuer une distribution uniforme avec un intervalle de variation allant de 0,035 à 3,75 µg par doigt.

#### 5.4.6.3 Nombre de doigts en contact avec un ticket thermique

La distribution uniforme spécifiée pour ce paramètre repose également sur un jugement d'experts. Elle a pour borne minimale un doigt, correspondant au fait que le ticket peut être tenu avec le seul pouce en contact avec l'unique face contenant du BPA, et pour borne maximale les dix doigts.

#### 5.4.6.4 Durée d'absorption

On utilise la même distribution de probabilités que celle utilisée dans le scénario d'exposition *via* un ticket thermique pour un consommateur en utilisant un flux.

#### 5.4.6.5 Poids corporel

Les distributions de probabilités utilisées pour représenter ce paramètre pour les différentes populations étudiées sont les mêmes que celles utilisées pour les médias air, poussières et alimentation.

## 5.5 Résultats

Comme vu précédemment, deux approches sont étudiées dans ces travaux. La première est une approche « médias » pour laquelle il a donc été fait le choix de modéliser la dose interne en lien avec chacune des sources d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) ainsi que la dose interne totale. En parallèle de cette approche, la dose interne liée à la manipulation de tickets thermiques est calculée pour les consommateurs et les professionnels (agents de caisse).

Les paragraphes suivants présentent les résultats des calculs des différentes doses internes rappelées ci-dessus.

Dans l'échantillon final simulé de chacune de ces doses, le percentile 95 est utilisé comme valeur à laquelle seront comparés les repères toxicologiques en vue de caractériser le risque sanitaire. Ce choix se justifie par le fait que les valeurs au-delà de ce percentile résultent de la combinaison de tirages aléatoires au sein des queues de distributions de chacun des paramètres d'exposition et peuvent ainsi être jugées comme cas extrêmes, non représentatifs de la population d'étude.

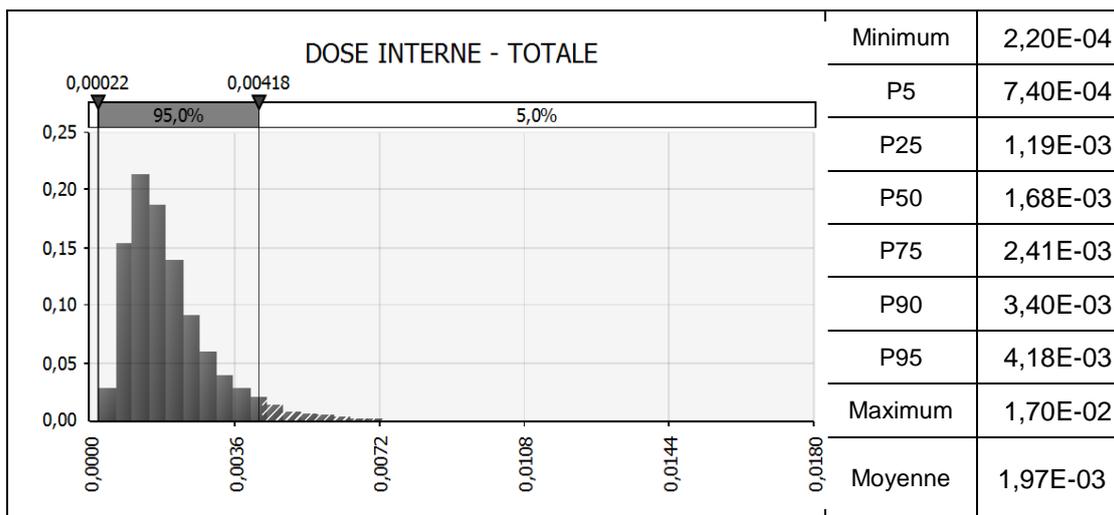
## **5.5.1 Doses internes calculées liées aux médias d'exposition Air, poussières sédimentées et alimentation**

### 5.5.1.1 Scénario « femmes enceintes »

Le tableau suivant présente les résultats sous forme d'histogrammes des distributions de probabilités et des statistiques descriptives des doses internes des différents médias investigués (air, poussières sédimentées et alimentation) ainsi que de la dose interne totale, résultat de l'agrégation de ces trois voies d'exposition, pour la population d'étude « femmes enceintes ».

**Tableau 39. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes pour les médias d'exposition (air, poussières sédimentées, alimentation) et de la dose interne totale pour les femmes enceintes**

Histogrammes - $\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$		Statistiques descriptives	
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - AIR</b></p>		Minimum	1,10E-05
		P5	4,60E-05
		P25	8,80E-05
		P50	1,63E-04
		P75	2,93E-04
		P90	4,90E-04
		P95	6,80E-04
		Maximum	2,56E-03
		Moyenne	2,40E-04
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - POUSSIÈRES</b></p>		Minimum	2,30E-06
		P5	1,69E-05
		P25	4,44E-05
		P50	6,23E-05
		P75	9,01E-05
		P90	1,55E-04
		P95	2,07E-04
		Maximum	3,48E-04
		Moyenne	7,80E-05
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - ALIMENTATION</b></p>		Minimum	1,30E-04
		P5	5,10E-04
		P25	9,00E-04
		P50	1,36E-03
		P75	2,06E-03
		P90	3,04E-03
		P95	3,80E-03
		Maximum	1,67E-02
		Moyenne	1,65E-03



Les résultats de l'évaluation probabiliste des expositions indiquent une variation des niveaux de doses internes allant de :

- $1,1 \cdot 10^{-5}$  à  $2,6 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition par inhalation ;
- $2,3 \cdot 10^{-6}$  à  $3,5 \cdot 10^{-4} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition par ingestion de poussières sédimentées ;
- $1,3 \cdot 10^{-4}$  à  $1,7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition *via* l'alimentation ;

En ce qui concerne la dose interne totale, elle varie de  $2,2 \cdot 10^{-4}$  à  $1,7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

Le percentile 95, retenu pour la caractérisation du risque est de  $4,2 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

La contribution relative de chacune des trois voies d'exposition sur la dose interne totale est également calculée à partir de chacune des moyennes et est présentée dans le graphique ci-dessous :

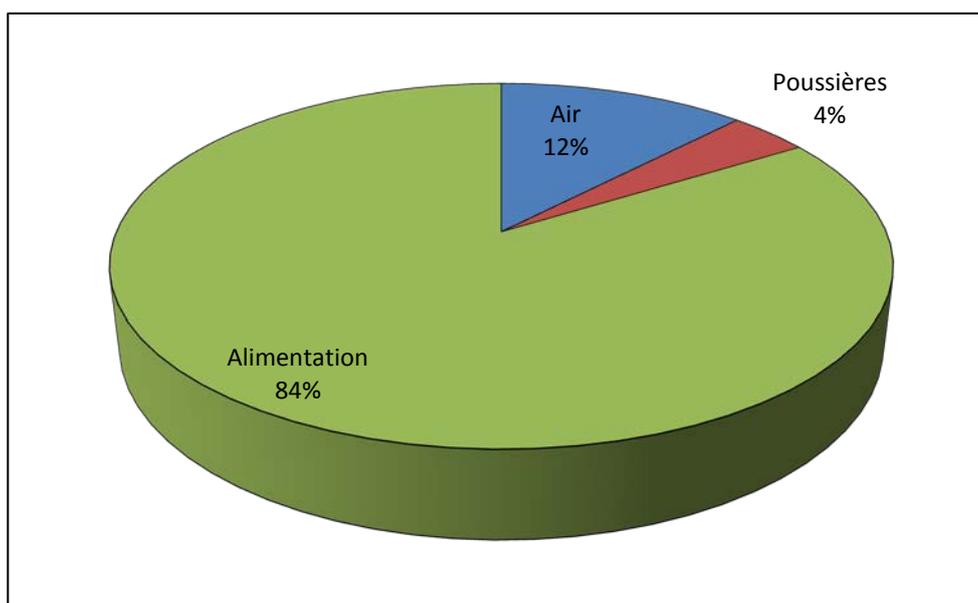


Figure 25. Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) sur la dose interne totale pour les femmes enceintes

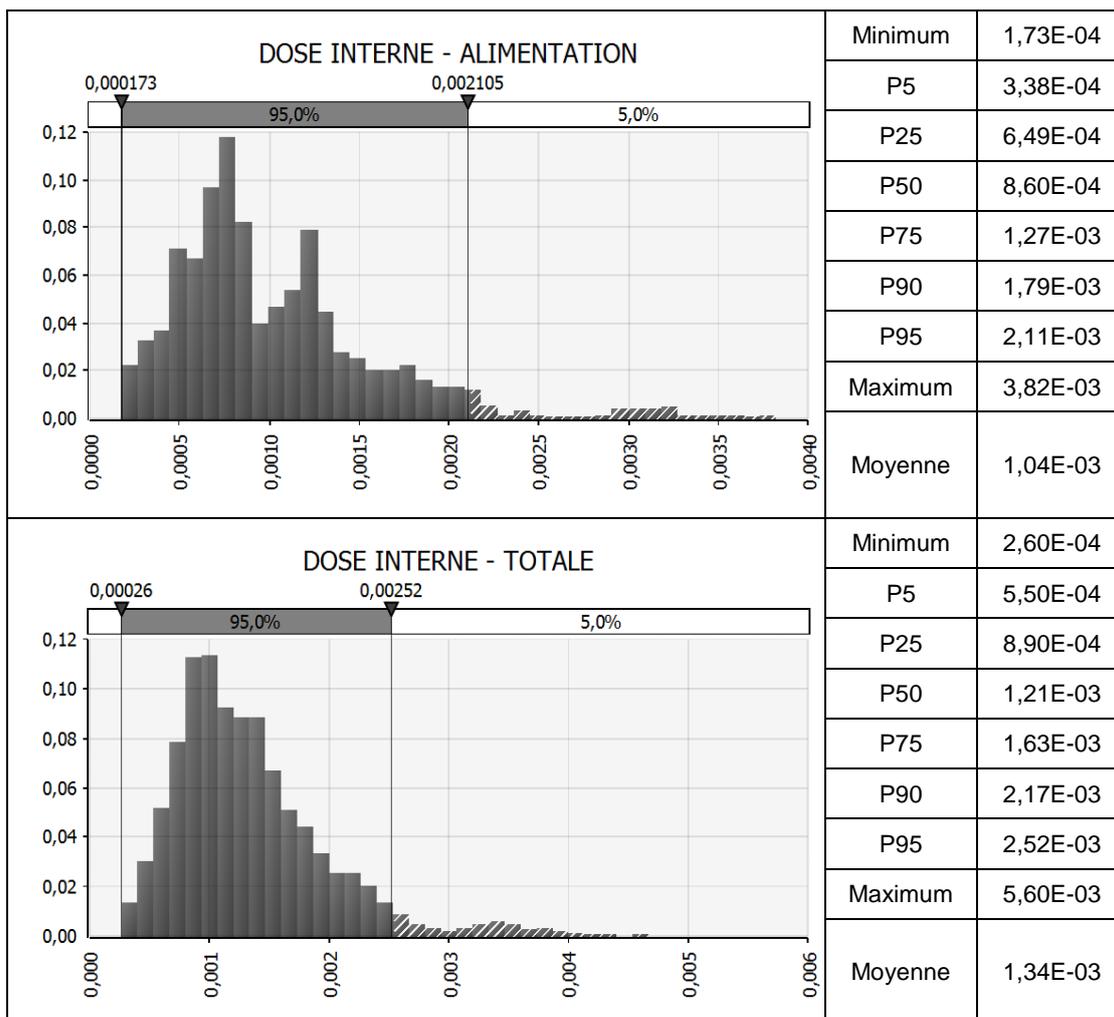
Au vue des résultats présentés dans le Tableau 46 et à la Figure 25 , il s'observe que l'exposition via l'alimentation représente une part prépondérante de la dose interne totale.

### 5.5.1.2 Scénario « adultes »

Le tableau suivant présente les résultats sous forme d'histogrammes des distributions de probabilités ainsi que des statistiques descriptives des doses internes des différents médias investigués (air, poussières sédimentées et alimentation) ainsi que de la dose interne totale, résultat de l'agrégation de ces trois voies d'exposition, pour la population d'étude « adultes », hommes et femmes confondus.

**Tableau 40. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes pour les médias d'exposition (air, poussières sédimentées, alimentation) et de la dose interne totale pour les adultes**

Histogrammes - $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$		Statistiques descriptives	
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - AIR</b></p>		Minimum	1,10E-05
		P5	3,90E-05
		P25	7,90E-05
		P50	1,45E-04
		P75	2,63E-04
		P90	4,49E-04
		P95	6,26E-04
		Maximum	2,51E-03
		Moyenne	2,17E-04
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - POUSSIÈRES</b></p>		Minimum	2,00E-06
		P5	1,70E-05
		P25	4,60E-05
		P50	6,60E-05
		P75	9,70E-05
		P90	1,68E-04
		P95	2,18E-04
		Maximum	5,14E-04
		Moyenne	8,29E-05



Les résultats de l'évaluation probabiliste des expositions indiquent une variation des niveaux de doses internes allant de :

- $1,1 \cdot 10^{-5}$  à  $2,5 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition par inhalation ;
- $2 \cdot 10^{-6}$  à  $5,1 \cdot 10^{-4} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition par ingestion de poussières sédimentées ;
- $1,7 \cdot 10^{-4}$  à  $3,8 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition *via* l'alimentation.

En ce qui concerne la dose interne totale, elle varie de  $2,6 \cdot 10^{-4}$  à  $5,6 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

Le percentile 95 de la dose interne totale est de  $2,5 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

*Remarque : l'historgramme des doses internes « alimentation » présente une distribution « bimodale ». Cela est lié au mode de calcul mis en œuvre pour l'évaluation de l'exposition via l'alimentation. En effet, tel qu'indiqué aux paragraphes 5.3.3 et 5.4.3 précédents, le calcul d'exposition est réalisé à partir d'une méthode voisine de la méthode probabiliste. Pour la partie consommation, la consommation de chaque aliment de chaque individu de l'échantillonnage est retenue. Ces valeurs de consommation devraient être multipliées par la distribution des valeurs de contamination de chaque produit afin d'obtenir une distribution d'exposition pour chaque individu. A cette fin, pour chaque aliment, la consommation de chaque produit est multipliée par une valeur de contamination tirée aléatoirement dans la distribution des contaminations. Ceci est répétée un grand nombre de fois pour obtenir une distribution continue d'exposition. Cette méthode est applicable dès lors qu'il est possible de modéliser la contamination sous forme de distribution continue, c'est-à-dire, si un nombre de données de contamination suffisamment grand par aliment*

est disponible. En effet, lorsque ce nombre de données est faible, il est très difficile, voire impossible, de justifier la courbe de contamination choisie.

Dans le cas présent, comme le nombre de données de contamination est faible pour chaque aliment (quelques unités au maximum), il a été décidé de ne pas modéliser ces données sous forme de distribution mais de les conserver en l'état et de procéder à une multiplication entre la consommation et l'une des données réelles de contamination de l'aliment concerné, tirée aléatoirement. La méthode se rapproche alors d'une technique de bootstrap, dans laquelle une donnée est tirée au sort parmi les données existantes et non parmi une courbe d'ajustement (distribution) de ces données. Un grand nombre d'itérations (1000) est également appliqué comme dans une technique probabiliste pure. Ainsi pour chaque individu 1000 données d'exposition représentées sous forme d'une distribution sont obtenues. En conséquence, dans le cas de données de contamination provenant d'une distribution continue, l'exposition sera représentée par une distribution continue, alors que dans le cas de données de contamination discontinue, l'exposition sera représentée par une distribution discontinue.

Bien que cette courbe d'exposition présente une allure discontinue, elle est toutefois aussi robuste que si elle était continue. En effet, dans le cas retenu dans le présent rapport, il n'est fait aucune supposition a priori de répartition statistique des contaminations au sein d'un aliment, les contaminations utilisées étant des contaminations réelles mesurées. Dans le cas d'une approche probabiliste pure, un ajustement statistique des données de contamination est nécessaire, c'est-à-dire que le calcul est réalisé au final avec des données théoriques recalculées à partir de données réelles mesurées.

La contribution relative de chacune des trois voies d'exposition sur la dose interne totale est également calculée à partir de chacune des moyennes et est présentée dans le graphique ci-dessous :

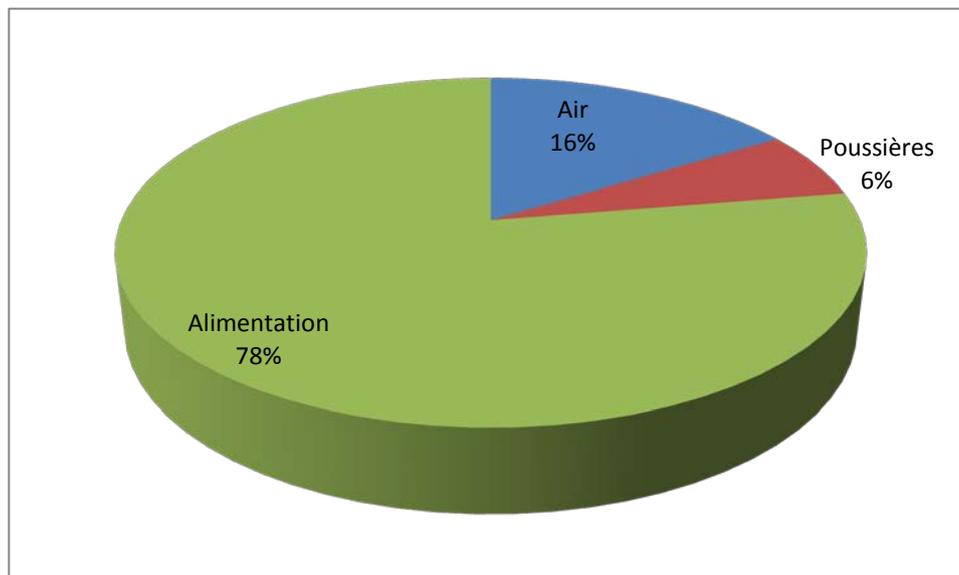


Figure 26. Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) sur la dose interne totale pour les adultes

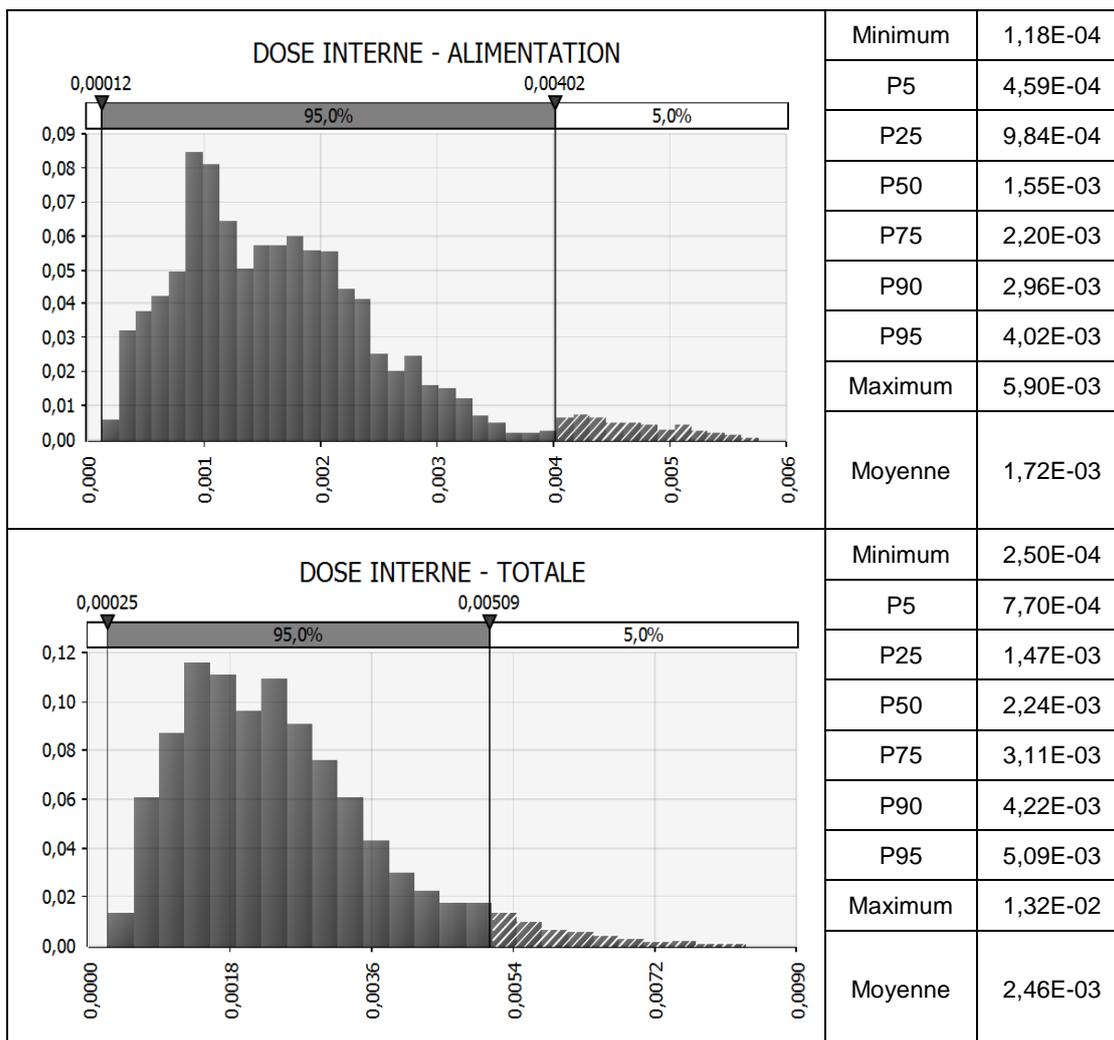
### 5.5.1.3 Scénario « enfants âgés de plus 3 ans »

Le tableau suivant présente les résultats sous forme d'histogrammes des distributions de probabilités ainsi que des statistiques descriptives des doses internes des différents médias investigués (air, poussières sédimentées et alimentation) ainsi que de la dose interne totale,

résultat de l'agrégation de ces trois voies d'exposition, pour la population d'étude « enfants âgés de plus de 3 ans ».

**Tableau 41. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes pour les médias d'exposition (air, poussières sédimentées, alimentation) et de la dose interne totale pour les enfants de plus de 3 ans**

Histogrammes - $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{J}^{-1}$		Statistiques descriptives	
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - AIR</b></p>		Minimum	2,00E-05
		P5	5,00E-05
		P25	1,20E-04
		P50	2,40E-04
		P75	4,50E-04
		P90	8,20E-04
		P95	1,17E-03
		Maximum	1,04E-02
		Moyenne	3,82E-04
<p style="text-align: center;"><b>DOSE INTERNE - POUSSIÈRES</b></p>		Minimum	5,00E-06
		P5	5,00E-05
		P25	1,53E-04
		P50	2,53E-04
		P75	4,43E-04
		P90	7,12E-04
		P95	9,73E-04
		Maximum	3,27E-03
		Moyenne	3,52E-04



Les résultats de l'évaluation probabiliste des expositions indiquent une variation des niveaux de doses internes allant de :

- $2 \cdot 10^{-5}$  à  $1,04 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition par inhalation,
- $5 \cdot 10^{-6}$  à  $3,3 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition par ingestion de poussières sédimentées,
- $1,2 \cdot 10^{-4}$  à  $5,9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour l'exposition *via* l'alimentation.

