



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

Tome 2

Annexes

Mars 2013

Édition scientifique





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

Tome 2

Annexes

Mars 2013

Édition scientifique

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

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

**ANNEXES DU 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

Sommaire

1	Annexe 1 : Lettres de saisine	8
2	Annexe 2 : Lettre de l'ANSM.....	12
3	Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des NOAELs ou LOAELs des études expérimentales citées dans le rapport effets sanitaires de l'Anses – septembre 2011	18
3.1	Effets sur le système reproducteur mâle.....	19
3.2	Effets sur le système reproducteur femelle	23
3.3	Effets sur le cerveau et le comportement.....	38
3.4	Effets sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire	53
3.5	Effets sur la thyroïde.....	59
3.6	Effets sur le système immunitaire	60
3.7	Effets sur l'intestin	62
3.8	Effets sur la prostate.....	63
3.9	Effets sur la glande mammaire.....	65
4	Annexe 4 : Etude des relations dose-réponse du BPA	69
4.1	Introduction	69
4.2	Méthodologie mise en œuvre	70
4.3	Résultats.....	72
4.4	Bibliographie	75
5	Annexe 5 : Synthèse des Etudes Récentes 2011-2012	77
5.1	Etudes épidémiologiques	77
5.2	Effets du BPA sur le cerveau et le comportement	87
5.3	Effets du BPA sur le système reproducteur femelle.....	93
5.4	Effets du BPA sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire:	98
5.5	Effets du BPA sur la glande mammaire.....	107
5.6	Données de génotoxicité	110
6	Annexe 6 : Analyse des études d'absorption percutanée	113
7	Annexe 7 : Méthode de prélèvement et protocole d'analyse des échantillons d'air intérieur	119
7.1	Prélèvement.....	119
7.2	Protocole d'analyse	119

7.3	Contrôle qualité.....	121
7.4	Gestion des blancs terrain	122
8	Annexe 8 : Méthode de prélèvement et protocole d'analyse des échantillons de poussières sédimentées	123
8.1	Prélèvement.....	123
8.2	Protocole d'analyse	123
8.3	Contrôle qualité.....	125
9	Annexe 9 : Occurrence des revêtements époxydiques dans les réseaux de distribution d'eau destinée à la consommation humaine	127
10	Annexe 10 : Consultation de l'AFIFAE.....	129
11	Annexe 11 : Caractéristiques et compositions chimiques des eaux en bonbonne	131
12	Annexe 12 : Méthode de mesure quantitative du BPA dans les matrices alimentaires.....	132
13	Annexe 13 : Résultats de contamination en BPA_{total} et BPA_{non-conjugué} de certains échantillons mixtes de denrées d'origine animale échantillonnées dans le cadre de l'étude EAT2.....	136
14	Annexe 14 : Résultats de contamination en BPA non-conjugué des aliments du programme EAT2	138
15	Annexe 15 : Généralités concernant les principales résines utilisées dans le cadre de la fabrication des boîtes de conserve	149
16	Annexe 16 : Composition et contamination des échantillons composites de légumes et plats composés en fonction du conditionnement en boîtes de conserve	150
17	Annexe 17 : Récapitulatif des articles et préparations susceptibles de contenir du BPA.....	154
18	Annexe 18 : Histogrammes et statistiques descriptives des distributions de probabilités des différentes variables d'entrée utilisées dans les modèles d'exposition	157
19	Annexe 19 : Démarches d'évaluation de risques sanitaires liés au BPA recensées dans la littérature scientifique	165
19.1	Principaux travaux d'évaluation de risque antérieurs à 2010	165

19.2 Principaux travaux d'évaluation de risque publiés et/ou actualisés depuis 2010	171
20 Annexe 20a : Analyses complémentaires relatives au volet alimentaire menées par le CES ERCA de l'Anses	180
20.1 Rappel des expositions au BPA _{non-conjugué} via l'alimentation pour les femmes enceintes, les adultes et les enfants de plus de 3 ans	180
20.2 Rappel sur la caractérisation du risque lié à l'exposition via l'alimentation au BPA chez les femmes enceintes	182
20.3 Identification des principaux contributeurs à l'exposition alimentaire au BPA _{non-conjugué} chez les femmes enceintes et les autres sous-populations.....	183
20.4 Scénario d'exposition au BPA en fonction du conditionnement des aliments composites	186
20.5 Scénario d'exposition au BPA prenant en compte les produits d'origine animale présentant de fortes teneurs en BPA (viande, abats, charcuterie et produits de la mer)	188
21 Annexe 20b : Conclusions et recommandations du CES ERCA de l'Anses	205
22 Annexe 21 : Analyse de sensibilité relative aux scénarios d'exposition liés à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA.....	208
22.1 Scénario professionnel type « agent de caisse » - femmes enceintes.....	208
22.2 Scénario consommateur - femmes enceintes.....	212
23 Annexe 22 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	217

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des études animales sur les effets du bisphénol A sur l'appareil reproducteur mâle	19
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études animales sur les effets du bisphénol A sur le système reproducteur femelle	23
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études animales sur les effets sur l'ouverture vaginale, sur l'âge au premier oestrus du bisphénol A	35
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur le cerveau et le comportement	38
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur le métabolisme et le système cardiovasculaire	53
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des études animales par voie orale sur les effets du bisphénol A sur la thyroïde	59
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur le système immunitaire	60
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des études par voie orale sur les effets du bisphénol A sur l'intestin	62
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur la prostate	63
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur la glande mammaire	65
Tableau 11 : Critères d'analyse et scores associés	71
Tableau 12 : Plausibilité de la relation dose-effet non-monotone en fonction du score total	72
Tableau 13 : Résultats des critères d'analyse appliqués au BPA	73
Tableau 14 : Distribution de la radioactivité mesurée dans le milieu de culture, à la surface de la peau, dans les inserts et puits de culture en fonction de la nature de la peau utilisée	114
Tableau 15 : Flux d'absorption cutanée	116
Tableau 16 : Fraction de BPA retrouvé dans chaque compartiment de la cellule de diffusion	116
Tableau 17 : Comparatif des études ayant évalué la pénétration cutanée du BPA <i>in vitro</i> sur explants humains	117
Tableau 18 : Estimation des linéaires nationaux par matériau (Cador, 2002)	127
Tableau 19 : Consultation d'ITEA sur l'utilisation de résines époxydiques sur les canalisations et accessoires des systèmes d'adduction d'eau potable.	128
Tableau 20 : Caractéristiques et compositions chimiques des eaux des différents lots de bonbonnes	131
Tableau 21 : Résultats de contamination en BPA _{total} et BPA _{non-conjugué} (ici BPA libre) de certains échantillons mixtes de denrées d'origine animale échantillonnées dans le cadre de l'étude EAT2 (en µg/kg)-analyse obtenue sur matrices réhydratées	136
Tableau 22 : Résultats de contamination en BPA _{total} et BPA _{non-conjugué} de certains échantillons de foie échantillonnés dans le cadre de l'étude EAT2 (en µg/kg) - analyse réalisée sur matrices fraîches	137
Tableau 23 : Résultats de contamination en BPA _{total} de certains échantillons de denrées d'origine animale échantillonnées dans le cadre de l'étude EAT2 (en µg/kg)-analyse obtenue sur matrices fraîches	137
Tableau 24 : Distribution de la contamination en BPA _{non-conjugué} par aliment (µg/kg)	139
Tableau 25 : Composition et contamination des échantillons composites de légumes et plats composés en fonction du conditionnement en boîte de conserve	150
Tableau 26 : Récapitulatif des articles et préparations susceptibles de contenir du BPA	154
Tableau 27 : Documents d'évaluation de risque du BPA analysés par Beronius <i>et al.</i> (2010)	165
Tableau 28 : Résumé des principales données utilisées et principaux résultats obtenus dans les ERS analysées par Beronius <i>et al.</i> (2010)	170
Tableau 29 : Substances investiguées par le Danish EPA (juillet 2011 à mars 2012)	172
Tableau 30 : Evaluation des risques liés au BPA réalisée par le Danish EPA (Danish EPA, 2012)	174
Tableau 31 : Résumé des estimations de l'exposition alimentaire de régimes types pour 4 groupes de population	176
Tableau 32 : Calcul du quotient de danger pour la femme enceinte (KEMI, 2012)	179
Tableau 33 : Distribution de l'exposition alimentaire au BPA _{non-conjugué} des différentes populations étudiées : enfants et adolescents de 3 à 17 ans par tranche d'âge, adultes de 18 ans et plus et femmes enceintes (µg/kg pc/j)	180
Tableau 34 : Distribution de l'exposition alimentaire au BPA _{non-conjugué} des enfants de 3 à 17 ans par tranche d'âge (µg/kg pc/j)	181

Tableau 35 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA total des enfants et adolescents de 3 à 17 ans par tranche d'âge et comparaison aux précédentes estimations françaises et internationales ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	181
Tableau 36 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA total de la population française de plus de 18 ans et comparaison aux précédentes estimations françaises et internationales ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	182
Tableau 37 : Estimation du pourcentage de femmes enceintes dont l'exposition au BPA _{non-conjugué} via l'alimentation dépasse les repères toxicologiques externes	182
Tableau 38 : Contribution moyenne à l'exposition totale au BPA _{non-conjugué} des 10 aliments les plus contributeurs dans la population des femmes enceintes	183
Tableau 39 : Contribution à l'exposition totale au BPA _{non-conjugué} des 10 aliments les plus contributeurs dans la population des adultes de plus de 18 ans	184
Tableau 40 : Contribution à l'exposition totale au BPA _{non-conjugué} des 10 aliments les plus contributeurs dans la population des enfants de 3 à 17 ans	185
Tableau 41 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA _{non-conjugué} ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) des femmes enceintes en fonction des scénarios considérés	187
Tableau 42 : Estimation des pourcentages de dépassement des repères toxicologiques chez les femmes enceintes selon les effets critiques identifiés et en fonction des scénarios considérés (%)	188
Tableau 43 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA _{non-conjugué} ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) des femmes enceintes dans le cadre des scénarios combiné et « 0% boîtes de conserve »	191
Tableau 44 : Estimations des pourcentages de dépassement des repères toxicologiques chez les femmes enceintes selon les effets critiques identifiés et pour les différents scénarios	192
Tableau 45 : Exposition des enfants de 3 à 17 ans toutes tranches d'âge confondues et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	192
Tableau 46 : Exposition des enfants de 3 à 6 ans et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	194
Tableau 47 : Exposition des enfants de 6 à 11 ans et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	196
Tableau 48 : Exposition des enfants de 11 à 14 ans et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	197
Tableau 49 : Exposition des adolescents de 14 à 18 ans et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	199
Tableau 50 : Exposition des adultes de 18 ans et plus et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	200
Tableau 51 : Exposition des femmes enceintes et contribution à l'exposition totale en BPA _{non-conjugué} (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)	202
Tableau 52 : Exposition alimentaire au BPA _{non-conjugué} ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) par type de population et en fonction des scénarios considérés	203

Liste des figures

Figure 1 : Relations concentration-effet monotones croissantes (A et C) ou décroissantes (B et D). A et B sont linéaires, contrairement à C et D	69
Figure 2 : Critères d'analyse de courbes en U-inversé (A) et en U (B)	71
Figure 3 : Equilibre entre effets prolifératifs et pro-apoptotiques selon la dose	73
Figure 4 : Cycle de régulation de la sécrétion de cortisol	74
Figure 5 : Etapes de traitement analytique des échantillons d'air intérieur prélevés	121
Figure 6 : Etapes de traitement analytique des échantillons de poussières sédimentées prélevés	125

1 Annexe 1 : Lettres de saisine

 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Ministère de la santé et des sports	
Le Directeur général de la santé EA4 N° 220	Paris, le - 4 JUIN 2009
COURRIER REÇU LE 0 8 JUIN 2009 2186	Monsieur le directeur général Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail 253, avenue du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort Cedex
<p>Objet : Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens. N/Réf : 090018 (numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance)</p> <p>Les données scientifiques semblent mettre en évidence dans les pays industrialisés une baisse de la fertilité chez l'homme depuis une vingtaine d'années. Ces évolutions préoccupantes sont souvent attribuées à la pollution chimique de notre environnement.</p> <p>L'action de certaines substances chimiques sur la reproduction ou sur les organes de la reproduction peut être due soit à une action directe reprotoxique qui peut affecter l'adulte, le jeune enfant, l'embryon ou le fœtus lors de son développement prénatal, soit à une action hormono-mimétique (« oestrogen- ou androgen-like ») lorsque ces substances sont des perturbateurs endocriniens.</p> <p>Dans ce contexte de préoccupations tant pour le public que pour les autorités sanitaires, j'ai saisi l'INSERM pour la réalisation d'une expertise collective visant notamment à répertorier sous six mois les substances reprotoxiques préoccupantes, à décrire les différents effets reprotoxiques sur le développement ou la fertilité connus et leurs mécanismes, à analyser les facteurs de risque chez l'enfant et l'adulte en identifiant en particulier les périodes de la vie les plus sensibles en termes d'exposition et à analyser les tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> actuellement mis en œuvre, au niveau réglementaire ou au stade de la recherche, pour détecter ces effets. L'AFSSET est associée à cette expertise.</p> <p>Sur la base de la liste des substances reprotoxiques établie dans le cadre de cette expertise de l'INSERM, je souhaite que vous poursuiviez dans votre champ de compétence ces travaux d'expertise afin de déterminer s'il existe aujourd'hui des produits destinés au grand public contenant de telles substances, de quantifier leurs utilisations, les niveaux d'exposition qui en résultent et de procéder à une évaluation bénéfice/risque. L'AFSSA et l'AFSSAPS seront saisies de la même manière dans leur champ de compétence.</p> <p>Je souhaite par ailleurs que votre agence assure la coordination générale des travaux de ces différents organismes afin de produire une évaluation globale des expositions et des risques et</p>	
1	

de proposer, si nécessaire, le renforcement de certaines préconisations d'usage. A cet effet, vous voudrez bien en particulier, parmi ces produits :

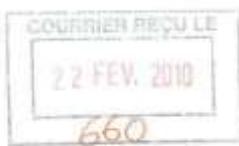
- Identifier ceux d'entre eux contenant ces substances ou susceptibles d'être concernés ;
- Sélectionner ceux à étudier en priorité ;
- Analyser et si possible quantifier des voies d'exposition de la population générale à ces substances en précisant les sources directes et indirectes, et incluant des populations vulnérables et les personnes en milieu de travail ;
- Envisager des substitutions.

S'agissant du domaine des résidus de médicaments dans les eaux, je vous indique qu'il a déjà fait l'objet de ma part d'une demande d'expertise auprès de l'AFSSA et de l'AFSSAPS. Par ailleurs, un plan d'actions relatif aux résidus médicamenteux dans les milieux est en cours d'élaboration conjointement par la Direction Générale de la Santé et la Direction de l'Eau et de la Biodiversité du MEEDDAT. Si une saisine est nécessaire sur ce thème, elle sera élaborée en concertation entre les deux ministères en cohérence avec le plan d'action sus mentionné.

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN



**MINISTRE DE L'ÉCOLOGIE, DE
L'ÉNERGIE, DU
DEVELOPPEMENT DURABLE
ET DE LA MER,
en charge des Technologies
vertes et des Négociations sur
le climat**

**Direction générale de la
prévention des risques**

Paris le **18 FEV. 2010**

Le Directeur général de la prévention des
risques

à

Monsieur le Directeur général de
l'Agence Française de Sécurité Sanitaire
de l'Environnement et du Travail
253 Avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort

Objet : Bisphénol A
Copie : DGS, DGAL, DGT, DGCCRF, AFSSA, INERIS

Le bisphénol A fait l'objet d'une attention particulière au niveau international en raison de la publication régulière de nouvelles études relatives aux effets sur la santé dans des revues spécialisées. La sensibilité des enfants et des femmes enceintes et le caractère perturbateur endocrinien du bisphénol A suscitent ainsi des inquiétudes au sein de la population et de la communauté scientifique.

Au vu de ces informations scientifiques complémentaires et des démarches engagées par les autorités de divers pays (Japon, Norvège, Canada), il nous semble pertinent d'approfondir la réflexion sur les risques encourus pour la santé et l'environnement.

Le bisphénol A est utilisé pour la fabrication de polycarbonates utilisés dans de nombreux plastiques, dans la fabrication de différentes résines et d'ignifugeants. De plus le bisphénol A est utilisé, entre autres, en tant qu'additif dans les retardateurs de flammes et comme révélateur dans les papiers thermiques.

Dans ce cadre, je vous demande d'engager des travaux portant sur les risques sanitaires résultant d'une exposition de l'homme au bisphénol A via l'environnement. Je vous demande ainsi de bien vouloir, en lien avec l'Afssa :

- transmettre une synthèse des dangers présentés par le bisphénol A à partir notamment d'une revue des études publiées depuis le rapport d'évaluation des risques présenté au niveau communautaire par Le Royaume-Uni en février 2008 dans le cadre du règlement

793/93 et le dossier Annexe XV transitoire soumis au 1^{er} décembre 2008, de faire un bilan des connaissances multidisciplinaires en la matière et identifier les éventuelles lacunes; pour réaliser ce travail, vous pourrez utilement prendre l'attache du président du comité scientifique du programme de recherche sur les perturbateurs endocriniens pour identifier les scientifiques qui peuvent utilement y contribuer ;

- identifier les usages conduisant à une exposition humaine et caractériser ces situations d'exposition ;
- identifier les substituts au bisphénol A ainsi que les données disponibles sur les dangers présentés par ces substituts.

Vous pourrez également vous rapprocher de l'Ineris qui, à la demande de l'Onema, a engagé un travail sur les données de production et d'utilisation du bisphénol A, les rejets et le devenir de cette substance dans l'environnement, ainsi que les perspectives de substitution et de réduction des émissions.

En fonction des informations recueillies lors de cette première phase, vous voudrez bien analyser la faisabilité et la pertinence d'une évaluation des risques sanitaires liés aux différents modes d'exposition et à partir des données disponibles.

Il me paraît souhaitable que cette molécule fasse l'objet d'une attention particulière de votre agence lors des travaux sur les perturbateurs endocriniens engagés au niveau national avec l'Inserm.

A la lumière de ces travaux, vous formulerez si nécessaire des recommandations, notamment pour la prise en compte du bisphénol A dans le cadre du règlement (CE) n°1907/2006 dit règlement REACH. Une analyse de la procédure la plus pertinente (inscription dans le premier plan d'action communautaire pour évaluation, préparation d'un dossier de restriction, de classification et d'étiquetage harmonisés ou d'identification de substance extrêmement préoccupante en vue de son inscription à l'annexe XIV) devra notamment être conduite en tenant compte des outils de gestion prévus par d'autres réglementations sectorielles.

Enfin, je vous remercie de bien vouloir dresser un bilan des recherches en cours concernant le bisphénol A ou ses substituts et d'en tirer d'éventuelles recommandations relatives aux domaines à investiguer en priorité.

Le Directeur général de la
prévention des risques



Laurent MICHEL

2 Annexe 2 : Lettre de l'ANSM

 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	REPUBLIQUE FRANÇAISE BOURRIER ARRIVE 16 NOV. 2012 DIRECTION GENERALE
Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) Dossier suivi par Catherine NOYAU Tél. : +33 (0)1 55 87 37 26 Fax : +33 (0)1 55 87 38 22 E-mail : catherine.noyau@ansm.sante.fr NIRéf. : CN/CN/12-0917	Saint-Denis, le 14 NOV. 2012 La Directrice de la DMTCOS A Monsieur Marc MORTUREUX Directeur Général - ANSES 27-31 Avenue du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort Cedex

Objet : Travaux d'expertise de l'Anses relatifs au bisphénol A

Monsieur le Directeur général,

Suite à votre saisine en date du 12 juillet 2012, relative aux travaux d'expertise sur les risques pour le consommateur liés à l'exposition au bisphénol A (BPA), vous m'informez conduire une évaluation des risques couvrant l'ensemble des sources identifiées d'exposition au BPA. A ce titre, vous m'interrogez sur le calendrier de rendu relatif aux :

- données d'exposition relatives à l'usage du BPA dans les dispositifs médicaux,
- résultats de la campagne de contrôle du marché relative au BPA dans les produits cosmétiques initiés par l'ANSM et la DGCCRF.

Par ailleurs, vous me sollicitez pour fournir toutes informations relatives aux substituts potentiels au BPA dans les dispositifs médicaux ou pour tout type d'autre usage relevant du champ d'expertise de l'ANSM afin de pouvoir actualiser le rapport d'étude élaboré par l'ANSES sur l'identification des dangers des substituts potentiels au bisphénol A.

A cet égard, je vous prie de trouver ci-dessous les éléments d'informations disponibles :

1) Concernant les dispositifs médicaux :

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 dont l'apposition 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. L'évaluation du risque lié aux substances dégagées par le dispositif est prévue, et la réglementation prévoit que le fabricant « porte une attention particulière aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive européenne 67/548/CEE ».

S'il n'existe pas de liste de substances interdites dans les dispositifs médicaux, l'emploi d'une substance dont la toxicité est connue doit faire l'objet d'une justification tenant compte du risque inhérent à cette substance et du bénéfice apporté pour la prise en charge du patient par les dispositifs susceptibles d'en relarguer

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

L'utilisation de la substance doit rester compatible, en terme de risque résiduel avec les conditions d'utilisations prévues (fréquence, taux et nature de l'exposition).

Je n'ai pas à disposition de liste des dispositifs médicaux incorporant ou non du BPA. Ceux susceptibles d'en contenir sont notamment des dispositifs comprenant des composants en polycarbonate (matériau largement utilisé dans le domaine du dispositif médical, en contact direct ou indirect avec le patient), en polysulfone mais également certains matériaux à usage dentaire fabriqués à partir de dérivés de BPA (BPA présent dans le matériau en tant qu'impureté ou résidu). A titre d'exemples, vous trouverez en pièce jointe une liste non exhaustive fournie par le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM). Comme mentionné précédemment et pour chacun de ces dispositifs médicaux, l'utilisation et la nature du contact susceptible de se produire doivent être prises en compte dans l'évaluation.

Concernant des données d'exposition relatives à l'usage du BPA dans les dispositifs médicaux, je ne dispose pas à ce jour de données. Tenant compte du cadre réglementaire européen sous lequel les dispositifs médicaux sont mis sur le marché, la France a saisi, par le biais des services de la commission européenne, le SCENIHR à qui un mandat a alors été confié pour évaluer la sécurité d'utilisation du BPA dans les dispositifs médicaux (cf copie du mandat en pièce jointe). Ce travail est actuellement en cours et comporte notamment un volet sur les niveaux d'exposition au BPA par l'utilisation de dispositifs médicaux en contenant.

2) Concernant les produits cosmétiques :

Pour rappel, le BPA est inscrit à l'entrée 1176 de l'annexe II de la directive cosmétique 76/768/CEE. Par conséquent, le BPA est interdit dans les produits cosmétiques quelle que soit la source : (i) en tant que substance volontairement rajoutée, (ii) impureté et/ou (iii) pouvant provenir de la migration du contenant.

L'ANSM et la DGCCRF ont mené conjointement en 2010 une campagne de contrôle du marché relative au BPA dans les produits cosmétiques susceptibles d'être utilisés par les femmes enceintes et/ou allaitantes ou les bébés. Les résultats des analyses réalisées par le laboratoire du Service commun des laboratoires de Lyon-Oullins ayant récemment été transmis à l'ANSM, je vous prie de bien vouloir trouver ci-après le bilan de cette campagne.

Les analyses du BPA ont été réalisées sur 13 produits cosmétiques, à savoir des gels, lotions, crèmes, huiles ou laits destinés à être appliqués sur le buste, le ventre ou le corps des femmes ou au niveau de la zone de change de l'enfant. Ces produits ont été prélevés dans 6 départements français (Essonne, Ille-et-Vilaine, Loire, Morbihan, Nord et Puy-de-Dôme). La méthode analytique utilisée a consisté en une extraction eau/méthanol (50/50), suivie d'une séparation par chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur UV-visible. Le seuil de détection de la technique était égal à 3 mg/kg de produit cosmétique, ce qui conférait à la méthode analytique une faible sensibilité.

Les résultats ont montré que le BPA n'était présent dans aucun des 13 échantillons de produits analysés, confirmant ainsi la conformité aux exigences réglementaires des échantillons analysés. Néanmoins, l'enquête n'a porté que sur un nombre limité de produits cosmétiques et ne peut être considérée comme exhaustive.