En ce qui concerne la dose interne totale, elle varie de  $2,5 \cdot 10^{-4}$  à  $1,3 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

Le percentile 95, retenu pour la caractérisation du risque est de  $5,1 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{kg}_{\text{pc}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

La contribution relative de chacune des trois voies d'exposition sur la dose interne totale est également calculée à partir de chacune des moyennes et est présentée dans le graphique ci-dessous :

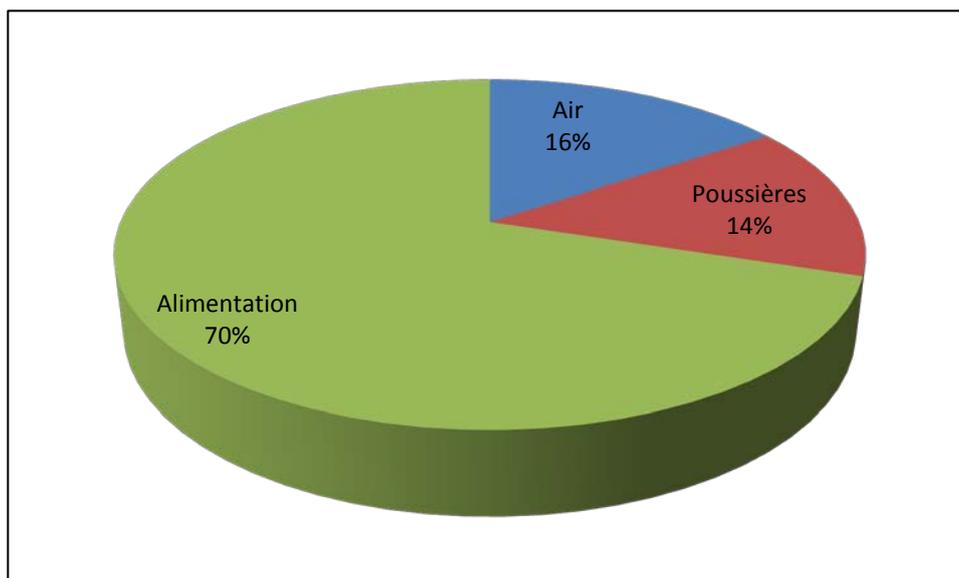


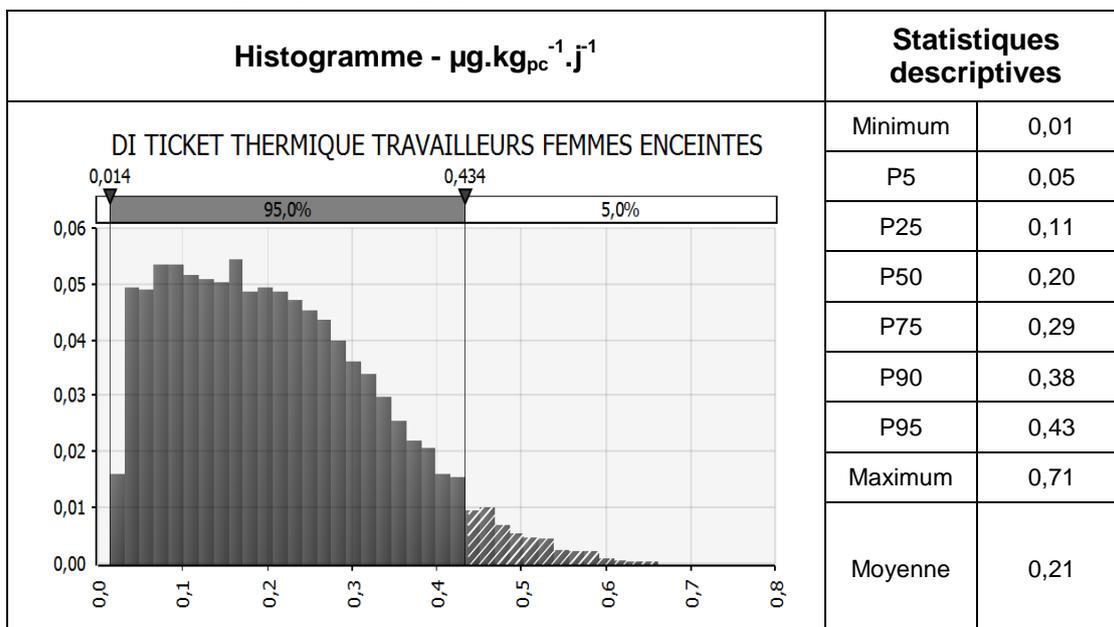
Figure 27. Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation) sur la dose interne totale pour les enfants

### 5.5.2 Doses internes calculées liées à la manipulation de tickets thermiques

#### 5.5.2.1 Scénario « professionnels – femmes enceintes »

Dans ce paragraphe sont présentés les résultats de calculs de la dose interne liée à la manipulation de tickets thermiques pour une population professionnelle de femmes enceintes.

Tableau 42. Histogramme et statistiques descriptives de la dose interne *via* la manipulation de tickets thermiques pour une population femmes enceintes de travailleurs



Pour la population d'étude « femmes enceintes professionnelles manipulant des tickets thermiques », la dose interne varie de 0,01 à 0,71  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . Le 95<sup>ème</sup> percentile, utilisé pour la comparaison avec les repères toxicologiques dans l'évaluation des risques, est à 0,43  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

5.5.2.2 Scénario « consommateurs – femmes enceintes »

Dans ce paragraphe sont présentés les résultats de calculs de la dose interne liée à la manipulation de tickets thermiques pour une population de femmes enceintes consommatrices.

**Tableau 43. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes via la manipulation de tickets thermiques pour une population générale de femmes enceintes**

Histogrammes - $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$		Statistiques descriptives	
<p>DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS FEMMES ENCEINTES- FLUX</p>	Minimum	$2,90.10^{-5}$	
	P5	$9,67.10^{-4}$	
	P25	$4,44.10^{-3}$	
	P50	0,01	
	P75	0,02	
	P90	0,04	
	P95	0,05	
	Maximum	0,14	
	Moyenne	0,02	
	<p>DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS FEMMES ENCEINTES - TAUX</p>	Minimum	$9,13.10^{-6}$
P5		$8,82.10^{-4}$	
P25		$5,12.10^{-3}$	
P50		0,01	
P75		0,03	
P90		0,06	
P95		0,08	
Maximum		0,26	
Moyenne	0,02		

Pour la population d'étude « femmes enceintes consommatrices manipulant des tickets thermiques », la dose interne varie de :

- $2,90.10^{-5}$  à  $0,14 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour le modèle d'exposition utilisant un flux ;
- $9,13.10^{-6}$  à  $0,26 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour le modèle d'exposition utilisant un taux.

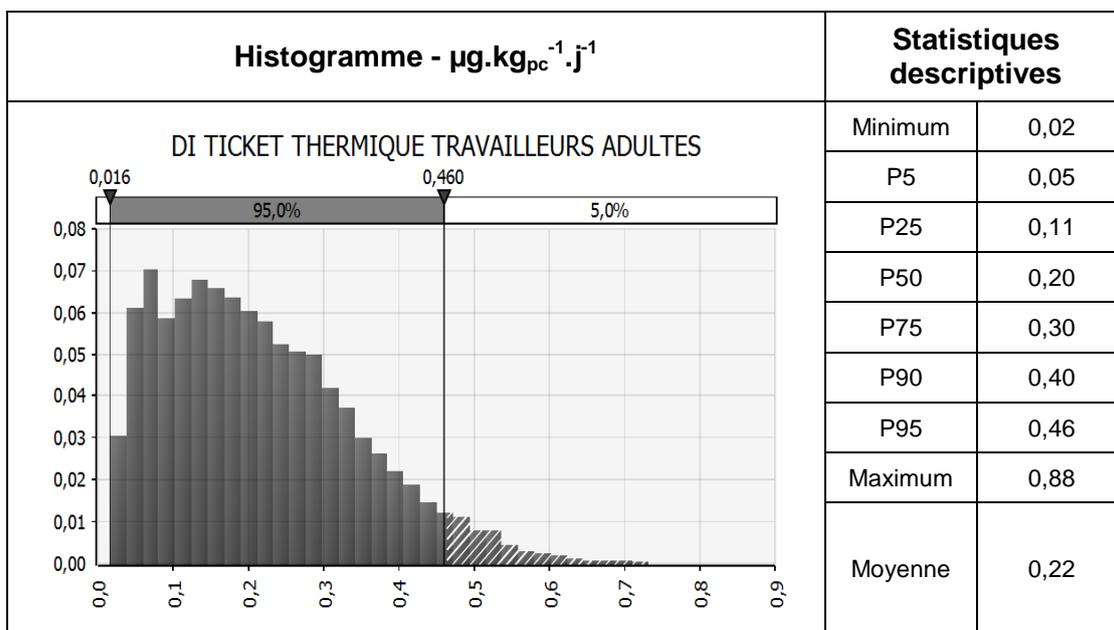
Les percentiles 95, utilisés pour la comparaison avec les repères toxicologiques dans l'évaluation des risques, sont respectivement de  $0,05 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et  $0,08 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Comme vu dans la présentation des deux modèles au paragraphe 5.3.2.5, seule la distribution de doses les plus élevées est retenue pour effectuer l'évaluation de risque. De ce fait, l'évaluation des risques sanitaires de la population des femmes enceintes consommatrices manipulant des tickets thermiques se fera à partir du modèle d'exposition utilisant un taux d'absorption.

### 5.5.2.3 Scénario « Professionnels – adultes »

Dans ce paragraphe sont présentés les résultats de calculs de la dose interne liée à la manipulation de tickets thermiques pour une population professionnelle de femmes et hommes âgés de plus de 16 ans.

**Tableau 44. Histogramme et statistiques descriptives de la dose interne *via* la manipulation de tickets thermiques pour une population adulte de professionnels**



Pour la population d'étude « adultes professionnels manipulant des tickets thermiques », la dose interne varie de 0,016 à 0,88  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Le 95<sup>ème</sup> percentile est de 0,46  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

### 5.5.2.4 Scénario « consommateurs - adultes »

Dans ce paragraphe sont présentés les résultats de calculs de la dose interne liée à la manipulation de tickets thermiques pour une population de femmes et d'hommes consommateurs âgés de plus de 16 ans.

**Tableau 45. Histogrammes et statistiques descriptives des doses internes *via* la manipulation de tickets thermiques pour une population générale d'adultes**

Histogramme - $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$		Statistiques descriptives	
<p style="text-align: center;"><b>DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS ADULTES - FLUX</b></p>		Minimum	$1,71.10^{-5}$
		P5	$1,02.10^{-3}$
		P25	$4,55.10^{-3}$
		P50	0,01
		P75	0,03
		P90	0,04
		P95	0,06
		Maximum	0,15
		Moyenne	0,02
		<p style="text-align: center;"><b>DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS ADULTES - TAUX</b></p>	
P5	$8,34.10^{-4}$		
P25	$5,41.10^{-3}$		
P50	0,02		
P75	0,03		
P90	0,06		
P95	0,09		
Maximum	0,26		
Moyenne	0,03		

Pour la population d'étude « adultes consommateurs manipulant des tickets thermiques », la dose interne varie de :

- $1,71.10^{-5}$  à  $0,15 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour le modèle d'exposition utilisant un flux ;
- $2,12.10^{-5}$  à  $0,26 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour le modèle d'exposition utilisant un taux.

Les percentiles 95 sont respectivement de 0,058 et 0,089  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

### 5.5.3 Doses internes calculées liées à l'exposition au BPA *via* la consommation d'eau de bonbonnes en polycarbonate

Ce scénario a été développé de manière déterministe.

Le scénario théorique de consommation d'eau en bonbonne en polycarbonate (PC) par un adulte ou une femme enceinte à hauteur de 1 L par jour, soit 5 gobelets de 200 ml, pour un poids corporel moyen de 69 kg pour un adulte (correspondant à la moyenne des poids corporels des

individus de la population INCA2) ou 71 kg pour une femme enceinte (correspondant à la moyenne des poids corporels durant la grossesse chez les femmes enceintes de l'enquête EDEN) fournit des résultats de doses internes liées à l'ingestion d'eau en bonbonnes en PC équivalentes pour les adultes et les femmes enceintes (Tableau 46). Le facteur de biodisponibilité par ingestion utilisé coorespond à la valeur de biodisponibilité absolue en BPA non conjugué par voie orale retenue de 3% tel que précédemment.

Par rapport aux données sur les eaux de distribution ou sur les eaux embouteillées, il est noté qu'une exposition moyenne d'un adulte ou d'une femme enceinte consommant quotidiennement 1 litre d'eau via les bonbonnes en PC est approximativement 280 fois plus importante qu'avec une consommation équivalente d'eau *via* les eaux de distribution ou embouteillées à consommation et poids corporel similaires. Pour une consommation d'eau provenant des bonbonnes les plus contaminées (P95 de 4,2  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), l'exposition (dose interne) atteint 0,0018  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  (cf. Tableau 46).

**Tableau 46. Dose interne d'exposition des adultes et femmes enceintes uniquement *via* la consommation d'eau en bonbonne dans des « lieux collectifs » ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )**

Contamination en BPA <sub>non conjugué</sub> de l'eau en bonbonne ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		Dose interne ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )	
		Adulte	Femme enceinte
Minimum	0,03	1,2.10 <sup>-5</sup>	
Moyenne	1,1	4,8.10 <sup>-4</sup>	
95 <sup>ème</sup> percentile	4,2	0,0018	
Maximum	4,5	0,0019	

## 5.6 Analyse des incertitudes

### 5.6.1 Introduction et objectif

Le domaine des incertitudes en ERS et leurs prises en compte dans le processus d'expertise a connu ces dernières décennies un véritable essor dont l'une des conséquences est la multiplication d'approches méthodologiques comme en témoigne le nombre croissant de publications scientifiques sur le sujet (Walker *et al.*, 2003 ; Craye and Funtowicz, 2005 ; van der Sluijs *et al.*, 2005 ; Verdonck *et al.*, 2007 ; Ramsey, 2009 ; Maxim and van der Sluijs, 2011).

Dans le champ de la Santé-Environnement, les questions de sécurité sanitaire telles que celle soulevée par l'exposition au BPA – et plus généralement aux PE – sont de plus en plus complexes et bien souvent objets de controverses (Phillips and Foster 2008). Ces controverses sont nourries par les incertitudes scientifiques auxquelles la société peut faire écho. Dans ce contexte, si l'ERS est un outil précieux pour éclairer les décisions en matière de gestion, l'analyse de l'incertitude en est désormais une composante importante, et fait partie intégrante du processus d'expertise (NRC, 2009 ; Delmaar *et al.*, 2008).

Les enjeux d'une analyse de l'incertitude peuvent être multiples (Levin, 2006). Ainsi, l'évaluation de l'incertitude permet aux experts de vérifier de façon systématique la qualité de leur propre travail (Rotmans and Van Asselt, 2001 ; Walker *et al.*, 2003 ; van der Sluijs *et al.*, 2003, 2008). L'objectif sous-jacent est de réduire l'incertitude le plus possible, ou du moins de comprendre son influence sur les résultats finaux et éventuellement suggérer des nouvelles recherches (Rotmans and van Asselt, 2001). En outre, la communication de l'incertitude permet une appréhension globale de la portée des connaissances disponibles, et représente donc un élément important pour la qualité de la décision de gestion des risques qui peut être informée par l'expertise.

L'incertitude peut être présente à tous les niveaux de l'évaluation des risques: dans l'identification des effets, dans la quantification et la modélisation de l'exposition, et dans la caractérisation des risques. Le présent chapitre s'intéresse aux incertitudes relatives à l'évaluation de l'exposition au BPA et vise à rendre compte des incertitudes auxquelles le processus d'évaluation a été confronté, sa finalité étant de contribuer à éclairer les décisions de gestion de risque.

La notion d'incertitude revêt plusieurs sens qu'il est indispensable de décliner afin d'en permettre une meilleure identification et caractérisation. Encore récemment, l'incertitude était réduite à un manque de connaissance qu'il suffirait de combler par plus de recherches et/ou d'études (Delmaar *et al.* 2008). Or l'incertitude peut prévaloir dans des situations où il y a beaucoup d'informations (Van Asselt and Rotmans, 2002). L'apport de nouvelles informations peut diminuer l'incertitude ou, au contraire, révéler des incertitudes initialement ignorées ou sous-estimées. L'incertitude n'est donc pas simplement une absence de connaissance ; il est important dans une première étape d'en circonscrire le spectre.

Les approches récentes tendent à élargir le spectre des incertitudes et englobent le cadrage du problème jusqu'à la manière de rapporter les résultats de l'évaluation (Verdonck *et al.*, 2007). Cet élargissement part du constat selon lequel, en ERS, les sources d'incertitudes considérées sont principalement les sources quantifiables, toutes les autres ne sont pas prises en compte. Parmi les sources non quantifiables habituellement délaissées, on peut citer la définition du problème au regard du contexte – i.e. dans le cadre réglementaire donné et selon la question posée par les décideurs aux experts ; il y a également la manière dont la connaissance et l'information (données et modèles) ont été sélectionnées et utilisées ; il y a enfin la manière dont les explications et les conclusions ont été exprimées et formulées (Levin, 2006).

La présente étude s'intéresse à l'ensemble des sources d'incertitudes – quantifiables ou non – de l'évaluation de l'exposition au BPA des populations d'intérêt de la saisine. Elle consiste en une analyse qualitative et descriptive ayant pour objectif d'identifier les incertitudes à chaque étape de l'évaluation de l'exposition.

### 5.6.2 Méthode

La démarche d'analyse a été définie sur la base des recommandations formulées par l'*International Programme on Chemical Safety* (IPCS)<sup>50</sup>, dans le cadre d'un projet visant à harmoniser les pratiques en évaluation des risques liés à l'exposition aux substances chimiques (Delmaar, Frey *et al.* 2008). A partir des recommandations de l'IPCS, une typologie originale de sources d'incertitude, qui se veut à la fois spécifique (i.e. adaptée à l'évaluation des incertitudes dans l'exposition aux PE) et générique (i.e. applicable non seulement au BPA mais aussi aux autres PE), a été développée. La démarche adoptée comprend le recensement, la classification et la caractérisation des sources d'incertitude auxquelles a été soumise l'évaluation de l'exposition au BPA de chaque population d'intérêt.

#### *Matrice des incertitudes*

Pour mener la présente analyse une matrice des incertitudes a été développée. Outil de prédilection de l'analyse de l'incertitude (Knol *et al.*, 2009), elle se présente sous la forme d'un tableau dont les lignes recensent, de façon structurée, les différentes sources d'incertitudes identifiées, i.e. là où elles se manifestent dans l'évaluation, et les colonnes présentent les différents critères utilisés pour caractériser les sources d'incertitudes.

#### *Typologie des incertitudes*

Le recensement structuré des sources d'incertitude s'effectue à l'aide une classification – ou *typologie* – précise. Celle utilisée pour le présent exercice a été conçue spécifiquement pour

---

<sup>50</sup> L'IPCS, créé en 1980, est une co-entreprise de l'UNEP (*United Nations Environment Programme*), de l'OIT (*Organisation Internationale du Travail*) et de l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*). L'objectif général de l'IPCS est d'établir les bases scientifiques de l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à une exposition aux substances chimiques, en s'appuyant sur des processus de "peer review" faisant appel à des experts reconnus à l'échelle internationale.

l'évaluation de l'exposition au BPA, sur la base de celle proposée par l'IPCS (2008). Elle est composée de quatre grandes classes :

- les *incertitudes contextuelles* recouvrent l'ensemble des incertitudes qui découlent de la définition du périmètre de l'évaluation (Walker *et al.*, 2003), (Knol *et al.*, 2009);
- les *incertitudes des scénarios* recouvrent l'ensemble des incertitudes induites par les hypothèses (populations cibles, sources d'exposition considérées, voies d'exposition considérées, échelles de temps considérées, etc.) sur lesquelles reposent les scénarios dans la mesure où, par définition, un scénario est une simplification de la réalité et ne tient pas compte de tous les facteurs affectant le problème à analyser (Cullen and Frey, 1999) ;
- les *incertitudes des modèles* recouvrent l'ensemble des incertitudes qui se réfèrent aux biais et à l'imprécision relatifs aux compromis réalisés ou aux connaissances insuffisantes lors de la définition de la structure des modèles et de leur calibration (i.e. l'estimation des paramètres). Ainsi, l'incertitude des modèles peut être liée à leur structure, leur validation, les extrapolations faites, leurs limites, etc. (Delmaar *et al.*, 2008) ;
- et les *incertitudes des données d'entrée* recouvrent l'ensemble des incertitudes qui se rapportent à une série de facteurs, dont le manque de données, la fiabilité et la précision des mesures, l'extrapolation des données, etc (Cullen and Frey, 1999 ; Cullen and Frey, 1999).

Chacune de ces quatre classes se déclinent elles-mêmes en sous-classes :

- La typologie des *incertitudes contextuelles* comprend deux sous-classes, les incertitudes induites par le *choix des sources d'exposition* considérées et les incertitudes induites par le *choix des populations cibles* considérées. En effet, si le périmètre de l'évaluation n'inclut pas toutes les sources d'exposition au BPA et les populations exposées, l'exposition sera sous-estimée.
- La typologie des *incertitudes liées aux scénarios* se décline en quatre sous-classes, les incertitudes liées aux *populations cibles*, aux *sources d'exposition*, aux *voies d'exposition* et à l'*échelle de temps* à considérer. Si les scénarios développés dans le cadre du processus d'évaluation ne tiennent pas compte de toutes les populations cibles, toutes les sources d'expositions, toutes les voies d'exposition et toutes les échelles de temps relatives au périmètre de l'évaluation, alors l'estimation de l'exposition est susceptible d'être biaisée.
- La typologie des *incertitudes liées à la structure des modèles* se décline en trois sous-classes, les incertitudes liées au *choix des variables*<sup>51</sup> *des modèles d'exposition*, au *choix des équations mathématiques qui caractérisent les relations entre les variables des modèles* et aux *corrélations entre les variables des modèles*. Si les variables intervenant dans l'exposition à modéliser ne sont pas toutes considérées OU si les équations mathématiques choisies ne décrivent pas ou que partiellement les relations entre ces variables OU si les corrélations entre les variables ne sont pas ou que partiellement prises en compte, il peut en découler également un biais d'estimation.
- La typologie des *incertitudes liées aux données d'entrée* se décline en trois sous-classes, les incertitudes liées à la *représentativité des données au regard de la population cible*, à la *prise en compte de la variabilité des variables dans l'évaluation* et à la *précision des mesures des variables*. En effet, un manque de représentativité de données utilisées au regard de la population cible considérée peut donner lieu à une estimation de l'exposition non généralisable à la population cible considérée. Le manque de représentativité des données peut être dû, soit à la taille de l'échantillon, soit au nombre d'échantillons prélevés et analysés, soit à la méthode d'échantillonnage. De même, la non prise en compte de la

<sup>51</sup> Dans le présent rapport, la définition du terme *variable* est celle du NRC (2009) et correspond à une quantité dont la valeur est susceptible de varier au cours d'une expérience, d'une simulation, d'un individu à un autre, etc. Lorsqu'on lui attribue une valeur particulière fixe dans le cadre d'un calcul, une modélisation particulière, etc., elle est considérée comme un paramètre.

variabilité des variables de l'exposition – la variabilité temporelle, la variabilité géographique, etc. – peut conduire également à un résultat non généralisable à la situation d'exposition considérée. Enfin, l'imprécision des mesures liée à un manque de fiabilité ou de reproductibilité, résultant potentiellement de limites analytiques, est également une source d'incertitude rencontrée en évaluation de l'exposition.

*Caractérisation des incertitudes*

Chaque source d'incertitude identifiée dans la phase de recensement est décrite et caractérisée selon deux critères, sa **nature** (*de quoi tient-elle ?*) et son **traitement** dans le processus d'évaluation (*comment a-t-elle été prise en compte dans l'évaluation ?*) :

- La **nature** indique l'origine de l'incertitude. L'incertitude peut-être due à un *manque de connaissance* scientifique, à un *manque de données* d'observation, à un *manque de robustesse méthodologique*, à des *limites métrologiques*, à des *hypothèses* reposant sur des connaissances disponibles et sur lesquelles se fondent les scénarios ou encore à un *cadre administratif ou réglementaire* imposé. Enfin, lorsque l'incertitude est complètement appréhendée par les choix faits dans l'ERS, on dit qu'elle est *résolue*.
- Le **traitement** décrit la manière dont l'incertitude a été prise en compte dans le processus d'évaluation, par exemple, un argumentaire pour justifier une hypothèse, une description de la gestion de données censurées, etc.

Critère de caractérisation des sources d'incertitude en évaluation de l'exposition en vue d'une évaluation des risques sanitaires	
Nature	Traitement
- Manque de connaissance - Manque de données - Limite d'échantillonnage - Hypothèse - Cadre administratif et réglementaire - Sans objet	traitement au sein de l'évaluation

Typologie des incertitudes en évaluation de l'exposition en vue d'une évaluation des risques sanitaires
<b>Incertitudes contextuelles</b> - Choix des sources d'exposition - Choix des populations exposées
<b>Incertitudes des scénarios</b> - Population cible considérée - Source d'exposition considérée - Voie d'exposition considérée - Echelle de temps d'exposition
<b>Incertitudes des modèles</b> - Choix des variables du modèle - Choix de l'équation mathématique - Corrélation entre les variables
<b>Incertitudes des données d'entrée</b> - Représentativité des données - Prise en compte de la variabilité - Précision de mesures des variables

**Figure 28 : Typologie et critères de caractérisation des incertitudes, les deux dimensions de la matrice des incertitudes en évaluation de l'exposition au BPA en vue d'une évaluation des risques sanitaires**

### 5.6.3 Incertitudes liées à l'exposition au BPA de la population générale *via* son environnement

#### ***Incertainitudes contextuelles***

S'agissant des *incertainitudes contextuelles*, l'évaluation de l'exposition est limitée aux sources d'exposition pour lesquelles de l'information était disponible ou a pu être produite, et qui présentaient une pertinence dans le cadre d'une ERS.

Plus précisément, l'évaluation de l'exposition n'a pas pris en compte deux sources d'exposition potentielles – les eaux souterraines et/ou superficielles (eaux estuariennes et côtières comprises), et le sol extérieur – conduisant à une exposition négligeable, selon les informations disponibles. L'exposition *via* les eaux souterraine et superficielles se ferait majoritairement par contact cutané à l'occasion de baignades, situation particulière d'exposition qui n'est pas apparue pertinente dans le cadre de la présente saisine.

S'agissant des sols extérieurs, aucune donnée française de contamination n'a été identifiée. Par ailleurs, l'exposition liée à ce média s'effectuerait par ingestion directe de sol, voie d'exposition d'importance dans le cadre d'une évaluation de risques pour des enfants vivant par exemple dans l'environnement d'un site industriel particulier, mais non essentielle pour le présent exercice.

#### ***Incertainitudes liées aux scénarios***

S'agissant des *incertainitudes de scénario*, l'exposition est évaluée pour les femmes enceintes, les autres adultes et les enfants (de 3 à 16 ans). L'exposition pour les enfants de moins de 3 ans pourra être réalisée plus tard sur la base de nouvelles données relatives à leur alimentation (EAT infantile). Pour rendre compte de l'exposition au BPA, les voies inhalée et orale ont été considérées. L'exposition par contact cutané *via* les poussières sédimentées a été considérée puis écartée car ce type d'exposition est peu documenté dans la littérature scientifique et uniquement de manière théorique à l'heure actuelle.

#### ***Incertainitudes liées à la structure des modèles***

Les *incertainitudes des modèles* sont considérées média par média, puis sur l'agrégation des contributions des différents média.

Pour l'évaluation de l'exposition par le compartiment aérien, l'exposition *via* l'air intérieur est distinguée de celle *via* l'air extérieur. Par manque de données, les concentrations en BPA dans les logements ont été considérées comme étant celles qui seraient mesurées dans tous les environnements intérieurs (écoles, bureaux, transports, lieux de loisirs, etc.)

Il n'a pas été considéré de métabolisme par voie respiratoire : il a été fait l'hypothèse de 100% d'absorption respiratoire mais sans métabolisation au niveau pulmonaire. Ceci constitue une hypothèse protectrice en l'absence d'information à ce sujet.

S'agissant du compartiment « alimentation », le modèle utilisé appréhende l'exposition par voie alimentaire sur la base de données individuelles de consommations alimentaires et les caractéristiques physiologiques de ces individus, ce qui permet d'intégrer les relations connues entre les variables du modèle.

Par manque de données spécifiques, l'évaluation de l'exposition par les poussières sédimentées par ingestion a été traitée de façon similaire à celle de l'alimentation ; le même facteur de biodisponibilité par voie orale a été appliqué.

S'agissant du modèle d'addition des doses internes utilisé pour estimer l'exposition agrégée, cette addition est légitime si la toxicocinétique correspond à des processus linéaires aux concentrations considérées. Ceci semble être le cas, en particulier pour le métabolisme, la valeur de concentration de demi-saturation du métabolisme ( $K_m$ ) pour la glucuronidation (voie métabolique

principale) étant supérieure aux concentrations en BPA<sub>non-conjugué</sub> provenant des données de biosurveillance de ce rapport (Kuester and Sipes 2007 ; Liao and Kannan 2012).

### ***Incertitudes liées aux données d'entrée des modèles***

S'agissant de l'*incertitude liée aux données*, pour l'exposition par l'air intérieur et par les poussières sédimentées, le choix a été fait de privilégier les données françaises les plus récentes. La mesure du BPA dans l'air intérieur a fait l'objet d'une attention particulière dans le cadre d'une étude menée spécifiquement. Elle a été décrite de façon complète avec la mise en œuvre d'un contrôle qualité. Ces éléments permettent de s'assurer de l'utilisation de méthodes de mesures fiables et de données adaptées à la situation française même si le nombre réduit d'échantillons et la non représentativité spatio-temporelle des logements français investigués génèrent une incertitude. De plus, les mesures ont été effectuées sur une durée de 7 jours, contre 1 ou 2 jours dans les études étrangères recensées.

Pour l'air extérieur, il a fallu se contenter de données étrangères qui génèrent une incertitude lors de l'extrapolation de ces données à la situation française générale.

Pour la répartition du temps passé entre l'intérieur et l'extérieur, les seules informations disponibles consistent en une répartition unique du temps passé entre milieu intérieur et extérieur, pour tout lieu et toute population.

S'agissant de la quantité de poussières ingérées, le choix s'est porté sur une valeur déterministe pour les enfants et une autre pour les adultes, issues toutes deux de l'Exposure Factor Handbook de l'US EPA, sans possibilité de tenir compte de la variabilité au sein de la population.

Les données utilisées pour documenter le poids corporel des enfants et des adultes proviennent de l'étude INCA2 conçue de manière à assurer une représentativité à l'échelle nationale.

Pour les femmes enceintes, les données de poids corporel proviennent également d'une étude française menée auprès d'un nombre important de femmes (Etude EDEN). Elle ne sont cependant pas à considérer comme représentatives des femmes enceintes de la population française générale. En outre, les valeurs disponibles ont été moyennées par individu (plusieurs mesures de poids réalisées au cours de la grossesse sont disponibles, mais le nombre de mesures n'est pas toujours le même d'un individu à un autre).

En l'absence de données françaises, le volume respiratoire a été documenté à l'aide de données américaines résumées (percentiles) générant une incertitude lors de son extrapolation à la situation française.

Concernant les données d'alimentation, l'estimation de la concentration en BPA dans les aliments résulte de mesures réalisées sur les échantillons d'aliments de l'étude EAT2 menée en France. Cependant, au moment du lancement de l'étude EAT2 en 2007, le bisphénol A n'avait pas pu être programmé pour des raisons métrologiques (méthodologie analytique non disponible et accréditée en France). Les aliments susceptibles d'être fortement contaminés en BPA n'ont donc pas nécessairement été échantillonnés; cette incertitude paraît cependant mineure, l'échantillonnage de EAT2 représentant 90% du régime alimentaire de la population française. Il est à signaler que toutes les précautions nécessaires à l'analyse de substances pouvant migrer des emballages, comme le BPA, n'ont pas nécessairement été prises en compte au moment de la réalisation de l'échantillonnage (exemple : contenant des échantillons, matériel de broyage, constitution des échantillons, etc.) et qu'il est nécessaire d'en tenir compte lors de l'interprétation des résultats. En revanche, il a été vérifié *a posteriori* que l'utilisation des contenants ayant servi au stockage des échantillons EAT2 pour analyse ultérieure étaient exempts de traces de BPA, confirmant ainsi l'absence de contamination au cours du stockage des échantillons. Par ailleurs, ces données étant produites à partir d'aliments collectés sur l'ensemble du territoire entre 2007 et 2009, elles ne sont peut-être plus représentatives (en termes de contamination) de la situation actuelle compte tenu de l'évolution des pratiques ayant pu intervenir sur la problématique de substitution du BPA depuis 2010. Cependant, aucune donnée française récente n'étant disponible sur un échantillonnage aussi large, le CES RCCP a estimé que cette échantillothèque couvrant 90% du régime

alimentaire des français représente la meilleure solution, en termes de source de données de contamination alimentaire en BPA, pour le calcul des expositions des consommateurs français.

Pour ce qui concerne les consommations alimentaires, celles des femmes enceintes proviennent des données françaises issues de l'étude EDEN peu représentative de la population générale française de femmes enceintes. Par ailleurs les consommations alimentaires peuvent être surestimées du fait du mode de recueil d'informations basé sur un questionnaire de fréquence. Une hypothèse supplémentaire a été faite en extrapolant la consommation du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse à l'ensemble de la grossesse. Néanmoins, en l'absence d'étude de consommation spécifique des femmes enceintes à l'échelle nationale, le CES ERCA a considéré cette étude comme satisfaisante pour l'exercice proposé dans ce rapport.

De plus, l'utilisation de nomenclatures différentes entre l'étude EDEN et EAT2 a nécessité une reclassification des aliments *a posteriori*, induisant une incertitude supplémentaire.

Les données documentant les habitudes alimentaires des enfants et des adultes sont, pour leur part, issues de l'étude INCA2, et donc représentatives de la situation nationale.

Enfin, s'agissant des données de concentration dans l'eau, pour l'eau de distribution, le plan d'échantillonnage permet de couvrir environ 20% de la production nationale d'EDCH en termes de débit cumulé et ne focalise pas sur les situations à risque. Pour les eaux conditionnées, l'échantillon de faible taille, constitué dans une seule région de France sur une courte période, ne permet pas d'assurer une représentativité nationale.

Afin de réaliser une approche probabiliste, les données ont été soit considérées telles quelles avec une équiprobabilité de chacune des données, ou modélisées par une loi de distribution *ad hoc*.

#### **5.6.4 Incertitudes liées à l'évaluation de l'exposition au BPA des consommateurs et des professionnels *via* les produits finis et articles disponibles sur le marché en France**

##### ***Incertainitudes contextuelles***

Parmi les risques sanitaires pour les professionnels et le consommateur liés au BPA présent dans des produits ou articles mis sur le marché, seules les expositions par manipulation de tickets thermo-imprimés (agents de caisse et consommateurs) et par ingestion d'eau conditionnée dans des bonbonnes en polycarbonate ont été retenues, soit du fait des limitations du champ de compétence de l'Anses (produits cosmétiques et dispositifs médicaux) soit parce qu'une absence d'exposition significative a pu être montrée (coques de téléphone portable...), soit par manque d'informations (équipement mobilier, produits de décoration...).

##### ***Incertainitudes liées aux scénarios***

Le scénario d'exposition professionnelle est centré sur l'exposition par voie cutanée des agents de caisse manipulant des tickets avec un focus particulier sur les femmes enceintes. Ainsi d'autres professions exposées à des papiers thermiques (tickets de loterie, étiquettes autocollantes) n'ont pas été prises en compte.

D'autres voies d'exposition au BPA tel que le contact main-bouche sont possibles mais n'ont pu être modélisées compte tenu de l'insuffisance des données disponibles.

Seul le contact avec la peau de la pulpe des doigts a été pris en compte, et non une surface de contact plus importante (face interne des mains) ce qui ne peut être exclu lors du changement de rouleau ou le pliage de tickets par exemple.

L'exposition est supposée continue et constante sur toute la durée du travail sur la base des observations de Biedermann *et al.* (2010) qui montrent une quantité constante de BPA transférée à la surface de la peau du doigt quelles que soient la durée (entre 5 et 60 secondes) et la répétition (entre 3 et 10 contacts) de contacts avec les tickets.

Les scénarios d'exposition de la population générale se limitent à la voie cutanée par les tickets de caisse et à la voie orale par ingestion d'eau conditionnée dans des bonbonnes en polycarbonate ; ils excluent respectivement les enfants de moins de 3 ans et les enfants de moins de 16 ans.

Tous ces scénarios n'intègrent pas non plus le bruit de fond d'exposition de la population, les autres sources d'exposition à ce polluant ubiquitaire telle que l'alimentation, l'inhalation et l'ingestion de poussières étant évaluées par ailleurs.

### ***Incertitudes liées à la structure des modèles***

Pour le scénario « consommateurs » lié à la manipulation de tickets thermiques, deux modèles ont été développés :

- le premier qui consiste à évaluer la dose interne à partir du flux de pénétration percutanée (comme pour les professionnels) et d'une durée d'exposition non continue sur une journée ;
- Le second qui consiste à évaluer la dose interne à partir d'un taux d'absorption percutanée (en % de la quantité à la surface de la peau) et de la quantité de BPA à la surface de la peau liée au contact avec des tickets sur une journée.

Les experts du GT ont retenu de réaliser les calculs selon les deux approches en considérant les limites et les avantages de chacune. En raison des incertitudes liées à l'utilisation de l'un ou l'autre modèle, les résultats d'exposition les plus conservateurs pour l'ERS ont orienté vers le choix du second modèle (par utilisation d'un taux d'absorption percutanée).

Pour le scénario « travailleurs », le modèle retenu ne peut pas tenir compte de l'absorption du BPA résiduel dans le tissu cutané après la journée de travail, ce qui constitue un facteur de sous-estimation de l'exposition.

Les modèles considérés ne tiennent pas compte des processus de métabolisation, de distribution et d'élimination par l'organisme. Cela constitue une incertitude majeure. L'une des principales limites est qu'ils considèrent ainsi par défaut que 100 % de la dose absorbée par la peau est ensuite biodisponible en l'absence de données toxicocinétiques robustes pour la voie cutanée, et contrairement à la voie orale qui intègre un effet de premier passage hépatique. Cette hypothèse contribue à surestimer les expositions calculées en lien avec la manipulation de tickets thermiques. La métabolisation du BPA liée strictement au passage de la barrière cutanée peut être considérée comme un facteur de surestimation négligeable. En effet, le taux ainsi métabolisé de la dose absorbée est estimé à 6 % après 10h d'exposition d'après les données d'une étude sur explants de peau humaine (Zalko *et al.*, 2011), Ces choix tendent à majorer l'estimation de la dose interne.

De façon plus générale, la connaissance des expositions par voie cutanée est limitée : contrairement aux concentrations dans l'air, généralement mesurables par prélèvement et analyse chimique, il n'existe pas à ce jour de méthode normée permettant de prélever et donc de quantifier la déposition surfacique des produits chimiques sur la peau. Les seules données d'exposition dont on dispose sont donc uniquement issues de modèles physiques et toxicologiques ou d'études mettant en oeuvre des protocoles de prélèvement expérimentaux non validés par la communauté scientifique. Aucune donnée terrain ne permet d'évaluer les résultats issus de ces modèles.

### ***Incertitudes liées aux données d'entrée des modèles***

S'agissant des valeurs des variables d'entrée, les données de flux de pénétration percutanée proviennent de 15 données *in vitro* sur explants de peau humaine (Marquet *et al.*, 2011). L'extrapolation à une situation *in vivo* est confortée par la bonne cohérence des estimations *in vitro* et *in vivo* chez le rat obtenues selon le même protocole expérimental (Marquet *et al.*, 2011).

Pour le scénario d'exposition des consommateurs utilisant un taux d'absorption (en % absorbé de la dose transférée sur la peau), l'absorption percutanée du BPA correspond à des valeurs de taux les moins probables de 10 % au minimum et de 60 % au maximum, encadrant une valeur la plus probable de 27 %. Ce taux de 27 % a été retenu à partir d'une étude expérimentale (Biedermann *et al.*, 2010) dont les données ne peuvent là aussi être considérées comme représentatives à une échelle populationnelle. Néanmoins, le protocole expérimental est considéré comme proche des

conditions d'exposition d'un consommateur qui manipule un ticket de caisse ponctuellement dans la journée, à la différence des travailleurs en caisse. Les taux d'absorption étant donc estimés par Biedermann *et al.* (2010) pour une durée d'exposition de la peau au BPA de 2 heures, ils sont pondérés dans le modèle de calcul par une durée d'exposition chez le consommateur variant au minimum de la durée journalière de contact avec le ticket (produit de la durée d'un contact avec la fréquence journalière de contacts) à 2 heures au maximum.

Compte tenu des données et hypothèses utilisées, le scénario d'exposition des consommateurs manipulant les tickets de caisse semble sujet à davantage d'incertitudes que le scénario d'exposition des travailleurs en caisse.

## 6 Caractérisation des risques sanitaires liés au BPA

### 6.1 Introduction

Plusieurs travaux d'évaluation des risques sanitaires liés au BPA ont été recensés dans la littérature. Beronius *et al.* ont notamment publié en 2010 une analyse critique de différents travaux d'évaluation de risques du bisphénol A (Beronius *et al.*, 2010). Cette analyse recense les principales évaluations de risques du BPA publiées avant 2010. Depuis 2010, d'autres travaux d'évaluation de risque ont été menés ou bien actualisés. Il s'agit en particulier de travaux conduits par l'EFSA (EFSA, 2010), la Danish EPA (Danish EPA, 2010, 2012a et 2012b), l'OMS et la FAO (FAO/OMS, 2010), le JRC, le RISS et l'AIST (instituts japonais), la FSANZ (agence alimentaire australienne) et le KEMI (agence suédoise des produits chimiques) (KEMI, 2012). Ces différentes évaluations concernent différents types de population cible, de médias d'exposition, de voies d'exposition, etc. Nous en proposons une synthèse en annexe 19.

Dans ce qui suit, sur la base des données disponibles et choix d'experts présentés dans les chapitres précédents, nous présentons la démarche de caractérisation des risques sanitaires liés au BPA retenue dans le cadre de ces travaux ainsi que les résultats qui en découlent.

### 6.2 Démarche de caractérisation des risques sanitaires retenue

La caractérisation des risques présentée ci-après porte sur les scénarios suivants :

→ [La manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA, notamment :](#)

- La manipulation de tickets thermiques par le professionnel (agents de caisse) – exposition par contact cutané ;
- La manipulation de tickets thermiques par le consommateur – exposition par contact cutané ;
- L'ingestion d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate – exposition par ingestion.

Ces scénarios sont développés individuellement.

→ [L'exposition de la population générale au BPA via son environnement en considérant :](#)

- Le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur) – exposition par inhalation ;
- Les poussières sédimentées – exposition par ingestion ;
- Les aliments et boissons (incluant les EDCH) – exposition par ingestion.

Des doses internes d'exposition liée à l'environnement ont été calculées d'abord séparément pour chacun des médias d'exposition considérés, puis agrégées pour rendre compte d'une exposition globale.

Les doses d'exposition au BPA ont été caractérisées suivant une approche probabiliste afin de tenir compte au maximum de la variabilité des expositions (cf. chapitre 5).

Ainsi une distribution de doses internes d'exposition (DIE) est modélisée pour chaque population cible considérée et comparée, *in fine*, aux repères toxicologiques internes retenus. Cette distribution se présente sous forme d'un histogramme.

Pour la caractérisation des risques, la démarche retenue consiste à utiliser les doses critiques sélectionnées et à en dériver, pour chaque effet considéré, des repères toxicologiques (RT) correspondant :

- a) à l'application d'un facteur de biodisponibilité selon la voie d'exposition considérée dans la (les) étude(s) ayant permis d'identifier les NOAEL ou LOAEL retenus pour la caractérisation des risques. En effet, les NOAEL/LOAEL issus des données expérimentales correspondent à des doses externes administrées aux animaux. Il est généralement fait l'hypothèse dans les ERS que l'intégralité de cette dose est responsable des effets systémiques observés alors que seule la fraction disponible au niveau systémique est active. En fonction de la biodisponibilité de la substance par la voie d'exposition considérée, cette fraction peut être plus ou moins importante. Concernant le BPA dont on connaît l'importance de l'effet de premier passage hépatique, seule la fraction de BPA non conjugué est considérée active et responsable des effets observés. D'après les données disponibles déjà discutées ci-dessus, cette fraction est estimée à 3% de la dose d'exposition par voie orale. Ce facteur est donc utilisé pour convertir les NOAEL/LOAEL en doses internes équivalentes.
- b) à l'application d'un facteur d'incertitude de 300 si la dose critique de départ est un NOAEL, et de 900 si la dose critique de départ est un LOAEL. Ce facteur global peut être décomposé en plusieurs facteurs communément appliqués en EQRS et détaillé dans le rapport de l'Agence sur la « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement » (Afsset, 2007). Les facteurs d'incertitude reflètent à la fois l'incertitude scientifique existante sur la transposition d'une espèce et d'un individu à l'autre, comme sur la transposition d'une situation d'exposition à une autre, sur la disponibilité des connaissances ou sur la sévérité de l'effet. Dans le cadre de cette expertise, les facteurs suivants ont été considérés :
  - **Facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOAEL** : les experts ont choisi d'appliquer un facteur de 3 lorsque la dose critique correspondait à un LOAEL et non à un NOAEL, en considérant que les effets retenus comme effets critiques apparaissaient déjà à des niveaux de doses faibles et que lorsqu'un couple NOAEL/LOAEL était disponible dans certaines études, le rapport LOAEL/NOAEL était inférieur à 10.
  - **Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-espèce** : ce facteur tient compte de la transposition de l'animal à l'homme et la valeur retenue pour ce facteur, en l'absence de données spécifiques sur la substance considérée est généralement de 10. Ce facteur peut être divisé en une composante toxicocinétique (facteur de 2,5) et une composante toxicodynamique (facteur de 4). Dans le cadre du BPA, très peu de données permettent de comparer l'homme et l'animal, tant en termes de cinétique que de sensibilité pour un effet donné. A ce jour, les données *in vitro* et *ex vivo* sont en faveur d'une plus grande sensibilité de certains tissus d'origine humaine vis-à-vis du BPA, comparativement à des tissus d'origine animale. Ainsi, en utilisant des microsomes testiculaires, il a été montré que la concentration de BPA nécessaire pour induire une diminution de moitié de l'activité de certaines enzymes stéroïdogènes est 3-4 fois plus faible chez l'Homme que chez le Rat (Ye *et al.*, 2011a). Dans un système de culture organotypique qui maintient les interrelations cellulaires, une concentration de BPA de  $1.10^{-8}$ M est suffisante pour

diminuer la production de testostérone par le testicule foetal humain alors qu'une concentration de  $1.10^{-7}M$  est sans effet sur ce paramètre chez le rat et la souris. De même,  $1.10^{-8}M$  BPA diminue l'expression de l'Insl3 (nécessaire à la descente testiculaire) dans les testicules fœtaux humains mais pas dans les testicules fœtaux de rat et de souris (N'Tumba-Byn *et al.*, 2012).

- **Facteur d'incertitude lié à la variabilité intra-espèces ou inter-individuelle** : ce facteur tient compte de la variabilité au sein de la population humaine. Là encore, une valeur de 10 a été choisie par défaut en l'absence de données toxicocinétiques ou toxicodynamiques qui permettraient de réduire ces incertitudes chez l'Homme.
- **Facteur d'incertitude supplémentaire en lien avec le corpus de données disponible et la sévérité de l'effet** : ce facteur permet de tenir compte soit du manque de données sur une substance soit, pour les substances très étudiées comme le BPA, des difficultés d'interprétation de l'ensemble des données, de la sévérité des effets considérés et de tout autre incertitude résiduelle non couverte par les facteurs précédents. Lorsqu'il est employé, ce facteur est généralement compris entre 3 et 10. Dans le cadre de cette expertise sur le BPA, un facteur de 3 peut être justifié par l'ensemble des incertitudes en lien avec les effets du BPA à des doses plus faibles que celles retenues (Martini *et al.* 2010 ; Kubo *et al.*, 2003 pour les effets sur le cerveau et le système nerveux central; Rubin *et al.*, 2001, Somm *et al.*, 2009 pour les effets sur le métabolisme et l'obésité ...), l'existence de relations dose-réponse non monotones telles que référencées dans le travail de synthèse conduit dans le cadre d'une thèse d'exercice proposé par l'Agence (Lagarde, 2012) et qui peut concerner certaines des études relatives au syndrome métabolique (cf. étude de Marmugi *et al.*, 2012), retenues dans cette expertise sur le BPA (ref sur métabolisme ...), l'existence de données *in vitro* et *ex vivo* en faveur d'une sensibilité largement accrue (au-delà d'un facteur 3 déjà considéré dans le facteur de variabilité inter-espèce) de tissus d'origine humaine vis-à-vis du BPA, comparativement à des tissus d'origine animale.

Les doses internes calculées peuvent ainsi être directement comparées aux repères toxicologiques (RT).

Ainsi, les repères toxicologiques calculés correspondent aux NOAEL ou LOAEL retenus pour mener l'évaluation de risques (cf chapitre 3) auxquels sont appliquées le facteur de biodisponibilité et la marge de sécurité (MOS) définis ci-dessus.

Pour chaque effet considéré, le repère toxicologique (RT) correspond à :

$$\frac{NOAEL \times F \text{ biodisponibilité de } 3\%}{300} \quad (\text{ou} \quad \frac{LOAEL \times F \text{ biodisponibilité de } 3\%}{900})$$

L'interprétation des résultats se fait en comparant le 95<sup>ème</sup> percentile (P95) de la distribution de doses internes (DI) modélisées au repère toxicologique déterminé pour chaque effet considéré.

Deux situations sont possibles :

- **Cas n°1** : Le P95 de la distribution de la DI est inférieur au repère toxicologique : **le risque est négligeable, c'est-à-dire que le repère toxicologique est supérieur à l'ensemble des doses internes de la distribution ou bien que moins de 5% des doses internes de la distribution est supérieur à ce repère.**

- **Cas n°2** : Le P95 de la distribution de la DI est supérieur au repère toxicologique : **il existe des situations d'exposition à risque, c'est-à-dire qu'il existe des doses internes plus élevées que le repère toxicologique considéré et dans une proportion supérieure à 5% de la distribution.**

Note : dans ce second cas, est alors déterminée la part de la distribution concernée par le dépassement du repère toxicologique. Cela est notamment fourni par la fonction de répartition qui présente les probabilités cumulées de la dose d'exposition. Chaque point de la courbe donne la probabilité que la dose d'exposition soit inférieure ou égale à la valeur associée (valeur du repère toxicologique). Par différence on retrouve également la probabilité que la valeur soit supérieure à ce repère toxicologique.

La Figure 29 donne une illustration pour un exemple fictif.

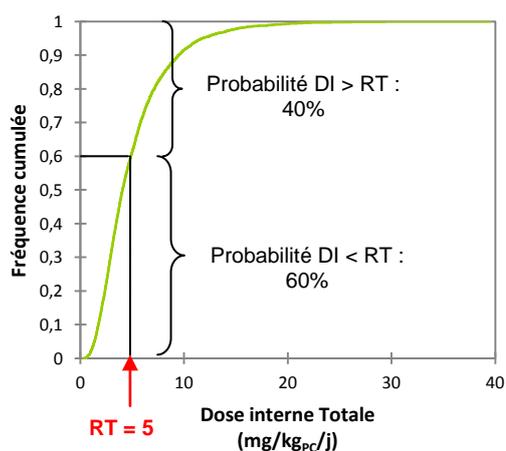


Figure 29 : Exemple de fonction de répartition

**Important : lorsque l'exposition dépasse le repère toxicologique concerné, il existe un risque qu'un effet apparaisse, mais toutes ces situations d'exposition n'engendrent pas obligatoirement l'effet associé à ce repère toxicologique.**

La Figure 30 qui suit récapitule l'ensemble de la démarche retenue.