En conclusion, l'ANSM estime que ces résultats permettent de considérer que le cadre réglementaire relatif à l'interdiction du BPA dans les produits cosmétiques est respecté.

Par ailleurs, suite à la proposition de loi modifiée et adoptée par le Sénat le 9 octobre 2012 et visant

notamment à restreindre la mise sur le marché et l'utilisation de certains dispositifs médicaux, vous trouverez en pièce jointe une note adressée à Mr Laurent Chambaud, conseiller auprès de la ministre des affaires sociales et de la santé ainsi qu'à Mr Jean-Yves Grall, directeur général de la santé.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général, à l'expression de ma considération distinguée.

Directrice de la Direction des dispositifs médicaux
thérapeutiques et des cosmétiques



Dr. Brigitte HEULS

Copie : Nathalie Homobono, Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

Pièces jointes :

- Copie du mandat confié au SCENIHR.
- Liste d'exemples de dispositifs médicaux pouvant contenir des matériaux composés de BPA.
- Résultats d'analyse du Laboratoire SCL de Lyon-Oullins.
- Copie de la note adressée à Mr Laurent Chambaud, conseiller auprès de la ministre des affaires sociales et de la santé, et à Mr Jean-Yves Grall, directeur général de la santé.

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks**Request for a scientific opinion on
the safety of the use of Bisphenol A in medical devices****I. Background**

Bisphenol A (BPA) is an intermediate that is mainly used in combination with other chemicals to manufacture plastics and resins. For example, BPA is used in polycarbonate, a high performance transparent, rigid plastic used to make food containers, such as returnable beverage bottles, tableware (plates and mugs) and storage containers. Residues of BPA are also present in epoxy resins used to make protective coatings and linings for food and beverage cans and vats. BPA can migrate in small amounts into food and beverages stored in materials containing the substance.

BPA is a weak oestrogen, as demonstrated by *in vitro* studies. Many *in vivo* studies have been performed to examine its potential effects on reproduction and development. The safety of BPA in food contact materials has already been evaluated by the US Food and Drug Administration¹ and by the European Food Safety Authority². Although these evaluations did not identify outright reasons for concern, a number of uncertainties in the current scientific knowledge concerning the safe use of BPA remain. Considering these remaining uncertainties, especially with regard to the potential adverse health effects of BPA exposure to infants through polycarbonate baby bottles, the European Commission decided on the basis of the precautionary principle that all baby bottles on the EU market containing BPA should be replaced by the middle of 2011.

Recently, safety concerns have been expressed for vulnerable groups such as infants, pregnant and breast-feeding women exposed to BPA through other products.

Medical devices are a particular product category in which BPA is often found. Examples include implants, catheters, and most dental devices. Some BPA-containing medical devices may have direct and/or indirect contact with the patients (e.g. auto-transfusion apparatus, filters, bypasses, tubing, pumps, instruments, surgical equipment, blood pathway circuits and respiratory tubing circuits). These products are used on all types of patients e.g. adults, children etc.

Due to the common use of polycarbonate plastic and epoxy resins in such a wide range of products, low level human exposure to BPA occurs, but the health significance of the exposure levels has been controversial.

According to Council Directive 93/42/EEC, medical devices may only be placed on the market if they meet the essential requirements laid down in its Annex I. The devices must

¹ <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/acm064437.htm>

² <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol.htm>

be designed and manufactured in such a way that, when used under the conditions and for the purposes intended, they will not compromise the clinical condition or the safety of patients, or the safety and health of users or, where applicable, other persons, provided that any risks which may be associated with their use constitute acceptable risks when weighed against the benefits to the patient and are compatible with a high level of protection of health and safety.

2. Terms of reference

In the light of the above considerations, on the basis of the available scientific evidence and taking into account the previous safety evaluations of BPA, the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks is requested to provide a scientific opinion on 'The safety of the use of bisphenol A in medical devices'.

In particular, the SCENIHR is asked:

1. To determine whether levels of exposure to BPA from the use of the various medical devices containing BPA could give reasons for concern from the health point of view and, if possible, to provide indications on limit values for BPA release from medical devices.
2. To identify whether any particular medical devices containing BPA could result in human exposures which will give reasons for concern under their normal use patterns or other foreseeable circumstances (e.g. high release of BPA due to the nature of the material of the medical device or to particular contact conditions).
3. To identify, any patient group e.g. infants, pregnant and breastfeeding women who would be particularly at risk in light of the answer to the above questions.
4. In case reasons for concern related to BPA are identified, to propose possible alternative approaches that could reduce potential risks either by identifying alternative practices or by identifying alternatives to the use of BPA in medical devices. If no clear answer can be provided on this point the SCENIHR is asked to formulate recommendations for research that could help provide scientific evidence to that end.

3. Deadline

July 2012 (for public consultation)

Exemples de dispositifs médicaux pouvant contenir des matériaux composés de BPA	Partie du DM concernée	Matériau	Contact patient	Contact utilisateur
Crochets antiscopiques	partie plastique qui s'insère dans une articulation	polycarbonate	contact indirect avec les fluides lors de leur aspiration	
Arbres artérioscopiques	poignée moulée en polycarbonate	polycarbonate	NON	
Conduits de dilatation à ballonnet	embases/luer servant à la connexion avec les dispositifs d'injection	polycarbonate		
BTCA	embases/luer servant à la connexion avec les dispositifs d'injection	polycarbonate		
Stents/système de pose de stent	la majeure partie des pièces est concernée, connecteur luer, mais aussi dispositif d'ouverture de la valve, dispositif de maintien de la valve, Y (« corps » du dispositif)	polycarbonate		
Connecteurs Y à valve		polycarbonate		
Système d'injection	connecteur luer, autres composants de la tubulure de connexion	polycarbonate		
valviers pour le traitement de l'hémodialyse	l'enveloppe (le corps de la valve)	polyulfone	LOE, le SMC et la peau de crâne	limite au moment de l'implantation
Chambres enfleurables pour la chimiothérapie	corps du dispositif	polyulfone	système circulatoire, peau	limite au moment de l'implantation
Hémodialyseurs	les fibres (polyulfone) et le boîtier (polycarbonate)	polyulfone et polycarbonate	contact des fibres avec le sang - contact du boîtier avec le dispositif	contact avec le boîtier (possibilité de perforation transcutanée)
Stents péphériques	connecteur luer	Makrolon	NON	contact avec les mains de l'utilisateur qui porte des gants lors du contact.
DM d'assistance Cardiacque (consiste de contre-pulsion + ballon de contre-pulsion)	dispositif (robot) utilisé avec les ballons de contre-pulsion	polycarbonates et époxy	NON	contact avec les mains de l'utilisateur qui porte des gants lors du contact.
Consonnelles et machines pour systèmes de circulation extra-corporelle	Les parties comme les coquets et les connecteurs sont en polycarbonate	polycarbonate	Ces parties sont en contact avec le sang du patient qui circule dans le DM. Pour les réservoirs, le sang est amené à être stocké pendant un court laps de temps.	utilisateur porte des gants lors du contact.
Ventilateurs de réanimation et machines d'anesthésie	connecteur au masque de ventilation	polycarbonate		
Bris de distribution	Parties métalliques et certains capots	Epoxy et ABS-polycarbonate	Ces parties ne sont pas destinées à être en contact avec le patient.	Mais en contact éventuel avec le peau de l'utilisateur, les capots ne sont pas destinés à être en contact avec le patient ou utilisateur.
Troule artério-veineuse orientable	gaine orientable	polycarbonate	sang patient	utilisateur porte des gants lors du contact.
tous types de fistule artérielle veineuse	connecteur luer	polycarbonate	sang patient	utilisateur porte des gants lors du contact.
un artério-veineux	protection	makrolon	non	utilisateur porte des gants lors du contact.
	valve anti-reflux	makrolon	liquide biologique	utilisateur porte des gants lors du contact.
	support du net	lucan	non	utilisateur porte des gants lors du contact.
	connecteur luer back	polycarbonate	non	utilisateur porte des gants lors du contact.

3 Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des NOAELs ou LOAELs des études expérimentales citées dans le rapport effets sanitaires de l'Anses – septembre 2011

Les références complètes des études citées dans le tableau ci-dessous peuvent être retrouvées dans le rapport publié par l'Anses en septembre 2011 portant sur les effets sanitaires du BPA¹.

¹ Anses (2011a) Effets sanitaires du BPA et connaissances relatives aux usages du BPA. Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort. Rapport.

3.1 Effets sur le système reproducteur mâle

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des études animales sur les effets du bisphénol A sur l'appareil reproducteur mâle

Références	Espèce/ souche	Voie	Doses Périodes d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
(Howdeshell <i>et al.</i> , 2008)	Rat Long Evans mâles	Orale	2 - 20 - 200 µg/kg pc/j GD7 - PND18	<u>Observations faites à l'âge adulte :</u> Aucun effet significatif observé sur les poids des organes de l'appareil reproducteur et sur la réserve spermatique épидидymaire.	NOAEL : 200 µg/kg/j	Pas d'effet observé.	<i>Controversé</i>	
(Salian <i>et al.</i> , 2009a)	Rat Holtzman	Orale	1,2 - 2,4 µg/kg pc/j GD12 - PND21	F1, F2 et F3 <u>1,2 ou 2,4 µg/kg pc/j :</u> ↗ marquage SRC-1 dans tubules au stade III. ↗ marquage GRIP-1 dans tubules au stade IX et spermatides allongées. ↗ marquage p/CIP aux stades précoces (uniquement à 1,2 µg/kg pc/j F2 et F3). ↘ de l'intensité du marquage NCoR des cellules de Leydig (noyau et cytoplasme).	LOAEL : 1,2 µg/kg/j	Modifications de marqueur de la spermatogenèse.	<i>Controversé</i>	
(Salian <i>et al.</i> , 2009c)	Rat Holtzman	Orale	1,2 - 2,4 µg/kg pc/j GD12 - PND21	F1, F2, F3 <u>1,2 et 2,4 µg/kg pc/j :</u> ↘ taille des portées ↗ significative des pertes post-implantatoires ↗ poids corporel (sauf F1 à 2,4µg/kg pc/j) ↘ nombre et mobilité des spermatozoïdes ↗ délai accouplement ↘ profil expression ER β testiculaire ↘ profil expression AR testiculaire (sauf F2 et F3 à 2,4µg/kg pc/j)	LOAEL: 1,2 µg/kg pc/j	Paramètres de la fertilité modifiés.	<i>Controversé</i>	

Références	Espèce/ souche	Voie	Doses Périodes d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Watanabe <i>et al.</i> , 2003)	Rat	Orale	4 - 40 et 400 mg/kg pc/j GD6 - PND20	<u>Observations faites à l'âge adulte PND63 et PND252 :</u> Augmentation significative (dès 4 mg/kg/j) de la testostéronémie à 9 semaines uniquement, sans modification des concentrations en LH et FSH.	LOAEL: 4 mg/kg/j	Augmentation de la testostéronémie	Controversés	
(Kabuto <i>et al.</i> , 2004)	Souris ICR	Orale	5 ou 10 µg BPA/mL d'eau de boisson une semaine avant accouplement - PND28	<u>Observations faites à 4 semaines de vie:</u> Modifications des capacités antioxydantes endogènes et des dommages oxydatifs dans différents organes dont les testicules chez la souris, quelque soit la dose.	LOAEL: 5 µg/mL	Augmentation du stress oxydatif	<i>Controversés</i>	
				Diminution du poids testiculaires (non relatifs) après exposition à 10 µg de BPA/mL d'eau de boisson.	LOAEL: 10 µg/mL	Diminution du poids brut des testicules.		
(Tinwell <i>et al.</i> , 2002)	Rat Sprague Dawley <i>et al.</i> derley park (AP) (dérivé de Wistar)	Orale	20 µg/kg pc, 100 µg/kg pc, 50 mg/kg avec de l'EE : 200 µg/kg GD6 - GD21	<u>Observations faites à l'âge adulte :</u> Diminution significative de la réserve spermatique mais uniquement à une dose élevée de 50 mg/kg chez les rats AP.	-	=	<i>Controversés</i>	Etude non retenue pour l'ERS ; les doses montrant un effet étant très supérieures à la NOAEL en vigueur.
(Della Seta <i>et al.</i> , 2006)	Rat Sprague Dawley	Orale	40 µg/kg pc/j PND23 - PND30	<u>Observations faites à la puberté et à l'âge adulte :</u> Diminution des performances sexuelles chez l'adulte; diminution de la testostéronémie chez les animaux juvéniles persistant chez les adultes.	LOAEL _u : 40 µg/kg/j	Diminution de la testostéronémie et de la performance sexuelle	Suspectés	Dose unique.
(Chitra <i>et al.</i> , 2003)	Rat Wistar	Orale	0,2 - 2 - 20 µg/kg pc/j PND45 – PND90	<u>Observations faites à l'âge adulte :</u> Diminution significative des poids relatifs des testicules et épидидymes, dès 0,2 µg/kg/j. Diminution significative (dose dépendante) de la mobilité (0,2 µg/kg/j).	LOAEL : 0,2 µg/kg pc/j	Diminution du poids relatif des testicules et épидидymes et de la mobilité des spermatozoïdes		

Références	Espèce/ souche	Voie	Doses Périodes d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				Modifications des concentrations des enzymes impliquées dans le stress oxydatif dès 0,2 µg/kg/j.		Modifications du stress oxydatif		
				Diminution significative (dose dépendant) de la numération des spermatozoïdes épидидymaires (2 µg/kg/j).	LOAEL* : 2 µg/kg/j	Diminution de la numération des spermatozoïdes épидидymaires	Avérés	
(Sakaue <i>et al.</i> , 2001)	Rat Sprague-Dawley	Orale	0,02 - 0,2 - 2 – 20 - 200 mg/kg pc/j Exposition durant 6 jours à l'âge adulte (11 semaines)	Pas de modification significative de la production spermatique.	NOAEL : 200 mg/kg/j		<i>Controversés</i>	
(Tyl <i>et al.</i> , 2008)	Souris	Orale	0,003 - 0,03 - 0,3 - 5 - 50 et 600 mg/kg pc/j Exposition 10 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'âge adulte	Dans la large gamme de doses étudiée, et plus particulièrement aux doses compatibles avec une exposition humaine, pas d'effet sur la reproduction. Présence d'effets aux plus fortes doses (non pertinentes pour l'exposition humaine).	NOAEL : 50 mg/kg/j / LOAEL : 600 mg/kg pc/j		Suspectés	
(Tyl <i>et al.</i> , 2002)	Rat	Orale	0,001 - 0,02 - 0,3 - 5 - 50 et 500 mg/kg pc/j Exposition 10 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'âge adulte	Dans la large gamme de doses étudiée, et plus particulièrement aux doses compatibles avec une exposition humaine, pas d'effet sur la reproduction. Présence d'effets aux plus fortes doses (non pertinentes pour l'exposition humaine).	NOAEL : 5 mg/kg/j / LOAEL : 500 mg/kg pc/j		Suspectés	
Etudes par voie sous-cutanée								
(Okada et Kai, 2008)	Souris ICR	Sous-cutanée	1,2 – 60 µg/j	Observations faites au 28 ^{ème} jour : Diminution du pourcentage de tubes	NOAEL : 1,2 µg/j LOAEL : 60 µg/j	Diminution du pourcentage de de	<i>Controversés</i>	

Références	Espèce/ souche	Voie	Doses Périodes d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
			3 jours avant le croisement jusqu'à l'accouplement	séminifères ayant des spermatozoïdes matures chez les souris exposées à 60 µg/j BPA. Pas de modification pour les autres paramètres observés (poids des organes reproducteurs, testostérone, analyse histologique).		tubes séminifères ayant des spermatozoïdes matures.		
(Salian <i>et al.</i> , 2009b)	Rat Holtzman	Sous- cutanée	100 - 200 - 400 - 800 - 1600 µg/kg pc/j PND1-5	<u>Observation à l'âge adulte :</u> Altération des paramètres de fertilité avec une augmentation significative du temps de copulation et une augmentation significative des pertes postimplantatoires, à partir d'une exposition au BPA à 200 µg/kg pc/j. Diminution de la taille des portées à partir de cette même dose. Diminution significative de la production spermatique et de leur mobilité. Modification testiculaire avec une diminution significative de l'expression de Cx-43 (PND 45 et 90) et une augmentation de l'expression de N-cadherin (PND 45 et 90) et ZO-1 (PND 90).	NOAEL : 100 µg/kg/j / LOAEL : 200 µg/kg/j	Modification des paramètres de fertilité avec notamment une diminution de la numération et de la mobilité spermatique. Modification histologique (connexine et N- cadherin)	<i>Controversés</i>	
(Kato <i>et al.</i> , 2006)	Rat Sprague Dawley	Sous- cutanée	2 - 97000 µg/kg pc/j PND0- PND9	Pas d'anomalies des paramètres reproductifs ni des taux d'hormones. Pas de modifications de l'expression des gènes dans le testicule, quelle que soit la dose de BPA	NOAEL : 97 mg/kg pc/j		<i>Controversés</i>	
(Herath <i>et al.</i> , 2004)	Rat Wistar	Sous- cutanée	3000 µg/kg/j PND52 - PND87	<u>Observations faites à l'âge adulte :</u> Diminution significative du taux de testostérone plasmatique et du nombre de spermatozoïdes épидидymaires (sans modification de la mobilité spermatique).	LOAEL ₁ : 3000 µg/kg/j	Diminution de la testostéronémie.	<i>Suspectés</i>	Dose unique
						Diminution du nombre de spermatozoïdes	Avéré	

3.2 Effets sur le système reproducteur femelle

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études animales sur les effets du bisphénol A sur le système reproducteur femelle

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
(Mendoza-Rodríguez <i>et al.</i> , 2011)	Rat Wistar	Orale	10 mg/L dans eau de boisson, apport estimé à 1,2 mg/kg pc/j GD6 - PND21	F1 Augmentation de l'épaisseur de l'épithélium et du stroma de l'utérus. Diminution de l'apoptose de l'épithélium utérin. Troubles du cycle œstral (augmentation de la fréquence de cycles irréguliers) Diminution de l'expression des récepteurs ER- α dans les cellules épithéliales de l'utérus pendant la phase d'œstrus.	LOAEL _u = 1,2 mg/kg pc/j sur F1	Troubles du cycle œstral et hyperplasie endométriale	Avéré	Dose unique *
(Ryan <i>et al.</i> , 2010a)	Rat Long-Evans	Orale	2 - 20 ou 200 μ g/kg pc/j GD7 - PND18	Aucun effet sur le nombre de petits vivants, le poids des petits à la naissance, de la distance anogénitale à PND 2, âge à l'ouverture vaginale, fertilité, fécondité des F1. Confirme les résultats des études multigénérationnelles (Tyl <i>et al.</i> , 2002)	NOAEL : 200 μ g/kg/j (dose maximale testée)	Pas d'effet sur l'âge à l'ouverture vaginale après exposition pré et postnatale.	-	
(Rubin <i>et al.</i> , 2001)	Rat Sprague-Dawley	Orale	1 et 10 mg/L dans l'eau de boisson, apport estimé à 0,1 mg/kg pc/j à 1,2 mg/kg pc/j GD6 - sevrage des petits					

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				F1 (OVX- Ovariectomisés) :				
				Diminution de la sécrétion de la LH suggérant un effet neuroendocrinien.	Pas de NOAEL déterminable (animal non intègre)	Perturbation de la cyclicité ovarienne		Animal non intègre
				F1 (Animaux intacts) :				
				- Pas d'effet sur le nombre moyen de petits/portée, sur l'âge à l'ouverture vaginale et sur la distance anogénitale.	NOAEL 1,2 mg/kg pc/j			
				- Augmentation de la fréquence de cycle oestruaux irréguliers qui aboutit à une diminution du nombre moyen de cycle par animal sur une période de 18 jours.	NOAEL: 0,1 mg/kg pc/j / LOAEL 1.2 mg/kg pc/ j**	Perturbation de la cyclicité ovarienne	Avéré	**
				- Augmentation du poids corporel des petits mâles et femelles de PND 0 à PND11 aux deux doses testées. - De PND 11 à PND 22, augmentation du poids corporel persiste chez les animaux traités à la faible dose (mâle et femelle) et à partir de PND 28, seules les femelles traitées à la faible dose présentent un poids corporel plus élevé. Cet effet persiste jusqu'à PND 114.	LOAEL : 0,1 mg/kg pc/j	Augmentation du poids corporel en post-natal précoce	-	
				- Test utérotrrophique chez des <u>femelles pubères</u> traitées pendant trois jours aux doses de 1 -10 et 100 mg/L : Pas d'augmentation du poids de l'utérus avec sécrétion.	Pas de NOAEL déterminable (animal non intègre)			Animal non intègre
(Berger <i>et al.</i> , 2007)	Souris CF-1	Orale	Administration du BPA par ajout dans du beurre de	Pas de modification de la taille des portées et du taux de parturition	Etude non retenue pour la détermination des			Etude non retenue pour l'ERS:

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
			cacahuète à hauteur de 0,11 – 9% ou par ajout dans la nourriture à hauteur de 3 et 6%. GD1- GD5	La dose de 68,84 mg de BPA/j/animal (correspondant à une supplémentation en BPA à hauteur de 6%) entraîne un avortement de toutes les gestations.	NOAELs.			Les doses montrant un effet étant très supérieures à la NOAEL en vigueur. Limites méthodologiques.
(Kobayashi <i>et al.</i> , 2010)	Souris C57BL/6J	Orale	Etude transgénérationnelle F0-F1 F2 F0 traitées 0,05 - 0,5 ou 5 mg/kg pc/j (doses ingérées approximatives correspondant à une supplémentation d'aliment respectivement de 0,33 -3,3 et 33 ppm) GD6 - PND22	<u>Etude sur plusieurs générations :</u> Les animaux ont été exposés sur plusieurs générations de F0 à F2. Résultats : Aucune modification du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation de nourriture, de la durée de la gestation, de la taille de la portée, de la survie des jeunes chez les F0. Pas de différence de sex ratio et de viabilité chez les F1. Aucune modification du poids corporel, de la consommation de nourriture, des paramètres développementaux, de la distance anogénitale, et du poids des organes à l'âge adulte (foie, rein, coeur, rate, thymus, testicule, ovaires et utérus) chez les F1 et F2. Pas de modification du nombre ni de la motilité spermatique chez les F1 et F2.	NOAEL : 5 mg/kg pc/j (dose maximale testée estimée)	Pas d'effet significatif sur les paramètres mesurés.	-	
Etudes par voie sous-cutanée								
(Adewale <i>et al.</i> , 2009)	Rat Long-Evans	Sous-cutanée	50 et 50 000 µg/kg pc/j PND0-PND3	F1 devenus adultes :				Relation dose réponse non monotone (2 doses)

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				↳ de l'âge à la puberté (âge de l'ouverture vaginale), effet plus fort à plus faible dose.	LO(A)EL : 50 µg/kg pc/j	Age à la puberté	Avéré	*
				Modification de morphologie ovarienne (apparition de kystes, ↳ nombre de corps jaunes, de follicules dégénérés). ↗ de la proportion d'animaux acycliques après 6 mois d'âge.	NOAEL: 50 µg/kg/j** / LOAEL : 50 mg/kg/j	Perturbation de la cyclicité ovarienne et kystes ovariens	Avérés	* Incertitudes élevées quant à la valeur de la NOAEL / LOAEL en raison de l'écart important entre les doses testées.
				Pas de modification du comportement sexuel. Pas de modification de la réponse des neurones à GnRH au rétrocontrôle positif de l'estradiol (expression de C-FOS au moment du pic pré-ovulatoire).	NO(A)EL : 50 mg/kg pc/j		-	
(Berger <i>et al.</i> , 2007)	Souris CF-1	Sous-cutanée	0,0005 - 0,0015 - 0,0046 - 0,0143 - 0,0416 - 0,125 - 0,375 - 1,125 - 3,375, et 10,125 mg/animal/j GD1- GD4	↳ de la taille des portées à 3,375 mg/j ↳ de la proportion des femelles à être parturiente à la dose de 10,125 mg/j ↳ du nombre de sites d'implantation à la dose de 10,125 mg/j	NOAEL: 1,125 mg/animal/j (correspondant approximativement à 34 mg/kg/j) Etude non retenue pour la détermination des NOAELs.	-	-	Etude non retenue pour l'ERS, les doses montrant un effet étant supérieures à la NOAEL en vigueur et en raison des limites méthodologiques.
(Cabaton <i>et al.</i> , 2010)	Souris CD-1	Sous-cutanée	25 ng, 250 ng ou 25 µg/kg pc/j GD8 - PND16 Petits exposés en post-natal <i>via</i> la lactation	↳ de la fertilité et de la fécondité (↳ du nombre de gestations sur une période de 32 semaines, du nombre de petits par mise bas et du nombre total de petits nés sur les 32 semaines d'étude)	LOAEL = 25 ng/kg pc/j	Diminution de fertilité après 6 mois		Etude non répliquée par une autre équipe. Relation dose réponse non monotone (3 doses).