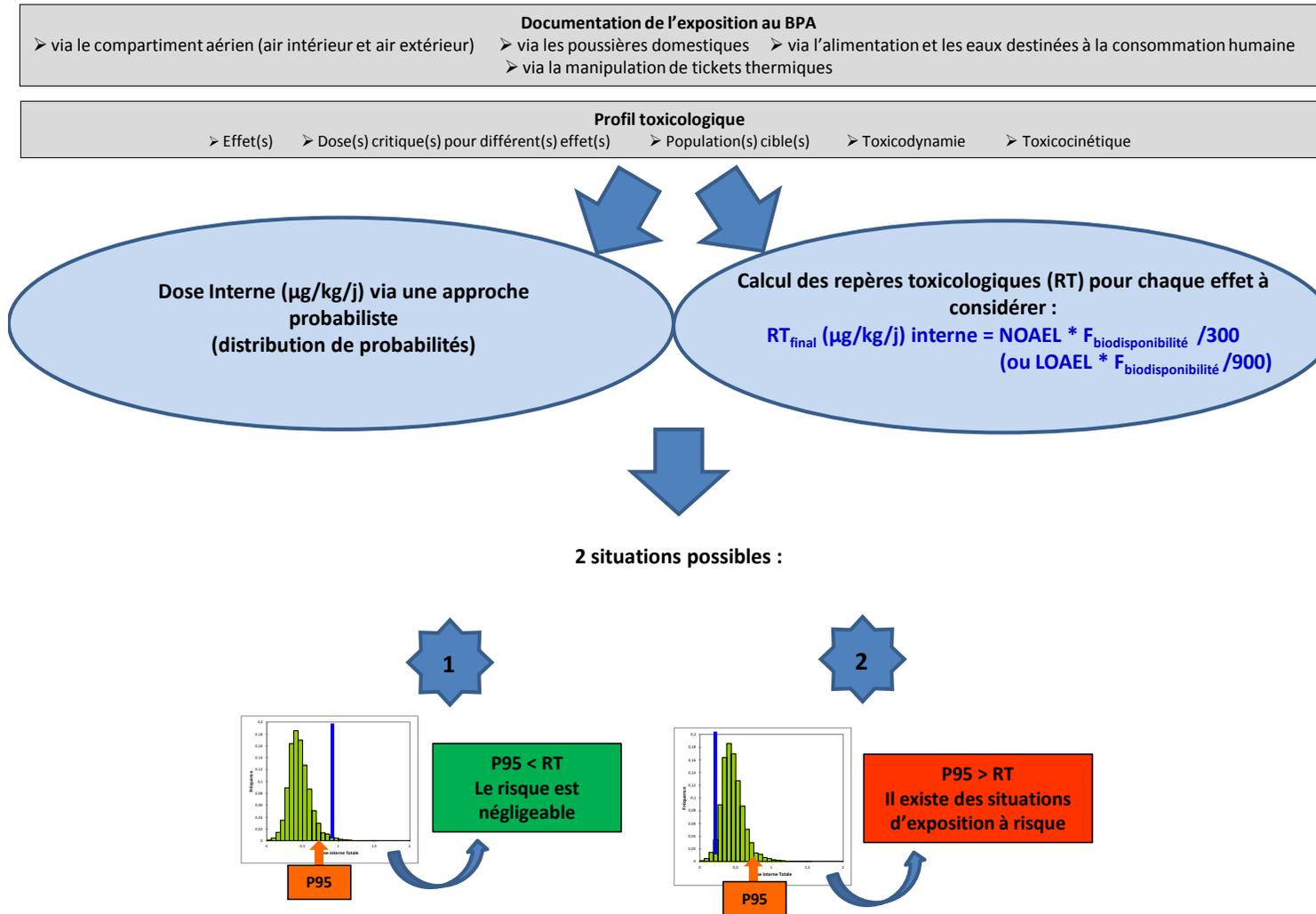


Figure 30 : Démarche d'évaluation de risque retenue

### 6.3 Effets, doses critiques et populations cibles considérés

Compte tenu de l'ensemble des éléments présentés aux chapitres 3, 4 et 5 précédents, la caractérisation des risques est ainsi conduite pour :

- 4 types d'effets sur la santé qui sont :
  - a) Effet critique sur cerveau et comportement ;
  - b) Effet critique sur l'appareil reproducteur féminin ;
  - c) Effet critique sur métabolisme et obésité ;
  - d) Effet critique sur la glande mammaire.
- La catégorie de population « femmes enceintes ».

En effet, les études clés retenues pour chacun des 4 effets critiques listés ci-dessus sont des études qui ont exposé des animaux femelles gestantes ainsi que leurs petits sur une durée donnée.

Elles ne permettent pas d'évaluer les risques pour d'autres catégories de population telles que les adultes (hommes et femmes confondus) ou les enfants. Les calculs de doses présentés au chapitre 5 précédent pour ces 2 catégories de population ne peuvent être, à ce stade, confrontés aux repères toxicologiques qui découlent des études clés retenues pour lesquelles les fenêtres d'exposition correspondent aux femmes enceintes et/ou nourrissons.

Le Tableau 47 ci-dessous récapitule les effets et repères toxicologiques associés qui sont retenus pour conduire la caractérisation des risques.

**Tableau 47 : Récapitulatif des repères toxicologiques retenus pour l'ERS**

Effets critiques sur	Référence étude	Voie d'expo	LOAEL	NOAEL	NOAEL interne par application d'un facteur de biodisponibilité de 3%	RT interne par application d'une MOS de 300 sur le NOAEL interne
			(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)
<b>Cerveau et comportement</b>	Xu <i>et al.</i> , 2010a	orale		<b>50</b>	<b>1,5</b>	<b>0,005</b>
<b>Appareil repro. femelle</b>	Rubin <i>et al.</i> , 2001	orale	/	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>0,01</b>
<b>Métabolisme et obésité</b>	Miyawaki <i>et al.</i> , 2007	orale (eau de boisson)	<b>260</b>	<b>86,7*</b>	<b>2,6</b>	<b>0,009</b>
<b>Glande mammaire</b>	Moral <i>et al.</i> , 2008	Orale (gavage)	/	<b>25</b>	<b>0,75</b>	<b>0,0025</b>

\*: NOAEL calculé à partir du LOAEL.

Ainsi, la caractérisation des risques du BPA consiste à comparer les doses internes calculées sur la base des scénarios d'exposition et des doses repères internes retenues par les experts. Ce travail évalue les risques sanitaires pour une seule population cible : les femmes enceintes et leur descendance.

## 6.4 Caractérisation des risques sanitaires

Dans les paragraphes qui suivent, les résultats de la caractérisation des risques sont résumés sous forme de tableaux.

Trois tableaux sont présentés :

- Le premier synthétisant la caractérisation des risques relatifs aux expositions environnementales (air et poussières sédimentées) et alimentaire – cf Tableau 48 ;
- Le second synthétisant la caractérisation des risques relatifs à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA – cf Tableau 49 ;
- Le troisième synthétisant la caractérisation des risques relatifs à l'ingestion d'un litre d'eau en bonbonne en polycarbonate, accessible par exemple sur un lieu « collectif » - cf Tableau 50.

Pour accompagner ces tableaux (plus particulièrement le Tableau 48 et le Tableau 49), et considérant que les repères toxicologiques utilisés dans chacun des exercices de caractérisation de risque restent les mêmes, une indication d'un niveau qualitatif de confiance associé aux résultats de risques est donnée, sur la base des modèles et des données ayant servi à la modélisation des doses d'exposition.

### 6.4.1 Résultats de l'évaluation des risques liés au BPA via l'air, les poussières sédimentées et l'alimentation

Conformément à la démarche présentée au paragraphe 6.2 et en utilisant (i) les distributions de doses internes d'exposition et (ii) les repères toxicologiques présentés dans le Tableau 47, les résultats de l'évaluation de risques menée sont récapitulés dans le tableau ci dessous.

**Tableau 48 : Expositions environnementale et alimentaire : risques sanitaires pour la descendance dans l'espèce humaine évalués à partir des effets critiques observés chez l'animal**

Population exposée : femmes enceintes Population cible : descendance	Effet critique sur :			
	Cerveau et comportement	Appareil reproducteur féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
<b>Air</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable
<b>Poussières sédimentées</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable
<b>Alimentation</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Il existe des situations d'exposition à risque
<b>Tous médias</b>	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Il existe des situations d'exposition à risque

Considérant :

- la mise en œuvre de modèles classiques d'exposition ;
- la disponibilité de jeux de données françaises mesurées récentes pour qualifier les niveaux de concentration en BPA dans les 3 médias d'exposition ici pris en compte ;
- et enfin la prise en compte d'une biodisponibilité de 3% par voie orale documentée dans la littérature scientifique,

➔ **Le niveau de confiance associé à cette évaluation de risque est modéré pour les membres du groupe de travail, à l'exception de certains experts qui considèrent ce niveau de confiance limité, notamment en raison de la sensibilité du modèle au facteur de biodisponibilité.**

En moyenne, la contribution majoritaire de la dose d'exposition interne provient de l'alimentation (84% pour la femme enceinte). L'ingestion de poussières ou l'inhalation d'air contaminé par le BPA contribue faiblement à la dose interne (respectivement 4% et 12%).

Au final, selon la méthodologie retenue, les résultats de l'EQRS pour une exposition globale *via* l'air, les poussières sédimentées et l'alimentation montrent que certaines situations d'exposition au BPA présentent, pour l'embryon et le fœtus *via* l'exposition maternelle, un risque pour la glande mammaire.

**Pour cet effet critique sur la glande mammaire, et sur la base des simulations de doses d'exposition internes réalisées, qui tiennent le plus possible compte de la variabilité des paramètres entrant dans le calcul des expositions, on ne peut exclure l'apparition de cet effet dans 23% des situations d'exposition (dépassement du repère toxicologique).**

**Il est à noter que l'exposition *via* l'alimentation seule conduit, pour ce même effet, à observer de potentielles situations à risque (probabilité d'environ 16%).** Compte tenu de cet élément et considérant par ailleurs la contribution majoritaire de l'alimentation aux niveaux de dose interne totale de BPA, un travail complémentaire a été spécifiquement conduit sur l'exposition alimentaire visant à exploiter plus en détail les données de contamination des aliments. Ce travail a été réalisé sous l'égide du CES ERCA. Dans le cadre de ces développements spécifiques, une identification des principaux contributeurs à l'exposition alimentaire au BPA<sub>non-conjugué</sub> chez les femmes enceintes, mais également chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans a pu être conduite. Par ailleurs, différents types de scénarios d'exposition ont été développés, en lien avec l'identification des principaux contributeurs. Tous ces éléments et les conclusions qui en découlent sont présentés dans les annexes 20a et 20b.

**Pour les 3 autres types d'effets, le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des doses internes d'exposition globale est inférieur aux repères toxicologiques respectifs ce qui, selon la méthodologie retenue, conduit à qualifier le risque de négligeable. Il est à noter, cependant, que pour l'effet critique relatif au cerveau et au comportement, la probabilité d'observer des situations à risque n'est pas nulle et est de l'ordre de 2%.**

Les figures 31 à 34 permettent de visualiser la position du P95 des distributions de doses internes par rapport au repère toxicologique associé à chaque effet considéré.

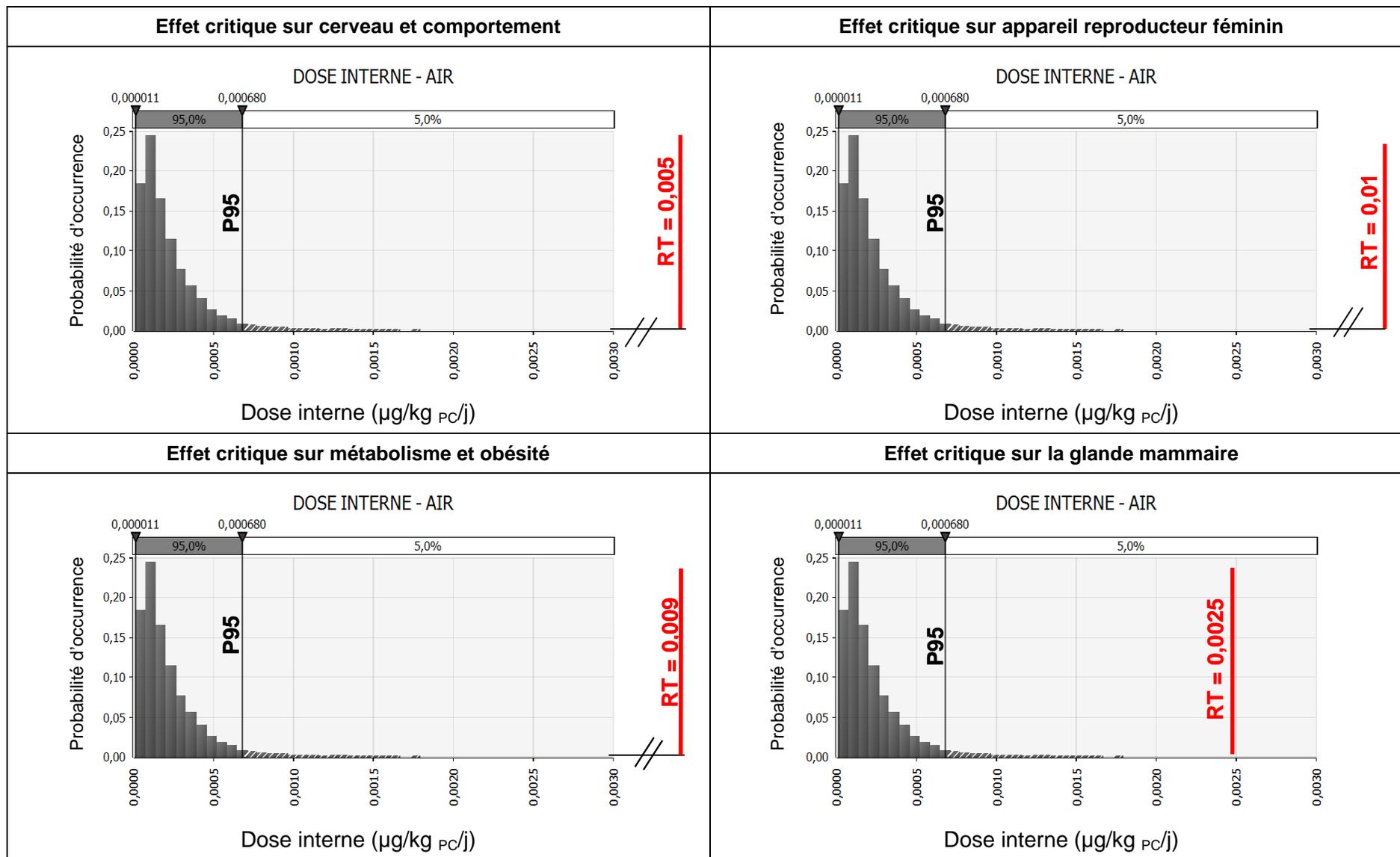


Figure 31 : Caractérisation des risques liés au BPA contenu dans l'air

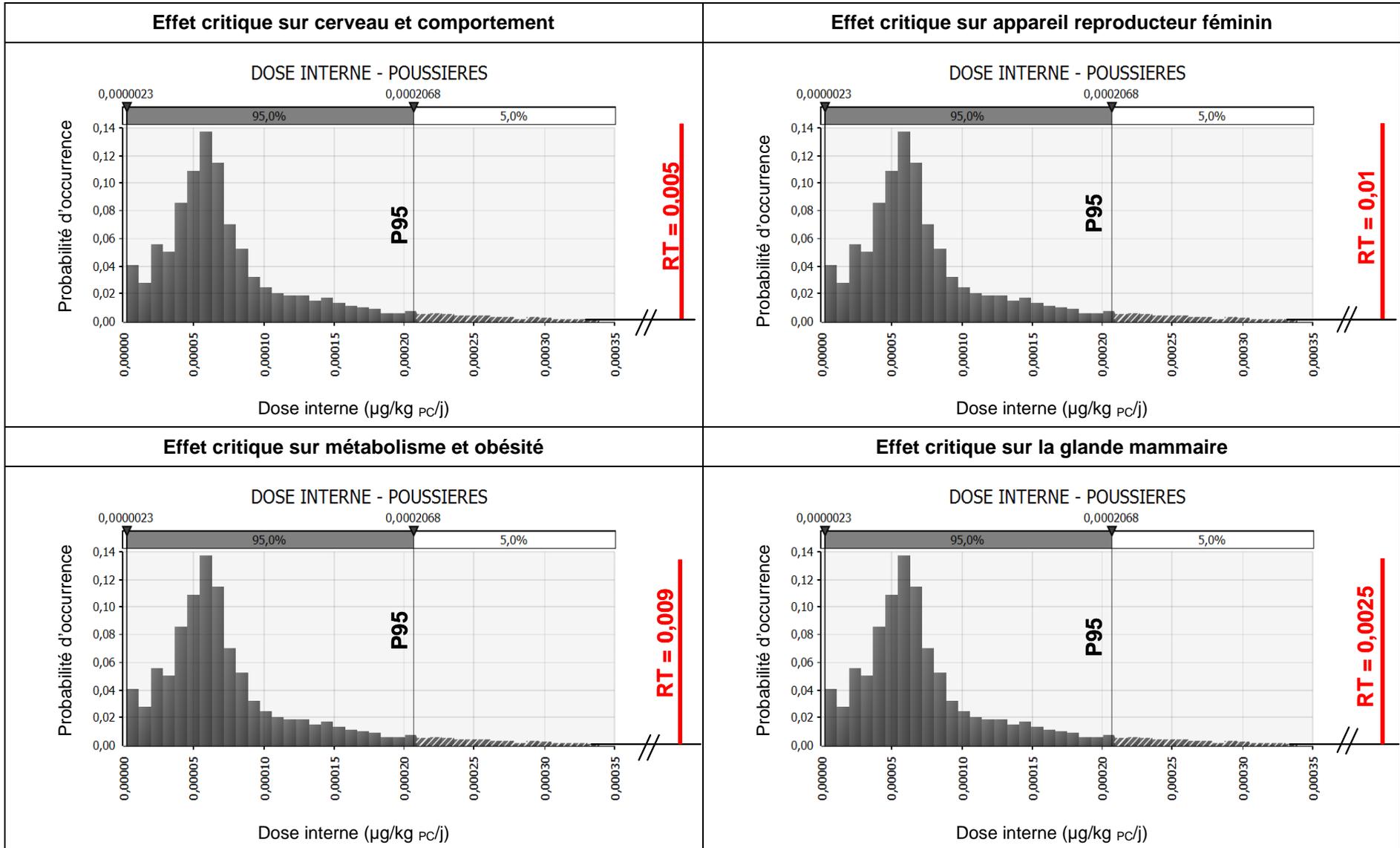


Figure 32 : Caractérisation des risques liés au BPA contenu dans les poussières sédimentées

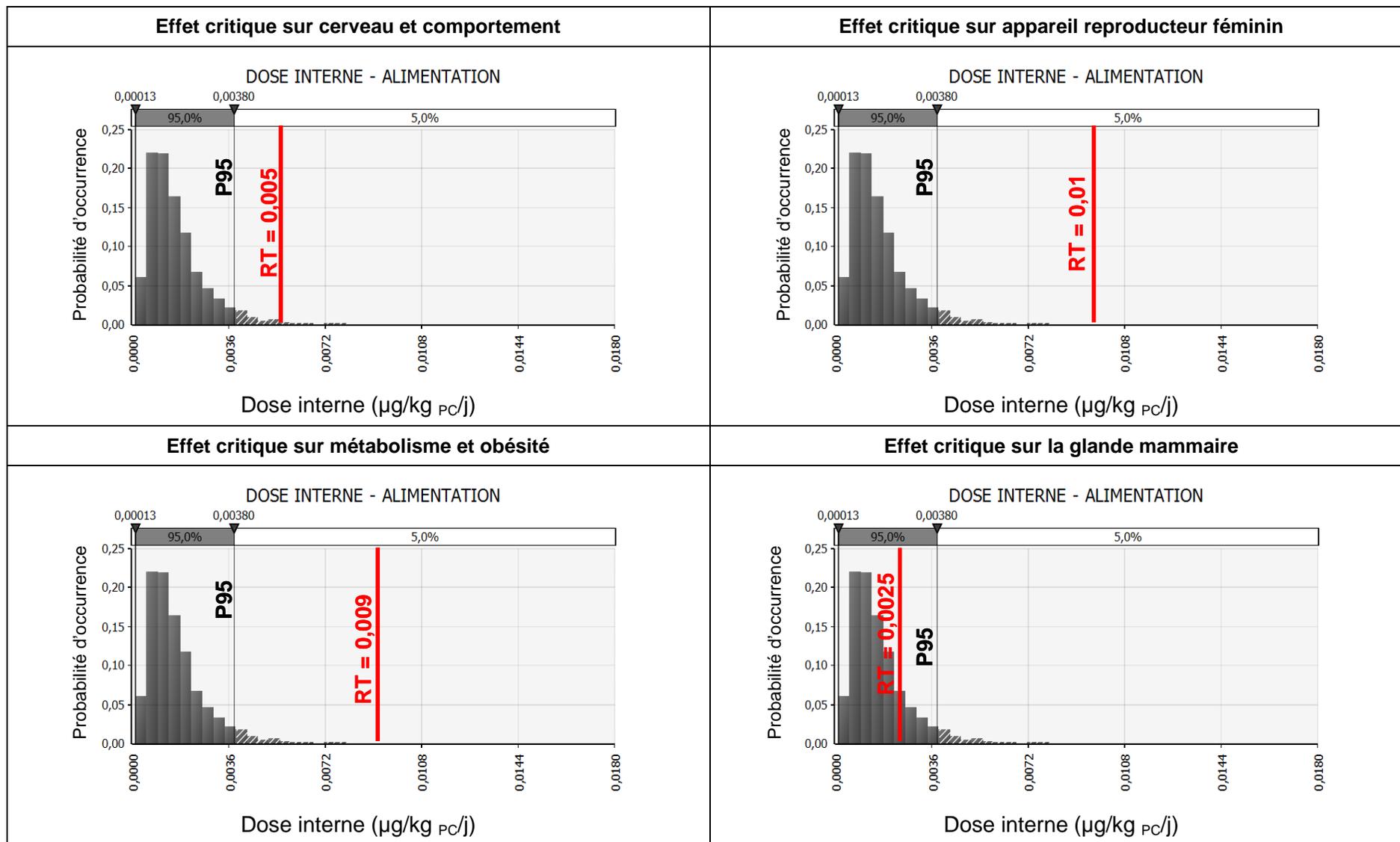


Figure 33 : Caractérisation des risques liés au BPA dans l'alimentation

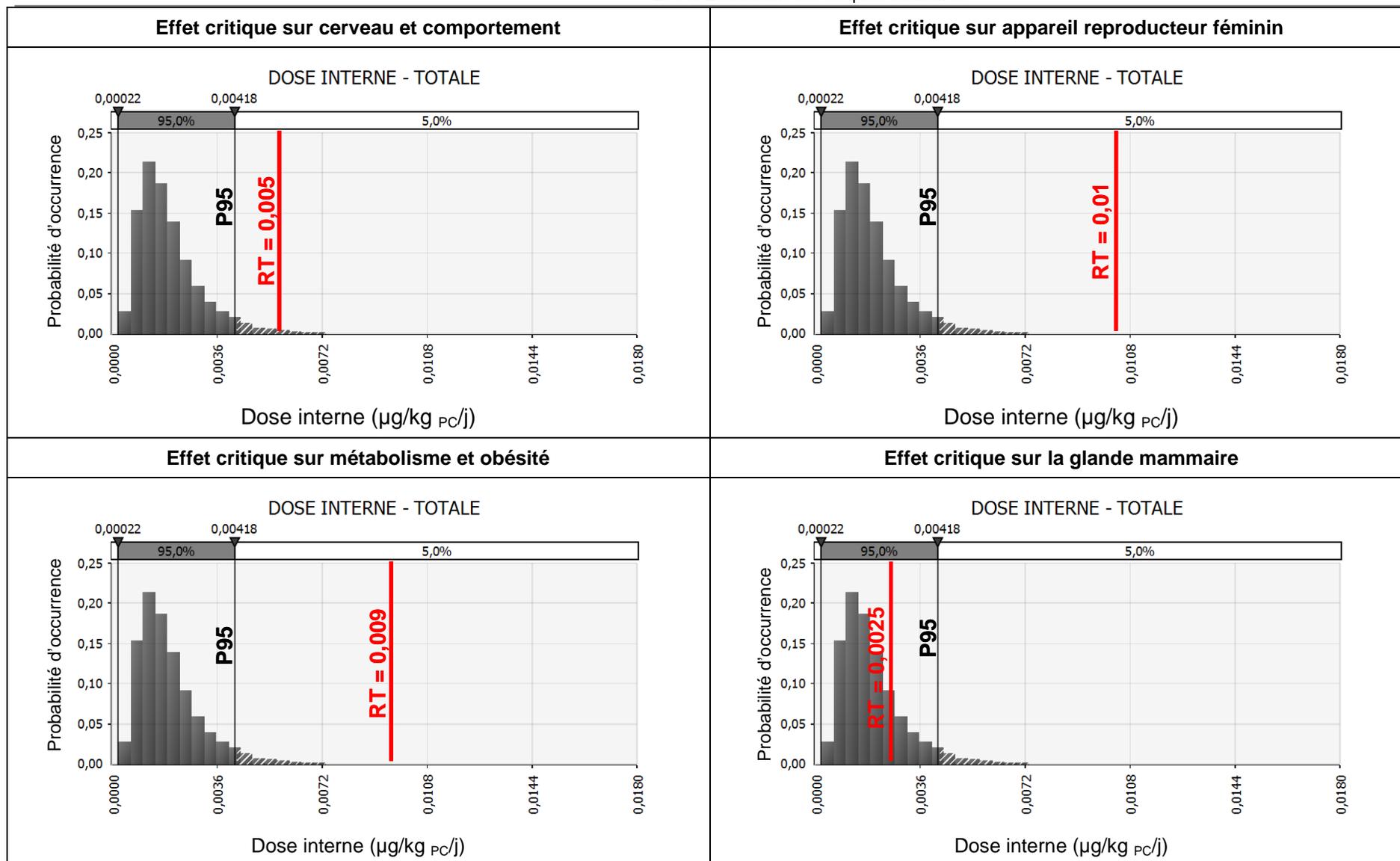


Figure 34 : Caractérisation des risques liés au BPA via l'ensemble des médias Air, poussières sédimentées et alimentation

## 6.4.2 Résultats de l'évaluation des risques liés à l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public

### 6.4.2.1 Manipulation de tickets thermiques

Conformément à la démarche présentée au paragraphe 6.2 et en utilisant (i) les distributions de doses internes d'exposition et (ii) les repères toxicologiques présentés dans le Tableau 47, les résultats de l'évaluation de risques menée sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

Les figures 35 et 36 permettent de visualiser la position du P95 des distributions de doses par rapport au repère toxicologique associé à chaque effet considéré.