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Fernandez <i>et al.</i> , 2010)	Rat Sprague- Dawley	Sous- cutanée	5 (0,25 - 0,62 mg/kg), 50 (2,5 - 6,2 mg/kg), 500 µg/50µL (25 - 62,5 mg/kg) PND1 -10 Traitement des petits					** Incertitudes sur la valeur de la NOAEL déterminée en raison de la variation de la dose administrée au cours du temps de part l'utilisation d'injection d'un volume constant.
				↗ testostérone et estradiol sériques et ↘ progestérone à l'âge adulte et ↗ de la pulsativité de GnRH à partir d'explants hypothalamiques <i>ex-vivo</i>	LOAEL : ~0,25 mg/kg/j ** (pour le marqueur progestérone sérique) NOAEL ~0,25 mg/kg/j / LOAEL ~2,5 mg/kg/j (autres marqueurs sériques)	Effet sur l'axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope	Avéré	**
				↓ Nombre de petits/portée (0 gestation dans le groupe traité à la plus forte dose)	NOAEL ~0,25- 0,62 mg/kg/j **/ LOAEL~ 2.5-6,2mg/kg/j	-	-	
				↓ Nombre d'oocytes/oviducte (=0 dans le groupe traité à la plus forte dose) ↓ Nombre de corps jaunes et ↗ du nombre de follicules atrésiques ± kystiques	NOAEL ~2,5 à 6,2 mg/kg/j **/ LOAEL25- 62,5mg/kg/j	Effets ovariens	Avéré	**
				↓ Follicules antraux sur les ovaires à la dose de 2,5 - 6,2mg/kg/j (plus faible dose testée pour ce paramètre).	LOAEL~ 2,5 -6,2mg/kg/j ** (plus faible dose testée pour ce paramètre).	Effets ovariens	Avéré	**

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Markey <i>et al.</i> , 2005)	Souris CD-1	Sous- cutanée	0,025 et 0,25 µg/kg pc/j GD9 – PND3	F1 Pas de résultats mentionnés sur les ovaires à 3 et 6 mois				
				<u>Vagin</u> : diminution du poids absolu et relatif du vagin.	NOEL : 25 ng/kj / LOEL : 250 ng/kg pc/j		Suspecté	
				<u>Utérus</u> : diminution du poids absolu de la lamina propria – augmentation du taux d'incorporation de BrDU et de l'expression des ERα et PR dans l'épithélium utérin.	LOEL : 25ng/kg pc/j			
(Newbold <i>et al.</i> , 2007)	Souris CD- 1	Sous- cutanée	10 - 100 - 1000 µg/kg pc/j PND1- PND5 Traitement des petits					
				- Pas de différence entre poids corporel des animaux traités et contrôles, quelle que soit la dose.				
				Ovaires - augmentation de la fréquence des ovaires polykystiques significative mais uniquement à la dose de 100 µg/kg pc/j. - augmentation de l'hyperplasie endométriale kystique significative	NOAEL 10 µg/kg/j/ LOAEL 100µg/kg/j	Kyste ovarien et hyperplasie endométriale	Avéré	Relation dose réponse non monotone (3 doses) *

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				mais uniquement à la dose de 100 µg/kg pc/j.				
				Apparition et/ou augmentation de l'incidence de toute une série d'anomalies du tractus génital dont certaines sont de nature pré-néoplasique voire néoplasique. En raison des faibles incidences reportées et de l'effectif utilisé (16 à 23 souris/groupe), l'impact du traitement sur la survenue de ces anomalies n'est pas statistiquement significatif. Ces effets sont listés ci-dessous : Diminution du taux d'ovulation - Kystes paraovariens mesonéphrétiques - Lésions prolifératives évolutives de l'oviducte - Développement de glandes endométriales dans le myomètre - Hyperplasie utérine atypique - Leiomyomes - Polypes néoplasiques (stroma) - Persistance des canaux de Wolff.	NOAEL/LOAEL non déterminable			
(Newbold <i>et al.</i> , 2009)	Souris CD-1	Sous-cutanée	0,1 - 1 - 10 - 100 et 1000 µg BPA/kg pc/j GD9 - GD16	Augmentation, toutes pathologies confondues, de la fréquence des anomalies de l'appareil génital.	LOAEL _{nm} : 0,1 µg/kg/j mais non statistiquement significatif aux doses plus fortes.			Relation dose réponse non monotone (4 doses)
				Si on dissocie par type d'anomalies, la seule différence significative porte sur l'augmentation de la fréquence des kystes ovariens :	LOAEL _{nm} : 1 µg/kg/j mais non statistiquement significatif dans les doses plus fortes.	Ovaire polykystique	Avéré	Relation dose réponse non monotone (5 doses) *
				Apparition et/ou augmentation de l'incidence de toute une série d'anomalies du tractus génital dont certaines sont de nature pré-	NOAEL/LOAEL non déterminable	Lésions pré-néoplasiques tractus génital	-	

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>néoplasique voire néoplasique. En raison des faibles incidences reportées et de l'effectif utilisé, l'impact du traitement sur la survenue de ces anomalies n'est pas statistiquement significatif. Ces effets sont listés ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kystes paraovariens mésonéphrétiques (10 µg/kg pc/j), - Lésion néoplasique dans l'ovaire incluant cystadénocarcinoma présents à BPA-10, 100 et 1000 µg /kg pc/j (NS) - Lésion progressive proliférative de l'oviducte observée dans tous les groupes traités mais pas les témoins (NS) - Hyperplasie endométriale kystique (CEH) incidence augmentée pour tous les groupes sauf BPA-0,1 (même le contrôle) à NS - Hyperplasie adénomateuse avec CEH chez BPA-1, BPA-100 mais pas chez témoins (NS) - Hyperplasie atypique de l'utérus, considérée comme précurseur d'adénocarcinomes utérins, retrouvée chez BPA 0,1 BPA1 et BPA1000, pas chez témoins (NS) - Persistance des canaux de Wolff. - Polypes utérins observés dans BPA 0,1, BPA1 et 10 (NS). Ce genre de lésion a été rapporté comme étant associé au développement de sarcomes des cellules stromales chez les rongeurs. 				

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Nikaido <i>et al.</i> , 2005)	Souris CD-1	Sous- cutanée	10 mg/kg pc/j PND15-PND19	Pas de modification de l'âge à la puberté. Pas de modification macroscopique de l'utérus, du vagin, et du développement mammaire. Etat anovulatoire pour 80% des animaux traités avec du BPA <i>versus</i> groupe contrôle. Pas d'altération de la cyclicité ovarienne.	-	-		Etude non retenue pour l'ERS, la dose montrant un effet étant supérieure à la NOAEL en vigueur.
(Signorile <i>et al.</i> , 2010)	Souris Balb- C	Sous- cutanée	100 et 1 000 µg/kg pc/j GD1 - PND7 Exposition des petits en postnatal <i>via</i> la lactation	Augmentation de la fréquence des hyperplasies endométriales kystiques et adénomateuses. Tendance à une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie endométriale atypique. Apparition de lésion de type endométriose (glandes et stroma exprimant ER et Hoxa10). Augmentation de la fréquence des kystes ovariens.	LOAEL: 100 µg/kg pc/j	Hyperplasie endométriale. Kystes ovariens.	Avéré	**
(Mahoney et Padmanabhan, 2010)	Mouton	Sous- cutanée	5 mg/kg pc/j GD30-G90	↗ de l'expression de ESR1 et ↘ de l'expression de ESR2 dans l'aire pré-optique médiane en période d'oestrus. ↗ de l'expression de GnRH (gonadolibérine) dans l'aire pré-optique médiane en période d'oestrus.	LOEL _u : 5 mg/kg/j	Effet sur l'axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope.	Avéré	*

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Berger <i>et al.</i> , 2010)	Souris CF-1	Sous- cutanée	100 - 200 - 300 mg/kg pc/j GD1 - GD4	↳ des sites d'implantation. Remaniements histologiques de la paroi de la cavité utérine. Diminution de l'expression des récepteurs ER α et PR.	-	-		Etude non retenue pour l'ERS, les doses montrant un effet étant supérieures à la NOAEL en vigueur
(Tachibana <i>et al.</i> , 2007)	Souris ICR	Sous- cutanée	10mg/kg pc/j GD0 - GD7	↳ du nombre d'embryon. ↳ du poids de l'utérus <i>et al.</i> térations marquées de la structure placentaire.	-			Etude non retenue pour l'ERS, la dose montrant un effet étant supérieure à la NOAEL en vigueur.
(Nikaido <i>et al.</i> , 2004)	Souris CD-1	Sous- cutanée	0,5 et 10 mg/kg pc/j GD15-GD18	Accélération du gain de poids chez les F1 femelles.	LOEL 10 mg/kg pc/j LOEL 0.5 mg/kg pc/j NOAEL 10 mg/kg pc/j (pas d'effet néfaste observé)			
				Précocité de l'ouverture vaginale.	NOEL : 0,5 mg/kg pc/j / LOEL : 10 mg/kg pc/j	Age à la puberté	Avéré	**
				Perturbation du cycle oestral (durée augmentée diestrus prolongé – augmentation de la fréquence d'état anovulatoire)	LOEL : 0,5 mg/kg pc/j	Perturbation du cycle	Avéré	**
				<i>Accélération de la différenciation de la glande mammaire</i>	<i>Chapitre glande mammaire</i>			

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Patisaul <i>et al.</i> , 2009)	Rat Long Evans	Sous- cutanée	50 µg/kg pc/j et 50 mg/kg pc/j PND1-PND5 Traitement des petits	Diminution de l'expression de Kiss (immunomarquage) chez des femelles ovariectomisées sous traitement stéroïdien.	NOEL : 50 µg/kg pc/j/LOEL : 50 mg/kg pc/j	Effet sur axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope		Les animaux ont été ovariectomisés après traitement avec le BPA ce qui conduit à ne pas rejeter cette étude. De plus, le traitement stéroïdien appliqué permet de mimer un état physiologique. Incertitudes du fait de l'écart entre les deux doses administrées.
				Perturbation du cycle oestral avec prolongation de l'estrus.	LOEL : 50 µg/kg pc/j	Perturbation du cycle	Avéré	1 *
(Navarro <i>et al.</i> , 2009)	Rat Wistar	Sous- cutanée	100 - 500 µg/animal PND1 – 5 Traitement des petits	Suppression des niveaux d'ARN messagers de Kiss-1 dans l'hypothalamus à PND 30.	LOEL : 100 µg/animal	Effet sur l'axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope	Avéré	Etude non retenue pour l'ERS, la dose montrant un effet étant probablement supérieure à la NOAEL en vigueur
Etudes par intra-musculaire								
(Evans <i>et al.</i> , 2004)	Brebis	Intra- musculaire	3,5 mg/kg 2 fois par semaine brebis âgées de 4 semaines (pré- pubères) traitées pendant 5 semaines	↘ de la fréquence et de l'amplitude de la pulsativité de la LH après ovariectomie. Pas de modification du poids des ovaires.	LOEL _o : 3,5 mg/kg	Effet sur axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope	Avéré	* Dose unique

Références	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Savabieasfahani <i>et al.</i> , 2006)	Brebis	Intra- musculaire	5 mg/kg pc/j GD30 - GD90	Hypersécrétion de LH en période prépubère. Modification du pic préovulatoire de LH.	LOEL ₀ : 5 mg/kg/j	Effet sur axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope	Avéré	* Dose unique
Etudes par intra-veineuse								
(Collet <i>et al.</i> , 2010)	Brebis	Intra- veineuse	5 - 10 - 20 - 40 and 80 mg/kg pc j Brebis prépubères ovariectomisées traitées pendant 4 jours	Inhibition du système générateur de pulse de LH qualitativement similaires aux effets du 17β- œstradiol (contrôle positif).	LOEL : 20 mg/kg/j correspondant à une concentration plasmatique ~30 ng/ml = 10X niveaux chez l'homme)	Effet sur axe hypothalamo hypophysaire gonadotrope		Animal non intègre

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études animales sur les effets sur l'ouverture vaginale, sur l'âge au premier oestrus du bisphénol A

Période d'exposition	Références	Espèces	Voies	Période d'exposition	Dose d'exposition	Effet évalué sur l'ouverture vaginale et l'âge au premier oestrus	NOAEL/LOAEL	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
Gestation	(Howdeshell <i>et al.</i> , 1999)	Souris CF-1	Orale gavage	GD11-GD17	BPA : 2,4 µg/kg pc/j	<u>Ouverture vaginale</u> : pas d'effet	NOEL _u : 2,4 µg/kg pc/j	
						Intervalle entre l'ouverture vaginale et l'âge au premier oestrus: diminué de 2-4j	LOEL _u : 2,4 µg/kg pc/j	* Dose unique
Gestation et post-natale	(Yoshida <i>et al.</i> , 2004)	Rat Donryu	Orale gavage	GD2-PND21 Traitement des mères i.e. PN : voie orale faible dose	BPA : 6 µg/kg pc/j 6 mg/kg pc/j	<u>Ouverture vaginale</u> Pas d'effet du BPA	NOEL : 6 mg/kg/j	-
	(Takagi <i>et al.</i> , 2004)	Rat Sprague-Dawley	Orale Alimentation	GD15-PND10 Traitement des mères i.e. PN : voie orale faible dose	BPA alim : 60-600 -3000 ppm soit de ~6 - 300 mg/kg pc/j EthinyI E2 0,5 ppm	<u>Ouverture vaginale</u> Pas d'effet du BPA	NOEL: 300 mg/kg/j (3000 ppm)	-
Gestation et post-natale	(Kwon <i>et al.</i> , 2000)	Rat Sprague-Dawley	Orale gavage	GD11-PND20 Traitement des mères i.e. PN : voie orale faible dose	BPA : 3,2-32-320 mg/kg pc/j DES 15 µg/kg pc/j	<u>Ouverture vaginale et âge premier oestrus</u> : Pas d'effet du BPA ni du DES.	NOEL : 320 mg/kg pc/j	-
	(Ryan <i>et al.</i> , 2010a)	Rat	Orale gavage	GD7-PND18	EE2 : 0,05 - 0,5 - 1,5 - 5 - 15 - 50 µg/kg pc/j BPA : 2 - 20 - 200 µg/kg pc/j	<u>Ouverture vaginale</u> EE2 à la dose de 5 µg/kg entraîne une avance de 4j de l'ouverture vaginale. BPA n'entraîne pas d'effet.	NOEL 200 µg/kg pc/j	-

	(Rubin <i>et al.</i> , 2001)	Rat Sprague-Dawley	Orale	GD6 - sevrage des petits	1 et 10 mg/L dans l'eau de boisson, apport estimé à 0,1 mg/kg pc/j à 1,2 mg/kg pc/j	-Pas d'effet sur le nombre moyen de petits/portée, sur l'âge à l'ouverture vaginale et sur la distance anogénitale.	F1 (Animaux intacts) : NOAEL: 1,2 mg/kg pc/j	
Etudes par voie sous-cutanée								
Gestation	(Nikaido <i>et al.</i> , 2004)	Souris CD-1	Sous-cutanée	GD15-GD19	BPA: 0,5 ou 10 mg/kg pc/j DES: 0,5 ou 10 µg/kg pc/j	<u>Ouverture vaginale</u> : BPA 0,5 mg/kg pc/j : pas d'effet BPA 10 mg/kg pc/j : avance de 1,2 j DES : avance 1,5 et 1,9 j aux doses de 0,5 et 10 µg/kg pc/j respectivement	NOEL : 0,5 mg/kg pc/j/ LOEL 10mg/kg pc/j	**
Gestation	(Honma <i>et al.</i> , 2002)	Souris ICR Jcl	Sous-cutanée	GD11-GD17	BPA: 2 ou 20 µg/kg DES: 0,02 - 0,2 ou 2 µg/kg	<u>Ouverture vaginale et âge au premier oestrus</u> : BPA 20 µg/kg: avance (~1j) DES : avance 1,5 j minimum	NOEL 2 µg/kg/j/ LOEL 20 µg/kg/j	**
Gestation	(Savabieasfahani <i>et al.</i> , 2006)	Ovin	Sous-cutanée	GD30-GD90 (2/5 ^{ème} de gestation)	BPA : 5 mg/kg	Pas d'effet : sur l'âge au premier cycle oestral déterminé par le niveau de progestérone	NOEL _v : 5 mg/kg/j	- L'absence de contrôle des conditions photopériodique a pu masquer des effets.ce qui invalide la mesure du paramètre investigué. Dose élevée.

Post-natale précoce	(Adewale <i>et al.</i> , 2009)	Rat	Sous-cutanée	PND0-PND3 Traitement des petits	EB* : 25 µg BPA : 50µg/kg BPA : 50mg/kg PPT : 1 mg/kg	<u>Ouverture vaginale</u> : EB : Avance 4j BPA : 50 µg/kg : Avance 2j BPA : 50 mg/kg : NS PPT 1 mg/kg : Avance 1j	LOEL _{nm} : 50 µg/kg/j mais effet absent à plus forte dose	* Relation dose réponse non monotone (2 doses) Ecart de dose important.
	(Fernandez <i>et al.</i> , 2009)	Rat Sprague-Dawley	Sous-cutanée (Huile ricin)	PND1-PND10 Traitement des petits	1 ^{ère} dose testée de BPA : 2,5 – 6,2 mg/kg pc 2 ^{ème} dose testée de BPA : 25 à 62,5 mg/kg pc	<u>Ouverture vaginale</u> : 2,5 j avance 4,8 j avance	LOEL 2.5 - 6,2 mg/kg pc/j	** Incertitudes sur la valeur de la NOAEL déterminée en raison de la variation de la dose administrée au cours du temps de part l'utilisation d'injection d'un volume constant.
Péri-pubertaire	(Nikaido <i>et al.</i> , 2005)	Souris CD-1	Sous-cutanée	PND15-19 prépubertaire	BPA:10 mg/kg pc/j DES:10 µg/kg pc/j	<u>Ouverture Vaginale</u> pas d'effet avec le BPA 10 mg/kg pc/j DES 10µg/kg pc/j : avance	NOEL _u : 10 mg/kg/j	-

3.3 Effets sur le cerveau et le comportement

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur le cerveau et le comportement

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
(Poimenova <i>et al.</i> , 2010)	Rat Wistar	Orale	40 µg/kg pc/j GD1 - sevrage (42 jours)	<p>↗ des niveaux de corticostérone et ↘ des niveaux de GR chez les mâles à l'état basal et dans les 2 sexes après stress.</p> <p>Pas d'effet sur le récepteur MR en condition normales, mais ↘ du taux de MR chez les femelles dans les 2 groupes de femelles.</p> <p>↘ de la mémoire spatiale dans les 2 sexes.</p> <p>↘ du comportement exploratoire chez les femelles et apparition d'un comportement anxieux.</p>	LOAEL _u : 40 µg/kg pc/j	Diminution du comportement exploratoire et anxiété sur femelles F1 (diminution de l'adaptation au stress). ↓ mémorisation spatiale dans les deux sexes.	<i>Controversé</i>	
(Stump <i>et al.</i> , 2010)	Rat CD-SD	Orale	0,15 - 1,5 - 75 - 750 et 2250 ppm aliment Gestation : 0,01 - 0,12 - 5,85 - 56,4 - 164 mg/kg pc/j Lactation : 0,03 - 0,25 - 13,1 - 129 - 410 mg/kg pc/j GD0 - PND21	Aucun effet sur le comportement exploratoire				

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<u>Pour les effets systémiques</u> : Diminution du gain de poids corporel chez les mères à partir de 56,4 mg/kg pc/j pendant la gestation et à partir de 129 mg/kg pc/j pendant la lactation.	NOAEL : 5,85 mg/kg/j pour la gestation et de 13,1 mg/kg pc/j pour la lactation	Poids corporel		
				<u>P (Parents)</u> :		Pas de neurotoxicité (OCDE 426)		
				<u>Pour les effets neuro-développementaux et neurotoxiques chez les F1</u> : Quelques convulsions sont observées dans cette étude à PND11 à 750 ppm (2 petits) et à 2250 ppm (4 petits) mais ces effets ne sont pas reproduits dans une étude complémentaire.	NOAEL (F1) : 13,1mg/kg pc/j NOAEL à 410 mg/kg/j pour la lactation.	Réduction transitoire du poids corporel en pré-sevrage Pas de neurotoxicité (OCDE 426)	Pas de neurotoxicité aux doses sans effet systémique	
(Kubo <i>et al.</i> , 2001)	Rat Wistar	Orale	1,5 mg/kg pc/j GD0 - PND21	Abolition du dimorphisme sexuel comparé au témoin. Pas de modification des organes. reproducteurs ou des hormones sexuelles.	LOAEL _u : 1,5 mg/kg pc/j		Avéré	* Une seule dose administrée
(Kubo <i>et al.</i> , 2003)	Rat Wistar	Oral (eau <i>ad libidum</i>)	Périnatale GD0-PND21 BPA à 0,1 mg/L et 1 mg/L dans de l'eau de boisson <i>ad libidum</i> , équivalent à environ 0,03 - 0,3 mg/kg pc/j	<u>Effet sur le dimorphisme sexuel</u> : -Suppression et inversion des différences de comportement openfield (activité locomotrice, hyperactivité, comportement exploratoire et anxiété). -Augmentation du poids corporel chez les femelles le jour de l'ouverture vaginale avec BPA à 1 mg/L (300 µg/kg/j).	LOAEL : 30 µg/kg pc/j**	Altération du comportement sexuel chez le mâle à partir de 30 µg/kg pc/j. Baisse du comportement exploratoire chez les mâles à 30 µg/kg pc/j.	Avéré	**

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>-Modification du comportement exploratoire des mâles vers un comportement de femelles (augmentation des distances parcourues, augmentation du nombre de redressements).</p> <p>-Démasculinisation des mâles et déféminisation des femelles sur l'anxiété (↑ sur le nombre de séjours dans la zone centrale chez les mâles, et ↓ chez les femelles) aux doses de 30 et 300 µg/kg/j</p> <p>-Diminution du comportement sexuel chez les mâles exposés au BPA à 30 µg/kg/j et au RVT (Resvératrol).</p> <p>-Augmentation du poids des testicules (9%) avec le BPA à la dose de 300 µg/kg pc/j et diminution avec le DES.</p> <p>-Inversion des différences de volume du noyau du <i>locus coeruleus</i> (LC), impliqué dans le dimorphisme sexuel, augmentation chez les mâles et diminution chez les femelles exposées au BPA aux doses de 30 et 300 µg/kg pc/j, au RVT et DES. Variations identiques du nombre de neurones du LC.</p>		Inversion des différences de volume du noyau du <i>locus coeruleus</i> (LC) à partir de 30 µg/kg pc/j.		
(Funabashi <i>et al.</i> , 2004)	Rat Wistar	Orale (eau de boisson)	10 mg/L dans l'eau de boisson, équivalent à 2,5 mg/kg pc/j GD0 - PND21	-Présence de différence du nombre de neurones CRH (corticotropin-releasing hormone-immunoreactive) entre les femelles et les mâles dans l'aire préoptique mais	LOAEL _u : 2,5 mg/kg/pc	Abolition du dimorphisme sexuel neuronal CRH (corticotropin-releasing	Avéré	* Une seule dose administrée. Pas