**Tableau 49 : Exposition liée à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA : risques sanitaires pour la descendance dans l'espèce humaine évalués à partir des effets critiques observés chez l'animal**

Population exposée : femmes enceintes Population cible : descendance	Effets critiques sur :			
	Cerveau et comportement	Appareil reproducteur féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
<b>Scénario professionnel type agent de caisse</b>	Il existe des situations d'exposition à risque			
<b>Scénario « consommateurs »</b>	Il existe des situations d'exposition à risque			

Considérant :

- d) le développement de modèles d'exposition spécifiques à la manipulation de tickets thermiques intégrant de nombreux paramètres (flux ou taux d'absorption percutanée, durée d'exposition, nombre de doigts en contact, surface de doigt, fréquence de contact...);
- e) l'utilisation d'un jeu de données limité relatif à l'absorption percutanée du BPA (5 publications);
- f) l'absence de donnée permettant de déterminer un facteur de biodisponibilité par voie cutanée, et considérant donc par défaut un facteur de biodisponibilité systémique égal à 100% après absorption cutanée.

→ **Le niveau de confiance associé à cette ERS est limité.**

La manipulation de tickets thermiques conduit à des situations présumées à risque pour les 4 types d'effets considérés, tant pour les femmes enceintes travaillant en caisse que de manière générale pour les femmes enceintes manipulant des tickets thermiques, et ce pour l'ensemble de la distribution des doses d'exposition modélisées.

Au vue de ces résultats, une analyse de sensibilité a été conduite afin :

- c) d'identifier l'influence de la variabilité des différentes distributions de probabilités des variables entrées dans les modèles utilisés sur la variabilité de la dose interne calculée en sortie ;
- d) de tester l'influence de la biodisponibilité systémique après absorption cutanée.

L'analyse est menée pour les 2 situations étudiées que sont :

- la femme enceinte agent de caisse à son poste de travail durant une journée ;
- la femme enceinte manipulant des tickets thermiques contenant du BPA au cours de la journée, en tant que consommatrice.

Elle est présentée dans l'annexe 21.

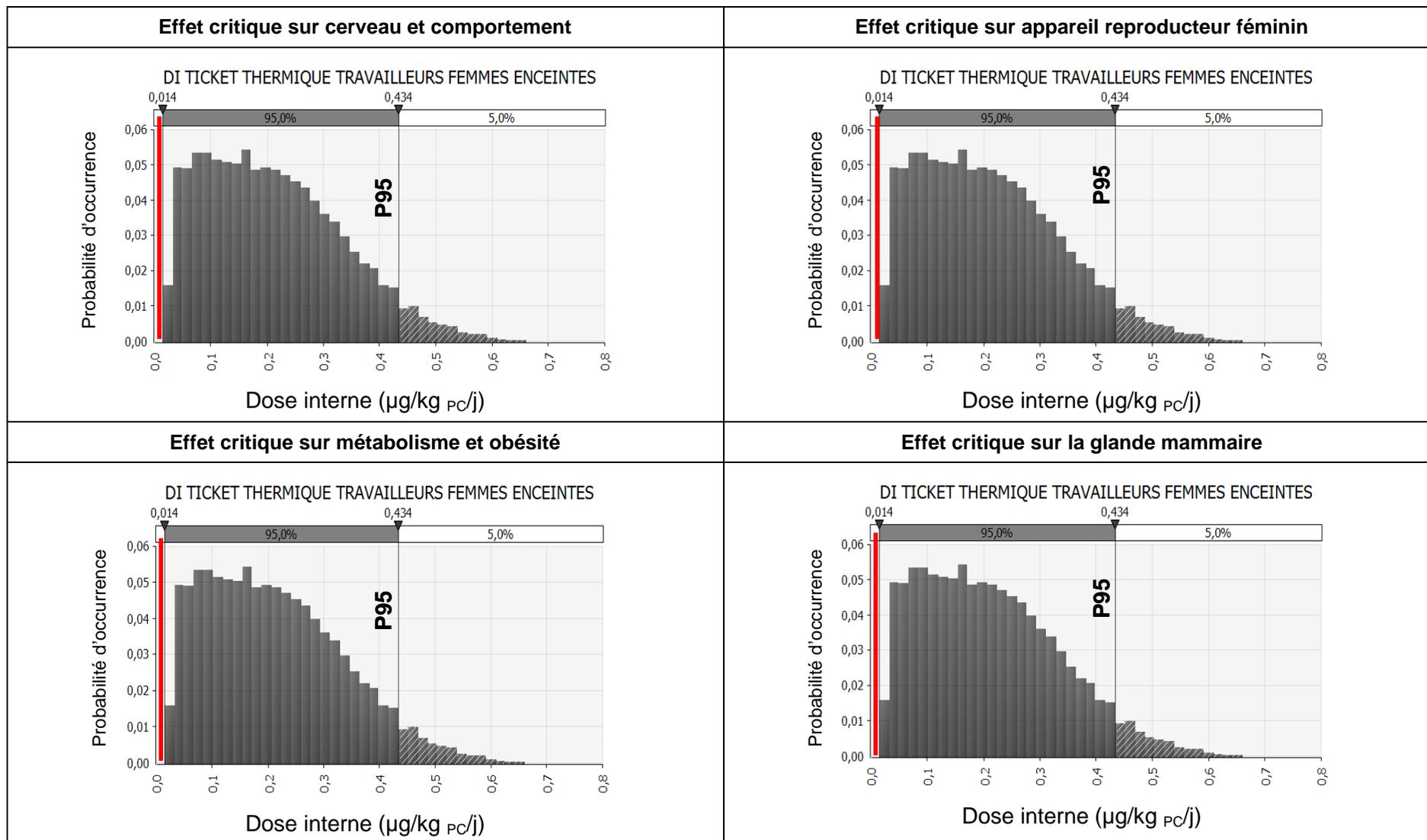


Figure 35 : Caractérisation des risques liés au BPA via la manipulation de tickets thermiques – scénario « agent de caisse »

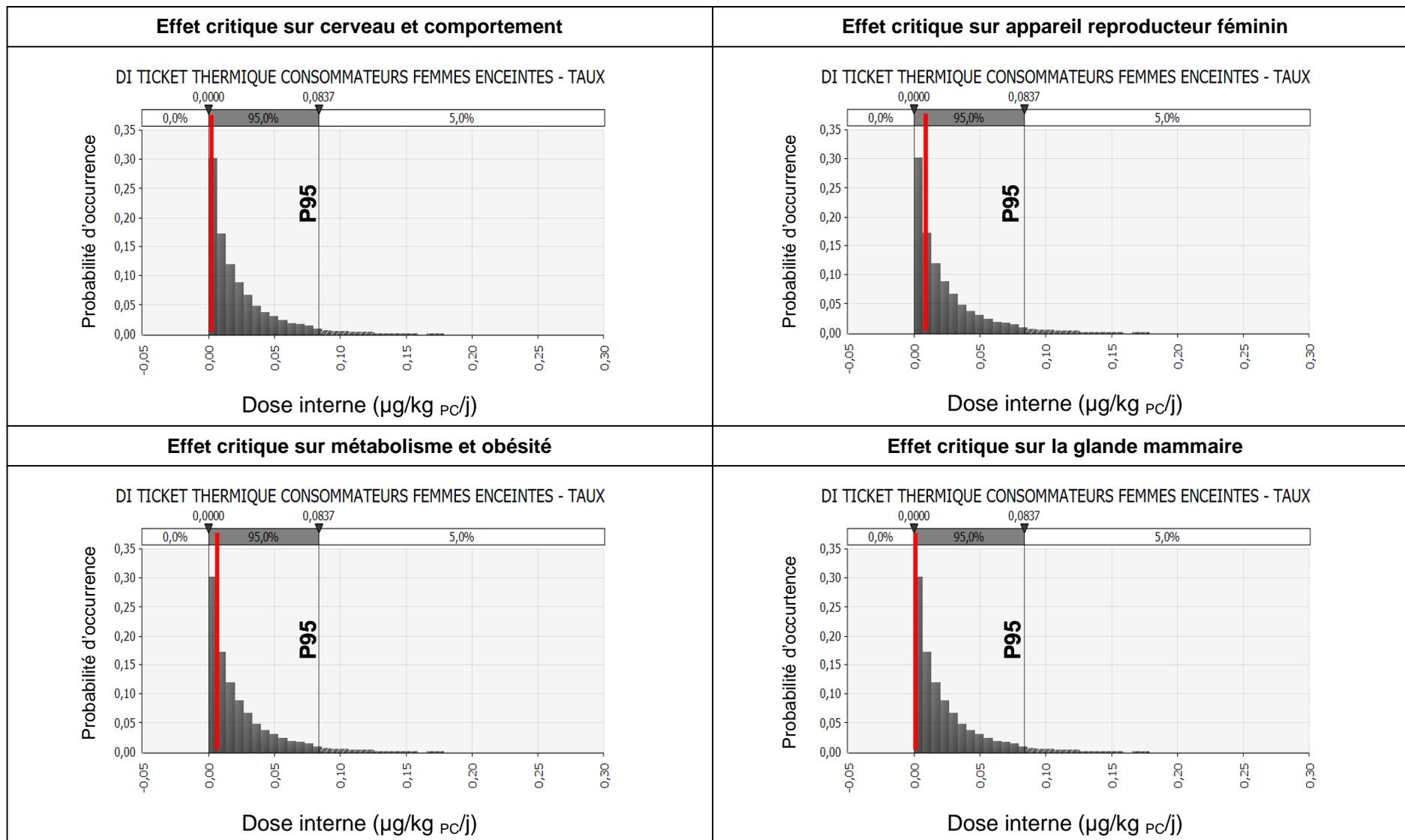


Figure 36 : Caractérisation des risques liés au BPA via la manipulation de tickets thermiques – Scénario « consommateur »

## 6.4.2.2 Ingestion d'eau de bonbonnes

Conformément à la démarche présentée au paragraphe 6.2 et en utilisant (i) la dose interne d'exposition correspondant à une consommation d'1 L d'eau la plus contaminée (P95) et (ii) les repères toxicologiques présentés dans le Tableau 47, les résultats de l'évaluation de risques menée sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 50 : Résultats de la caractérisation de risques liés uniquement à la consommation d'eau en bonbonne sur un lieu « collectif »**

Population exposée : femmes enceintes	Effet critique sur :			
P95 de la dose interne ( $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{pc}}/\text{j}$ )	Cerveau et comportement	Appareil reproducteur féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
0,0018	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable

Le risque pour la descendance de la consommation d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate par des femmes enceintes peut être qualifié de négligeable. **Toutefois, cette exposition ne tient pas compte des autres apports considérés dans le paragraphe 6.4.1. L'ingestion d'eau contenue dans de telles bonbonnes contribue à une augmentation significative de l'exposition interne au BPA qui, ajoutée aux autres expositions, pourrait entraîner un risque pour la femme enceinte et sa descendance.**

## 7 Discussion - Conclusion

L'évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) du BPA a été réalisée selon la démarche en 4 étapes préconisée par l'US-EPA en 1983. Les experts ont pris en compte pour l'ERS l'existence de fenêtres de susceptibilité liées aux différentes phases de la vie humaine. La teneur des données disponibles de toxicité et de contamination de divers milieux a conduit les experts à adapter la démarche afin de pouvoir inclure le maximum de données disponibles et de rendre compte au mieux des incertitudes.

**La caractérisation du danger** du BPA développée dans le présent rapport s'appuie sur le précédent rapport « Effets sanitaires du BPA » (Anses, 2011a). Aucun effet avéré n'ayant été identifié chez l'Homme, les effets jugés avérés chez l'animal et/ou suspectés chez l'Homme ont été considérés pour l'évaluation des risques. L'ERS a ainsi été réalisée au regard de ces 4 types d'effets : effets sur le cerveau et le comportement, sur l'appareil reproducteur femelle, sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire (notamment métabolisme lipidique et augmentation de la masse corporelle) et enfin sur la glande mammaire. Ces effets sont consécutifs à une exposition pré et/ou périnatale (également à l'âge adulte pour les effets sur la lipogenèse). Les études clés retenues pour l'ERS comportent toutes une période d'exposition qui couvre tout ou partie de la gestation chez les rongeurs; par conséquent, les ERS conduites sur la base de ces études considèrent l'embryon et le fœtus comme des sujets cibles *via* l'exposition de la femme enceinte. Il convient de noter qu'à ce stade de l'expertise, en l'absence d'étude clé couvrant uniquement une période d'exposition postnatale, l'ERS ne considère ni les enfants, ni les adultes, hormis les femmes enceintes.

Comme cela avait été souligné par le groupe de travail en 2011, les études ayant montré ces effets ne suivent pas les lignes directrices OCDE ni les bonnes pratiques de laboratoire. Cependant, la qualité de ces études a été analysée et jugée suffisante pour qu'elles soient utilisables en ERS. Une cotation des études, réalisée par le groupe de travail, a servi au choix des études clés. Lors du choix des études clés à retenir pour l'ERS, les experts ont considéré aussi bien les études par voie orale que par voie sous-cutanée; celles-ci trouvent en effet leur pertinence dans le cadre d'une ERS agrégée prenant en compte l'ensemble des voies d'exposition au BPA. La voie sous-cutanée, souvent utilisée comme voie d'administration dans les études expérimentales aux faibles doses publiées sur le BPA, permet de maîtriser les doses administrées. Cependant cette voie d'administration s'affranchit de l'effet de premier passage hépatique qui est responsable d'une très forte conjugaison du BPA libre en BPA conjugué. Des doses repères issues d'études clés conduites par cette voie ont ainsi été sélectionnées par les experts (cf Tableau 8). Leur utilisation dans le cadre d'une ERS agrégée nécessite cependant de pouvoir les convertir en doses internes systémiques de BPA non conjugué pour pouvoir les comparer ensuite aux doses internes d'exposition. Or à ce jour, les données de biodisponibilité existantes pour la voie sous-cutanée ne sont pas suffisantes pour pouvoir établir un facteur de conversion entre la voie sous-cutanée et la voie orale. Par conséquent, en l'absence d'un modèle PBPK validé jusqu'à maintenant, cette équivalence de dose interne n'a pas pu être faite pour cette voie d'exposition. Un modèle PBPK en cours d'élaboration permettra certainement, à terme, de calculer ces équivalences de doses. Au final, à ce stade de l'expertise, seules les études clés conduites par voie orale ont été utilisées pour l'ERS.

Les NOAEL ou LOAEL issus de ces études ont été transformés en NOAEL internes après application d'un facteur de biodisponibilité de 3 % sur la base des données de cinétique publiées chez les rongeurs. Un facteur d'incertitude de 3 par défaut a également été appliqué au LOAEL (cf chapitre 6.2). Il convient de souligner que les NOAEL/LOAEL retenus à l'issue de cette expertise sont 50 fois à 200 fois plus faibles que le NOAEL de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  qui a servi à établir la DJT actuelle de l'EFSA ( $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) (EFSA 2006 et 2010).

Les repères toxicologiques utilisés *in fine* pour cette ERS ont tous été déterminés à partir de NOAEL ou LOAEL issus d'études animales. Les études épidémiologiques ont été prises en compte et, même si plusieurs études montrent une association entre l'exposition au BPA et un effet sur la santé (diabète, athérosclérose artérielle, résistance à l'insuline par exemple), elles n'ont pas pu être utilisées pour l'ERS du fait de l'absence de relations dose-effet et de l'absence d'arguments convaincants soutenant un lien de causalité. Certaines de ces études viennent cependant appuyer les observations faites dans les études expérimentales).

En l'absence de preuves suffisantes chez l'Homme des effets du BPA, la question de la transposition à l'Homme des effets retenus pour l'ERS s'est posée. Les experts ont ainsi écarté les effets observés chez les rongeurs lorsqu'ils étaient jugés non transposables à l'Homme (exemple des effets sur la prostate – Anses, 2011a). Pour les 4 types d'effets sélectionnés pour cette ERS, les experts ont considéré *a minima* que leur transposition à l'Homme ne pouvait pas être écartée et, lorsque des éléments permettent de l'étayer, ont discuté la nature des effets pouvant être retrouvés chez l'Homme (exemple des effets sur la glande mammaire).

Les études expérimentales publiées postérieurement au rapport de 2011 ont été résumées dans ce rapport (cf. annexe 5) même si elles n'ont pas été considérées pour l'ERS. Plusieurs de ces études confortent le choix des effets retenus pour l'ERS. Certaines études montrent également des effets comparables du BPA en lien avec une exposition uniquement postnatale, précoce ou tardive. Si ces résultats étaient confirmés par de nouvelles études, alors d'autres valeurs repères pourraient être sélectionnées et utilisées pour conduire une ERS spécifique pour les enfants et les adultes, hors femmes enceintes. Des effets transgénérationnels pouvant impliquer des phénomènes épigénétiques sont également rapportés dans certaines études. Enfin, sur la base de certaines de ces nouvelles publications, d'autres types d'effets en lien avec une exposition au BPA pourraient être considérés comme avérés ou suspectés (effets sur la folliculogénèse et la maturation ovocytaire chez la femelle notamment).

L'analyse des données de toxicocinétique et de biosurveillance réalisée par le groupe de travail afin d'identifier les points critiques de ces études, tant d'un point de vue méthodologique que du point de vue de l'interprétation des résultats pour l'Homme a permis d'estimer un facteur de biodisponibilité pour la voie orale et des taux d'absorption pour les voies cutanée et respiratoire. En revanche, en l'absence d'étude de biodisponibilité absolue pour la voie sous-cutanée et d'un modèle PBPK adapté, un facteur de conversion entre la voie sous-cutanée et la voie orale n'a pu être établi. Le facteur de biodisponibilité absolue par voie orale retenu est de 3 % ; celui-ci s'appuie sur des données toxicocinétiques chez le rongeur. Il est à noter qu'une étude plus récente réalisée chez des singes rhésus gestantes (Patterson *et al.*, 2013) rapporte une biodisponibilité absolue en BPA non conjugué par voie orale de 0,48 % (en moyenne), et pourrait ainsi renforcer les arguments en faveur d'un facteur de biodisponibilité plus faible que celui retenu. Par ailleurs, d'autres auteurs (Mielke and Gundert-Remy, 2012, Gundert-Remy *et al.*, 2013) mentionnent une valeur de 10% de biodisponibilité orale de BPA libre pour l'homme, sur la base d'un modèle PB-PK. Dans l'attente de pouvoir disposer du modèle PB-PK en cours de développement à la demande de l'Anses, le groupe de travail a considéré que la valeur de 3 % était en l'état actuel des connaissances la plus robuste. Pour l'inhalation, un facteur de 100 % a été retenu par défaut compte tenu des connaissances toxicocinétiques du BPA bien plus limitées pour cette voie que pour la voie orale.

L'analyse des données de biosurveillance indique de fortes variations de concentrations sur le court terme (heures) dans les fluides biologiques, comme les urines, qui constituent pourtant la matrice la plus utilisée pour l'évaluation de l'exposition ; ceci est en grande partie lié à l'élimination particulièrement rapide du BPA de l'organisme. La concentration urinaire en BPA dans un

prélèvement n'est ainsi représentative que de l'exposition de l'individu au cours des heures qui précèdent, et ne peut pas être extrapolée à l'exposition sur le plus long terme. Cette forte variabilité est une limitation considérable à l'évaluation précise du niveau moyen d'exposition des individus et à l'identification des sources d'exposition. Des travaux de recherches basés sur l'utilisation d'autres matrices moins sensibles aux variations sur le court terme (par exemple les cheveux) pourraient être envisagés afin de pallier les limitations rencontrées avec les dosages urinaires. Les données urinaires de biosurveillance (dosage de BPA total dans la plupart des cas sans discrimination entre formes aglycone ou conjugué) sont explicables par les différents scénarios d'exposition par voie alimentaire proposés dans la littérature et les paramètres pharmacocinétiques du BPA estimés chez l'Homme. Les concentrations plasmatiques en BPA non conjugué habituellement rapportées dans les études d'épidémiologie sont de l'ordre du ng/mL. Les études expérimentales réalisées chez le singe par voie orale indiquent que, pour atteindre ces concentrations plasmatiques, il faudrait administrer aux animaux des doses de l'ordre de 400 µg/kg (Taylor *et al.*, 2011). Or cette dose est bien supérieure aux niveaux de contamination estimés par les différents scénarios d'exposition alimentaire y compris les scénarios proposés dans le cadre de cette évaluation. Ceci pose donc la question de la fiabilité de certaines données de biosurveillance ou de l'exhaustivité des sources d'exposition au BPA. La valeur du facteur de biodisponibilité orale du BPA chez l'homme peut influencer aussi les doses d'exposition modélisées. L'analyse bibliographique met enfin en évidence l'existence d'une exposition fœtale au BPA, notamment par la présence de BPA (majoritairement non conjugué) dans le lait et le colostrum, pouvant conduire à des doses journalières comparables, voire supérieures à celles généralement rencontrées chez l'adulte. L'exposition *in utero* est également mise en évidence par la présence de BPA (majoritairement non conjugué) dans le sang du cordon ainsi que dans le liquide amniotique. Les effets liés à cette exposition sont, de plus, à mettre en parallèle avec la capacité de métabolisation limitée du fœtus, ce qui, à dose égale, pourrait conduire à une toxicité supérieure du BPA chez le fœtus par rapport à l'adulte. Des travaux complémentaires seraient également nécessaires pour élucider ce dernier point.

**La caractérisation de l'exposition** du BPA présentée dans ce rapport s'appuie sur une première étape descriptive reposant sur l'élaboration d'un schéma conceptuel d'exposition qui représente les compartiments et voies d'exposition possibles de la population française puis une seconde étape quantitative a permis de modéliser les expositions sur la base des scénarios retenus par les experts.

L'exposition au BPA provient de sources multiples. Les niveaux de concentrations en BPA sont en outre variables pour un même média d'exposition. L'ensemble de la population est susceptible d'être exposé au BPA quel que soit l'âge : nourrissons, enfants et adultes.

Pour documenter les niveaux de concentrations en BPA dans les médias environnementaux, des études spécifiques ont été conduites à la demande de l'Anses auprès d'organismes et laboratoires partenaires dans le cadre de cette expertise. Ces études ont permis d'acquérir des données originales de concentrations françaises en BPA dans l'air intérieur, les poussières sédimentées, les aliments « tels que consommés », les eaux mais aussi de confirmer la présence et la fréquence du BPA dans les tickets thermiques.

Des scénarios d'exposition ont été développés afin d'évaluer distinctement l'exposition de la population générale au BPA *via* son environnement (l'air, les poussières sédimentées, les aliments dont les EDCH) d'une part, et l'exposition résultant de l'utilisation de produits finis à usage domestique susceptibles de contenir du BPA d'autre part. Certaines situations d'exposition professionnelle impliquant la manipulation de tels produits ont également été évaluées.

Concernant l'exposition *via* l'environnement, une exposition globale au BPA a été approchée en considérant plusieurs voies (orale, inhalation) et sources d'exposition (alimentation, poussières au sol et air). Des doses d'exposition exprimées en dose interne ( $\mu\text{g.kg}_{\text{PC}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) ont été calculées pour chacune de ces voies et sources d'exposition, puis additionnées afin d'être agrégées.

Des facteurs de biodisponibilité par voie orale et par inhalation interviennent dans ce calcul. Pour la voie orale, un facteur de biodisponibilité absolue de 3 % a été retenu sur la base des données toxicocinétiques chez le rongeur suite à l'analyse de l'ensemble des études disponibles sur l'animal publiées jusqu'en juillet 2012. Pour l'inhalation, un facteur de 100 % a été retenu par défaut compte tenu des connaissances toxicocinétiques du BPA bien plus limitées pour cette voie que pour la voie orale. Par ailleurs, la voie d'exposition cutanée n'est pas prise en compte dans l'évaluation de l'exposition *via* l'environnement compte tenu du manque de données. De même que pour la caractérisation des dangers, un modèle PB-PK permettrait de réduire ce type d'incertitudes.

L'évaluation des expositions résultant de l'utilisation des produits cosmétiques, cosméto-textiles et des dispositifs médicaux a été exclue de l'expertise car ce type d'usage ne relève pas du champ de compétence de l'Anses. Des données ont toutefois été collectées auprès de l'ANSM et figurent en annexe à ce rapport.

Concernant la manipulation d'articles du quotidien, dans lesquels le BPA intervient en tant qu'intermédiaire de synthèse, peu de données sont disponibles. Toutefois, les expositions ont été jugées par les experts comme négligeables.