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
			(GD0 pas indiqué clairement) Observations chez les F1 de 4-7 mois	absence de différence dans le BST (bed nucleus of the stria terminalis). -Pas de différence significative du nombre de neurones CRH entre les exposés ou les non exposés, tous sexes confondus. -Le nombre de neurones ir- CRH (corticotropin-releasing hormone- immunoreactive) de la PAO et du BST est plus élevé chez les rats femelles que chez les mâles. -Le BPA abolit le dimorphisme sexuel neuronal CRH dans le BST (antérieur et postérieur) en augmentant le nombre de neurones CRH chez les mâles et en le diminuant chez les femelles. -Aucun effet du BPA n'est observé dans la PAO.		hormone) dans le BST (Noyau du lit de la strie terminale)		d'indications sur les matériaux utilisés pour l'élevage, sur la présence de phyto- oestrogènes dans l'alimentation et sur la présence de PE dans l'eau de boisson
(Ryan <i>et al.</i> , 2010a)	Rat Long- Evans	Orale	2 - 20 ou 200 µg/kg pc/j GD7 - PND18 Protocole EPA	Aucun effet sur le dimorphisme sexuel comportemental.	NOAEL : 0,2 mg /kg pc/j	Pas d'effet dans le protocole EPA.		
(Cox <i>et al.</i> , 2010)	Souris	Orale	8 mg/kg pc/j (BPA administré dans la nourriture) GD9 - PND0	-Annulation du dimorphisme sexuel comportemental chez les jeunes exposés lors de l'embryogénèse. -Pas d'effet sur la prise de nourriture, sur le comportement de soin ou de	LOAEL _u : 8 mg/kg pc/j (correspondant à 50 mg/kg aliment)	↑ de l'anxiété chez le jeune Annulation du dimorphisme sexuel comportemental	<i>Controversé</i>	

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>marquage urinaire chez les petits quelle que soit l'origine de la mère (traitée ou non).</p> <p>-Augmentation de l'anxiété (test du labyrinthe en croix).</p> <p>-Aucun effet d'une exposition au BPA durant la gestation sur le poids des gonades de la descendance mâle ou femelle.</p> <p>-Aucun effet sur le niveau de corticostérone chez la descendance mâle ou femelle.</p>				
(Tian <i>et al.</i> , 2010)	Souris ICR	Orale	100 et 500 µg/kg pc/j GD7 - PND36	<p><u>Tests comportementaux et histochimiques :</u></p> <p>-> des récepteurs D2 de la dopamine et une baisse des transporteurs de la dopamine (DAT) dans le putamen.</p> <p>-> de l'expression des récepteurs NMDA dans le cortex frontal, dans le gyrus denté (DG) et dans les <i>ammonis Cornu</i> 1 et 3 (CA1 et CA3) de l'hippocampe.</p>	LOAEL : 0,1 mg/kg pc/j	Déficits cognitifs (Y maze) observés sans relation dose-réponse monotone ; ↳ de l'expression des récepteurs NMDA hippocampaux (relation dose/réponse)	Avéré (effet biochimique)	Effectif restreint : petits issus de deux mères traitées par niveau de dose.
				-Déficits cognitifs (Y maze) observés sans relation dose-réponse monotone.			Controversé (déficit cognitif)	
				-Effet anxiolytique à 100 µg/kg pc/j			Controversé (anxiolytique)	
(Xu <i>et al.</i> , 2010b)	Rat	Orale	0 – 0,05 – 0,5 – 5 – 50 et 200 mg/kg pc/j chez le rat GD7 - PND21	-Diminution de l'expression des récepteurs NMDA (sous-unités NR1, NR2A et NR2B), des récepteurs aux estrogènes ERβ et augmentation de l'aromatase dans l'hippocampe chez les rats mâles F1 <u>aux doses de</u>	LOAEL : 50 µg/ /kg pc/j**	Inhibition de l'expression dose-dépendante des récepteurs NMDA, des récepteurs aux estrogènes ERβ et augmentation de	Avéré	**

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p><u>0,05 à 50 mg/kg pc/j.</u></p> <p>-La diminution de l'expression des récepteurs NMDA est également observée à 200 mg/kg pc/j mais avec un effet moindre comparé aux doses plus faibles.</p>		l'aromatase dans l'hippocampe.		
(Mahoney et Padmanabhan, 2010)	Mouton	Sous-cutanée	5 mg/kg pc/j GD30 - GD90	<p>-Augmentation de l'expression de l'ESR1 et ↘ de l'expression de l'ESR2.</p> <p>-Augmentation de l'expression de gonadolibérine.</p>	LOAEL _u : 5 mg/kg pc/j		Avéré	Une seule dose testée.
(Palanza <i>et al.</i> , 2008)	Souris CD-1	Orale	10 µg/kg pc/j 3 scénarios 1) GD14 -GD18 2) pendant la gestation (de GD11) et poursuivie jusqu'à PND7 après la naissance jusqu'à l'âge adulte 3) uniquement après la naissance jusqu'à l'âge adulte	<p>-Modifications du comportement maternel chez F1 uniquement après exposition <i>in utero</i> ou à âge adulte (scénarios 1 et 3), mais pas lors du scénario 2□.</p> <p>-↘ temps que mères accordent à leurs petits et ↗ temps où elles restent seules dans la cage (temps de repos isolé).</p> <p>Aucun effet sur le poids des petits à la naissance.</p>	LOEL _u : 10 µg/kg/j en administration fractionnée : soit Gestation, soit Lactation	Modifications du comportement maternel lors d'une exposition fractionnée (cad gestation ou lactation).	Suspecté	<p>Questionnement sur l'impact des modifications du comportement maternel en termes de santé humaine.</p> <p>Pas d'effet en exposition continue ; en revanche, un effet sur le comportement maternel est observé lors d'exposition fractionnée pendant la gestation ou la lactation.</p>

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Xu et al., 2010c	Souris ICR	Orale (gavage).	Doses 0 – 0.05 – 0.5 – 5 et 50 mg/kg pc/j Périnatale GD7- PND21					
				<u>Effets significatifs sur le poids corporel :</u> -A PND21 diminution du poids corporel à la dose de 0,05 mg/kg pc/j et augmentation à 50 mg/kg/j. -A PND 56 diminution du poids corporel aux doses de 0,05 et 0,5 mg/kg pc/j.	LOAEL : 50 µg/kg pc/j			
				<u>Altération des fonctions de mémoire et d'apprentissage :</u> -Altération de la mémoire spatiale aux doses de 5 et 50 mg/kg/j à PND 21, et aux doses de 0.5, 5 et 50 mg/kg pc/j à PND56. -Altération des facultés d'apprentissage aux doses de 5 et 50 mg/kg pc/j à PND21, et à la dose de 50 mg/kg pc/j à PND56.	NOAEL : 50 µg /kg pc/j LOAEL : 500 µg/kg pc/j	Altération des fonctions de mémoire et d'apprentissage NOAEL : 50 µg /kg pc/j /LOAEL : 500 µg /kg pc/j		** Relation dose-réponse non monotone
				<u>Diminution de l'expression des récepteurs NMDA hippocampaux :</u> -Baisse dose-dépendante significative de l'expression de la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA hippocampaux à PND21 et PND56. Effet observé dès 0,05 mg/kg pc/j avec une baisse d'environ 40%. -Baisse significative de l'expression de la sous-unité NR2A à 5 et 50 mg/kg pc/j à	LOAEL : 50 µg /kg pc/j	Diminution de l'expression des récepteurs NMDA hippocampaux LOAEL : 50 µg /kg pc/j	Avéré	**

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				PND21 et à toutes les doses à PND56 (env. 41% à la dose de 0,05 mg/kg/j et 61% à la dose de 5 mg/kg/j). -Baisse significative de l'expression de la sous-unité NR2B à 0.5, 5 et 50 mg/kg pc/j à PND21 et à toutes les doses à PND56 (env. 42% à la dose de 0,05 mg/kg/j).				
				Baisse significative de l'expression des récepteurs ERβ aux doses de 0.5, 5 et 50 mg/kg pc/j à PND21 et PND56	NOAEL 50 µg /kg/j**2 / LOAEL : 500 µg /kg/j			
(Martini <i>et al.</i> 2010)	Souris CD-1	Orale	Périnatale GD 11-PND 8 0 – 10 - 20 – 40 µg/kg pc/j	-Baisse du poids corporel à la naissance à la dose de 20 µg/kg pc/j. Pas d'effet au sevrage. -Augmentation de l'immunoréactivité. NOS (Nitric Oxide Synthase) à 20 µg/kg/j dans le noyau préoptique médian (MPON), chez les femelles. -Diminution de l'immunoréactivité NOS dans la subdivision ventro-médiane du BST (Bed of Stria Terminalis), à 20 µg/kg/j chez les mâles.	NOAEL _{nm} ³ : 10 µg/kg pc/j / LOAEL _{nm} : 20 µg/kg pc/j	Modulation de la NOS dans MPON (↑ femelles) et dans et BST (↓ mâles)		Relation dose effet non-monotone possible (3 doses). Utilisation de cage en polypropylène.

² ** : étude de bonne qualité

³ nm : non monotone

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie sous-cutanée								
(Nakagami <i>et al.</i> , 2009)	Singe cynomolgus	Sous-cutanée	10 µg/kg pc/j (taux sanguin équivalent à celui d'une ingestion de 5 mg/kg pc/j chez le rat) à partir de GD20 et jusqu'à la fin de la gestation (environ GD 160) Observations aux périodes suivantes: PND31-60 (2 MAB – Month After Birth) et PND61 – 90 (3 MAB)	Analyse univariée : effet significatif sur 3 types de comportements infantiles et 1 comportement maternel : - chez les F1 ♂ : comportements « d'enlacement » et « d'exploration sociale » à 2 mois et comportement « de regards externes » à 2 et 3 mois. - Chez les mères de ♂, comportement de « regards externes » à 2 et 3 mois. Analyse multivariée : scores discriminants des ♂ F1 s'apparentent plus à ceux des témoins ♀ F1 qu'à ceux des témoins F1 ♂. Aucun effet chez F1 ♀. Concernant le comportement maternel, les mères de F1 ♂ présentent des scores discriminants plus proches de ceux des mères témoins de F1 ♀ que de ceux des mères témoins de F1 ♂.	LOAEL _u chez les mères : 10 µg/kg pc/j LOAEL _u F1 : 10 µg/kg pc/j	Modifications du comportement des mères vis-à-vis des F1 ♂ vers un comportement de mères de F1 ♀. Modifications comportementales des F1 ♂ vers un comportement de F1 ♀.	Suspecté	Questionnement sur l'impact des modifications du comportement maternel (regards externes) en termes de gravité des effets.
(Patisaul <i>et al.</i> , 2006)	Rat CD- SD	Sous-cutanée	500 µg/animal/j PND1 - PND2	Démasculinisation du dimorphisme sexuel neuronal par augmentation de l'immunoréactivité de la tyrosine hydroxylase (TH) chez le mâle dans le noyau antéroventral périventriculaire de l'hypothalamus Diminution du pourcentage des cellules immunoréactives à la TH qui co-expriment les récepteurs ER α (dans les deux sexes).		Dimorphisme sexuel neural et modulation des ESRs	Avéré	* Une seule dose administrée

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Patisaul <i>et al.</i> , 2007)	Rat CD- SD	Sous- cutanée	500 µg/animal/j PND1 - PND2	-Absence de modification de volume du noyau du dimorphisme sexuel (SDN) dans l'aire préoptique. -Augmentation du nombre de neurones à calbindine dans le SDN. -Absence de démasculinisation du volume du noyau antéroventral périventriculaire de l'hypothalamus.				* Une seule dose administrée
(Rubin <i>et al.</i> , 2006)	Souris CD-1	Sous- cutanée	0 – 25 - 250 ng/kg pc/j GD8 - PND16	-> de la différence intersexuelle du nombre de neurones exprimant la TH (tyrosine hydroxylase) due à une ↘ du nombre de neurones à TH chez les femelles. -Altération du dimorphisme sexuel neural chez les exposés	LOAEL = 25 ng/kg pc/j	Dimorphisme sexuel neural	Avérés	**
(Adewale <i>et al.</i> , 2011)	Rat Long- Evans	Sous- cutanée	50 µg/kg pc/j et 50 mg/kg pc/j PND0 - PND3 (4 injections)	Absence de modification du comportement sexuel ↗ du poids corporel à l'âge de 99 jours, uniquement à la dose de 50 mg/kg pc/j	NOAEL : 50 µg/kg pc/j / LOAEL : 50 mg/kg pc/j	Augmentation du poids corporel		
				Absence de changement dans la densité des fibres sérotoninergiques ni dans la densité des récepteurs ERα dans la subdivision ventrolatérale du noyau ventromédian ↗ du nombre de neurones à l'ocytocine dans le noyau paraventriculaire à BPA 50 µg/kg pc/j et 50 mg/kg pc/j.	LO(A)EL : 50 µg/kg pc/j	Neurogénèse (↗ du nombre de neurones à l'ocytocine dans le noyau paraventriculaire)	Avérés	**

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Kim <i>et al.</i> , 2009)	Souris ICR	Sous- cutanée	5-10-20 mg/kg pc/j GD14,5 - GD18,5 puis injection de 20mg/kg 2 fois par jour pendant 3 jours à partir de PNW8	F1 A PNW3, ↗ du poids corporel à 5 mg/kg et ↘ à 20 mg/kg mais pas à PNW8 Formation précoce du gyrus dentatus à PND1 à la dose de 20 mg/kg pc/j. → BPA bloquerait la prolifération des cellules souches neurales et promouvrait la différenciation cellulaire à un stade relativement précoce. Aucun effet du BPA n'est observé sur la structure corticale de cellules neurales, de l'hippocampe et sur la densité cellulaire. Chez la souris adulte, aucun effet du BPA n'est observé sur la neurogenèse de l'hippocampe.				Etude non retenue pour l'ERS: - les doses montrant un effet (sur le gyrus denté) étant très supérieures à la NOAEL en vigueur
(Bai <i>et al.</i> 2011)	Rat Sprague Dawley	Sous- cutanée	Dose unique 2 µg/kg pc/j GD10-PND7	Augmentation du nombre de neurones exprimant la kisspeptine dans le noyau AVPV (Noyau Antéro-Ventral Péri-ventriculaire) chez le mâle. Augmentation du nombre de neurones exprimant la GnRH dans l'aire pré-optique (POA) chez le mâle. Augmentation de la LH et de l'œstradiol plasmatique chez le mâle. Diminution de la testostérone plasmatique chez le mâle (environ 30%).	LOAEL _U : 2 µg/kg pc/j	Dimorphisme sexuel neural (Augmentation du nombre de neurones exprimant la kisspeptine et la GnRH chez le mâle)	Avéré	* Une seule dose testée

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Nakamura <i>et al.</i> 2010)	Souris ICR/J1c	Sous-cutanée	20 µg/kg/j GD0-PND21	<p>A PNW14-15, augmentation de DA dans le putamen et dans le noyau du raphé dorsal, et augmentation de DOPAC = 3,4-dihydroxyphenylacétique acid) dans le putamen (CP). Augmentation de la sérotonine dans le thalamus et la substance noire (SN) à PNW3 et dans le noyau du raphé dorsal (DRN) et la substance noire à PNW14-15.</p> <p>Augmentation du 5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid) dans le noyau du raphé dorsal à PNW14-14, dans le putamen à PNW3 et PNW14-15 et dans l'aire préoptique (LH/POA) à PNW3.</p>	LOAEL _U : 20 µg/kg/j	Altération du système aminergique (Augmentation de la concentration en monoamines cérébrales DA et 5-HT et leur métabolites)	Avéré	* Une seule dose testée
Zhou <i>et al.</i> 2011	Rat Sprague-Dawley	Sous-cutanée	2 µg/kg/j GD10-PND7	<p>Pas d'effet du BPA sur la taille de l'amygdale baso-latérale (BLA) (n=25).</p> <p>Pas de différences histologiques et cytologiques de la BLA entre témoin et rat BPA (n=47).</p> <p>Changements dans la plasticité de la BLA corticale chez les rats exposés :</p> <p>-Potentiels multiples après stimulation unique (moyenne à 4,15 ± 0,53 pour les rat-BPA vs 1 potentiel chez les contrôles) avec décroissance graduelle de l'amplitude (n=18 coupe, 8 rats).</p> <p>-Amplitude plus élevée des premiers potentiels chez les</p>	LOAEL _U 2 µg/kg/j	Hyperactivité et déficit de l'attention associée à des modifications importantes de la plasticité neuronale dans l'amygdale baso-latérale .	Avéré	* Très belle étude. Cependant celle-ci n'a été réalisée qu'avec une seule dose. Absence de contrôles des phytoestrogènes alimentaires et de la présence de BPA dans les cages de contention et les bouteilles d'abreuvement.

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>rat BPA (courbes : Ampl. 1^{re} potentiel = f (intensité de stimulation))</p> <p>-Induction d'une potentialisation à long terme (LTP) après des stimulations à hautes fréquences, chez les rat BPA et pas chez les témoin. (n=14 coupes, 8 rats pour contrôles, 10 rat pour BPA).</p> <p>-Pas d'effets sur le nombre de potentiels, l'amplitude des potentiels et sur l'induction d'une LTP chez les neurones BLA après stimulation des afférences thalamiques.</p> <p>Conclusion :</p> <p>-BPA induit une augmentation de l'excitabilité neuronale et une facilitation de l'induction d'une LTP dans la BLA.</p> <p>-Implication du récepteur de la dopamine D1 (DRD1) dans la potentialisation à long terme induite par le BPA (DRD1 antagoniste SCH23390 diminue la LTP chez les rat BPA et DRD1 agoniste SKF-81297 augmente la LTP chez les contrôles).</p> <p>-Induction d'un déficit de voies GABAergic dans la BLA corticale.</p> <p>-Inhibition synaptique après impulsion appariée (double impulsion, paired-pulse) et facilitation synaptique chez les</p>				

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>rats BPA (n=12 coupes, 6 rats) liée à une altération de l'effet inhibiteur des récepteurs GABA dans la BLA corticale.</p> <p>-La LTP induites par le BPA est due à un dysfonctionnement de la voie GABAergic dans la BLA corticale.</p> <p>-Les rats exposés au BPA présentent une hyperactivité par rapport aux rats témoins et un déficit de l'attention.</p> <p>-L'hyperactivité et le déficit de l'attention sont associés à la potentialisation induite par le BPA dans la BLA corticale (baisses de ces comportements avec SCH23390 (antagoniste DRD1), muscimol (antag. GABA_AR) et MK801 (antag. NMDAR).</p>				
Etudes par intra-cérébrale								
(Matsuda <i>et al.</i> , 2010)	Rat	Intra cérébrale	<p>0,1-1-10 µg/kg injection unique à PND2 (1^{ère} expérience)</p> <p>1000 µg/kg injection unique à PND2 (2^{ème} expérience)</p>	<p>-↗ significative de sérotonine dans l'hippocampe, de 5-HIAA et de 5-HT dans le tronc cérébral, de dopamine et du DOPAC dans le striatum 28 jours après l'injection. Sept jours après l'injection, ↗ de la 5-HT et de la noradrénaline (NE), et ↘ de la DOPAC et du 5-HIAA sont observées dans l'hippocampe.</p> <p>-Disparition du BPA des tissus cérébraux dans les 5 heures</p>	Etude montrant une persistance des effets biochimiques in situ (mais doses injectées in situ : problème de métabolisme et de biodisponibilité non pertinents pour ERS ...)			Etude non retenue pour l'ERS en raison du fait que les doses administrées au niveau du cerveau sont des doses rapportées au poids corporel des individus ce qui ne permet pas d'évaluer

Références	Espèce/ souche	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				qui suivent l'injection, même avec la plus forte dose de 1000 µg/kg. Le BPA pourrait avoir des effets sur les monoamines cérébrales dans les 28 jours qui suivent sa disparition.				l'importance de l'exposition.

3.4 Effets sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur le métabolisme et le système cardiovasculaire

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
(Rubin <i>et al.</i> , 2001)	Rat Sprague-Dawley	Orale	1 et 10 mg/L dans l'eau de boisson, apport estimé à 0,1 mg/kg pc/j à 1,2 mg/kg pc/j GD6 - sevrage des petits	F1 (Animaux intacts) :	LOAEL : 0,1 mg/kg pc/j	Augmentation du poids corporel en post-natal précoce		**
				- Augmentation du poids corporel des petits mâles et femelles de PND 0 à 11 aux deux doses testées. - De PND 11 à 22, augmentation du poids corporel persiste chez les animaux traités à la faible dose (mâle et femelle) et à partir de PND 28, seules les femelles traitées à la faible dose présentent un poids corporel plus élevé. Cet effet persiste jusqu'à PND 114.				
(Ryan <i>et al.</i> , 2010b)	Souris CD-1	Orale	0,25 µg/kg pc/j GD0 à PND21	Chez les F1, ↗ du poids corporel chez les mâles et les femelles à 3 semaines (augmentation de l'ordre de 7%). ↗ de la longueur corporelle chez les mâles à 4 semaines, ces différences biométriques s'estompant à l'âge adulte. Aucun effet significatif n'est observé sur la tolérance au glucose.	LOAEL _u : 0,25 µg/kg pc/j	↗ du poids corporel chez les mâles et les femelles à 3 semaines d'âge.	Avéré	* Dose unique

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Somm <i>et al.</i> , 2009)	Rat Sprague Dawley	Orale	70 µg/kg pc/j (administré dans de l'eau de boisson) GD6 - PND21					
				A la naissance: traitement par BPA durant gestation ne modifie pas sex-ratio et taille des portées. Nouveau-nés (♀ et ♂) : ↗ poids corporel				
				PND21 ↗ poids corporel des femelles Graisse paramétriale plus abondante (augmentation d'un facteur 3 <i>versus</i> groupe contrôle) et présentant des adipocytes hypertrophiés dans lesquels les gènes et des enzymes lipogéniques sont surexprimés	LOEL _u : 70 µg/kg pc/j	Graisse paramétriale plus abondante (augmentation d'un facteur 3 <i>versus</i> groupe contrôle) et présentant des adipocytes hypertrophiés dans lesquels les gènes lipogéniques et ceux des enzymes lipogéniques sont surexprimés	Avéré	* Dose unique
				Dans le foie, taux d'ARN augmenté de C/EBP-α, SREBP-1C, ACC et FAS k. Taux de glucose et de lipides circulants sont normaux.	NOAEL _u : 70 µg/kg pc/j	Dans le foie, le taux d'ARN est augmenté de C/EBP-α, SREBP-1C, ACC et FAS k,		
				4 à 14 semaines : l'évolution du poids corporel des mâles traités avec du	LOEL _u : 70 µg/kg pc/j	Augmentation du poids corporel chez		

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>BPA recevant une alimentation standard est semblable à celle des témoins.</p> <p>↗ poids (environ 7% calculé sur le dernier point à 14 semaines) chez les mâles exposés au BPA + régime riche en graisses <i>versus</i> groupe contrôle,</p> <p>↗ poids chez femelles (environ 7% calculé sur le dernier point à 14 semaines) pour les 2 types de régimes testés. Chez mâles recevant régime riche en graisses, la réponse au test de tolérance au glucose est normale.</p>		les mâles et les femelles.		
				<p><u>Conclusion :</u></p> <p>Exposition périnatale au BPA. ↗□ adipogenèse au moment du sevrage chez ♀. Chez ♂ adultes, ↗ poids observée, si régime riche en graisses.</p>			Avéré	
Miyawaki et al. 2007	Souris ICR	Orale	0, 1 et 10 µg/kg pc/j, administré dans de l'eau de boisson, GD10 à PND30 (n=3 par groupe de dose)	<p>0,26 mg/kg/j</p> <p><u>Chez les F1 femelles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Augmentation du poids corporel (↑ 13%) - Augmentation de la fraction adipeuse (↑ 32%) - Augmentation du cholestérol (↑ 33%) <p><u>Chez les F1 mâles:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Augmentation du poids corporel (↑ 59%) - Augmentation du 	<p><u>LOAEL=</u> 0,26 mg/kg/j</p> <p><u>LOAEL=</u> 0,26 mg/kg/j</p>	<p>Augmentation du poids corporel femelle, cholestérol</p> <p>Augmentation du poids corporel,</p>	Avéré	**

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				cholestérol (↑ 23%) - Augmentation des tryglycérides (↑ 34%) 2,72 mg /kg pc/j: <u>Chez les F1 femelles :</u> - Augmentation du poids corporel (↑ 11%) - Augmentation du cholestérol (↑ 17%) <u>Chez les F1 mâles :</u> - Augmentation du poids corporel (↑ 59%) - Augmentation du cholestérol (↑ 18%)		cholestérol mâle.		
Etudes par voie sous-cutanée								
(Alonso-Magdalena <i>et al.</i> , 2010)	Souris OF-1	Sous-cutanée	0 - 10 et 100 µg/kg pc/j GD9 à GD16					
				<u>Chez les mères,</u> GD 18 : ↗ la résistance à l'insuline induite par la gestation et ↘ la tolérance au glucose. ↗ dose-dépendante des taux plasmatiques de l'insuline à partir de 10µg/kg pc/j et de la leptine, des triglycérides et du glycérol à 100 µg/kg pc/j. ↘ le taux de forme phosphorylée de l'Atk stimulée par l'insuline dans le muscle squelettique	LOAEL= 10 µg/kg pc/j	Augmentation de l'insuline	Controversé	

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				gastrocnémien et le foie à 10µg/kg pc/j (seule dose testée).				
				<p>4 mois après la parturition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids corporel plus élevé (significatif à 100 µg/kg pc/j), -augmentation de la concentrations des triglycérides (à partir de 10µg/kg pc/j) et de l'insuline, leptine, et glycérol à 100µg/kg pc/j. 	LOAEL= 10 µg/kg pc/j	Augmentation des triglycérides	Avéré	
				Chez les F1.				
				<p>3 mois :</p> <p><u>Pas de modifications significatives, chez les mâles et les femelles.</u></p>	NOAEL = 100 µg/kg pc/j			
				Chez les mâles :				
				<p>6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↘ de la tolérance au glucose, ↗ de la résistance à l'insuline, et ↗ des taux plasmatiques d'insuline, de leptine, de triglycérides et de glycérol, - altération de la signalisation médiée par le calcium dans les îlots de Langherans - ↘ de l'incorporation de BrdU dans les cellules β sécrétrices d'insuline, alors que leur surface est inchangée. 	LOAEL= 100 µg/kg pc/j	Augmentation de la résistance à l'insuline induite par la gestation et ↘ la tolérance au glucose	Controversé	

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/ LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				6 mois : - ↗ des taux plasmatiques de triglycérides et de glycérol,		Augmentation des triglycérides	Avéré	**

3.5 Effets sur la thyroïde

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des études animales par voie orale sur les effets du bisphénol A sur la thyroïde

Référence	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Zoeller <i>et al.</i> , 2005)	Rat	Orale	1 - 10 - 50 mg/kg pc/j GD6 - PND35	interaction entre l'âge des animaux et le traitement sur les concentrations sériques en T4 totale ↗ de la concentration de T4 à PND15 Pas d'effet sur la concentration sérique de TSH ↗ de l'expression du gène de la neurogranine RC3	LOAEL 1 mg/kg/j			
(Xu <i>et al.</i> , 2007)	Rat	Orale	Concentration estimée : <100 µg/kg pc/j et 8- 10 mg/kg pc/j GD11- PND21	Chez la mère, ↘ concentration sérique en T4 libre à PND0 et PND7 pour la faible dose Chez les F1 mâles, ↗ T4 libre à PND7 pour la plus faible dose et ↘ T4 libre à PND21 pour la plus forte dose Pas de modification de l'expression du gène Trα et neurogranine RC3	LOAEL~100 µg/kg/j			

3.6 Effets sur le système immunitaire

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur le système immunitaire

Références	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Yan <i>et al.</i> , 2008)	Souris BALB/c et C57BL/6	Orale	1 - 10 et 100 nM, soit 0,07 - 0,7 et 7,0 nmol, la dose de 100 nM correspondant à un apport de 3 µg/kg pc/j 2 semaines avant l'accouplement et ensuite 1 semaine pendant la gestation	Réaction accrue à l'infection par <i>Leishmania major</i> ↗ de la production des cytokines (INF-γ, IL-4) à l'âge adulte chez les souris mâles exposées <i>in utero</i> , suite à l'induction des Th1 et Th2, dans les groupes 10 et 100 nM.				
		Sous-cutanée	5,7 - 11,4 - 22,8 et 45,6 mg/kg pc/j 1 semaine chez l'adulte	↗ de la réaction dose-dépendante à l'infection par <i>Leishmania major</i> ↗ de la production des cytokines (IL-4, IL-10 et IL-13) mais pas INF-γ. ↳ du pourcentage de CD4+ et CD25+	-	-		
(Yoshino <i>et al.</i> , 2004)	Souris BDA/1 J	Orale	3 - 30 - 300 et 3000 µg/kg pc/j GD0 - GD18	↗ de la réponse antigène-spécifique lié à la stimulation des Th1 et Th2 à 300 µg/kg pour la plupart des réponses et à 30 µg/kg pour anti-HEL IgG2.				
(Ohshima <i>et al.</i> , 2007)	Souris femelles BALB/c croisées avec des souris mâles transgéniques DO11.10 OVA-TCR-Tg	Orale	0,1 et 1 ppm exposition prénatale et pendant la période de lactation	Pas de prolifération cellulaire en réponse à l'exposition d'ovalbumine, ↗ de la production d'IL-4 et IL-13 et IFN-γ par les splénocytes en réponse à l'ovalbumine à la dose de 1ppm ↗ production d'IFN-γ et d'IL-				

Références	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
				<p>13 par les splénocytes après exposition orale à l'ovalbumine</p> <p>↗ <i>in vitro</i> de la réponse des cellules T,</p> <p>changement clonal des cellules T,</p> <p>(n'induit pas l'accumulation des CD4+CD25+),</p> <p>↗ des IgG1 et IgG2a, suite à la stimulation <i>in vivo</i> par OVA (antigène oral).</p>				
(Miao <i>et al.</i> , 2008)	Rat F344	Orale	4 - 40 - 400mg/kg pc/j GD0 - PND30	↘ dose-dépendante de l'expression des cytokines IL-2, IL-12, INF-γ et TNFα chez les petits et chez les parents.	LOAEL = 4 mg/kg pc/j			
(Midoro-Horiuti <i>et al.</i> , 2010)	Souris BALB/c	Orale	5 - 10 µg/mL 1 semaine avant la gestation - sevrage	↗ significative des l'IgE inflammation éosinophilique des voies respiratoires et des l'hyper-réactivité des voies respiratoires après sensibilisation				
(Goto <i>et al.</i> , 2007)	Souris transgéniques exprimant le récepteur spécifique à la protéine OVA	Orale	1,5 -1,8 mg/kg environ 2 semaines (souris âgées de 8 à 15 semaines)	<p>↘ de la secretion des IL-2 et – 4 et de l'INF-γ et ↗ de la sécrétion des IGA et IgG2a</p> <p>Après administration de l'antigène, ↗ de la production de l'IFN-γ par les cellules T et modification des cellules qui présentent l'antigène (antigen presenting cells) qui agissent sur les cellules T en supprimant la production des cytokines.</p>				

3.7 Effets sur l'intestin

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des études par voie orale sur les effets du bisphénol A sur l'intestin

Référence	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
(Braniste <i>et al.</i> , 2010)	Rat Wistar adulte ovariectomisé	Orale	0 - 0,05 - 5 mg/kg pc/j administré pendant 15 jours à l'âge adulte	0,05 et 5 mg/kg pc/j : ↘ perméabilité intestinale (effet dépendant de la dose, - effet analogue à celui produit par les œstrogènes, tributaire d'un resserrement des jonctions serrées de l'épithélium intestinal). 5 mg/kg pc/j : ↘ sévérité inflammation digestive et ↗ sensibilité à douleur viscérale.	LOAEL : 0,05 mg/kg pc/j	Diminution de la perméabilité intestinale à partir de 0,05 mg/kg pc/j.		Etude réalisée sur animal non intègre. Etude conduite avec deux doses uniquement
	Rat Wistar	Orale	5 mg/kg pc/j administré de GD15 à PND21 Examen de la descendance à l'âge adulte (PND70)	Mesures de la perméabilité intestinale, de l'inflammation digestive et de la cytokine pro-inflammatoire MIF effectuées sur la descendance à l'âge adulte (PND70) 5 mg/kg pc/j : ↘ de perméabilité intestinale et ↗ de réponse inflammatoire (observée chez les ♀ uniquement).	LOAEL _u : 5 mg/kg pc/j	Diminution de la perméabilité intestinale et ↗ de la réponse inflammatoire à 5 mg/kg pc/j.	Suspecté	Etude dose unique. Etude réalisée par un seul groupe.

3.8 Effets sur la prostate

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur la prostate

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
(Nagel <i>et al.</i> , 1997)	Souris CF1	Orale	2 et 20 µg/kg pc/j Exposition prénatale de GD11 - 17	Pesée de la prostate réalisée chez les souris à l'âge adulte : ↗ du poids de la prostate de : - 30% à la dose de 2µg/kg pc/j - 35% à la dose de 20µg/kg pc/j	LOAEL : 2µg/kg pc/j	Variation (augmentation) du poids de la prostate à l'âge de 6 mois		
(Timms <i>et al.</i> , 2005)	Souris CF1	Orale	10 µg/ kg pc/j Exposition prénatale de GD14 - 18	Observation à la naissance d'une prolifération de l'épithélium des canaux primitifs de la glande prostatique	LOAEL _u : 10 µg/ kg pc/j	Variation (augmentation) du nombre et taille des tubules prostatiques dorsolatéraux		Etude réalisée avec une seule dose.
(Tyl <i>et al.</i> , 2008)	Souris	Orale	0,003 - 0,03 - 0,3 - 5 - 50 et 600 mg/kg pc/j Exposition 10 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'âge adulte	Pas de différence significative du poids de la prostate	NOAEL : 600 mg/kg p	Pas d'effet		
(Tyl <i>et al.</i> , 2002)	Rat	Orale	0,001 - 0,02 - 0,3 - 5 - 50 et 500 mg/kg pc/j Exposition 10 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'âge adulte	<u>Conclusion</u> : BPA dans la large gamme de doses étudiées, et plus particulièrement aux doses compatibles avec exposition humaine, pas d'effet sur la reproduction. Présence d'effets à la dose la plus élevée.	NOAEL: 50 mg/kg pc/j	Variation (diminution) du poids absolu de la prostate		Pas de variation du poids relatif de la prostate.
(Prins <i>et al.</i> , 2011)	Rat Sprague-Dawley	Orale	10 µg/kg pc/j administré à PND 1, 3 et 5	Pas d'effets sur le poids de la prostate ou sur la prévalence de lésions PIN	NOAEL > 10 µg/kg pc/j	Pas d'effet sur la prostate		Etude réalisée avec une seule dose.

Référence	Espèces / souches	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
			10 µg/kg pc/j de BPA administré à PND 1, 3 et 5 et co-administré avec de l'estradiol et de la testostérone à PND 90	- Augmentation du poids de la prostate ventrale, dorsale et latérale, - Augmentation de la prévalence de lésions PIN,	« LOAEL _u : 10 µg/kg pc/j »	Variation du poids de la prostate et lésions PIN.		Modèle animal non intégré (co-administration) Etude non adaptée à l'évaluation des risques
Etudes par voie sous cutanée								
(Ho <i>et al.</i> , 2006)	Rat Sprague-Dawley	Sous-cutanée	10 µg/kg pc/j de BPA administré à PND1, PND3 et PND5	Pas d'effets sur le poids de la prostate ou sur la prévalence de lésions PIN	NOAEL > 10 µg/kg pc/j	Pas d'effets		Etude réalisée avec une seule dose.
			10 µg/kg pc/j de BPA administré à PND 1, 3 et 5 et co-administré avec de l'estradiol et de la testostérone à PND 90	Pas d'effets sur le poids de la prostate. Augmentation de la prévalence de lésions PIN, Modifications permanentes du profil de méthylation de nombreux gènes impliqués dans la signalisation cellulaire Maintient de l'expression de la phosphodiésterase 4D en bloquant la méthylation du promoteur	« LOAEL _u » : 10 µg/kg pc/j »	Variation des lésions PIN.		Modèle animal non intégré (co-administration) Etude non adaptée à l'évaluation des risques
(Prins <i>et al.</i> , 2011)	Rat Sprague-Dawley	Sous-cutanée	10 µg/kg pc/j administré à PND 1, 3 et 5	- Administration du BPA seul en post natal n'induit pas de modification du poids de la prostate ou de la prévalence de lésions PIN	NOAEL _u > 10 µg/Kg pc/j	Pas d'effet sur le poids de la prostate.		Etude réalisée avec une seule dose
			10 µg/kg pc/j de BPA co-administré avec de l'estradiol et de la testostérone à PND 90	- Augmentation du poids de la prostate ventrale, dorsale et latérale - Augmentation de la prévalence de lésions PIN	« LOAEL _u : 10 µg/kg pc/j »	Variation du poids de la prostate et augmentation de la prévalence de lésions PIN.		Modèle animal non intégré (co-administration) : Etude non adaptée à l'évaluation des risques

3.9 Effets sur la glande mammaire

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des études sur les effets du bisphénol A sur la glande mammaire

Référence	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie orale								
(Betancourt et al., 2010a)	Rats Sprague-Dawley	Orale	0 – 25 - 250 µg BPA/kg F0 : Exposition des mères au BPA de GD10 à GD21 suivie d'une administration unique de DMBA à PND50 ou à PND100. F1 : exposition non contrôlée	Effets observés : - L'exposition <i>in utero</i> à 250 µg/kg de BPA associée à une exposition unique de DMBA à 100 jours en post natal (mais pas à PN50) induit une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires et à un temps de latence raccourci comparé au groupe contrôle. - En l'absence de DMBA et à la dose de 250 µg BPA/kg, une augmentation de la prolifération cellulaire et une surexpression de certaines protéines impliquées dans la prolifération cellulaire est observée. Effet critique : - Amplification de la survenue de tumeur mammaire (nombre/rat et délai d'apparition) dans un modèle DMBA. - Expression de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire. - Modification des protéines modulant la prolifération cellulaire à PND100 (250 µg/kg). - ERα, PR-A, Bcl-2, steroid receptor coactivators, (SRCs), EGFR, IGF-1R, and phospho-c-Raf.	LOAEL 250 µg/kg NOAEL 25 µg/kg pc/j	Augmente effet cancérogène d'un initiateur (DMBA) et retarde fenêtre de sensibilité au DMBA (Prolifération cellulaire)	Suspecté (animal) =	** décalage de la période de sensibilité au DMBA
(Betancourt et al., 2010b)	Rat	Orale	0 – 25 - 250µg BPA/kg GD10 - GD21. Les descendants femelles sont sacrifiés à PND21 et	↗ phospho-AKT, ↗ c-Raf, phospho-ERKs-1 et 2, ↘ TGF-β dans les tissus mammaires à 50 jours de vie Des voies importantes de signalisations	Pas de NOAEL/LOAEL déterminable (mécanistique)	Pas de NOAEL pour les endpoints observés.		Analyse protéomique à PND21 et PND50. Etude non

Référence	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
			PND 50.	sont perturbées par le BPA. L'exposition au BPA prénatale résulte en une altération de l'expression des protéines dans les glandes mammaires en post-natale.				utilisable pour la sélection de l'étude clef en ERS.
(Jenkins <i>et al.</i> , 2009)	Ratons femelles Sprague Dawley	Orale	0 - 25 et 250 µg/kg pc/j, 5 j/sem administré aux mères lactantes (n = 5-8) de PND 2 à PND 20 (correspondant à 15 administrations/mères). Les ratons femelles (n= 24-34) sont traités avec une dose unique de DMBA à PND50.	↗ incidence tumeur en co-exposition à forte dose NOAEL 25 µg/kg pc/j LOAEL 250 µg/kg pc/j	NOAEL 25 µg/kg pc/j / LOAEL 250 µg/kg pc/j	Effet promoteur tumoral en postnatal.	Suspecté	**
(Moral <i>et al.</i> , 2008)	Rats Sprague-Dawley	Gavage	0, 25 et 250 µg/kg pc/j (n=10) GD10 à GD21	Effet : Augmentation du nombre de structures épithéliales indifférenciées (TEB et TD). Pas d'effets sur la prolifération ; L'exposition au BPA change la signature de l'expression des gènes : - modification d'expression génique maximale à 100 j avec la dose élevée (gènes up modulés aux deux doses incluent un cluster lié à la réponse immunitaire ; gènes sous exprimés, incluent des gènes reliés à différenciation à dose forte). - A faible dose, profil d'expression le plus modifié à 50 j.	NOAEL: 25 µg/kg pc/j	Augmentation des TD (J21 et J100) et des TEBs à J21 uniquement et modulation expression gènes maximum à J50.	Avéré	**

Référence	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
Etudes par voie sous-cutanée								
(Durando <i>et al.</i> , 2007)	Rat femelle Wistar	Pompe sous-cutanée	0 - 25 µg/kg	↗ ratio prolifération cellulaire/apoptose.	LOAEL _u : 25 µg/kg		Avéré	
			GD8 à GD23 (GD1 correspond au jour auquel le bouchon spermatique a été chez les femelles)	↗ signe desmoplasie	LOAEL _u : 25 µg/kg		-	
			Les ratons femelles sont traités avec une dose unique de NMU à PND50 et sacrifié à PND 110 et 180.	↗ hyperplasie ductale	LOAEL _u : 25 µg/kg		Avéré	
				↗ lésion néoplasique	LOAEL _u : 25 µg/kg		Suspecté	
(Jones <i>et al.</i> , 2010)	Souris délétées pour BRCA1	Pompe sous-cutanée	250 ng BPA/kg pc/j	La délétion de BRCA1 suivi d'une exposition au BPA stimule les glandes mammaires conduisant à l'hyperplasie comparée au contrôle.	LOAEL _u : 250 ng BPA/kg pc/j		-	Animal non intègre Souris transgénique. Résultats d'interprétations difficiles.
(Munoz del Toro <i>et al.</i> , 2005)	Souris CD1	Pompe sous-cutanée	0 - 25 - 250 ng/kg pc dissous dans le DMSO GD9 à PND4	↗ de la réponse aux estrogènes à partir de la dose de 25 ng/kg pc sur un lot d'animaux ovariectomisés (n =10). ↗ l'expression des récepteurs à la progestérone à partir de la dose de 25 ng/kg pc. ↗ de la ramification des canaux terminaux et ↓ les marqueurs d'apoptose dans les TEB à la dose de 25 ng/kg pc.	LO(A)EL : 25 ng/kg pc Rq : LOEL 250 pour nombre de TEB	↑ Ramifications des canaux, PR épithéliaux et ↓ marqueurs d'apoptose dans les TEB	Avéré	**
(Murray <i>et al.</i> , 2007)	Rats : Wistar-Furth	Pompe sous-cutanée	0- 2,5 – 25 – 250 – 1000 µg/kg pc GD9 à PND1	↗ le nombre d'hyperplasie intracanaulaire dans la glande mammaire à toutes les doses (plus marquée à PND50 comparé à PND95).	LOAEL : 2,5 µg/kg pc.	Hyperplasies intracanaulaires	Avéré	**
				Présence de CIS dans les glandes mammaires d'animaux exposées aux doses les plus élevées à la puberté et à 3 mois.	LOAEL : 250 pour CIS (NOAEL de 25 pour CIS)	Carcinome intra-canaulaire <i>in-situ</i>	Suspecté	En raison de la pathologie observée (CIS) et

Référence	Espèces	Voies	Dose Période d'exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Effet critique	Cotation des effets	Remarques / Limites de l'étude
								ce même si le nombre d'animaux utilisé est faible
(Vandenberg <i>et al.</i> , 2007b)	Souris femelle CD1	Pompe sous-cutanée	0 - 250 ng BPA/kg pc/j (n=40 fetus vs n= 36) GD8 à GD18	↗ aire ductale ↘ taille des cellules Retarde la formation de la lumière intracanalair Altération du phénotype des glandes mammaires	LO(A)EL 250 ng BPA/kg pc/j	Effets sur le phénotype des glandes mammaires	Avéré	Le nombre de mères traitées n'est pas clairement spécifié.
(Vandenberg <i>et al.</i> , 2008)	Souris femelle CD1	Pompe sous-cutanée	0 - 0,25 - 2,5 – 25 µg/kg pc/j GD8 à PND16	Altération du développement des glandes mammaires : hyperplasies canalaire ↗ des indexes de prolifération <i>versus</i> groupe contrôle	LOAEL 0,25 µg/kg/j	Hyperplasies canalaire Relation effet/dose non monotone	Avéré	Relation hyperplasies/dose non monotone à 12-15 mois.
(Wadia <i>et al.</i> , 2007)	Souris Outbred CD-1 Souris Inbred C57B16	Pompe sous-cutanée	0 - 250 ng/kg pc/j Exposition mixte BPA et E2 GD8 à PND2	L'exposition périnatale du BPA n'altère pas la réponse utérine à l'E2 administrée de PND25 à PND35 mais altère celle de la glande mammaire.	Pas NOAEL _u / LOAEL _u identifiable			Co-exposition E2
Etudes par d'autres voies								
(Doherty <i>et al.</i> , 2010)	Souris CD1	Intra-péritonéale	0 - 5 mg/kg DES : 10 µg/kg GD9 à GD26	↗ histones H3 triméthylation ↗ de l'expression du EZH2 (2X) dans les tissus mammaires comparé au contrôle	LOAEL _u : 5mg/kg de BPA en IP a des effets voisins de ceux induits par 10 µg/kg de DES			La dose administrée n'est pas adaptée pour être prise en considération dans l'ERS Etude mécanistique

Légende :

nm : non monotone

NOAEL_u (u pour dose unique)

** étude de bonne qualité

4 Annexe 4 : Etude des relations dose-réponse du BPA

4.1 Introduction

Plusieurs publications sur le BPA rapportent des effets à faibles doses supérieurs à ceux induits par des doses plus élevées et décrivent ainsi des relations dose – réponse 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. Une relation monotone peut être linéaire ou non, cependant elle sera dans la même direction soit positive ou négative (Figure 1).

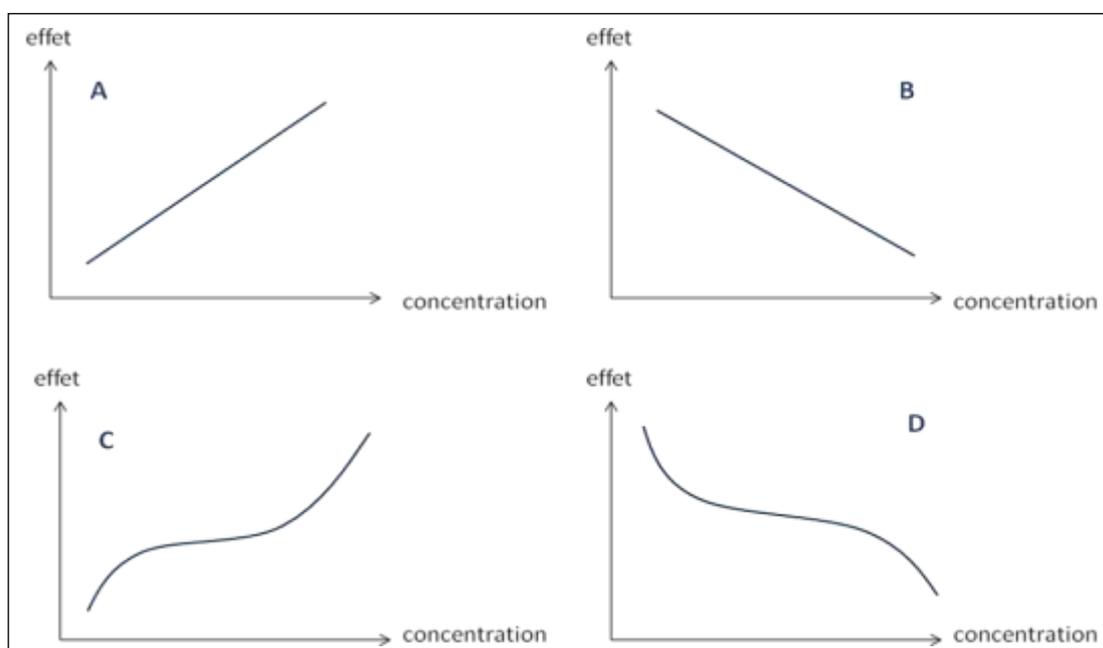


Figure 1 : Relations concentration-effet monotones croissantes (A et C) ou décroissantes (B et D). A et B sont linéaires, contrairement à C et D

Plusieurs relations dose-effet non-monotones sont observées pour le BPA. Cependant, avant de considérer la manière de les prendre en compte ou non pour l'ERS, il convient d'évaluer la plausibilité de leur existence. 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 F, 2012). Ensuite, pour chaque relation dose-réponse identifiée, la plausibilité statistique et biologique de sa 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 et la plausibilité biologique sur les mécanismes d'action pouvant expliquer les phénomènes observés lors de l'étude (interactions avec des récepteurs, activation de voies métaboliques...). Ces 2 aspects ont donc été évalués.