L'identification des usages du BPA a été réalisé par une enquête de filières auprès des opérateurs du marché - avec un faible taux de réponse de leur part - complétée par une revue de la littérature et une extraction des bases nationales disponibles (BNPC...) afin d'obtenir un inventaire le plus exhaustif possible des usages du BPA en France même si de nombreuses applications n'ont pas été renseignées avec précision. Ceci peut s'expliquer par le caractère volontaire de la démarche, le manque de connaissances précises des industriels sur les compositions des préparations et /ou article du marché français ou européen.

Une approche probabiliste a été appliquée à tous les calculs d'exposition avec une présentation des résultats sous la forme d'une distribution. Cette distribution représente les différentes valeurs que peut prendre la dose interne en prenant en compte autant que possible la variabilité des paramètres d'exposition entrant dans son calcul. Les données utilisées dans ces calculs ne sont cependant pas représentatives de la situation française comme cela est détaillé dans le chapitre 5.3.3. Trois catégories de population « enfants, adultes et femmes enceintes » ont été considérées dans les calculs d'exposition. Concernant les nourrissons et enfants en bas âge (de moins de 3 ans), la caractérisation des expositions n'a pas été réalisée à ce stade. Des travaux d'expertise seront envisagés à l'issue de l'étude de l'alimentation totale spécifique aux aliments infantiles représentatifs des consommations et des parts de marché qui est en cours de réalisation à l'Anses (EAT infantile).

Pour l'exposition de la population générale *via* son environnement, les résultats montrent que la voie principale, quel que soit l'âge, reste la voie orale et plus particulièrement l'ingestion d'aliments contaminés. Les poussières ingérées peuvent contribuer de manière non négligeable à l'exposition totale pour les enfants. L'étude française documentant la contamination des aliments en BPA a souligné que la majorité des échantillons présentent une contamination de faible niveau qui serait due au caractère ubiquitaire du BPA. Pour les autres aliments avec des fortes teneurs mesurées, la contamination proviendrait de sources spécifiques. Le type de conditionnement permet d'expliquer en partie ces fortes contaminations (pour les aliments conditionnés en conserve par exemple). D'autres sources restent à identifier pour expliquer les fortes teneurs mesurées dans certaines denrées alimentaires (notamment celles d'origine animale qui constituent un contributeur majoritaire de l'exposition). Il convient de souligner que les aliments ont été collectés sur

l'ensemble du territoire entre 2007 et 2009 et les contaminations ne sont peut-être plus représentatives de la situation actuelle compte tenu de l'évolution des pratiques ayant pu intervenir sur la problématique des substituts du BPA depuis 2010.

Des scénarios d'exposition ont par ailleurs été développés spécifiquement dans le cadre de ces travaux d'expertise : « manipulation de tickets thermiques par le consommateur et les professionnels » et « consommation d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate ». Cette approche permet de caractériser l'exposition liée à l'utilisation d'articles contenant du BPA, en déclinant un scénario d'exposition modélisant cet usage. Les experts se sont attachés à représenter les conditions d'utilisation sur la base des données disponibles en décrivant les hypothèses posées.

L'exposition des professionnels manipulant des tickets thermiques calculée est en moyenne 10 fois supérieure à celle calculée pour les consommateurs. D'autres organismes ayant évalué l'exposition au BPA des papiers thermiques selon des approches « pire-cas réalistes » ont obtenu des doses d'exposition plus élevées que celles calculées dans le cadre de ce rapport (Danish EPA, 2011 ; KEMI, 2012 ; Schreder, 2010). Néanmoins, les résultats de ces scénarios d'exposition présentent des incertitudes liées au manque de données publiées. Ainsi, même si l'approche probabiliste utilisée permet de considérer autant que possible la variabilité des paramètres d'exposition, l'une des limites principales des modèles utilisés est qu'ils ne tiennent compte ni de la distribution, ni de la biotransformation, ni de l'élimination par l'organisme et qu'ils considèrent que 100 % de la dose absorbée à travers la peau est ensuite biodisponible. Cette hypothèse contribue certainement à surestimer les expositions calculées en lien avec la manipulation de tickets thermiques. De plus, l'estimation du flux de pénétration percutanée déterminée par Marquet *et al.*, 2011 a été réalisée à partir d'une solution de BPA dans l'acétone déposée sur de la peau abdominale humaine ce qui peut conduire à surestimer la valeur de flux de pénétration.

Les résultats issus des modèles utilisés pour caractériser l'exposition des femmes enceintes au BPA *via* son environnement (air, poussières sédimentées, aliments) d'une part, et l'exposition résultant de l'utilisation de produits finis (tickets de caisse en particulier) d'autre part, ont été confrontés à des données de biosurveillance. Les doses internes moyennes ainsi modélisées (en  $\mu\text{g.kg}_{\text{PC}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de BPA total) ont été comparées aux doses internes dérivées de concentrations urinaires moyennes par Geens *et al.* (2011) et Ye *et al.* (2011b).

Ces doses internes d'exposition, sont généralement comprises dans un intervalle de valeurs moyennes de 0,01 à 0,1  $\mu\text{g.kg}_{\text{PC}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (cf 3.4.2.1.6.). En comparaison, les doses moyennes de BPA total modélisées chez la femme enceinte *via* son environnement (air, poussières sédimentées, aliments), *via* les tickets de caisse en tant que consommateur et *via* les tickets de caisse en tant que travailleur en caisse, sont de 0,06  $\mu\text{g.kg}_{\text{PC}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , 0,02  $\mu\text{g.kg}_{\text{PC}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et 0,21  $\mu\text{g.kg}_{\text{PC}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  respectivement. Les doses modélisées pour l'exposition *via* l'environnement sont en moyenne similaires aux doses dérivées des concentrations urinaires. Les doses modélisées pour une exposition se limitant au contact cutané des tickets de caisse chez le consommateur correspondent en moyenne aux valeurs basses des doses dérivées des concentrations urinaires. Concernant la même source d'exposition chez les travailleurs en caisse, les doses modélisées sont en moyenne supérieures (d'un facteur 2 environ) aux doses dérivées des concentrations urinaires. Il convient de noter que dans les études de biosurveillance aucune information n'est disponible quant aux expositions des personnes investiguées et donc, les concentrations urinaires mesurées ne reflètent pas celles attendues en cas de manipulation de tickets thermiques contenant du BPA.

En conclusion, les résultats d'exposition en BPA total issus des modélisations développées dans le présent rapport sont du même ordre de grandeur que ceux dérivés d'études de biosurveillance en

population générale (adultes), les résultats modélisés chez les travailleurs en caisse étant cependant supérieurs. Les données de la littérature ne permettent pas à ce jour de mesurer une éventuelle surexposition de cette population professionnelle en lien avec l'utilisation de tickets de caisse contenant du BPA. Par ailleurs, cette comparaison se limite au BPA total et ne permet pas de tester les résultats exprimés en BPA libre.

Enfin, **la caractérisation des risques** du BPA telle que présentée dans ce rapport a consisté à comparer les doses journalières internes d'exposition calculées sur la base des scénarios d'exposition et des repères toxicologiques retenus par les experts. Ce travail évalue les risques sanitaires pour une seule population cible : les femmes enceintes et leur descendance. En effet, peu d'études de bonne qualité décrivent les effets du BPA sur les animaux exposés strictement à l'âge adulte, en bas âge ou à la période pré-pubertaire. Etant donné l'approche probabiliste retenue pour l'exposition, le groupe de travail a considéré que le risque pouvait être écarté à partir du moment où, pour 95 % de la distribution, les doses journalières internes d'exposition étaient inférieures aux 4 repères sélectionnés. Ces doses repères ont été construites à partir des doses critiques chez l'animal retenues (NOAELs internes) divisées par un facteur de 300 (900 si la dose critique est un LOAEL) assimilable à une marge de sécurité. Ce facteur intègre un facteur 3 pour passer d'un LOAEL à un NOAEL, 10 d'incertitude lié à la variabilité inter-espèce, pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'Homme, et un autre facteur 10 lié à la variabilité inter-individuelle au sein de la population humaine. Ces valeurs ont été prises par défaut en raison des difficultés à extraire des données toxicocinétiques ou toxicodynamiques des valeurs précises et suffisamment fiables qui permettraient de réduire ces incertitudes (Afsset, 2007). Un facteur supplémentaire de 3 lié au corpus de données disponibles et la sévérité de l'effet a été appliqué. Lorsque l'exposition dépasse le repère toxicologique concerné, il existe un risque qu'un effet apparaisse, mais toutes ces situations d'exposition n'engendrent pas obligatoirement un effet chez le fœtus.

Selon la méthodologie retenue, les résultats de l'EQRS pour une exposition globale *via* l'air, les poussières sédimentées et l'alimentation montrent que certaines situations d'exposition au BPA présentent, pour l'embryon et le fœtus *via* l'exposition maternelle, un risque pour la glande mammaire. Pour l'effet critique sur la glande mammaire, et sur la base des simulations de doses d'exposition internes réalisées, qui tiennent le plus possible compte de la variabilité des paramètres entrant dans le calcul des expositions, le repère toxicologique est dépassé dans 23 % des situations d'exposition modélisées. Il est à noter que l'exposition *via* l'alimentation seule conduit, pour ce même effet, a dépassé le repère toxicologique dans 16 % des situations modélisées.

Par ailleurs, les résultats de l'ERS ne montrent par contre pas de situation à risque en lien avec une exposition au BPA dans les environnements intérieurs (air et poussières). Une campagne d'échantillonnage conduite sur 30 logements en Bretagne a permis de montrer la présence de BPA dans l'air et les poussières sédimentées dans certains de ces logements, mais à des niveaux ne conduisant pas à des dépassements des repères toxicologiques.

Des facteurs de biodisponibilité par voie orale et par inhalation interviennent dans ces calculs de risques. Pour la voie orale, un facteur de biodisponibilité absolue de 3 % a été retenu sur la base des données toxicocinétiques chez le rongeur suite à l'analyse de l'ensemble des études disponibles sur l'animal publiées jusqu'en juillet 2012. A noter, qu'une étude plus récente réalisée chez des singes femelles rhesus gestantes (Patterson *et al.*, 2013) rapporte une biodisponibilité absolue en BPA aglycone par voie orale de 0,48 % en moyenne), et pourrait ainsi renforcer les arguments en faveur d'un facteur de biodisponibilité de l'ordre de 1 % pour la voie orale. **Il est à noter qu'en retenant la valeur de 0,48 % en moyenne comme facteur de biodisponibilité par voie orale, le risque sanitaire pour la voie alimentaire aurait été considéré comme « négligeable » sur la base d'une ERS en dose interne.** Néanmoins d'autres auteurs (Mielke

and Gundert-Remy, 2012, Gundert-Remy *et al.*, 2013) mentionnent une valeur de 10 % de biodisponibilité orale de BPA libre pour l'Homme à l'âge adulte. Le modèle PB-PK en cours de développement, à la demande de l'Anses, pourra permettre d'éprouver cette valeur. Par ailleurs il convient de souligner que des situations à risque subsistent pour l'alimentation sur la base des conclusions du rapport ERCA (cf annexe 20a et 20b).

La contribution majoritaire de la dose interne provient de l'alimentation (84% pour la femme enceinte). L'ingestion de poussières ou l'inhalation d'air contaminé au BPA contribuent faiblement à la dose interne.

Concernant les principales sources alimentaires d'exposition et quelles que soient les populations concernées, le CES ERCA identifie 3 grandes catégories :

- Les produits conditionnés en boîtes de conserve<sup>52</sup> qui représentent environ 50% de l'exposition totale et se décomposent comme suit :
  - 35 à 45% pour les légumes ;
  - 10 à 15% pour les plats composés et produits à base de viande et de poisson ;
- En ce qui concerne certains aliments d'origine animale :
  - autour de 17% pour les viandes, abats et charcuterie ;
  - entre 1 et 3% pour les produits de la mer.
- Un bruit de fond qui représente entre 25 et 30% de l'exposition totale.

Au regard des niveaux de contamination mesurés et du risque pour les femmes enceintes lié à leur exposition au BPA<sub>non-conjugué</sub> il est estimé que :

- Une offre alimentaire représentée par la distribution de produits alimentaires exclusivement conditionnés en boîtes de conserve (pour l'essentiel du type de celles recouvertes d'un vernis relarguant du BPA) serait à l'origine d'une surexposition des femmes enceintes significativement supérieure à celle correspondant à la situation de référence ;
- L'absence de consommation de produits conditionnés en boîtes de conserve ou la consommation de produits exclusivement conditionnés dans des boîtes de conserve ne relarguant pas de BPA conduirait à réduire de manière significative le risque lié à l'exposition au BPA via l'alimentation, sans pour autant l'annuler<sup>53</sup>.

Enfin, le CES ERCA note que la mise en place de mesures additionnelles visant à diminuer les niveaux de contamination importants observés pour certains produits d'origine animale<sup>54</sup> en plus de la non consommation de produits en boîtes de conserve (ou de la consommation de produits exclusivement conditionnés dans des boîtes de conserve ne relarguant pas de BPA) conduirait à diminuer également et de manière significative les expositions des femmes enceintes (représentées dans ce rapport par les femmes de l'étude EDEN).

Il convient de rappeler que les concentrations de BPA mesurées dans les aliments sont représentatives de la contamination de l'ensemble des aliments en France. Toutefois, les données sur lesquelles s'appuie cette expertise ont été générées à partir d'aliments collectés sur l'ensemble du territoire entre 2007 et 2009 et ne sont probablement plus représentatives (en termes de

---

<sup>52</sup> sans distinction possible de la présence ou non d'un vernis susceptible de relarguer du BPA.

<sup>53</sup> Cf annexe 20a : le fait de ne plus consommer de produits conditionnés en boîtes de conserve (ou consommer des produits exclusivement conditionnés dans des boîtes de conserve ne relarguant pas de BPA) conduirait à observer une diminution des expositions moyennes de 51 à 52 % et de 37 à 44% au 99<sup>ème</sup> percentile.

<sup>54</sup> Cf annexe 20a : le fait de prendre des mesures supplémentaires pour réduire les plus forts niveaux de contamination de certaines denrées d'origine animale à un niveau « bruit de fond », entrainerait une diminution de 66 à 68 % pour les expositions moyennes et de 62 à 73 % au 99<sup>ème</sup> percentile.

contamination) de la situation actuelle. La contamination actuelle, ne devrait, *a priori*, pas être supérieure à ces données, en raison de l'évolution des pratiques industrielles et des mesures réglementaires concernant le BPA. Néanmoins, il serait utile de conduire de nouvelles analyses à moyen terme afin de confirmer cette hypothèse et de suivre les tendances.

La manipulation de tickets thermiques contenant du BPA conduit à des situations à risque pour les 4 types d'effets considérés quel que soit le scénario d'exposition : femmes enceintes travaillant en caisse et femmes enceintes consommatrices manipulant des tickets thermiques. Néanmoins en raison du niveau de confiance limité, ces résultats doivent être considérés avec prudence, chez le professionnel ou le consommateur, manipulant des tickets thermiques, compte tenu des incertitudes non quantifiables liées notamment à la caractérisation des expositions par voie cutanée, au manque de données sur la toxicité du BPA pour cette voie et à l'utilisation de repères toxicologiques dérivés de doses critiques par voie orale. Cette voie d'exposition ne doit cependant pas être négligée compte tenu des quantités importantes de BPA mesurées sur les tickets thermiques, de la capacité démontrée du BPA à être absorbé par la peau, et d'une capacité de métabolisation *a priori* plus faible que par la voie orale qui bénéficie d'un effet de premier passage hépatique. A titre indicatif, des doses critiques bien plus faibles ont été observées par voie sous-cutanée par rapport à la voie orale, ainsi que des niveaux plasmatiques plus élevés chez l'animal mesurés pour une même dose administrée par voie sous-cutanée par rapport à la voie orale. Les conclusions des autres évaluations réalisées pour l'exposition au BPA des tickets de caisse sont discordantes, certaines concluant à la présence d'un risque (KEMI, 2012) et d'autres non (Danish EPA, 2011).

Le risque pour la descendance de la consommation d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate par des femmes enceintes peut être qualifié de négligeable. Toutefois cette exposition ne tient pas compte des autres apports considérés. L'ingestion d'eau contenue dans de telles bonbonnes contribue à une augmentation significative de l'exposition interne au BPA qui, ajoutée aux autres expositions, pourrait entraîner un risque pour la femme enceinte et sa descendance. Il est rappelé que la mise à disposition d'eau en bonbonne en polycarbonates sur le lieu de travail peut être à l'origine d'une augmentation significative de l'exposition au BPA non conjugué.

**En conclusion, ce rapport d'expertise présente un travail d'évaluation des risques du BPA tenant compte de l'ensemble des sources et des voies d'exposition au BPA documentées (à l'exception des dispositifs médicaux), de la toxicologie animale, et de modélisations des expositions. Pour cette expertise, des campagnes d'analyse du BPA ont été spécifiquement conduites notamment dans les aliments, les eaux destinées à la consommation humaine, dans des logements (air et poussières sédimentées) et dans des tickets thermiques. Les résultats ont été utilisés en vue de modéliser les expositions, exprimées *in fine* en doses internes. L'analyse de la littérature concernant les effets du BPA a permis d'identifier, sur la base des données expérimentales animales, des effets critiques jugés pertinents pour la descendance des femmes enceintes exposées. Des valeurs repères toxicologiques ont alors été dérivées en doses internes à partir des études clés retenues par le groupe de travail. Elles ont été comparées aux doses internes d'exposition en intégrant un facteur global d'incertitude de 300.**

Le groupe de travail a été confronté au choix de la valeur de biodisponibilité tant pour l'exposition orale que cutanée. Une analyse de sensibilité montre que ce paramètre a un impact important sur l'estimation des doses d'exposition internes au BPA non conjugué et par conséquent sur les résultats de l'ERS. En raison de l'importance de ce paramètre sur les résultats de l'ERS, les experts souhaitent insister sur la nécessité de mieux caractériser la valeur de biodisponibilité humaine du BPA (par voies orale et surtout cutanée) en vue d'accroître les niveaux de confiance des résultats issus de cette expertise. Les études en cours prévues dans le cadre d'un programme financé par le NTP sur le BPA ainsi que le

**modèle PBPK en cours de développement devraient permettre de lever ou réduire ces incertitudes à moyen terme.**

**A l'issue de cette ERS, sur la base des données disponibles et des modèles utilisés, des situations potentiellement à risques ont été mises en évidence en lien avec une exposition au BPA *via* l'alimentation et *via* la manipulation de tickets de caisse thermo-imprimés (pour la population professionnelle et générale). A ce jour, ces résultats n'ont pas été confirmés ou infirmés par des données chez l'Homme.**

## 8 Perspectives - recommandations

### 8.1 Recommandations en vue de supprimer ou réduire les risques liés au BPA

- Par voie alimentaire :

Considérant la mise en évidence de situations à risque pour la descendance de femmes enceintes exposées au BPA, le groupe de travail recommande :

- de réduire les expositions *via* le relargage du BPA à partir des matériaux en contact des aliments, et en particulier les conserves avec un revêtement intérieur à base de résine époxyde qui constituent le principal vecteur pour l'exposition alimentaire ;
- d'évaluer l'impact des mesures réglementaires, en cours et à venir, sur l'exposition au BPA par voie alimentaire ;
- de réviser la DJT du BPA sur la base des valeurs repères proposées à l'issue de cette expertise.

En complément, le groupe de travail préconise d'utiliser les résultats de l'étude EAT infantile en cours pour évaluer les risques associés à une exposition des nourrissons au BPA et aux autres substances potentiellement PE.

- Par la manipulation de papiers thermiques :

Considérant la mise en évidence de situations à risque pour la descendance de femmes enceintes manipulant des papiers thermiques contenant du BPA, en particulier dans le cadre de leur activité professionnelle, le groupe de travail recommande :

- d'engager dans les meilleurs délais une étude d'imprégnation au BPA chez des travailleurs en caisse exposés (biométrie), en vue de confirmer les résultats issus des scénarios d'exposition retenus pour l'expertise ;
- dans l'attente des résultats de cette étude, de prendre des mesures en vue de réduire l'exposition des travailleurs manipulant des papiers thermiques contenant du BPA ;
- d'évaluer l'innocuité des produits de substitution du BPA dans les papiers thermiques (cf. Rapport sur les autres bisphénols Anses, 2013).

### 8.2 Recommandation en vue d'acquisition de connaissances sur la toxicité du BPA utiles à l'ERS

- Considérant les incertitudes sur la toxicité du bisphénol A, le groupe de travail recommande :

- de confirmer la valeur de biodisponibilité du BPA non conjugué chez l'homme par les voies orale et de la déterminer par voie cutanée ;

- d'améliorer les connaissances sur les mécanismes d'action du BPA ;
  - de mieux investiguer les effets du BPA en lien avec une exposition pendant la grossesse et la petite enfance.
- Considérant les questions méthodologiques soulevées par le bisphénol A et les perturbateurs endocriniens, le groupe de travail recommande :
- de conduire des études sur les modalités de prise en compte des relations dose-effet non monotones dans les ERS ;
  - de poursuivre la réflexion au niveau de l'OCDE concernant une meilleure prise en compte des effets en lien avec la perturbation endocrinienne dans les études de toxicité ;
  - considérant les programmes de recherche en cours sur le BPA et autres substances potentiellement assimilées à des perturbateurs endocriniens, de tenir compte des nouveaux résultats de ces travaux pour, le cas échéant, réévaluer les risques et en particulier préciser les différences de sensibilité au BPA entre l'homme et l'animal. En particulier, le groupe de travail recommande de suivre les résultats des travaux financés dans le cadre d'un programme conjoint NTP/NIEHS et, le cas échéant, de revoir les conclusions de cette expertise ;
  - de promouvoir dans les ERS, la démarche d'évaluation des incertitudes par une approche intégrée et inter-disciplinaire impliquant également les sciences sociales.

### 8.3 Recommandations d'études en vue de mieux caractériser les expositions au BPA

- Améliorer les procédures d'analyse du BPA dans différentes matrices, alimentaires, biologiques ;
- Etant donné la forte influence sur le calcul de l'exposition interne du facteur de biodisponibilité humaine du BPA non conjugué par voie orale, et du peu de données disponibles permettant de confirmer la valeur de 3% retenue pour cette ERS, conduire une étude de cinétique chez l'Homme permettant de mesurer cette valeur ;
- Utiliser dès que possible le modèle PBPK en cours de développement en vue de préciser les doses internes d'exposition humaine au BPA non conjugué ;
- Développer les recherches visant à mieux évaluer l'exposition du fœtus ;
- Etudier la pénétration cutanée du BPA en vue d'estimer le flux au travers de la peau humaine en contact avec du papier contenant du BPA ;
- Confirmer les données de contamination dans les environnements intérieurs rapportées pour cette étude<sup>55</sup> ;

---

<sup>55</sup> Les résultats à venir du projet de recherche ECOS (expositions aux composés organiques semi-volatils) réalisé en partenariat par l'EHESP et le CSTB, et soutenu par le PNRPE, l'ANSES (APR EST) et l'OQAI, pourront permettre de comparer les résultats sur 30 logements utilisés pour cette expertise sur un échantillon plus large de 150 logements.

- Déterminer les sources de contamination de certains aliments et identifier les sources autres que les contenants alimentaires, responsables de leur contamination ;
- Acquérir de nouvelles connaissances notamment en ce qui concerne la compréhension des voies de contamination de certaines denrées d'origine animale en vue de documenter les expositions des consommateurs et des professionnels.
- Développer les recherches visant à mieux évaluer l'exposition interne chez le fœtus ;
- Evaluer l'exposition de populations susceptibles d'être surexposées, notamment des populations professionnelles manipulant du BPA lors de sa fabrication, distribution, transformation, élimination, ainsi que lors de l'utilisation de matériaux pouvant en contenir ;
- Evaluer l'exposition au BPA *via* des sources d'expositions non considérées dans cette expertise (dispositifs médicaux notamment) ;
- De manière générale, étudier l'effet de co-expositions à d'autres composés chimiques.

#### **8.4 Recommandations relatives aux autres bisphénols et/ ou substituts du BPA**

Le groupe de travail recommande que les industriels, avant de substituer le BPA, évaluent l'innocuité des produits de substitution du BPA et des autres bisphénols. En effet, d'après les conclusions des profils toxicologiques des composés de la famille des bisphénols étudiés dans cette expertise, des études supplémentaires de toxicocinétique (BPS, BPB...), de toxicité de la reproduction (BPS, BPF, BPAP...) ou encore mécanistiques (BPAP, BPM...) sont nécessaires pour évaluer de façon satisfaisante les dangers de ces autres bisphénols ou substituts du BPA.

Cependant, au regard de leurs analogies structurales avec le BPA et de leur potentiel oestrogénique, la plus grande précaution dans l'utilisation de ces composés en tant que tels et/ou comme substituts du BPA est requise. Des innovations, en termes de nouvelles alternatives, sont attendues dans les différents domaines d'utilisation mais l'innocuité de celles-ci devra être évaluée avant toute utilisation.

**Rapport d'expertise collective validé par le groupe de travail le 18 février 2013.**

## 9 Bibliographie

Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB (2009) Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Biology of Reproduction* 81, 690-699.

Afssa (2008a) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatifs au Bisphénol A dans les biberons en polycarbonate susceptibles d'être chauffés au four micro-ondes. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Saisine 2008-SA-0141, Maisons-Alfort. Avis.