Les effets associés à ce type de relation ont également été recensés. Ensuite, pour chaque relation dose-réponse identifiée, la plausibilité statistique et biologique de sa 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 et la plausibilité biologique sur les mécanismes

d'action pouvant expliquer les phénomènes observés lors de l'étude (interactions avec des récepteurs, activation de voies métaboliques...). Ces 2 aspects ont donc été évalués.

4.2 Méthodologie mise en œuvre

Pour identifier les études mettant en évidence une ou plusieurs relations dose-effet non-monotones avec le BPA, une recherche bibliographique a été faite sur PubMed® avec les mots-clés suivants :

Bisphenol AND (hormesis OR hormetic OR non-monotonic OR inverted-U OR U-shape OR J-shape* OR bell-shape* OR diphasic)*

A cela se sont ajoutés des articles scientifiques concernant ce sujet, communiqués par diverses personnes (personnel de l'ANSES, membres du groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et substances reprotoxiques de catégorie 3 » et du comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »).

Chaque relation dose-effet non-monotone identifiée a été analysée et compilée, en mentionnant les informations suivantes :

- modèle d'étude (*in vitro*, *in vivo*, épidémiologique)
- type cellulaire ou souche animale utilisé
- principe de l'étude
- molécule étudiée
- effet observé pour lequel la relation dose-réponse n'est pas monotone
- composition du groupe contrôle
- concentrations ou doses administrées
- nombre de doses
- mécanismes impliqués (selon les auteurs)
- autres effets observés
- référence

Etant donné les difficultés d'accéder aux données brutes, la démarche d'évaluation de la plausibilité statistique telle que développée pour la suite de ce travail s'est appuyée sur un système d'évaluation semi-quantitatif plutôt que sur une analyse statistique. Les critères d'analyse de Calabrese et Baldwin ont été créés pour évaluer les phénomènes d'hormèse décrits dans la littérature (Calabrese and Baldwin, 1997). Ces critères ont été retenus pour ce travail car ils tiennent compte de paramètres importants qui définissent le caractère non-monotone d'une courbe : le nombre de doses testées, l'amplitude de l'effet associé à chaque dose par rapport à l'effet de base, et la significativité statistique de l'effet associé à chaque dose. La reproductibilité est également prise en compte, car il s'agit d'un paramètre important pour la validité de la relation observée. Si plusieurs études observent des relations dose-effet non-monotones similaires pour une même molécule et un même effet, cela renforce leur plausibilité.

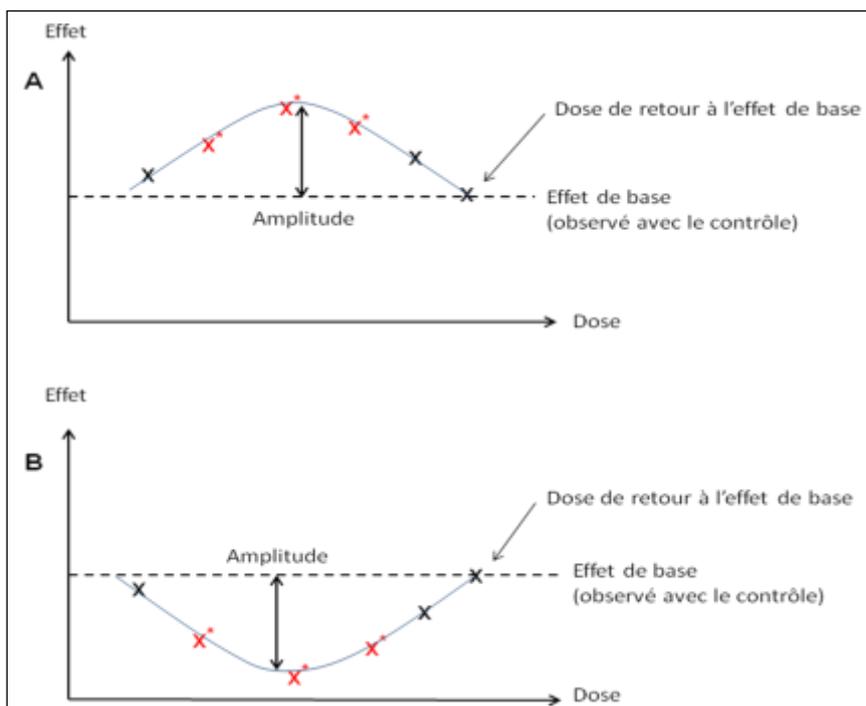


Figure 2 : Critères d'analyse de courbes en U-inversé (A) et en U (B)

X* : dose induisant un effet statistiquement différent du contrôle.

Un système de scoring de chaque relation dose-effet non-monotone, prenant en compte le nombre de doses testées, le nombre de doses induisant un effet significatif ($p < 0,05$), la reproductibilité et l'amplitude de l'effet observé a été appliqué à chacun des relations doses-effet non-monotone recensée avec le BPA (Tableau 11).

Tableau 11 : Critères d'analyse et scores associés

Nombre de doses < dose de retour à l'effet de base (en-dehors du contrôle)	Score A	Détermination expérimentale de la dose de retour à l'effet de base	Score B
1	1	Oui	1
2	2	Non	0
3	3		
4	4		
≥ 5	5		

Nombre de doses statistiquement différentes	Score C	Reproductibilité de la relation dose-effet	Score D
1	2	Oui	3
2	4	Non	0
3	8		
≥ 4	16		

Amplitude de l'effet de chaque dose (en % de la valeur du contrôle)		Score E*
Courbe en U inversé	Courbe en U	
100-125%	97-92%	0,5
125-150%	92-84%	1
150-200%	84-68%	2
200-400%	68-5%	3
> 400%	< 5%	4

Tableau inspiré de Calabrese et Baldwin (1997).

* Chaque dose se voit attribuer un score en fonction de l'amplitude de l'effet qu'elle induit.

Après avoir additionné les scores de chaque critère, un score total est attribué pour chaque courbe. Ce dernier permet d'estimer la plausibilité de la relation dose-effet non-monotone (Tableau 12).

Tableau 12 : Plausibilité de la relation dose-effet non-monotone en fonction du score total

Score total	Plausibilité de la relation dose-effet non-monotone
1-2	nulle
>2-8	très basse
>8-12	basse
>12-16	moyenne
>16-20	élevée
>20	très élevée

Tableau inspiré de Calabrese et Baldwin (1997).

4.3 Résultats

En janvier 2012, la recherche bibliographique sur PubMed® a permis d'identifier 17 publications (8 relatives à des études *in vitro* et 9 à des études *in vivo*). Au total, 59 relations dose-effet non-monotones ont été identifiées: 11 *in vitro* et 48 *in vivo*.

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'activité 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).

Pour le BPA, les résultats de l'application des critères d'analyse sont les suivants (Tableau 13) :

Tableau 13 : Résultats des critères d'analyse appliqués au BPA

Plausibilité de la relation dose-effet non-monotone	n (in vitro)	n (in vivo)	n (total)
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 concernant le BPA ont ainsi 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 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 valables : la pluralité des cibles moléculaires et/ou un rétrocontrôle négatif.

1) Pluralité des cibles moléculaires

Dans le cas des récepteurs, ces derniers vont être plus ou moins activés selon leur affinité pour la molécule en question, et vont induire des effets opposés. Il s'agit de l'hypothèse la plus fréquente, pouvant expliquer en partie la plupart des relations non-monotones. Ainsi, plusieurs études (Belcher *et al.*, 2012; Bouskine *et al.*, 2009; Jeng *et al.*, 2010; Vandenberg *et al.*, 2008) mentionnent des affinités différentes du BPA pour ER α et ER β pouvant induire des effets opposés à différents niveaux cellulaires. Parmi les études recensées, les effets associés aux récepteurs aux œstrogènes concernent la phosphorylation de protéines kinases ERK, la prolifération cellulaire, la contractilité des cardiomyocytes et la libération d'adiponectine.

De plus, une étude (Jenkins *et al.*, 2011) évoque un équilibre entre effet prolifératif et effet pro-apoptotique, conséquence directe de l'activation de différents récepteurs, qui varie selon la dose. Il en résulte alors une augmentation de l'effet cancérogène à « faible » dose (effet prolifératif supérieur à l'effet apoptotique) et une diminution de cet effet cancérogène à « forte » dose (effet prolifératif inférieur à l'effet apoptotique) (Figure 3) :

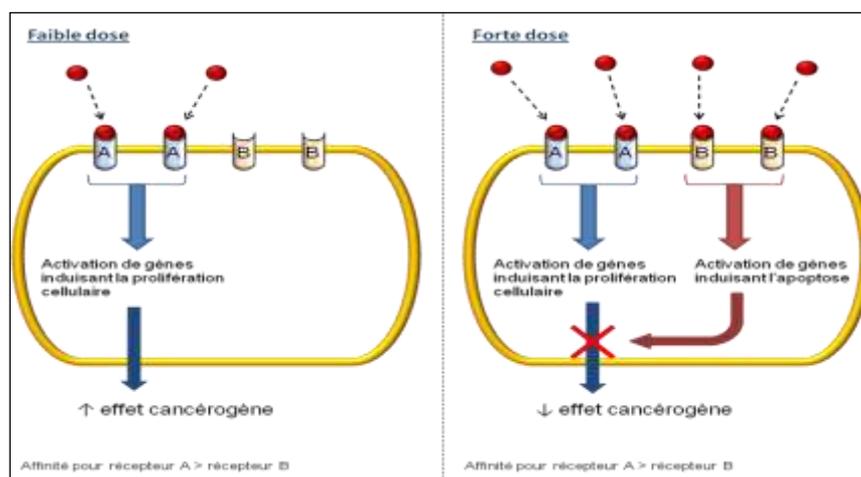


Figure 3 : Équilibre entre effets prolifératifs et pro-apoptotiques selon la dose

A faible dose, la molécule se fixe préférentiellement sur les récepteurs A (affinité plus forte) et induit un effet prolifératif. A forte dose, les récepteurs A sont saturés, et la molécule se fixe alors sur les récepteurs B, induisant un effet pro-apoptotique qui inhibe l'effet prolifératif.

2) Rétrocontrôle négatif

L'autre hypothèse fréquemment évoquée est l'activation d'un rétrocontrôle négatif à forte dose. Il s'agit d'un mécanisme adaptatif de l'organisme en réponse à une concentration trop élevée d'une substance, qui va être à l'origine d'une diminution du nombre ou de l'activité des récepteurs cibles à forte dose. Cela se retrouve avec de nombreuses hormones. Par exemple, la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales est stimulée par la sécrétion hypophysaire d'ACTH (elle-même contrôlée par la CRH sécrétée par l'hypothalamus). En cas de concentration trop élevée de cortisol, ce dernier va diminuer la sécrétion d'ACTH par action sur l'hypophyse et l'hypothalamus. Par conséquent, la concentration de cortisol va diminuer (Figure 4). Lors d'administration d'une dose élevée de cortisol, l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale va être inactivé. On peut donc s'attendre à observer des relations dose-effet non-monotones entre la dose de cortisol et ses effets. La plupart des études recensées estiment cependant que ce phénomène ne peut expliquer à lui seul l'apparition de telles relations.

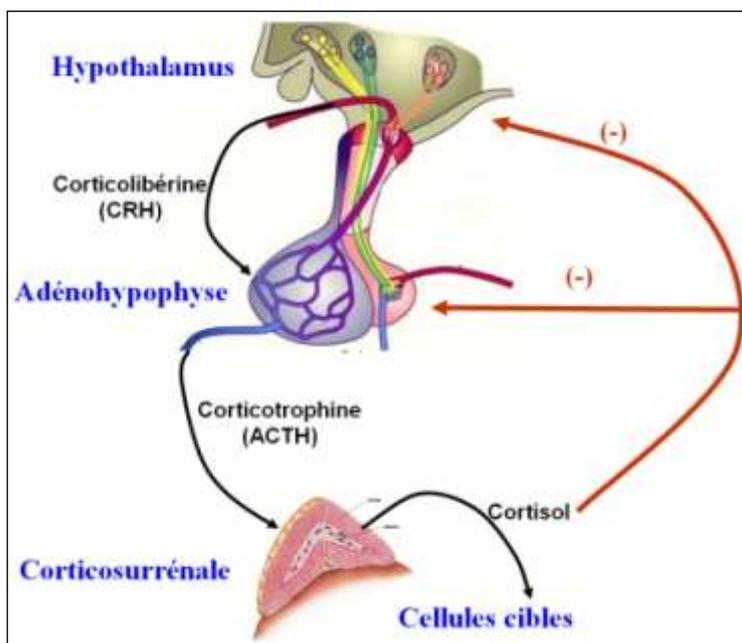


Figure 4 : Cycle de régulation de la sécrétion de cortisol

Les 22 relations non-monotones finales pour lesquelles la plausibilité « statistique » et « biologique » est acceptable concernent :

- La libération de prolactine et la phosphorylation de protéines kinases ERK dans des cellules hypophysaires « normales » (Jeng *et al.*, 2010) ou cancéreuses de rat (Wozniak *et al.*, 2005). Ces 2 études montrent le même type de courbe sinusoïdale, avec en premier une augmentation de l'effet observé (libération de prolactine, phosphorylation de protéine kinase ERK), puis une diminution jusqu'à une dose de BPA comprise entre 10^{-11} et 10^{-10} M. Au-delà, l'effet observé réaugmente. L'hypothèse mécanistique évoquée par ces études est la capacité du BPA à se lier à différents récepteurs ($ER\alpha$ et $ER\beta$) avec des affinités différentes, induisant des voies de signalisation intra-cellulaires différentes selon la dose.
- La prolifération de cellules d'adénocarcinome prostatique humain (Wetherill *et al.*, 2002).

- Le pourcentage d'animaux avec des métastases pulmonaires chez des souris transgéniques développant spontanément des tumeurs (Jenkins *et al.*, 2011).
- L'activité sexuelle chez des rats (Jones *et al.*, 2011).
- Le métabolisme lipidique (libération d'adiponectine par les adipocytes sous-cutanés (Hugo *et al.*, 2008), expression au niveau hépatique de plusieurs gènes impliqués dans la lipogenèse (Marmugi *et al.*, 2011).
- L'expression au niveau hépatique de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme glucidique, la synthèse de cholestérol et certains facteurs de transcription (Marmugi *et al.*, 2011).

4.4 Bibliographie

Belcher SM, Chen Y, Yan S, Wang HS. Rapid estrogen receptor-mediated mechanisms determine the sexually dimorphic sensitivity of ventricular myocytes to 17 β -estradiol and the environmental endocrine disruptor bisphenol A. *Endocrinology* 2012 Feb;153(2):712-20.

Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Banahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG *via* a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2009;117(7):1053-8.

Calabrese, E.J., Baldwin, L., 1997. A quantitatively-based methodology for evaluation of chemical hormesis. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 3 (4), 545-554)

Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008;116(12):1642-7

Jeng YJ, Kochukov M, Watson CS. Combinations of physiologic estrogens with xenoestrogens alter calcium and kinase responses, prolactin release, and membrane estrogen receptor trafficking in rat pituitary cells. *Environ Health Global Access Sci Sour* 2010;9(1)

Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA. Chronic Oral Exposure to Bisphenol A Results in a Non-Monotonic Dose Response in Mammary Carcinogenesis and Metastasis in MMTV-erbB2 Mice. *Environ Health Perspect* 2011 Oct 12.

Jones BA, Shimell JJ, Watson NV. Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood. *Horm Behav* 2011 Feb;59(2):246-51.

Lagarde F, *Perturbateurs endocriniens et relations dose-effet non-monotones : état des lieux, mécanismes impliqués et conséquences en toxicologie*, 2012, thèse de doctorat de Pharmacie soutenue le 4 juin 2012

Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, Polizzi A, Paris A, Priymenko N, *et al.* Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology* 2011 Sep;55(2):395-407.

Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, *et al.* Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reprod Toxicol* 2008;26:210-9.

Wetherill YB, Petre CE, Monk KR, Puga A, Knudsen KE. The xenoestrogen bisphenol A induces inappropriate androgen receptor activation and mitogenesis in prostatic adenocarcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2002;1(7):515-24.

Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ Health Perspect* 2005; 113(4):431-9.

5 Annexe 5 : Synthèse des Etudes Récentes 2011-2012

Depuis la publication du rapport sur les effets sanitaires en septembre 2011, d'autres études ont été identifiées et/ou publiées ; celles-ci sont résumées ci-dessous.

5.1 Etudes épidémiologiques

i. Effet sur le système reproducteur femelle

Etude de Bloom *et al.*, 2011a - Serum unconjugated bisphenol A concentration in men may influence embryo quality indicators during *in vitro* fertilization

Objectif: to determine "associations between BPA concentrations and embryo quality indicators among a subset of couples for whom embryos were generated during IVF"

Type d'étude : Etude transversale sur des sujets participants à une cohorte

Population investiguée : 27 couples entreprenant une FIV ayant abouti à la production d'embryons (186)

Mesure de BPA : BPA non conjugué mesuré dans le sérum sanguin

Méthode analytique : HPLC

Ajustements : Age : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : (pour le nombre de blastomères présents: jour de transfert de l'embryon)

Résultats : Une association inverse est retrouvée entre le BPA sérique des hommes et le nombre de blastomères présents le jour du prélèvement (ECN) (OR = 0,70 ; IC = [0,48-1,03] ; p=0,07). D'autre part, les auteurs trouvent une relation inverse (« protectrice ») entre le score de fragmentation de l'embryon le jour du transfert (EFS) et le taux sérique de BPA chez les hommes (OR=0,54 ; IC=[0,34-0,86] ; p=0,009). Aucune association statistiquement significative n'a été observée avec les teneurs en BPA mesurées chez les femmes.

Etude de Bloom *et al.*, 2011b - Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during *in vitro* fertilization.

Objectif : "To investigate associations between serum bisphenol A (BPA) concentrations and follicular response to exogenous ovary stimulation "

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 44 femmes entreprenant pour la première fois une FIV et pour lesquelles on dispose des mesures suivantes : BPA libre dans le sérum, niveaux de pic E2 du sérum ou nombre d'ovocytes prélevés. L'effectif est faible

Mesure de BPA : BPA libre mesuré dans le sérum sanguin

Méthode analytique : HPLC

Ajustements : Age : oui, race : oui (asiatique/non asiatique), tabagisme : oui autres contaminants : non, autres : réserve ovarienne (compte de follicules antraux, FSH et âge)

Résultats : une relation inverse avec la concentration pic E2 (b=-0.16; 95% confidence interval= -0.32, 0.01) ainsi que la concentration pic E2 normalisée par le nombre de follicules de taille mature

(≥ 13 mm) au moment du déclenchement du hCG ($b = -0.14$; 95% confidence interval = $-0.24, -0.03$). Aucune association n'est observée avec le nombre d'ovocytes prélevés, ni avec la réserve ovarienne.

Etude d'Ehrlich *et al.*, 2012 - Urinary Bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization

Objectif : To evaluate “the association of urinary BPA concentrations with implantation failure among women undergoing *in vitro* fertilization”

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 137 femmes (n=180 cycles) extraites d'une cohorte (ayant eu au moins une FIV et un dosage de BPA urinaire, recrutées entre novembre 2004 et avril 2010 à Boston)

Mesure de BPA : BPA urinaire total (2 échantillons pour chaque cycle de FIV)

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : Age : oui, tabagisme : oui autres contaminants : non, autres : jour du transfert, nombre d'embryons implantés, le protocole de FIV, le niveau de sérum FSH, le pic de sérum E2, l'épaisseur de l'endomètre, le BMI.

Résultats : Une relation dose-réponse linéaire positive est observée entre les concentrations en BPA et un échec de l'implantation chez les femmes qui ont été traitées en phase folliculaire et non pas en phase lutéale (soit 35 femmes du protocole « flare », réservé aux femmes de plus de 40 ans, ayant une très mauvaise réponse aux autres protocoles (pic E2 bas et mauvais recrutement) avec une chute de leur réserve ovarienne. La positivité des résultats tient essentiellement à ce sous-chapitre de patientes.

ii. Effets sur le comportement des enfants

Etude de Braun JM *et al.*, 2011) - Impact of early-life bisphenol A exposure on behaviour and executive function in children

Objectif : “To estimate the impact of gestational and childhood bisphenol A (BPA) exposures on behavior and executive function at 3 years of age and to determine whether child gender modified those associations”

Type d'étude : Etude de cohorte

Population investiguée : 244 mères et leur enfant âgé de 3 ans, issues de l'aire du Grand Cincinnati. Effectif suffisant pour le noyau principal de l'analyse mais insuffisant pour l'analyse selon le sexe des enfants

Mesure de BPA : BPA urinaire mesuré chez la mère à 16 et 26 semaines de grossesse et à la naissance et chez l'enfant à 1, 2 et 3 ans

Méthode analytique : HPLC/MS

Ajustements : Age de la mère : oui, race de la mère : oui (asiatique/non asiatique), revenus de la famille : oui statut marital de la mère : oui autres contaminants : oui (phtalates et fumée de tabac (métabolites mesurés dans l'urine et le sérum maternels)), autres : variables périnatales (questionnaire de Beck et Home questionnaire)

Résultats : faibles corrélations entre les concentrations mère-enfant à différentes périodes ou entre le BPA mère-mère ou enfant-enfant

Association positive du BPA gestationnel avec l'anxiété, l'hyperactivité et la dépression mesurées par le BASC-2 et avec le contrôle émotionnel et à l'inhibition (mesurés par le BRIEF-P). La magnitude de ces associations est plus grande chez les filles que chez les garçons.

Les associations entre le BPA pendant l'enfance et les scores BASC-2 étaient plutôt positives mais non significatives, de même que celles avec le BRIEF-P. Aucune différence n'est observée selon le sexe de l'enfant.

Etude de Yolton *et al.*, 2011 - Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehaviour

Objectif : « To examine the association of prenatal exposure to bisphenol A and select common phthalates with infant neurobehavior measured at 5 weeks »

Type d'étude : Etude de cohorte

Population investiguée : 350 femmes de l'Ohio ayant donné naissance à un enfant unique et pour qui un échantillon d'urine avait été recueilli à 16 et 26 semaines de grossesse.

Mesure de BPA : BPA urinaire mesuré chez la mère à 16 et 26 semaines de grossesse

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : Age de la mère: oui, race de la mère : oui (asiatique/non asiatique), revenus de la famille : oui statut marital de la mère : oui autres contaminants : oui (phtalates : DBP=MnBP+MiBP, DHP=MECPP+MEHHP+MEOHP+MEHP), autres : BMI et éventuelle dépression de la mère, usage de drogue pendant la grossesse, prématurité de l'enfant, changement de poids de l'enfant au cours du mois, cotinine dans le sérum maternel

Résultats : Aucune corrélation avec le comportement du nourrisson à 5 mois n'est mise en évidence.

iii. Effets sur le système reproducteur mâle

Etude de Brucker-Davis *et al.*, 2011 - Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure

Objectif : "We took advantage of a research on cryptorchidism and exposure to ... endocrine disruptors to study cord blood thyroid tests in cryptorchid and control boys and to assess the potential impact of such exposure on thyroid function of controls"

Type d'étude : Etude cas-témoins au sein d'une cohorte

Population investiguée : 164 enfants (78 cas de cryptorchidie et 86 témoins) nés dans deux maternités (Nice et Grasse)

Mesure de BPA : BPA mesuré dans le sang du cordon ombilical

Méthode analytique : méthode RIA

Ajustements : autres contaminants : oui (14 xénotoxiques dont 7 PCB mesurés dans le sang ombilical et dans le lait maternel), autres : non

Résultats: Tous les échantillons sanguins du cordon et du lait maternel étaient contaminés par des xénotoxiques, principalement les PCB, le DDE, le dibutylphtalate, l'hexachlorobenzène et le BPA, sans différences entre les cas et les témoins

Seule une faible corrélation négative est observée avec la TSH chez les témoins.

Etude de Fénichel *et al.*, 2012 - Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes.**Objectif :** to investigate “the relationship between fetal exposure to BPA and cryptorchidism”**Type d'étude :** Etude cas-témoins au sein d'une cohorte**Population investiguée :** 46 enfants atteints de cryptorchidie et 106 témoins nés dans deux maternités (Nice et Grasse)**Mesure de BPA :** BPA non-conjugué mesuré dans le sang du cordon ombilical.**Méthode analytique :** méthode RIA**Ajustements :** autres contaminants : non (14 xénotoxiques dont 7 PCB mesurés dans le sang ombilical et dans le lait maternel, mais ils sont analysés séparément), autres : -**Résultats :** Pas de différence entre les cas et les témoins pour le BPA. Corrélation positive entre le BPA et testostérone et Inhibin B dans le sang du cordon chez les témoins seulement.**Etude de Miao *et al.* 2011 - In Utero Exposure to Bisphenol-A and Anogenital Distance of Male Offspring****Objectif:** to examine “whether in utero BPA exposure, as measured by parental occupational exposure to BPA during pregnancy, has any effect on AGD of male offspring”**Type d'étude :** Rétrospective**Population investiguée :** 153 garçons des participants d'une cohorte de travailleurs exposés ou non exposés au BPA en milieu de travail**Mesure de BPA :** Moyenne de 8 h du BPA reçu estimée à partir de la description du poste occupé. Six groupes d'expositions avec des dosages urinaires sur des sous-groupes pour valider la classification**Méthode analytique :** s/o**Ajustements :** âge et poids corporel**Résultats :** Diminution de la distance ano-génitale de 4 à 8 mm chez les garçons dont les parents ont été exposés au BPA durant la grossesse.**iv. Effets sur le métabolisme/système cardiovasculaire****Etude de Lind *et al.*, 2011 - Circulating levels of bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly****Objectif :** to investigate “if circulating levels of BPA and phthalate metabolites are related to atherosclerosis”**Type d'étude :** Etude transversale**Population investiguée :** 1016 sujets âgés de 70 ans dans la communauté d'Upsala**Mesure de BPA :** BPA mesuré dans le sang circulant (artère brachiale).**Méthode analytique :** HPLC/MS**Ajustements :** sexe : oui, autres contaminants : oui (MEHP, MEP, MiBP, MMP), autres : oui (facteurs de risque cardiovasculaires : glucose à jeun, pression artérielle systolique et diastolique, triglycérides, tabagisme, existence d'un traitement hypertensif et usage des statines)**Résultats :** Des hauts niveaux de BPA sont associés à l'échogénicité des plaques et à l'échogénicité du complexe intima media, indépendamment des facteurs classiques.

Etude de Ning *et al.*, 2011 - Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults**Objectif** : To examine the association between bisphenol A exposure and type 2 diabetes in adults**Type d'étude** : Etude transversale**Population investiguée** : 3423 sujets de plus de 40 ans tirés au sort dans 3 groupes (régulation glucosique normale, perturbée et existence de diabète) d'une population de 10 185 (communauté urbaine de Songnan)**Mesure de BPA** : BPA urinaire (1 échantillon)**Méthode analytique** : HPLC/MS/MS**Ajustements** : Age : oui, autres contaminants : non, autres : cholestérol total, HDL-C, LDL-C, triglycérides, ALT, GGT et hs-CRP), statut tabagique, histoire de la maladie diabétique, albumine, taux de filtration glomérulaire, bilirubine totale**Résultats** :

L'analyse ne montre pas de relation claire entre les concentrations en BPA et le diabète de type 2. Les sujets étaient classés par le degré d'exposition en utilisant les quartiles de la distribution : le premier étant 25% de sujets avec l'exposition la plus faible et le dernier quartile – 25% de sujets les plus exposés. Augmentation du odds-ratio (OR) dans le second et le quatrième quartile *versus* le premier quartile mais le test de tendance n'est pas significatif.

Etude de Shankar *et al.*, 2011 - Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus**Objectif** : to examine "the association between urinary BPA levels and diabetes mellitus"**Type d'étude** : Etude transversale**Population investiguée** : 3967 sujets de plus de 20 ans issus de l'enquête NHANES 2003-2008 pour lesquels on dispose d'un échantillon d'urine**Mesure de BPA** : BPA urinaire**Méthode analytique** : HPLC/MS**Ajustements** : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (glucose à jeun, pression artérielle systolique et diastolique, BMI, tabagisme, alcool, créatinine urinaire, cholestérol total)**Résultats** : association positive (OR 1,68) avec l'existence de diabète indépendamment des facteurs confondants. Relation dose-réponse significative.**Etude de Silver *et al.*, 2011 - Urinary bisphenol A and type 2 diabetes in U.S. adults : data from NHANES 2003-2008****Objectif** : to examine "the possible association between BPA exposure and type 2 diabetes mellitus, defined as hemoglobin A1c greater than and equal to 6.5%"**Type d'étude** : Etude transversale**Population investiguée** : 4389 sujets de plus de 20 ans issus de l'enquête NHANES 2003-2008 pour lesquels on dispose d'un échantillon d'urine et de données complètes sur les facteurs confondants**Mesure de BPA** : BPA (libre et conjugué) urinaire**Méthode analytique** : HPLC/MS**Ajustements** : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (éducation, revenus, glucose à jeun, tour de taille, BMI, tabagisme, créatinine urinaire (lissée avec un terme cubique))

Résultats : association positive avec diabète de type 2 (OR 1.08) sur l'ensemble des données. L'analyse stratifiée démontre l'association avec le diabète chez les sujets recrutés en 2003-2004 uniquement.

Etude de Carwile et al 2011 - Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006

Objectif : tester l'hypothèse que “urinary BPA concentrations would be positively associated with general and central obesity”

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 2747 adultes entre 18 et 74 ans

Mesure de BPA : BPA total (libre et conjugué) urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS

Ajustements : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (éducation, tabagisme, créatinine urinaire)

Résultats : association positive entre l'obésité/embonpoint et la circonférence abdominale versus le BPA (OR 1,26-1,96 en fonction du quartile du BPA ou de l'ajustement).

Etude de Wang et al., 2011 - Urinary bisphenol a (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance

Objectif : “to determine whether BPA associates with obesity and insulin resistance”.

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 3390 sujets de plus de 40 ans tirés au sort dans 3 groupes (régulation glucosique normale, perturbée et existence de diabète) d'une population de 10 185 (communauté urbaine de Songnan)

Mesure de BPA : BPA (libre et conjugué) urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS

Ajustements : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (éducation, glucose à jeun, tour de taille, BMI, tabagisme, créatinine urinaire (lissée avec un terme cubique), alcool, pression artérielle, cholestérols HDL, LDL et total, triglycérides, hs-CRP, insuliniémie à jeun, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, protéine C-réactive à haute sensibilité)

Résultats : Association positive avec l'obésité (**OR 1.28-1.50**) et la résistance à l'insuline (OR 1.94). Le résultat concernant la résistance à l'insuline est observé chez les sujets sans sur-poids, mais pas chez les sujets en surpoids.

Etude de Shankar et al., 2012 - Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults

Objectif : to examine “the independent association between urinary BPA levels and hypertension”

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 1380 sujets de plus de 20 ans extraits de l'enquête transversale NHANES 2003-2004

Mesure de BPA : BPA urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS

Ajustements : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (éducation, glucose à jeun, BMI, tabagisme, alcool, cholestérol total)

Résultats : association positive entre des concentrations en BPA et l'existence d'hypertension (OR 1.5), indépendante des facteurs de confusion, retrouvée dans les analyses stratifiées par race, IMC et existence ou non de diabète.

Etude d'Olsen *et al.*, 2012 - Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly.

Objectif : “to investigate whether there is a relationship between circulating levels of BPA and/or four common phthalate metabolites and Framingham Risk Score and/or for the cardiovascular risk factors included in the score”

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : n=1016, un échantillon tiré au sort des seniors de la communauté urbaine d'Upsala (Suède)

Mesure de BPA : BPA dans le sang

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (éducation, pression artérielle, glucose à jeun, BMI, tabagisme actuel, alcool, cholestérols HDL et LDL. Ces variables sont soit des variables dépendantes soit des facteurs de confusion selon les analyses.

Résultats : Aucune relation n'est observée entre le BPA et le risque coronarien mesuré par le score de risque de Framingham.

Etude de Melzer *et al.*, 2012a - Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women

Objectif : « to estimate the prospective association between uBPA and incident of coronary artery disease”

Type d'étude : Etude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte

Population investiguée : cas incidents de maladie coronaire (n=758) et témoins (n=861) issus de l'enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition

Mesure de BPA : BPA urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : sexe : oui, âge : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : oui (éducation, pression artérielle systolique, BMI, tabagisme, cholestérols HDL et LDL, triglycérides, niveau d'activité physique, créatinine

Résultats : Des associations positives (OR 1,11) sont observées entre une exposition élevée en BPA et la survenue d'une pathologie coronarienne sur plus de dix années de suivi, indépendante des facteurs de risque classiques.

Etude de Melzer *et al.*, 2012b - Urinary bisphenol A concentration and angiography-defined coronary artery stenosis

Objectif : to test the hypothesis “that greater exposure to BPA would be associated with coronary atherosclerosis, to gain a clearer understanding of the nature and specificity of the association between BPA exposure and coronary artery disease”

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : sujets présents à l'hôpital Papworth (Norfolk) pour subir une angiographie

Mesure de BPA : BPA urinaire (libre et conjugué)

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : sexe : oui, âge : oui, race : non, autres contaminants : non, autres : oui (catégorie socioprofessionnelle, BMI (5 classes), tabagisme, alcool)

Résultats : L'exposition au BPA est plus élevée chez les sujets présentant des sténoses des artères graves (3 artères bouchées) que chez les sujets sains. Des analyses de sensibilité tenant compte de la créatinine, de l'ingestion d'alcool ou en se limitant au moins de 75 ans, sans modification des résultats.

v. Effets sur la thyroïde**Etude de Meeker *et al.*, 2011 - Relationship between urinary Phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from NHANES 2007-08**

Objectif : to explore the « relationship between urinary concentrations of metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), and BPA with a panel of serum thyroid measures among a representative sample of U.S. adults and adolescents”

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 1675 sujets dont 1346 adultes et 329 adolescents représentatifs de la population américaine

Mesure de BPA : BPA urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : Age : oui, sexe : oui, race : oui, niveau d'éducation : oui, autres contaminants : métabolites des phtalates : MEHP, MEHHP, MEOHP et MECPP MnBP, MiBP, MCP, DOP, autres : BMI, la cotinine dans le sérum sanguin et l'iode urinaire.

Résultats : association « suggestive » inverse avec le T4 total et la THS. Aucune association chez les adolescents.

Etude de Wang *et al.*, 2012 - High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities

Objectif : to examine “associations between urinary BPA concentrations in workers and laboratory parameters for health status »

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 28 travailleurs de jour de deux usines semi-automatisées productrices de résines époxydes

Mesure de BPA : BPA urinaire libre et conjugué

Méthode analytique : UPLC/MS/MS

Ajustements : -

Résultats : association positive avec des concentrations anormales de TSH, thyroxine totale (TT4), triiodothyronine totale (TT3), thyroxine libre (FT4), triiodothyronine libre (FT3), de la transaminase glutamique-oxaloacétique et de la transférase γ -glutamyl. Une relation dose-effet significative est observée pour le BPA et le FT3.

vi. Effets sur l'expression des gènes reliés à l'estrogènes

Etude de Melzer *et al.*, 2011 - Bisphenol A exposure is associated with in-vivo estrogenic gene expression in adults

Objectif : to investigate "associations between BPA exposure and *in vivo* estrogenic gene expression in humans"

Type d'étude : Etude transversale

Population investiguée : 96 hommes extraits d'une cohorte d'habitants de deux villages italiens

Mesure de BPA : BPA urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : Age : oui, niveau d'éducation : oui, autres : BMI, cholestérol LDL, triglycérides, site d'origine, % de neutrophiles, de lymphocytes, de monocytes et d'éosinophiles

Résultats : une association positive est observée entre le BPA et l'activation de l'expression des gènes ESR2 et ESRRA.

vii. Effets sur le poids à la naissance

Etude de Miao *et al.*, 2011 - In utero exposure to bisphenol A and its effect on birth weight of offsprings

Objectif : to evaluate "the effect of parental BPA exposure in the workplace during pregnancy on the birth weight of offspring »

Type d'étude : Etude « exposés-non exposés » au sein d'une cohorte rétrospective

Population investiguée : 587 enfants dont respectivement 93 et 40 avaient leur père (mère) exposés professionnellement au moment de la grossesse et 444 des parents non exposés.

Mesure de BPA : BPA dans l'air respiré au moment de la grossesse, reconstitué par une matrice emploi x exposition à partir des mesures actuelles (taux moyen sur 8 heures). Validation à partir du BPA urinaire mesuré sur un sous échantillon

Ajustements : Age : oui, autres contaminants : non, autres : âge maternel à la naissance, le poids de la mère avant la grossesse, année calendaire de naissance, niveau d'éducation de la mère, revenus de la famille

Résultats : l'exposition professionnelle parentale au BPA était associée à une diminution du poids de naissance. L'association était plus forte et significative pour l'exposition maternelle.

Etude de Philippat *et al* 2012 - Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth

Objectif : “to assess the relationships between prenatal exposures to phthalates and phenols and fetal growth among male newborns”

Type d'étude : cas-témoins niché dans 2 cohortes prospectives

Population investiguée : 72 cas de malformations congénitales (garçons avec hypospadias ou/et cryptorchidie) et 216 témoins sans malformations

Mesure de BPA : BPA urinaire entre 6-19 ou 24-30 semaines de grossesse selon la cohorte d'appartenance, peu d'information sur la méthode analytique à l'exception de la mention, analyse réalisée au CDC

Ajustements : durée de grossesse, le poids et la taille de la mère avant la grossesse, tabagisme, éducation de la mère, nombre de grossesses, centre de recrutement, créatinine urinaire, mode

Résultats : Aucune association entre le BPA et le poids à la naissance. Une association positive est retrouvée entre le BPA et le périmètre crânien.

viii. Effets sur les tumeurs

Etude de Duan *et al.*, 2012 - The relationship between urinary bisphenol A levels and meningioma in Chinese adults

Objectif : “to investigate whether an association exists between a diagnosis of meningioma and BPA exposure level”

Type d'étude : Etude cas- témoins

Population investiguée : 247 sujets atteints d'un premier méningiome bénin diagnostiqué à l'union hospital de Whuan entre le 15 mai 2009 et le 15 mai 2010 et 258 témoins participant à des examens au même hôpital

Mesure de BPA : BPA urinaire

Méthode analytique : HPLC/MS

Ajustements : sexe : oui, Age : oui, race : oui, autres contaminants : non, autres : BMI, utilisation d'un traitement hormonal substitutif, histoire familiale de cancers)

Résultats : association positive entre des niveaux croissants de BPA urinaire et un diagnostic de méningiome, indépendante du BMI et de l'existence de cancers dans la famille.

ix. Autres effets

Etude de Spanier *et al.* 2012 - Prenatal Exposure to Bisphenol A and Child Wheeze from Birth to 3 Years of Age

Objectif : “to examine the relationship between prenatal BPA exposure and wheeze in early childhood”

Type d'étude: Cohorte prospective

Population: 365 enfants participants dans une cohorte depuis la grossesse

Mesures de BPA : Trois mesures de BPA urinaire durant la grossesse (16, 26 semaines et à l'accouchement)

Méthode analytique : HPLC/MS/MS

Ajustements : sexe : s/o, âge : oui, race : s/o, autres contaminants : non, autres : saison, allergies maternelles, animal de compagnie, histoire familiale d'allergie et d'asthme, existence de blattes dans la maison, histoire de l'allaitement, caractère rural ou citadin de l'habitation, statut tabagique des parents, exposition maternelle au tabac mesurée par la cotinine dans le sérum

Résultats : La moyenne des trois mesures du BPA pendant la grossesse n'est pas associée aux râles respiratoires (wheeze) entre 6 mois et 3 ans. Le BPA au dessus de la médiane est associé aux râles rapportés à 6 mois, mais pas avec ceux rapportés entre 12 mois et 3 ans.

5.2 Effets du BPA sur le cerveau et le comportement

i. Etudes expérimentales réalisées in vivo:

2012

He et al, 2012, Neurotoxicol Teratol, Low oral doses of BPA increase volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male, but not female, rats at postnatal day 21

Dans l'étude de He *et al.*, des rates gestantes Sprague Dawley ont été exposées au BPA aux doses de 2.5 et 25 µg/kg/j par gavage de GD6 à PND0 puis les F1 par gavage aux mêmes doses de PND1 à PND21; 2 groupes contrôle positif sont exposés à de l'EE: 5 ou 10 µg/kg/j et un groupe contrôle négatif à la carboxyméthylcellulose (0.3%- véhicule). Un examen morphométrique de l'aire préoptique montre une augmentation chez les femelles exposées à l'EE (mais pas au BPA) du noyau sexuellement dimorphe (« sexually dimorphic nucleus »)⁴; chez les males une augmentation est observée dans les 2 groupes BPA et EE à 10 µg/kg/j mais pas 5 µg/kg/j. Selon les auteurs, les résultats observés chez les males sont surprenants car ils ne sont pas en accord avec les effets observés avec l'EE chez les femelles et retrouvés dans d'autres études à des doses plus fortes. Cette étude conforte toutefois les effets du BPA sur le développement de la structure cérébrale aux faibles doses; il n'y a pas eu de test fonctionnels conduits dans cette étude.

Inagaki et al, 2012, Endocrinology, Estrogen-Induced Memory Enhancements Are Blocked by Acute BPA in Adult Female Rats: Role of Dendritic Spines

Dans cette étude de Inagaki *et al.*, des rates Sprague Dawley âgées de 3 mois ovariectomisées ou non ont été exposées au BPA seul aux doses de 0.4 et 400 µg/kg/j par voie SC ou à un mélange de BPA et 17β ou 17α-estradiol, 30 min et 4h avant la conduite de tests de reconnaissance d'objets. Chez les rates ovariectomisées, le BPA seul ne modifie pas les fonctions de mémoire mais bloque les effets du 17 β –estradiol; aucun effet sur l'anxiété n'a également été rapporté. Chez des rates intègres en phase de proestrus, le BPA seul à la dose de 40 µg/kg/j (seule dose testée), diminue les capacités de mémoire. Le BPA modifie également l'architecture neuronale au niveau de l'hypothalamus par interférence avec l'estradiol. Cette étude conforte ainsi les effets du BPA sur le cerveau et les capacités de mémoire sur des rates adultes ovariectomisées ou après une exposition aiguë.

Jang et al, 2012, Toxicology, High dose BPA impairs hippocampal neurogenesis in female mice across generations

Dans cette étude de Jang *et al.*, des souris C57BL6 gestantes ont été exposées de GD6 à GD17 au BPA par voie intra-péritonéale aux doses de 0.1 et 10 mg/kg/j. Les souris F2 sont examinées du point de vue de la neurogenèse cérébrale et de leur fonction cognitive. Une diminution du nombre de cellules nouvelles chez les F2 issues de FO traitées à 10 mg/kg/j de BPA est observée au niveau de l'hippocampe ainsi qu'une diminution du temps de latence mesuré par le test d'évitement passif chez les F2 issues de FO traitées à 0.1 et 10 mg/kg/j de BPA. Des modifications de la cascade des phosphokinases est aussi rapportée. Cette étude montre ainsi des effets

⁴ Noyau sexuellement dimorphe (SDN) est un groupe de cellules situées dans la région préoptique de l'hypothalamus du cerveau que l'on croit être liée à des comportements sexuels chez les animaux.

transgénérationnels du BPA sur le développement cérébral de la souris à des doses fortes et par voie ip.

Jones et Watson, 2012, Horm Behav, Perinatal BPA exposure demasculinizes males in measures of affect but has no effect on water maze learning in adulthood

Dans cette étude de Jones et Watson, des rates gestantes Long Evans sont exposées au BPA aux doses de 5, 50, 500 et 5000 µg/kg/j *via* l'eau de boisson de GD 7 à PND14. Des tests comportementaux (piscine de Morris, labyrinthe en croix surélevé - Elevated plus maze test, test de nage forcée - Forced swim test- sont conduits sur les F1 de PND90 à PND150. Selon les auteurs, une abolition du dimorphisme sexuel comportemental est observée: effets à tendance anxiolytique chez les mâles et anxiogène chez les femelles. Une tendance à l'induction d'un état dépressif chez les femelles et les mâles est également rapportée. Cette étude conforte les effets du BPA sur le comportement et l'abolition du dimorphisme sexuel.

Komada et al, 2012, Toxicology, Maternal BPA oral dosing relates to the acceleration of neurogenesis in the developing neocortex of mouse fetuses

Dans cette étude de Komada *et al.*, des souris C57BL6 gestantes sont exposées au BPA de GD8.5 à GD13.5 par voie orale à la dose de 200 µg/kg/j. Un examen histologique des fœtus est effectué à GD14.5. Une modification du cycle cellulaire au niveau de la zone subventriculaire du télencéphale est observée. Cette étude confirme les effets du BPA sur la neurogenèse lors du développement cérébral d'embryons issus de mères exposées.

Matsuda et al, 2012, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, Effects of perinatal exposure to low dose of BPA A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain

Dans cette étude de Matsuda *et al.*, des souris C57BL6 gestantes sont exposées au BPA de GD10 à PND20 par voie sous-cutanée à la dose de 250 ng/kg/j. Un test d'anxiété : analyse du comportement exploratoire dans un espace clos (« open field test ») chez les F1 à 4 et 8 semaines est effectué ainsi qu'un dosage de dopamine; d'acide 3,4-dihydroxyphényl acétique au niveau de l'hippocampe dorsal, de l'amygdale et de la medulla oblongata et de l'activité de la monoamine oxydase (MAO) qui métabolise la dopamine. Une augmentation de l'anxiété chez les mâles juvéniles et adultes F1 issus de mères exposés au BPA est observée ainsi qu'une diminution de l'activité de la MAO. Cette étude confirme les effets du BPA sur l'anxiété chez des souris mâles issues de mères exposées pendant la gestation; ce comportement serait en lien avec une perturbation du métabolisme de la dopamine.

Wolstenholme et al., 2012, Endocrinology, Gestational Exposure to BPA Produces Transgenerational Changes in Behaviors and Gene Expression

Dans cette étude de Wolstenholme *et al.*, des souris gestantes C57Bl sont exposées par voie orale à du BPA à la dose de 20µg/j/souris (environ 650 µg/kg/j) avant l'accouplement et pendant la gestation. Un dosage du BPA sanguin est effectué chez les mères à J18.5: 2 à 4.6 ng/ml (n=2x3) ; ces niveaux sont comparables, selon les auteurs, à ceux retrouvés chez l'homme: 0.3 to 4 ng/ml. Une étude du comportement des F1 juvéniles, ainsi que des F2 et F4 est effectuée, ainsi qu'une étude des interactions sociales entre animaux juvéniles (elevated plus maze test et test de préférence sociale) et une étude de l'expression génique à GD18.5. Des modifications de l'expression de certains gènes chez les F1 (récepteurs aux œstrogènes, caspase 9, récepteurs au glutamate, neuropeptides tels que la vasopressine et l'ocytocine) pouvant persister jusqu'à la F4 (pour les neuropeptides) sont observées. Chez les F1, une diminution des interactions chez les mâles et les femelles est rapportée en absence d'effet sur l'anxiété, ce qui pourrait être liée à une modification de l'expression du gène *Esr1*. Chez les F2 et F4, une augmentation du comportement

sociable et une diminution du comportement non sociable sont observés. Les auteurs mentionnent enfin l'existence de relations non monotone pour ce type d'effets.

2011 :

Adewale *et al.*, 2011, Neurotoxicology – The impact of neonatal BPA exposure on sexually dimorphic hypothalamic nuclei in the female rat

Dans l'étude de Adewale *et al.*, les tissus cérébraux de rats Long Evans exposés lors d'études précédentes (Adewale, 2009; Patissaul, 2009) au BPA aux doses de 50 µg et 50 mg/kg/j par injection SC de PND 0 à PND3 ont été analysés. Une augmentation dose dépendante du poids à l'âge adulte (PND99) dans les 2 groupes exposés a été observée, ainsi qu'une augmentation de la densité neuronale (neurones marqués à l'ocytocine mais pas à la sérotonine) et de l'expression d'ERα au niveau du noyau paraventriculaire.