Afssa (2008b) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des expositions et des risques sanitaires liés au bisphénol A dans l'eau destinée à la consommation humaine. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Saisine 2008-SA-0141 bis, Maisons-Alfort. Avis.

Afssa (2008c) Evaluation des expositions et des risques sanitaires liés au Bisphénol A dans l'eau destinée à la consommation humaine. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Saisine 2008-SA-0141bis, Maisons-Alfort. Rapport de groupe de travail.

Afssa (2009) Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort

Afssa (2010a) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif 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. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Saisine 2009-SA-0270, Maisons-Alfort. Avis.

Afssa (2010b) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à des précisions suite à l'avis du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Saisine n 2010-SA-0040. Saisines liées 2009-SA-0270 et 2010-SA-0041, Maisons-Alfort. Avis.

Afssa (2010c) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'exposition de la population française au bisphénol A et aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments. Agence française de sécurité sanitaire des aliments Saisine 2010-SA-0041. Saisine liée 2009-SA-0270, Maisons-Alfort. Avis.

Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, Nadal A (2010) Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental Health Perspectives* 118(9), 1243-1250.

Anses. Composition nutritionnelle des aliments, TABLE CiquaL 2012 [Base de données en ligne]. En ligne: <http://www.anses.fr/TableCIQUAL/>

Afsset (2007) VTR reprotoxiques Document de référence pour la construction d'une valeur toxicologique de référence fondée sur des effets reprotoxiques. Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort. Rapport.

Anses (2010a) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances cancérigènes  
Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes. Agence nationale de  
sécurité sanitaire, Maisons-Alfort. Rapport.

Anses (2010b) Description des consommations d'eaux à partir de l'étude INCA 2. Agence  
nationale de sécurité sanitaire, OCA/CD//2010.186 Appui scientifique et technique non publié.

Anses (2011a) Effets sanitaires du BPA et connaissances relatives aux usages du BPA. Agence  
nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort. Rapport.

Anses (2011b) Parts de marché des eaux embouteillées et proposition d'un plan  
d'échantillonnage. Agence nationale de sécurité sanitaire, MO/AME/AERS/NB/2011-117 Appui  
scientifique et technique non publié.

Anses (2011c) Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 1. Contaminants  
inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Agence  
nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort. Rapport.

Arnold SM, Clark KE, Staples CA, Klecka GM, Dimond SS, Caspers N, Hentges SG (2012)  
Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. *J Expo Sci Environ  
Epidemiol*, 1-8.

Arrêté du 29 mai 1997 relatif aux matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production,  
de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine modifié par les arrêtés du  
24 juin 1998, 13 janvier 2000, 22 août 2002 et 16 septembre 2004 (publiés respectivement aux  
Journaux Officiels des 1<sup>er</sup> juin 1997, 25 août 1998, 21 janvier 2000, 3 septembre 2002 et du 23  
octobre 2004)

Asimakopoulos AG, Thomaidis NS, Koupparis MA (2012) Recent trends in biomonitoring of  
bisphenol A, 4-t-octylphenol, and 4-nonylphenol. *Toxicol.Lett.* **210**(2), 141-154.

Ayyanan A, Laribi O, et al. (2011) Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary  
gland progesterone response and cell number. *Mol. Endocrinol.* **25**(11), 1915-1923.

Bai Y, Chang F, Zhou R, Jin PP, Matsumoto H, Sokabe M, Chen L (2011) Increase of  
anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in  
male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A. *Endocrinology* **152**(4), 1562-  
1571.

Baugros J-B, Giroud B, Dessalces G, Grenier-Loustalot M-F, Cren-Olivé C (2008) Multiresidue  
analytical methods for the ultra-trace quantification of 33 priority substances present in the list of  
REACH in real water samples. *Analytica Chimica Acta* **607**(2), 191-203.

Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Muller J, Wittassek M, Schulz C, Kolossa-  
Gehring M (2009) GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children.  
*International Journal of Hygiene and Environmental Health* **212**(6), 685-692.

Beery AK, Zucker I (2011) Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav.Rev.* **35**(3), 565-572.

Beronius A, Rudén C, Håkansson H, Hanberg A (2010) Risk to all or none?. A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A. *Reproductive Toxicology* **29**(2), 132-146.

Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J, Lamartiniere CA (2010) In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives* **118**(11), 1614-1619.

Biedermann S, Tschudin P, Grob K (2010) Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **398**(1), 571-576.

Biles JE, McNeal TP, Begley TH, Hollifield HC (1997) Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact Plastics and Migration to Food-Simulating Liquids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **45**(9), 3541-3544.

Bing-zhi D, Lin W, Nai-yun G (2008) The removal of bisphenol A by ultrafiltration. *Desalination* **221**(1-3), 312-317.

Birnbaum LS, Fenton SE (2003) Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives* **111**(4), 389-394.

Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, Barr DB, Sathyanarayana S, Lanphear B (2011) Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* **119**, 131-137.

Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP (2009) Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives* **117**(12), 1945-1952.

Braunrath R, Podlipna D, Padlesak S, Cichna-Markl M (2005) Determination of bisphenol A in canned foods by immunoaffinity chromatography, HPLC, and fluorescence detection. *J Agric Food Chem* **53**(23), 8911-7.

Brenn-Struckhova Z, Cichna-Markl M (2006) Determination of bisphenol A in wine by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. *Food Addit Contam* **23**(11), 1227-35.

Brochu P, Ducre-Robitaille J-F, Brodeur J (2006) Physiological daily inhalation rates for free-living pregnant and lactating adolescents and women aged 11 to 55 years, using data from doubly labeled water measurements for use in health risk assessment. *International Journal of Human and Ecological Risk Assessment. HERA* **12**(4), 702-735.

Brock JW, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham LL (2001) Measurement of bisphenol A levels in human urine. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 11, 323-328.

Butte W, Heinzow B (2002) Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Rev Environ Contam Toxicol* 175, 1-46.

Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL (2005) Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 113(4), 391-395.

Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, Huttner K, Hauser R (2009) Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental Health Perspectives* 117, 639-644.

Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL (2008) Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives* 116, 39-44.

Cariot A, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S, Migeot V (2012) Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method. *Talanta* 100, 175-182.

Casajuana N, Lacorte S (2004) New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem* 52(12), 3702-7.

CE (2002) Endocrine Disrupters: study on gathering information on 435 substances with insufficient data. Commission européenne, DG Environment RPS BKH Consulting Engineers, No. B4-3040/2001/325850/MAR/C2. Final Report.

CE (2003) European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Commission européenne, Joint Research Centre, EUR 20843 EN, Luxembourg.

CE (2004) Guidance document on dermal absorption. Commission européenne, DG SANCO, Sanco/222/2000 rev. 7

CE (2010a) European Union Risk Assessment Report - 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). Complete risk assessment in one document. . Commission européenne, Joint Research Centre. Final approved version awaiting publications.

CE (2010b) European Union Risk Assessment Report - Environment Addendum of April 2008 - 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol-A) - Part 1 Environment. Commission européenne, Joint Research Centre, EUR 24588 EN, Luxembourg.

Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP (2003) Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology* 185(1-2), 119-127.

Circulaires ministérielles n°99/217 du 12 avril 1999 et n°2000/232 du 27 avril 2000 relatives aux matériaux utilisés dans les installations fixes de distribution d'eau destinée à la consommation humaine (respectivement publiées au Bulletin Officiel du ministère chargé de la santé n° 99/25 et 2000/18).

Circulaire ministérielle n°2002/571 du 25 novembre 2002 relative aux modalités de vérification de la conformité sanitaire des accessoires et des sous-ensembles d'accessoires, constitués d'au moins un composant organique entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine.

Circulaire DGS/SD7A/2006/370 du 21 août 2006 relative aux preuves de conformité sanitaire des matériaux et produits finis organiques renforcés par des fibres, entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine, à l'exclusion d'eau minérale naturelle.

Cladière M, Gasperi J, Gilbert S, Lorgeoux C, Tassin B Alkylphenol ethoxylates and bisphenol a in surface water within a heavily urbanized area, such as Paris. In 'WIT Transactions on Ecology and the Environment', 2010, pp. 131-142

Cox KH, Gatewood JD, Howeth C, Rissman EF (2010) Gestational exposure to bisphenol A and cross-fostering affect behaviors in juvenile mice. *Hormones and Behavior* **58**(5), 754-761.

Craye M, Funtowicz S (2005) A reflexive approach to dealing with uncertainties in environmental health risk science and policy. *Int. J. Risk Assessment and Management* **5**(2/3/4), 216-236.

Cullen AC, Frey HC (1999) 'Probabilistic Techniques in Exposure Assessment. A Handbook for Dealing with Variability and Uncertainty in Models and Inputs. Plenum Press, New York and London.'

Cunha SC, Almeida C, Mendes E, Fernandes JO (2011) Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid-liquid micro-extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **28**(4), 513-26.

Cunha SC, Fernandes JO (2010) Quantification of free and total bisphenol A and bisphenol B in human urine by dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) and heart-cutting multidimensional gas chromatography-mass spectrometry (MD-GC/MS). *Talanta*. **83**(1), 117-125.

D'Cruz SC, Jubendradass R, Jayakanthan M, Rani SJ, Mathur PP (2012a) Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study. *Food.Chem.Toxicol.* **50**(3-4), 1124-1133.

D'Cruz SC, Jubendradass R, Mathur PP (2012b) Bisphenol A induces oxidative stress and decreases levels of insulin receptor substrate 2 and glucose transporter 8 in rat testis. *Reprod.Sci.* **19**(2), 163-172.

Danish EPA (2010) Evaluation of Alternatives for Compounds under Risk Assessment in the EU, Bisphenol A. Environmental Project No. 901 2004

- Danish EPA (2011) Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies. Survey of Chemical Substances in Consumer Products. No. 110 2011. 110 2011
- Danish EPA (2012a) Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors. Survey of chemical substances in consumer products, No. 117.
- Danish EPA (2012b) Survey and health assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in consumer products. Survey of chemical substances in consumer products, No. 102 2009.
- Davis S, Mirick DK (2006) Soil ingestion in children and adults in the same family. *J Expo Sci Environ Epidemiol* **16**(1), 63-75.
- Deborde M, Rabouan S, Mazellier P, Duguet J-P, Legube B (2008) Oxidation of bisphenol A by ozone in aqueous solution. *Water Research* **42**(16), 4299-4308.
- Delmaar C, Frey HC, et al. (2008) Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment. Published under the joint sponsorship of the World Health Organization, the International Labour Organization and the United Nations Environment Programme, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.
- Demierre A-L, Peter R, Oberli A, Bourqui-Pittet M (2012) Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicology Letters* **213**(3), 305-308.
- DGCCRF (2011) Recherche et quantification du bisphénol A et S dans les tickets de caisse. Laboratoire SCL de Lyon. Rapport non publié.
- DHI (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. DHI Water & Environment, ENV.D.4/ETU/2005/0028r, Horsholm.
- Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses JOCE n°L 196 du 16 août 1967.
- Directive n° 76/768/CEE du conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques JO n°L 262 du 27.9.1976.
- Directive n°93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux Journal officiel n°L 169 du 12.7.1993.
- Directive n°98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine Journal officiel des Communautés européennes n°330 du 5.12.1998.
- Directive n° 1999/13/CE du 11/03/99 relative à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certaines activités et installations JOCE n°L85 du 29 mars 1999, rect. JOCE n° L 188 du 21 juillet 1999 et rect. JOCE n° L 87 du 8 avril 2000.

Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA (2012) Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environmental Health Perspectives* **120**(7), 935-943.

Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M, Fisher JW (2010a) Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **247**(2), 158-165.

Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher JW (2010b) Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology* **248**(1), 1-11.

Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M, Fisher JW (2011) Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult CD-1 mice: inter-species comparisons with Sprague-Dawley rats and rhesus monkeys. *Toxicol.Lett.* **207**(3), 298-305.

Doshi T, Mehta SS, Dighe V, Balasinor N, Vanage G (2011) Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology* **289**(2-3), 74-82.

Dupuis A, Migeot V, Cariot A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S (2012) Quantification of bisphenol A, 353-nonylphenol and their chlorinated derivatives in drinking water treatment plants. *Environ Sci Pollut Res Int* **19**(9), 4193-205.

Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, Munoz-de-Toro M (2007) Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environmental Health Perspectives* **115**(1), 80-86.

Durando M, Kass L, Perdomo V, Bosquiazzo VL, Luque EH, Munoz-de-Toro M (2011) Prenatal exposure to bisphenol A promotes angiogenesis and alters steroid-mediated responses in the mammary glands of cycling rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* **127**(1-2), 35-43.

ECHA (2009a) List of pre-registered substances. European Chemicals Agency

ECHA (2009b) 4-[2-(hydroxyphenyl)propan-2-yl]phenol (Bisphenol A), CAS No: 80-05-7, EINECS No: 201-245-8. ANNEX XV TRANSITIONAL REPORT. Documentation of the work done under the Existing Substance Regulation (EEC) No 793/93 and submitted to the European Chemicals Agency according to Article 136(3) of Regulation (EC) No 1907/2006. European Chemicals Agency

ECHA (2010) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.15: Consumer exposure estimation. European Chemicals Agency

Edlow AG, Chen M, Smith NA, Lu C, McElrath TF (2012) Fetal bisphenol A exposure: concentration of conjugated and unconjugated bisphenol A in amniotic fluid in the second and third trimesters. *Reprod Toxicol* **34**(1), 1-7.

EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A). European Food Safety Agency

EFSA (2010) Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A, question number EFSA-Q-2009-00864, EFSA-Q-2010-01023, EFSA-Q-2010-00709, adopted on 23 September 2010. European Food Safety Agency, 0.2903/j.efsa.2010.1829

EHESP, CSTB (2011) Exposition à des composés organiques semi-volatils présents dans l'air (phase gazeuse et particulaire) et dans les poussières sédimentées, potentiellement perturbateurs endocriniens et/ou reprotoxiques, à l'intérieur de 30 logements. Ecole des hautes études en santé publique, Centre scientifique et technique du bâtiment. Rapport non publié.

Ehlert KA, Beumer CW, Groot MC (2008) Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **25**(7), 904-10.

Environnement Canada, Santé Canada (2008) Évaluation préalable finale pour le Défi concernant le Phénol, 4,4' -(1-méthyléthylidène)bis (Bisphénol-A).

Evans NP, North T, Dye S, Sweeney T (2004) Differential effects of the endocrine-disrupting compounds bisphenol-A and octylphenol on gonadotropin secretion, in prepubertal ewe lambs. *Domestic Animal Endocrinology* **26**, 61-73.

EWG (2010) Synthetic estrogen BPA coats cash register receipts [page Web]. 27 juillet 2010. En ligne: <http://www.ewg.org/bpa-in-store-receipts> [dernière consultation en 2011]

FAO/OMS (2010) Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Food and Agriculture Organization of the United Nations/Organisation mondiale de la santé, Ottawa - Canada. Summary Report including Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A.

Farbos M (2012) Toxicocinétique comparée du bisphénol A chez cinq espèces et extrapolation de l'animal à l'homme. Thèse d'exercice - Médecine vétérinaire, Université Paul-Sabatier de TOULOUSE, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT,

FDA (2012) Réponse à la pétition reçue le 28 octobre 2008 à la FDA concernant la restriction d'utilisation du BPA (Ref. MS Docket No. FDA-2008-P-0577-0001YCP) En ligne: [http://www.americanchemistry.com/NRDC\\_Letter](http://www.americanchemistry.com/NRDC_Letter)

Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, Wagner-Mahler K, Pugeat M, Brucker-Davis F (2012) Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* **27**(4), 983-90

Fédération de la Plasturgie, Plastics Europe, Elipso (2011) Point de situation sur les produits à base de bisphénol A. Note de position communiquée aux Ministères

Felis E, Ledakowicz S, Miller JS (2011) Degradation of bisphenol A using UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes. *Water Environ Res* **83**(12), 2154-8.

Fent G, Hein WJ, Moendel MJ, Kubiak R (2003) Fate of 14C-bisphenol A in soils. *Chemosphere* **51**(8), 735-746.

Fenton SE (2006) Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: Early exposure and later life consequences. *Endocrinology* **147**(6), S18-S24.

Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez JL, Olea N (2007) Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive Toxicology* **24**(2), 259-264.

Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C (2010) Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environmental Health Perspectives* **118**, 1217-1222.

Fisher JW, Twaddle NC, Vanlandingham M, Doerge DR (2011) Pharmacokinetic modeling: prediction and evaluation of route dependent dosimetry of bisphenol A in monkeys with extrapolation to humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* **257**(1), 122-136.

Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E (2012) Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage* **104**, 19-34.

Focazio MJ, Kolpin DW, Barnes KK, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Barber LB, Thurman ME (2008) A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States--II) untreated drinking water sources. *Sci Total Environ* **402**(2-3), 201-16.

FSA (2001) Survey of Bisphenols in Canned Foods. Food Standard Agency, 13/01

Fu P, Kawamura K (2010) Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environ Pollut* **158**(10), 3138-43.

Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS (2011) Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* **95**(5), 1816-1819.

Funabashi T, Kawaguchi M, Furuta M, Fukushima A, Kimura F (2004) Exposure to bisphenol A during gestation and lactation causes loss of sex difference in corticotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Psychoneuroendocrinology* **29**(4), 475-485.

Gallard H, Leclercq A, Croué J-P (2004) Chlorination of bisphenol A: kinetics and by-products formation. *Chemosphere* **56**(5), 465-473.

Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A (2009) Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* **76**(6), 755-760.

Geens T, Apelbaum TZ, Goeyens L, Neels H, Covaci A (2010) Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **27**(11), 1627-37.

Geens T, Goeyens L, Covaci A (2011) Are potential sources of human exposure to bisphenol-A overlooked? *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **214**, 339-347.

Geens T, Neels H, Covaci A (2012a) Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*. **87**(7), 796-802.

Geens T, Aerts D, et al. (2012b) A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* **50**(10), 3725-40.

Geens T, Goeyens L, Kannan K, Neels H, Covaci A (2012c) Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *The Science of the total environment* **435-436C**, 30-33.

Gehring M, Vogel D, Tennhardt L, Weltin D, Bilitewski B Bisphenol a contamination of wastepaper, cellulose and recycled paper products. 2004, Rhodes. (Eds V Popov, H Itoh, CA Brebbia and A Kungolos), pp. 293-300

GEMS-Food (1995) Report on a workshop in the frame of Gems-Food Euro, EUR/HFA target 22. Second workshop on reliable evaluation of low-level contamination of food. OMS, Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food), Kulmbach, Federal Republic of Germany.

Genius SJ, Beeson S, Birkholz D, Lobo RA (2012) Human Excretion of Bisphenol A: Blood, Urine, and Sweat (BUS) Study. *Journal of Environmental and Public Health* **2012**, 10.

Gonçalves CR, Cunha RW, Barros DM, Martinez PE (2010) Effects of prenatal and postnatal exposure to a low dose of bisphenol A on behavior and memory in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **30**(2), 195-201.

Grumetto L, Montesano D, Seccia S, Albrizio S, Barbato F (2008) Determination of bisphenol a and bisphenol B residues in canned peeled tomatoes by reversed-phase liquid chromatography. *J Agric Food Chem* **56**(22), 10633-7.

Gualtieri AF, Iwachow MA, Venara M, Rey RA, Schteingart HF (2011) Bisphenol A effect on glutathione synthesis and recycling in testicular Sertoli cells. *J.Endocrinol.Invest.* **34**(5), e102-e109.

Gundert-Remy U, Mielke H, Bernauer U (2013) Commentary: Dermal penetration of bisphenol A- Consequences for risk assessment. *Toxicology Letters* **217**(2), 159-161.

He Y, Miao M, Herrinton LJ, Wu C, Yuan W, Zhou Z, Li DK (2009) Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environmental Research* **109**(5), 629-633.

Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K (2004) Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* **25**(2), 163-172.

Hogan K, Marcus A, Smith R, White P (1998) Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: empirical comparisons with epidemiologic data. *Environ Health Perspect.* **106**(6), 1557-1567.

Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T (2002) Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol* **16**(2), 117-22.

Huang YQ, Wong CKC, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlström B, Neretin L, Wong MH (2012) Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment International* **42**(1), 91-99.

Ike M, Chen MY, Danzl E, Sei K, Fujita M (2006) Biodegradation of a variety of bisphenols under aerobic and anaerobic conditions. *Water Sci Technol* **53**(6), 153-9.

Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y (2002) Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum.Reprod.* **17**(11), 2839-2841.

Ineris (2010) Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: Le Bisphénol A. Version juin 2010 puis mise à jour septembre 2010. Institut National de l'environnement industriel et des risques, N°INERIS-DRC-10-109972-01125C. Rapport d'étude non publié.

Inrs (2010) Bisphénol A. Fiche toxicologique FT 279. Institut national de recherche et de sécurité, Paris.

Inserm (2011) Reproduction et environnement. Institut national de la santé et de la recherche médicale, 978-2-85598-890-X, Paris. Expertise collective.

Izumi Y, Yamaguchi K, Ishikawa T, Ando M, Chiba K, Hashimoto H, Shiotani M, Fujisawa M (2011) Molecular changes induced by bisphenol-A in rat Sertoli cell culture. *Syst.Biol.Reprod.Med.* **57**(5), 228-232.

Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA (2009) Oral Exposure to Bisphenol A Increases Dimethylbenzanthracene-Induced Mammary Cancer in Rats. *Environmental Health Perspectives* **117**, 910-915.

Jenkins S, Wang J, Eltoun I, Desmond R, Lamartiniere CA (2011) Chronic oral exposure to Bisphenol a results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in mmtv-erbB2 mice. *Environmental Health Perspectives* **119**(11), 1604-1609.

Jones BA, Shimell JJ, Watson NV (2011) Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood. *Hormones and Behavior* **59**(2), 246-251.

Kaddar N, Bendridi N, Harthe C, de Ravel MR, Bienvenu AL, Cuilleron CY, Mappus E, Pugeat M, Dechaud H (2009) Development of a radioimmunoassay for the measurement of Bisphenol A in biological samples. *Anal Chim Acta* **645**(1-2), 1-4.

Kasper-Sonnenberg M, Wittsiepe J, Koch HM, Fromme H, Wilhelm M (2012) Determination of bisphenol a in urine from mother-child pairs-results from the duisburg birth cohort study, Germany. *J.Toxicol.EnvIRON.Health.A.* **75**(8-10), 429-437.

Kass L, Altamirano GA, Bosquiazzo VL, Luque EH, Munoz-de-Toro M (2012) Perinatal exposure to xenoestrogens impairs mammary gland differentiation and modifies milk composition in Wistar rats. *Reproductive Toxicology* **33**(3), 390-400.

KEMI (2012) Bisfenol A i kassakvitton - rapport fran ette regeringsuppdrag. Kemikalieinspektionen (agence suédoise des produits chimiques), Nr 4/12. Rapport.

Kim YH, Kim CS, Park S, Han SY, Pyo MY, Yang M (2003) Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochemical and Biophysical Research Communication* **312**, 441-448.

Kinney CA, Furlong ET, Kolpin DW, Burkhardt MR, Zaugg SD, Werner SL, Bossio JP, Benotti MJ (2008) Bioaccumulation of pharmaceuticals and other anthropogenic waste indicators in earthworms from agricultural soil amended with biosolid or swine manure. *Environmental Science and Technology* **42**(6), 1863-1870.

Kleywegt S, Pileggi V, Yang P, Hao C, Zhao X, Rocks C, Thach S, Cheung P, Whitehead B (2011) Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada - Occurrence and treatment efficiency. *Science of the Total Environment* **409**(8), 1481-1488.

Knol AB, Petersen AC, van der Sluijs JP, Lebrecht E (2009) Dealing with uncertainties in environmental burden of disease assessment. *Environmental Health* **8**:21, 1-13.

Kobayashi K, Kubota H, Ohtani K, Hojo R, Miyagawa M (2012) Lack of effects for dietary exposure of bisphenol A during *in utero* and lactational periods on reproductive development in rat offspring. *J.Toxicol.Sci.* **37**(3), 565-573.

Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schroter-Kermani C, Angerer J, Bruning T (2012) Bisphenol A in 24h urine and plasma samples of the German environmental specimen bank from 1995 to 2009: a retrospective exposure evaluation. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*(1-7).

- Korshin GV, Kim J, Gan L (2006) Comparative study of reactions of endocrine disruptors bisphenol A and diethylstilbestrol in electrochemical treatment and chlorination. *Water Research* **40**(5), 1070-1078.
- Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S (2003) Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neuroscience Research* **45**(3), 345-356.
- Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, Gauthier BR, Lalonde K, Lalonde PJ (2009) Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* **26**(6), 928-937.
- Kuch HM, Ballschmiter K (2001) Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environ Sci Technol* **35**(15), 3201-6.
- Kuester RK, Sipes IG (2007) Prediction of metabolic clearance of bisphenol A (4,4'-dihydroxy-2,2-diphenylpropane) using cryopreserved human hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* **35**(10), 1910-1915.
- Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y (2003) Disposition of a low dose of <sup>14</sup>C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicological Sciences* **73**(1), 17-25.
- Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y (2002) Disposition of a low dose of bisphenol a in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicological Sciences* **68**(1), 32-42.
- Kurebayashi H, Nagatsuka S, Nemoto H, Noguchi H, Ohno Y (2005) Disposition of low doses of <sup>14</sup>C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats. *Arch. Toxicol.* **79**(5), 243-252.
- Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, Nozawa R (2007) Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere* **66**, 1160-1164.
- Lacroix MZ, Puel S, Collet SH, Corbel T, Picard-Hagen N, Toutain PL, Viguie C, Gayrard V (2011) Simultaneous quantification of bisphenol A and its glucuronide metabolite (BPA-G) in plasma and urine: applicability to toxicokinetic investigations. *Talanta* **85**(4), 2053-2059.
- Lagarde F (2013) Perturbateurs endocriniens et relations dose-effet non monotones : état des lieux, mécanismes impliqués et conséquences en toxicologie. Thèse d'exercice, Université de Paris-Sud, Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry,
- Lakind JS, Naiman DQ (2011) Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol* **21**(3), 272-9.

Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Bryan S, Clarke J, Naiman DQ (2012) Comparing United States and Canadian population exposures from national biomonitoring surveys: bisphenol A intake as a case study. *Journal of Exposure and Environmental Epidemiology*, 1-8.

Lam FC, Hung CT, Perrier DG (1985) Estimation of variance for harmonic mean half-lives. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **74**(2), 229-231.

Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM (2008) Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters* **176**(2), 149-156.

Lemos MFL, van Gestel CAM, Soares AMVM (2009) Endocrine disruption in a terrestrial isopod under exposure to bisphenol A and vinclozolin. *Journal of Soils and Sediments* **9**(5), 492-500.

Levin R (2006) Adequacy conditions for reporting uncertainty in chemical risk assessments. *Human and Ecological Risk Assessment* **12**(5), 834-855.

Li X, Ying GG, Su HC, Yang XB, Wang L (2010) Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles. *Environment International* **36**(6), 557-562.

Li X, Ying GG, Zhao JL, Chen ZF, Lai HJ, Su HC (2013) 4-nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environment International* **52**, 81-86.

Liao C, Kannan K (2011a) High levels of bisphenol A in paper currencies from several countries, and implications for dermal exposure. *Environmental Science and Technology* **45**(16), 6761-6768.

Liao C, Kannan K (2011b) Widespread occurrence of bisphenol A in paper and paper products: Implications for human exposure. *Environmental Science and Technology* **45**(21), 9372-9379.

Liao C, Kannan K (2012) Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environmental Science and Technology* **46**(9), 5003-5009.

Loganathan SN, Kannan K (2011) Occurrence of bisphenol a in indoor dust from two locations in the Eastern United States and implications for human exposures. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **61**(1), 68-73.

Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A (1) Journal Officiel de la République française

Loos R, Gawlik BM, Locoro G, Rimaviciute E, Contini S, Bidoglio G (2009) EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environmental Pollution* **157**(2), 561-568.

Loos R, Locoro G, et al. (2010) Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Research* **44**(14), 4115-4126.

Loos R, Wollgast J, Huber T, Hanke G (2007) Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **387**(4), 1469-1478.

Lopez-Casas PP, Mizrak SC, Lopez-Fernandez LA, Paz M, de Rooij DG, del Mazo J (2012) The effects of different endocrine disruptors defining compound-specific alterations of gene expression profiles in the developing testis. *Reproductive Toxicology* **33**(1), 106-115.

Losa-Ward SM, Todd KL, McCaffrey KA, Tsutsui K, Patisaul HB (2012) Disrupted organization of RFamide pathways in the hypothalamus is associated with advanced puberty in female rats neonatally exposed to bisphenol A. *Biology of Reproduction* **87**(2), 28.

Maduka Ignatius C, Ezeonu Francis E, Neboh Emeka E, Shu Elvis N, Ikekpeazu Ebele J (2010) BPA and environmental estrogen in potable water sources in Enugu municipality, south-east, Nigeria. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **85**(5), 534-537.

Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, Hauser R (2008) Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environmental Health Perspectives* **116**(2), 173-178.

Mahoney MM, Padmanabhan V (2010) Developmental programming: impact of fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals on gonadotropin-releasing hormone and estrogen receptor mRNA in sheep hypothalamus. *Toxicology and Applied Pharmacology* **247**, 98-104.

Makris SL (2011) Current assessment of the effects of environmental chemicals on the mammary gland in guideline rodent studies by the U.S. environmental protection agency (U.S. EPA), organisation for economic co-operation and development (OECD), and national toxicology program (NTP). *Environmental Health Perspectives* **119**(8), 1047-1052.

Mao L, Sun C, Zhang H, Li Y, Wu D (2004) Determination of environmental estrogens in human urine by high performance liquid chromatography after fluorescent derivatization with p-nitrobenzoyl chloride. *Analytica Chimica Acta* **522**(2), 241-246.

Markham DA, Waechter, Jr., et al. (2010) Development of a method for the determination of bisphenol a at trace concentrations in human blood and urine and elucidation of factors influencing method accuracy and sensitivity. *Journal of Analytical Toxicology* **34**(6), 293-303.

Marmugi A, Ducheix S, et al. (2012) Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology*. **55**(2), 395-407.

Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E (2011) In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [<sup>14</sup>C]-bisphenol A in rats: A possible extrapolation to human absorption? *Archives of Toxicology* **85**(9), 1035-1043.

Martin MD, Bajet D, Woods JS, Dills RL, Poulten EJ (2005) Detection of dental composite and sealant resin component in urine. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **99**(4), 429.

Martini M, Miceli D, Gotti S, Viglietti-Panzica C, Fissore E, Palanza P, Panzica G (2010) Effects of perinatal administration of Bisphenol A on the neuronal nitric oxide synthase expressing system in the hypothalamus and limbic system of CD1 mice. *Journal of Neuroendocrinology* **22**(9), 1004-1012.

Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y (2005) Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and its concentration changes over 6 months. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **48**(4), 459-466.

Maxim L, van der Sluijs JP (2011) Quality in environmental science for policy: Assessing uncertainty as a component of policy analysis. *Environmental Science and Policy* **14**(4), 482-492.

Medina D (2007) Chemical carcinogenesis of rat and mouse mammary glands. *Breast.Dis.* 28, 63-68.

Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS (2010) Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One* 5(1), e8673.

Mendoza-Rodríguez CA, García-Guzmán M, Baranda-Avila N, Morimoto S, Perrot-Appianat M, Cerbón M (2011) Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring. *Reproductive Toxicology* **31**(2), 177-183.

Mendum T, Stoler E, Vanbenschoten H, Warner JC (2011) Concentration of bisphenol a in thermal paper. *Green Chemistry Letters and Reviews* **4**(1), 81-86.

Mielke H, Gundert-Remy U (2009) Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology Letters* 190(1), 32-40.

Mielke H, Gundert-Remy U (2012) Physiologically based toxicokinetic modelling as a tool to support risk assessment: three case studies. *J.Toxicol.* 2012, 11.

Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H (2007) Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* **14**(5), 245-252.

Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, Ye X, Hauser R (2010) Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International Journal of Andrology* **33**(2), 385-393.

Monje L, Varayoud J, Munoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG (2009) Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reproductive Toxicology* **28**(4), 435-442.

Moors S, Blaszkewicz M, Bolt HM, Degen GH (2007) Simultaneous determination of daidzein, equol, genistein and bisphenol A in human urine by fast and simple method using SPE and GC-MS. *Molecular Nutrition and Food Research* **51**, 787-798.

Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J (2008) Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *Journal of Endocrinology* **196**, 101-112.

Mørck TJ, Sorda G, et al. (2010) Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reproductive Toxicology* **30**(1), 131-137.

Morgan MK, Jones PA, et al. (2011) Assessing the quantitative relationships between preschool children's exposures to bisphenol A by route and urinary biomonitoring. *Environmental Science and Technology* **45**, 5309-5316.

Munoz del Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2005) Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* **146**(9), 4138-4147.

Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM (2007) Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology* **23**(3), 383-390.

N'Tumba-Byn T, Moison D, et al. (2012) Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function. *PLoS One* **7**(12), e51579.

Nakagami A, Negishi T, Kawasaki K, Imai N, Nishida Y, Ihara T, Kuroda Y, Yoshikawa Y, Koyama T (2009) Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys ( *Macaca fascicularis* ) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology* **34**(8), 1189-1197.

Nakamura K, Itoh K, Yoshimoto K, Sugimoto T, Fushiki S (2010) Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice. *Neuroscience Letters* **484**(1), 66-70.

Nanjappa MK, Simon L, Akingbemi BT (2012) The industrial chemical bisphenol A (BPA) interferes with proliferative activity and development of steroidogenic capacity in rat Leydig cells. *Biol Reprod* **86**(5), 135, 1-12.

Nepomnaschy PA, Baird DD, Weinberg CR, Hoppin JA, Longnecker MP, Wilcox AJ (2009) Within-person variability in urinary bisphenol A concentrations: measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environmental Research* **109**, 734-737.

Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2007) Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology* 24, 253-258.

Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2009) Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. *Environmental Health Perspectives* 117, 879-885.

NF X50-110 - Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X50-110).

NF T90-210 - Protocole d'évaluation initiale des performances d'une méthode dans un laboratoire. AFNOR.

Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A (2004) Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reproductive Toxicology* 18(6), 803-811.

Nishimura M, Naito S (2006) Tissue-specific mRNA expression profiles of human phase I metabolizing enzymes except for cytochrome P450 and phase II metabolizing enzymes. *Drug Metab.Pharmacokinet.* 21(5), 357-374.

NRC (2009) Science and decisions : advancing risk assessment. National Research Council (U.S. EPA) - Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used. Rapport.

NTP (2008) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. NIH, Research Triangle Park, NC. National Toxicology Program.

NTP (2011) Présentation de Dr. Paul Foster - Chief, NTP Toxicology Branch le 13 avril 2011 au NTP Board of Scientific Counselors Meeting relative à "NTP's Modified One-Generation Reproduction Study" En ligne: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/About\\_NTP/BSC/2011/April/MOGDesign.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/About_NTP/BSC/2011/April/MOGDesign.pdf)

OMS (2011) Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Organisation mondiale de la santé

Otaka H, Yasuhara A, Morita M (2003) Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and clean-up by solid-phase extraction. *Analytical Science* 19, 1663-1666.

Ouichi K, Watanabe S (2002) Measurement of bisphenol A in human urine using liquid chromatography with multi-channel coulometric electrochemical detection. *Journal of Chromatography B* 780, 365-370.

Palanza P, Gioiosa L, vom Saal FS, Parmigiani S (2008) Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental Research* 108(2), 150-157.

Pandelova M, Piccinelli R, Lopez WL, Henkelmann B, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N, Leclercq C, Schramm KW (2011) Assessment of PCDD/F, PCB, OCP and BPA dietary exposure of non-breast-fed European infants. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **28**(8), 1110-22.

Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HBD (2009) Impact of neonatal exposure to the ER alpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. *Neurotoxicology* (Amsterdam) **30**, 350-357.

Patterson TA, Twaddle NC, Roegge CS, Callicott RJ, Fisher JW, Doerge DR (2013) Concurrent determination of bisphenol A pharmacokinetics in maternal and fetal rhesus monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology* **267**(1), 41-48.

Phillips KP, Foster WG (2008) Endocrine Toxicants with Emphasis on Human Health Risks. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* **11**, 149-151.

Plastics Europe (2007) Application of Bisphenol A : Bisphenol A in Europe [Page Web]. En ligne: <http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/BPA%20applications.pdf> [dernière consultation en mai 2011]

Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kitraki E (2010) Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience* **167**(3), 741-749.

Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM, Jr. (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicological Sciences* **54**(1), 3-18.

Pouillot R, Sanaa M, Dufour B (2002) Principes de l'appréciation quantitative probabiliste des risques. *Epidémiol. et santé anim.* **41**, 95-112.

Prins GS, Ye SH, Birch L, Ho SM, Kannan K (2011) Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology* **31**(1), 1-9.

Py J-S, Rosin C, Hollard C, Clavos M-C, Rimlinger N, Piat A, Garnier A, Munoz J-F, Davezac H (2009) Stratégie d'échantillonnage pour la campagne nationale de recherche des résidus de médicaments dans l'eau. *Bulletin épidémiologique* **34**, 4-6.

Ramsey MH (2009) Uncertainty in the assessment of hazard, exposure and risk. *Environ Geochem Health* **31**, 205-217.

Règlement de la commission européenne (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi

que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

Règlement de la commission européenne (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 JOCE

Règlement de la commission européenne (CE) No 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques Journal officiel de l'Union européenne

Règlement d'exécution n° 321/2011 de la commission du 1er avril 2011 modifiant le règlement (UE) n o 10/2011 en ce qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons Journal officiel de l'Union européenne n°L 87 du 2.04.2011.

Règlement de l'Union européenne n°10/2011 de la commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires Journal officiel de l'Union européenne n°L 12 du 15-01-2011.

Rodriguez-Mozaz S, De Alda ML, Barceló D (2005) Analysis of bisphenol A in natural waters by means of an optical immunosensor. *Water Research* **39**(20), 5071-5079.

Rodriguez-Mozaz S, López de Alda MJ, Barceló D (2004) Monitoring of estrogens, pesticides and bisphenol A in natural waters and drinking water treatment plants by solid-phase extraction–liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1045**(1–2), 85-92.

Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM (2001) Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental Health Perspectives* **109**, 675-680.

Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM (2006) Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* **147**(8), 3681-3691.

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* **37**(20), 4543-4553.

Rudel RA, Dodson RE, Perovich LJ, Morello-Frosch R, Camann DE, Zuniga MM, Yau AY, Just AC, Brody JG (2010) Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. *Environ Sci Technol* **44**(17), 6583-6590.

Rudel RA, Fenton SE, Ackerman JM, Euling SY, Makris SL (2011) Environmental exposures and mammary gland development: State of the science, public health implications, and research recommendations. *Environmental Health Perspectives* **119**(8), 1053-1061.

Russo J, Russo IH (1996a) Experimentally induced mammary tumors in rats. *Breast.Cancer Res.Treat.* **39**(1), 7-20.

Russo IH, Russo J (1996b) Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environmental Health Perspectives* **104**(9), 938-967.

Ryan BC, Hotchkiss AK, Crofton KM, Gray LE (2010) 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. *Toxicological Sciences* **114**(1), 133-148.

Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, Woods SC, Jandacek RJ, Seeley RJ (2010) Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology* **151**(6), 2603-2612.

Rykowska I, Szymanski A, Wasiak W (2004) Method Based on Solid Phase Extraction, LC and GC for Analysis of Bisphenol A in drinking Water. *Chemical Papers* **58**(6), 382-385.

Salapavidou M, Samara C, Voutsas D (2011) Endocrine disrupting compounds in the atmosphere of the urban area of Thessaloniki, Greece. *Atmospheric Environment* **45**(22), 3720-3729.

Santhi VA, Sakai N, Ahmad ED, Mustafa AM (2012) Occurrence of bisphenol A in surface water, drinking water and plasma from Malaysia with exposure assessment from consumption of drinking water. *Science of the Total Environment* **427-428**(0), 332-338.

Savabieasfahani M, Kannan K, Astapova O, Evans NP, Padmanabhan V (2006) Developmental programming: Differential effects of prenatal exposure to bisphenol-A or methoxychlor on reproductive function. *Endocrinology* **147**, 5956-5966.

Schadkowski C (2003) Exposition individuelle aux oxydes d'azote et au monoxyde de carbone : premiers résultats de l'étude " Sentinelles de l'air" en Région Nord-Pas de Calais. *Air Pur* **64**, 14-29.

Schoringumer K, Cichna-Markl M (2007) Sample clean-up with sol-gel enzyme and immunoaffinity columns for the determination of bisphenol A in urine. *Journal of Chromatography B* **850**, 361-369.

Schreder E (2010) On the Money. BPA in Dollar Bills and Receipts. Safer Chemicals, Healthy Families, Wahsington Toxics Coalition.

Shelby MD (2008) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. NTP CERHR MON(22), v, vii-ix, 1-64 passim.

Sheng ZG, Zhu BZ (2011) Low concentrations of bisphenol A induce mouse spermatogonial cell proliferation by G protein-coupled receptor 30 and estrogen receptor-alpha. *Environmental Health Perspectives* **119**(12), 1775-1780.

Sieli PT, Jasarevic E, et al. (2011) Comparison of serum bisphenol A concentrations in mice exposed to bisphenol A through the diet versus oral bolus exposure. *Environ Health Perspect* **119**(9), 1260-5.

Signorile PG, Spugnini EP, et al. (2010) Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology* **168**, 318-325.

Singh M, McGinley JN, Thompson HJ (2000) A comparison of the histopathology of premalignant and malignant mammary gland lesions induced in sexually immature rats with those occurring in the human. *Laboratory Investigation* **80**(2), 221-231.

Sirot V, Volatier JL, Calamassi-Tran G, Dubuisson C, Menard C, Dufour A, Leblanc JC (2009) Core food of the French food supply: second Total Diet Study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **26**(5), 623-39.

Sodré F, Locatelli M, Jardim W (2010) Occurrence of Emerging Contaminants in Brazilian Drinking Waters: A Sewage-To-Tap Issue. *Water, Air, & Soil Pollution* **206**(1), 57-67.

Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, Aubert ML, Huppi PS (2009) Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives* **117**(10), 1549-1555.

Stackelberg PE, Gibs J, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Lippincott RL (2007) Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the Total Environment* **377**(2-3), 255-272.

Stump DG, Beck MJ, et al. (2010) Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences* **115**(1), 167-182.

Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K (2004) Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography* **18**, 501-507.

Szymański A, Rykowska I, Wasiak W (2006) Determination of bisphenol A in water and milk by micellar liquid chromatography. *Acta Chromatographica*(17), 161-172.

Takahashi Y, Shirai A, Segawa T, Takahashi T, Sakakibara K (2002) Why Does a Color-Developing Phenomenon Occur on Thermal Paper Comprising of a Fluoran Dye and a Color Developer Molecule? *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **75**(10), 2225-2231.

Takao Y, Lee Ho C, Kohra S, Arizono K (2002) Release of Bisphenol A from Food Can Lining upon Heating. *Journal of health science* **48**(4), 331-334.

Taylor JA, vom Saal FS, Welshons WV, Drury B, Rottinghaus G, Hunt PA, Toutain PL, Laffont CM, Vandevooort CA (2011) Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environmental Health Perspectives* **119**(4), 422-430.

Taylor JA, Welshons WV, vom Saal FS (2008) No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24h after administration in neonatal female mice. *Reproductive Toxicology* **25**(2), 169-176.

Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, Doerge D, Churchwell MI, Gunawan R, Graham MK (2011) Twenty-four hour human urine and serum profiles of bisphenol A during high-dietary exposure. *Toxicological Sciences* **123**, 48-57.

Teitelbaum SL, Britton JA, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Reidy JA, Galvez MP, Brenner BL, Wolff MS (2008) Temporal variability in urinary concentrations of phtalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environmental Research* **106**, 257-269.

Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, Vandevort CA, Sonnenschein C, Soto AM (2012) Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*

Thayer KA, Foster PM (2007) Workgroup report: National Toxicology Program workshop on Hormonally Induced Reproductive Tumors - Relevance of Rodent Bioassays. *Environ Health Perspect* **115**(9), 1351-1356.

Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG (2010) Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* **64**(6), 432-439.

Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I, Yoshikawa Y (2006) Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology* **226**(2-3), 208-217.

Toutain PL (2013) BPA and conjugated BPA: pharmacokinetics across species. Communication personnelle.

Toyo'oka T, Oshige Y (2000) Determination of Alkylphenols in Mineral Water Contained in PET Bottles by Liquid Chromatography with Coulometric Detection. *Analytical Sciences* **16**(10), 1071-1076.

Trdan LT, Roskar R, Mrhar A (2012) Evaluation of bisphenol A glucuronidation according to UGT1A1\*28 polymorphism by a new LC-MS/MS assay. *Toxicology* **292**(1), 33-41.

Tyl RW, Myers CB, et al. (2008) Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (swiss) mice. *Toxicological Sciences* **104**(2), 362-384.

Tyl RW, Myers CB, et al. (2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences* **68**(1), 121-146.

UBA (2010) Bisphenol A. An industrial chemical with adverse effects. UmweltBundesAmt (agence fédérale de l'environnement), Dessau-Roßlau, Germany

US EPA (1986) standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer product. US Environmental protection agency, EPA N°68-02-3968, Washington, D. C. 20460

US EPA (2009) Metabolically Derived Human Ventilation Rates: A Revised Approach Based Upon Oxygen Consumption Rates National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, EPA/600/R-06/129F, Washington, DC 20460

US EPA (2011) Exposure factors handbook. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, EPA/600/R-09/052F, Washington, DC 20460

US EPA (2012) Bisphenol alternatives in thermal paper. US Environmental protection agency, DRAFT FOR PUBLIC COMMENT.

US National Library of Medicine (2008) Hazardous Substances Data Bank (HSDB) - TOXNET Database [Base de données en ligne]. En ligne: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

Van Asselt MBA, Rotmans J (2002) Uncertainty in Integrated Assessment modelling. From positivism to pluralism. *Climatic Change* **54**(1-2), 75-105.

van der Sluijs JP, Craye M, Funtowicz S, Kloprogge P, Ravetz J, Risbey J (2005) Combining quantitative and qualitative measures of uncertainty in model-based environmental assessment: the NUSAP system. *Risk Anal* **25**(2), 481-92. [In eng]

van der Sluijs JP, Risbey JS, et al. (2003) RIVM/MNP Guidance for Uncertainty Assessment and Communication: Detailed Guidance (RIVM/MNP Guidance for Uncertainty Assessment and Communication Series, Volume 3). Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV (2007) Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* **24**(2), 139-177.

Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2008) Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reproductive Toxicology* **26**, 210-219.

Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G (2010) Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* **118**(8), 1055-70.

Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G (2012) Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol a. *Cien.Saude Colet.* **17**(2), 407-434.

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

Verdonck FA, Souren A, van Asselt MB, Van Sprang PA, Vanrolleghem PA (2007) Improving uncertainty analysis in European Union risk assessment of chemicals. *Integrated Environmental Assessment and Management* 3(3), 333-343.

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

Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H (2008) Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol.Lett.* 179(3), 155-162.

Waechter J, Thornton C, Markham D, Domoradzki J (2007) Factors affecting the accuracy of bisphenol a and bisphenol a-monoglucuronide estimates in Mammalian tissues and urine samples. *Toxicol Mech Methods* 17(1), 13-24.

Walker WE, Harremoës P, Rotmans J, Van der Sluijs JP, Van Asselt MBA, Janssen P, Kraye Von Krauss MP (2003) Defining Uncertainty A Conceptual Basis for Uncertainty Management in Model-Based Decision Support. *Integrated Assessment* 4(1), 5–17.

Weber LK, Keri RA (2011) Bisphenol A increases mammary cancer risk in two distinct mouse models of breast cancer. *Biology of Reproduction* 85(3), 490-497.

Weschler CJ, Nazaroff WW (2012) SVOC exposure indoors: fresh look at dermal pathways. *Indoor Air* 22(5), 356-377.

Wilson NK, Chuang JC, Lyu C, Menton R, Morgan MK (2003) Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 13(3), 187-202.

Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS (2007) An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental Research* 103(1), 9-20.

Wolff MS, Teitelbaum SL, et al. (2007) Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental Health Perspectives* 115(1), 116-121.

Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, Wetmur J, Calafat AM (2008) Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental Health Perspectives* 116, 1092-1097.

Xu XH, Zhang J, Wang YM, Ye YP, Luo QQ (2010a) Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Hormones and Behavior* 58(2), 326-333.

Xu XH, Wang YM, Zhang J, Luo QQ, Ye YP, Ruan Q (2010b) Perinatal exposure to bisphenol-A changes N-methyl-D-aspartate receptor expression in the hippocampus of male rat offspring. *Environmental Toxicology and Chemistry* **29**(1), 176-181.

Xu X, Li T, Luo Q, Hong X, Xie L, Tian D (2011a) Bisphenol-A rapidly enhanced passive avoidance memory and phosphorylation of NMDA receptor subunits in hippocampus of young rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **255**(2), 221-228.

Xu X, Tian D, Hong X, Chen L, Xie L (2011b) Sex-specific influence of exposure to bisphenol-A between adolescence and young adulthood on mouse behaviors. *Neuropharmacology* **61**(4), 565-73.

Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, Ha EH (2009) Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental Research* **109**(6), 797-801.

Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM (2005a) Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine. *Analytical Chemistry* **77**, 5407-5413.

Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM (2005b) Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **383**, 638-644.

Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM (2006) Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* **831**, 110-115.

Ye X, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM (2008a) Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Analytica Chimica Acta* **622**, 150-156.

Ye X, Pierik FH, et al. (2008b) Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the generation R study. *Environmental Research* **108**, 260-267.

Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe WV, Tiemeier H, Hoppin JA, Longnecker MP (2009) Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **212**, 481-491.

Ye L, Su ZJ, Ge RS (2011a) Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activation enzymes. *Molecules*. **16**(12), 9983-10001.

Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM (2011b) Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environmental Health Perspectives* **119**, 983-988.

Yi B, Kim C, Yang M (2010) Biological monitoring of bisphenol A with HLPC/FLD and LC/MS/MS assays. *Journal of chromatography.B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* **878**(27), 2606-2610.

Ying GG, Kookana RS (2005) Sorption and degradation of estrogen-like-endocrine disrupting chemicals in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* **24**(10), 2640-2645.

Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E (2011) Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere* **82**(3), 424-430.

Zhang Y, Causserand C, Aimar P, Cravedi JP (2006) Removal of bisphenol A by a nanofiltration membrane in view of drinking water production. *Water Research* **40**(20), 3793-3799.

Zhang Z, Alomirah H, et al. (2011) Urinary bisphenol a concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environmental Science and Technology* **45**(16), 7044-7050.

Zhou R, Bai Y, Yang R, Zhu Y, Chi X, Li L, Chen L, Sokabe M (2011) Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose bisphenol-A. *Neuropharmacology* **60**(5), 789-798.



Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)