Cao *et al.*, 2011, Neurotoxicology, Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus

Dans l'étude de Cao *et al.* (même équipe et même protocole que l'étude précédente Adewale *et al.*, 2011), des rats Long Evans ont été exposés au BPA aux doses de 50 µg/kg et 50 mg/kg par voie SC de PND0 à PND2 (contrôle positif : EB 10µg). Une analyse de l'expression génique à PND 4 et PND10 montre une augmentation de l'expression de ERα au niveau hypothalamus antérieur à PND4 chez les femelles et de ERβ à PND10 chez les femelles et les males. Une diminution de l'expression de Kisspeptin est observée chez les femelles. Selon les auteurs ces altérations pourraient avoir un impact sur le dimorphisme sexuel.

Cardoso *et al.*, 2011, J Physiol Biochem, Probable gamma-aminobutyric acid involvement in bisphenol A effect at the hypothalamic level in adult male rats

Dans l'étude de Cardoso *et al.*, des rates gestantes Wistar ont été exposées au BPA *via* l'eau de boisson à la concentration de 0.1% (soit 2.5 mg/kg/j) ou à l'éthanol 0.1% pendant la gestation et jusqu'au sevrage. Les rats F1 ont été sacrifiés à 70 jours. Une diminution de GnRH et une augmentation de GABA libérés par l'hypothalamus des rats issus de mères exposées au BPA ont été observées, ainsi qu'une baisse significative des concentrations de FSH et testostérone, mais pas de LH. Ces résultats sont en faveur d'une modification de l'organisation de l'épithélium germinale avec une atteinte des cellules de Leydig, qui pourrait impliquer le GABA.

Eilam-Stock *et al.*, 2011 Behav Neurosci, BPA impairs memory and reduces dendritic spine density in adult male rats

Dans l'étude de Eilam-Stock *et al.*, des rats adultes Sprague Dawley ont été exposés au BPA à une dose unique de 40 µg/kg par voie SC. Une modification de la mémoire visuelle et spatiale et de la plasticité synaptique a été observée.

Goncalves *et al.*, 2011, Environmental Tox Pharmacol, Effects of prenatal and postnatal exposure to a low dose of BPA on behavior and memory in rats

Dans l'étude de Goncalves *et al.*, des rates Wistar adultes ont été exposées par voie orale à une dose unique de 40 µg/kg soit pendant la gestation (20jours), la lactation (21jours) ou les 2 (41jours). Des tests d'évitement passif, d'activité locomotrice, de reconnaissance d'objets, et de la piscine de Morris, ont été conduits. Une modification de la mémoire visuelle et spatiale avec un impact plus fort chez les animaux exposés en pré et post natal a été observée, avec une sensibilité accrue chez les males par rapport aux femelles (effets vus chez des males exposés uniquement

pendant la lactation). Des modifications de l'activité locomotrice sont également rapportées chez les mâles. Les auteurs suggèrent plusieurs mécanismes dont une interaction avec les hormones thyroïdiennes et des effets antagonistes sur E2. Les auteurs considèrent que ces résultats sont en faveur d'une abolition du dimorphisme sexuel.

Han *et al.*, 2011, Acta Histochem Cytochem, Prenatal and Lactational Exposure to Bisphenol A in Mice Alters Expression of Genes Involved in Cortical Barrel Development without Morphological Changes

Dans l'étude de Han *et al.*, des souris ICR gestantes ont été exposées par voie SC à une dose unique de 20 µg/kg pendant la gestation et la lactation (GD0-PND21). Des analyses histologiques et d'expression des gènes impliqués dans l'architecture de diverses zones cérébrales ont été réalisées. Les résultats suggèrent que l'organisation des relais trigéminé et thalamique vers les colonnes corticales n'est pas affectée par une exposition gestationnelle et lactationnelle à de faibles doses de BPA alors qu'une étude précédente a montré qu'une exposition prénatale aux faibles doses de BPA perturbait les projections cortico-thalamiques.

Ishido *et al.*, 2011, Tox Letters, Rat hyperactivity by BPA, but not by its derivatives, 3-hydroxybisphenol A or bisphenol A 3,4-quinone

Dans l'étude d'Ishido *et al.*, des rats mâles âgés de 5 jours ont été exposés à une seule dose de 20 µg de BPA et de dérivés du BPA (3-OH-BPA, BPA-quinone) par injection intracisternale. Une hyperréactivité a été observée à 4-5 semaines (mesurée par l'activité locomotrice) uniquement avec le BPA.

Jain *et al.*, 2011, Food and Chem Toxicol, Protective effect of N-acetylcysteine on BPA-induced cognitive dysfunction and oxidative stress in rats

Dans l'étude de Jain *et al.*, des rats Wistar âgés de 6-8 semaines ont été exposés au BPA pendant 28 jours par voie orale aux doses de 2 et 20 µg/kg. Des perturbations des fonctions de la mémoire ont été mises en évidence par le test d'évitement passif et le test de la piscine de Morris. Des analyses biochimiques au niveau cérébral ont montré une augmentation de malonaldehyde (marqueur de peroxydation lipidique) et une baisse dose dépendante de GSH dans les tissus cérébraux de rats traités au BPA, ce qui serait en faveur d'un stress oxydatif induit par le BPA au niveau cérébral.

Jasarevic *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA, Disruption of adult expression of sexually selected traits by developmental exposure to BPA

Dans l'étude de Jasarevic *et al.*, des souris sauvages âgées de 2 semaines ont été exposées au BPA avant l'accouplement, pendant la gestation et la lactation à la dose de 50 mg/kg de nourriture soit 7 mg/kg/j (contrôle positif à l'EE). Des modifications du comportement exploratoire et des perturbations des fonctions de mémoire chez les mâles exposés au BPA et à l'EE ont été observées. Aucune modification phénotypique, des concentrations en testostérone et corticostérone n'ont été observées, ni avec la BPA, ni avec l'EE. Les auteurs concluent que les BPA exercent préférentiellement des effets sur certains paramètres sous dépendance sexuelle.

Jones et Watson, 2011, Horm Behav, Pre- and postnatal BPA treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood

Dans cette étude de Jones et Watson, des rates gestantes Long Evans ont été exposées au BPA aux doses de 5, 50, 500 et 5000 µg/kg/j (n=3) de GD 7 à PND14. Des tests sur le comportement sexuel ont été conduits chez les mâles et les femelles F1 âgés de 90 à 120 jours. Une baisse des

performances sexuelles (nombre d'intromissions, de copulations...) chez les mâles issus de mères traitées aux faibles doses de BPA (50 µg/kg/j) a été observée, alors qu'aucun effet n'est rapporté chez les femelles. A noter une relation non dose monotone chez les mâles.

Kim *et al.*, 2011, Food chem Tox, Exposure to BPA appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory

Dans l'étude de Kim *et al.*, des souris C57BL mâles âgées de 6 semaines ont été exposées pendant 28 jours aux doses de 1, 5 et 20 mg/kg/j de BPA. Des modifications des fonctions de mémoire et d'apprentissage ont été observées à 20 mg/kg/j (test de la piscine de Morris). Une diminution du nombre cellules nouvelles dans l'hippocampe à 20 mg/kg/j et une augmentation de la neurogenèse à 1 mg/kg/j ont également été rapportées.

Nakamura *et al.*, 2011, Brain Dev, Prenatal and lactational exposure to low-doses of BPA alters adult mice behavior

Dans l'étude de Nakamura *et al.*, des souris gestantes ont été exposées par voie sous cutanée à du BPA de GD0 à PND21 à la dose de 20 µg/kg/j. Les tests « open field » (comportement exploratoire), « elevated plus maze » (anxiété) et de la piscine de Morris (mémoire et apprentissage) ont été conduits et une modification du comportement des souris F1 a été rapportée. Une diminution légère du poids des F1 à PND21 a été observée dans le groupe exposé au BPA, qui disparaît à 10 semaines. Une diminution de l'activité locomotrice dans le groupe traité au BPA est rapportée. Aucun effet du BPA sur le comportement exploratoire, l'anxiété, la mémoire spatiale n'a été constaté. Les auteurs émettent des hypothèses pour expliquer ces résultats *a priori* en contradiction avec d'autres études (choix souche, voie d'expo, période d'examen...). Cette étude n'a pas investigué les effets du BPA sur la neurogenèse ou les récepteurs NMDA.

Viberg *et al.*, 2011, Toxicology, Dose-dependent behavioural disturbances after a single neonatal BPA dose

Dans l'étude de Viberg *et al.*, des souris NMRI mâles et femelles âgées de 10 jours ont été exposées à une dose unique de BPA de 0.32, 3.2 et 4.8 mg/kg. Une étude du comportement à l'âge adulte a été conduite : comportement spontané, induit par la nicotine, anxiété (elevated plus maze test) et apprentissage (piscine de Morris). Une diminution dose dépendante du poids des souris à 4 semaines dans les 3 groupes traités au BPA a été rapportée ; elle disparaît à 10 semaines. Une modification du comportement exploratoire spontané et une baisse de l'activité locomotrice (open field test) à 2 et 5 mois ont été observées chez les souris traitées au BPA à 3.2 et 4.8mg/kg. Aucun effet n'a été rapporté à l'issue des tests de la piscine de Morris et de l'elevated plus maze test. Cette étude n'a pas investigué les effets du BPA sur la neurogenèse ou les récepteurs NMDA.

Xu *et al.*, 2011, Neuropharmacology , Sex-specific influence of exposure to BPA between adolescence and young adulthood on mouse behaviours

Dans l'étude de Xu *et al.*, des souris ICR mâle et femelle âgées de 4 semaines ont été exposées à du BPA par voie orale (alimentation) pendant 8 semaines aux doses de 40 µg/kg/j et 400 µg/kg/j. Trois jours après la fin de l'exposition, les souris sont soumises à une batterie de tests explorant le comportement : open field, elevated plus maze test, water maze test, step-down test. Les résultats montrent qu'une exposition long terme à des faibles doses de BPA sur des animaux juvéniles entraînent une altération des différences entre mâles et femelles vis-à-vis de certains comportements non reproductifs, tels que le comportement exploratoire, l'anxiété, l'apprentissage spatiale et la mémoire, alors qu'aucune modification de taux sériques hormonaux ou de poids des organes reproducteurs n'a été rapportée.

Xu et al., 2011, Toxicol Apl Pharmacol, BPA rapidly enhanced passive avoidance memory and phosphorylation of NMDA receptor subunits in hippocampus of young rats

Dans l'étude de Xu et al., des jeunes rats de 18 jours ont été exposés à du BPA par voie sous-cutanée à une seule dose de 50 µg/kg/j et 500 µg/kg/j, soit 1j ou 23h avant la conduite des tests. Une augmentation rapide et transitoire de la mémoire rapide à court terme, en lien avec le test d'évitement passif, est observée une heure après une exposition unique au BPA chez des rats juvéniles (et pas après 24h) alors qu'une diminution est observée après une exposition périnatale (Xu et al., 2010). Ceci suggère des différences selon les périodes et les durées d'exposition. Cette étude confirme le rôle du BPA dans l'activation des kinases extra cellulaires via les récepteurs membranaires ERα; elle conforte le rôle inhibiteur du BPA sur l'activité oestrogénique.

Yu et al., 2011, Environ Toxicol Pharmacol, Pubertal exposure to BPA disrupts behavior in adult C57BL/6J mice

Dans l'étude de Yu et al., des souris C57Bl ont été exposées à du BPA à la dose de 50 µg/kg/j de PND23 à PND30 et à de l'E2 à 10 µg/kg. Des tests de comportement ont été conduits chez les animaux adultes (à partir 60-70j): open-field, elevated plus maze, novel cage test, interactions sociales. Des modifications du comportements des souris exposées pendant la puberté au BPA, telles qu'une diminution de la locomotion, de l'exploration, de l'anxiété, de la sociabilité, avec des différences entre mâles et femelles ont été observées. Les auteurs évoquent un effet estrogène-like du BPA, masculinisation chez les femelles, et féminisation des mâles.

Zhou et al., 2011, Neuropharmacology, Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose BPA

Dans l'étude de Zhou et al., des rates gestantes Sprague Dawley ont été exposées à du BPA par voie sous-cutanée à du BPA à la dose de 2 µg/kg/j de GD10 à PND7. Un examen à PND28 sur le cerveau des rats mâles de l'amygdale basolatérale n'a pas montré de modifications de la morphologie mais des propriétés gabaergiques (désinhibition) et dopaminergiques (stimulation) étudiées par électrophysiologie. Des tests comportementaux: open field, lat maze sont en faveur d'une hyperactivité et d'un déficit de l'attention chez les rats mâles exposés au BPA.

Wolstenholme et al., 2011, PLoS One, Gestational Exposure to Low Dose BPA alters Social Behavior in Juvenile Mice

Dans l'étude de Wolstenholme et al., des souris gestantes C57Bl ont été exposées par voie orale à du BPA à la dose de 175 µg/kg/j (5 µg/souris) avant accouplement et pendant la gestation. Des dosages du BPA sanguin chez les mères ont été réalisés à J18.5: 0.43 +/- 0.002 ng/ml (n=2). Ces concentrations sont selon les auteurs comparables aux concentrations rapportées chez l'homme: 0.3 à 18.9 ng/ml. Le cerveau des embryons a été prélevé à GD 18.5 (coïncide selon les auteurs à la période de différenciation cérébrale). Une analyse de l'expression génique montre une augmentation de l'expression du récepteur au glutamate et des gènes de méthylation de l'ADN. Les souris F1 nées de mères exposées sont retirées de leur portée à la naissance et confiées à d'autres souris non exposées au BPA. Une étude des interactions sociales entre animaux juvéniles par l'elevated plus maze et le test de préférence sociale montre une augmentation des interactions chez les femelles issues de mères exposées au BPA, sans modification de l'anxiété et des préférences sociales.

En conclusion, au cours des années 2011 et 2012, parmi les études sur les effets du BPA sur le système nerveux central 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'abolition du dimorphisme sexuel. Les périodes

d'exposition dans les études sur rongeurs couvrent le plus souvent la période *in utero*, voire *in utero* et pendant l'allaitement. 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 postnatal 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 pour les adultes et les enfants liés à une exposition au BPA.

5.3 Effets du BPA sur le système reproducteur femelle

i. Etudes expérimentales réalisées *in vivo*

2012

Cao *et al.* 2012 Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. Neurotoxicology

Des rats Long Evans nouveaux nés ont été traités au BPA par injection sous cutanée aux doses de 50 µg/kg/j ou 50 mg/kg/j de PND0 à PND2. Le BPA à la plus forte dose était associé à une augmentation de l'expression du récepteur alpha de l'oestradiol (ER α) dans l'aire préoptique chez les animaux des deux sexes à PND4. Toutefois, à PND10 les femelles exposées au BPA à la plus forte dose présentaient une expression diminuée de ce récepteur. A la plus faible dose, le BPA était associé à une diminution de l'expression de ER α dans l'aire préoptique au niveau de l'AVPV à PND10. L'expression du récepteur ER β dans l'aire préoptique était considérablement diminuée à PND10 avec les deux doses. L'exposition au BPA n'a pas induit de modification du dimorphisme sexuel de l'expression du peptide Kiss1 au niveau du noyau arqué même si une augmentation de son expression à PND4 a pu être observée chez les mâles traités à la plus forte dose. Les auteurs concluent de cette étude que le BPA peut potentiellement affecter l'organisation de l'axe hypothalamophypophysaire gonadotrope. En outre, certains des effets du BPA n'étant pas retrouvés à l'identique chez des animaux traités au benzoate d'oestradiol, les auteurs suggèrent que ces effets du BPA pourraient suivre des mécanismes non oestrogénomimétiques.

Kobayashi *et al.*, 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.

Dans cette étude de Kobayashi *et al.* (2012), des rates gestantes ont été exposées au BPA durant la gestation et la lactation de GD6 à PND21 par voie orale aux doses de 0,33, 3,3 ou 33 ppm (BPA administré dans la nourriture) soit \cong 0, 0,05, 0,5 et 5 mg/kg pc/ jour. Aucun effet du BPA sur les paramètres de la reproduction n'est rapporté, hormis une diminution du poids des épидидymes chez les mâles F1 à la dose de 33 ppm, ainsi qu'une diminution du poids des ovaires et une diminution transitoire de la distance ano-génitale (à 3,3 et 33 ppm) observée à 5 semaines. Les auteurs concluent en l'absence d'effets du BPA sur le système reproducteur des femelles F1.

Losa-Ward *et al.*, 2012, Disrupted organization of RFamide pathways in the hypothalamus is associated with advanced puberty in female rats neonatally exposed to BPA, Biol. Reprod.

Dans cette étude de Losa-ward (2012), des rates juvéniles ont été exposées au BPA de PND0 à PND3 par voie sous-cutanée aux doses de 50 µg/kg et 50 mg/kg, ou d'E2 (estradiol). Les femelles sont sacrifiées à PND 17, 21, 24, 28, 33. Un avancement de l'âge de l'ouverture vaginale est observée dans le groupe E2 et BPA à 50 µg/kg et à PND28, ainsi qu'une diminution de la densité des neurones RFRP3 (RFamide related peptide-3) au niveau de l'hypothalamus, ce qui serait en faveur d'une diminution de l'inhibition des neurones à GnRH. Cette étude confirme les effets du BPA sur le développement cérébral en lien avec un avancement de l'âge de la puberté et une perturbation de la cyclicité œstrale après une exposition post-natale précoce.

Manikkam *et al.* (2012), Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures, PLoS ONE

Dans cette étude de Manikkam *et al.* (2012), des rates gestantes ont été exposées de GD 8 à GD13 par voie intra-péritonéale aux mélanges de BPA+ DBP (di-butylphtalate) + DEHP (di-éthylhexylphtalate), perméthrine + DEET (diéthyl-méta-toluamide), dioxines, d'hydrocarbures. Un avancement de l'âge de l'ouverture vaginale est observé chez les rates F3 issues de F0 traitées aux mélanges contenant du BPA, ainsi qu'une diminution du nombre total d'ovocytes et d'ovocyte primordiaux. Des modifications de méthylation de l'ADN sont rapportées. Cette étude montre des effets transgénérationnels (F3) d'un mélange BPA + DBP + DEHP sur l'avancement de l'âge de la puberté et la qualité des ovocytes chez des rates issues de F1 exposées *in utero*, en lien avec des modifications épigénétiques.

Quignot *et al.*, 2012, Characterization of endocrine-disrupting chemicals based on hormonal balance disruption in male and female adult rats, *Reprod. Toxicol.*

Dans cette étude de Quignot *et al.* (2012), des rats âgés de 8 semaines ont été exposés au BPA, à l'atrazine, et au methoxychlore, à la dose de 200 mg/kg/j et à la vinclozoline à la dose de 100 mg/kg/j pendant 2 semaines. En dépit de cette très forte dose, aucune modification du poids relatif ou absolu de l'utérus ou des ovaires, de la cyclicité ovarienne, des taux circulants de FSH et LH et de dioestrus n'a été noté chez les animaux traités au BPA. Seules une diminution du ratio œstradiol conjugué/œstradiol total et une augmentation réversible de l'expression de l'aromatase dans les ovaires sans augmentation de l'activité catalytique ont pu être observées. Un examen du tractus reproducteur a été conduit ainsi que des dosages des hormones stéroïdes dans le sérum et les gonades. L'expression génique a également été étudiée. Une augmentation des œstrogènes et une modification des ratios œstrogènes conjugués/œstrogènes libres sont rapportées.

Signorile *et al.*, 2012, Endocrine disruptors in utero cause ovarian damages linked to endometriosis, *Front. Biosci.*

Dans cette étude de Signorile *et al.* (2012), des souris Balb-C gestantes ont été exposées par voie sous-cutanée de GD 1 à PND10 à du BPA, aux doses de 100 et 1000 µg/kg/j. Un examen des ovaires de la génération F1 a été effectué à 3 mois. Une diminution du nombre de follicules primordiaux et des follicules en développement dans le groupe exposé au BPA est observée, ainsi qu'une augmentation du nombre de follicules atreétiques. Les auteurs concluent en un phénotype endométriose-like dans le groupe exposé au BPA en lien avec une mauvaise qualité des ovaires. Cette étude montre donc chez la souris exposée au BPA en prénatal et périnatal un lien entre lésions de l'ovaire et un phénotype endométriose-like.

2011

Aldad *et al.*, 2011, Bisphenol-A exposure alters endometrial progesterone receptor expression in the nonhuman primate, Fertil. Steril.

Dans l'étude de Aldad *et al.* (2011), des primates non humains « singes verts » femelles ovariectomisées ont été exposés par perfusion sous-cutanée pendant 28 jours au BPA à la dose de 50µg/kg, à l'EE ou à ces deux composés. Une augmentation de l'expression du récepteur à la progestérone au niveau de l'utérus est observée chez les femelles traitées à l'EE; cette augmentation est moindre chez les femelles co-exposées au BPA et à l'EE. Des résultats comparables sont observés *in vitro* sur des cellules d'Ishikawa (lignée humaine d'adénocarcinome endométrial). Cette étude montre des effets faiblement oestrogéniques du BPA seul mais co-administré avec l'EE, le BPA exerce un effet antagoniste de l'EE sur l'expression des récepteurs à la progestérone. Les auteurs relient ces observations aux effets potentiels du BPA sur l'endomètre décrits par ailleurs *via* une perturbation de la boucle de régulation œstrogène, augmentation de l'expression des récepteurs à la progestérone, diminution des effets de l'œstrogène par la progestérone.

Mendoza-Rodriguez *et al.*, 2011, Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring, Reproductive Toxicology.

L'objectif de cette étude était de caractériser les effets du BPA, administré pendant la gestation et la lactation selon un schéma posologique cohérent avec l'exposition humaine la plus probable sur le tractus génital femelle et la cyclicité ovarienne des descendants des femelles traitées. Des rates Wistar gestantes ont été traitées avec du BPA de GD6-PND21 dans l'eau de boisson 10mg/L (approximativement 1,2 mg/kg/j). Une diminution de la fréquence des cycles œstraux à 3 mois d'âge, caractérisée par un allongement de l'œstrus et dans quelques cas, un dioestrus persistant est noté. En outre, sur les femelles en œstrus, l'épaisseur de la paroi utérine (stroma et épithélium) est augmentée conjointement à une diminution de l'immunoréactivité ER α et, chez 60% des animaux traités à une diminution du nombre de cellules apoptotiques dans l'épithélium utérin. Ces résultats obtenus par voie orale et à une dose inférieure à la NOAEL sont cohérents avec des effets de type hyperplasie endométriale et perturbation des cycles œstraux suite à une exposition développementale.

Varayoud *et al.*, 2011, Neonatal Exposure to BPA A Alters Rat Uterine Implantation-Associated Gene Expression and Reduces the Number of Implantation Sites

Dans cette étude, les auteurs cherchent à déterminer si une exposition postnatale précoce au BPA est de nature à modifier le processus implantatoire chez l'adulte *via* une dysrégulation des voies de signalisations de HOXA10. Des rates Wistar nouvelles nées ont été exposées par injection sous-cutanée à PND1, 3, 5 et PND7 au BPA aux doses de 50 µg/kg et 20 mg/kg et au DES aux doses de 0,2 et 20 µg/kg puis ont été mises à la reproduction à l'âge de 80 jours. L'exposition au BPA ou au DES n'a eu aucun effet sur l'âge à l'ouverture vaginale. Une diminution du nombre de sites d'implantation à GD18 est notée à la plus forte dose de BPA et à la plus faible dose de DES. Une diminution des ARN_m des récepteurs α à l'oestradiol et à la progestérone est observée dans l'utérus en période préimplantatoire (GD5) dès la plus faible dose de BPA. Pour les récepteurs à l'oestradiol, cet effet se retrouve à l'identique sur la quantité de protéine et pour les récepteurs à la progestérone, seule la forte dose a un effet. Les deux doses de BPA conduisent à une diminution de l'expression du gène codant pour HOXA10 associée dans les groupes DES faible dose et BPA forte dose, à une modulation de l'expression de gènes régulés par HOXA 10. Les auteurs voient dans ces résultats un signal d'alerte pour une relation possible entre exposition néonatale précoce au BPA et risque d'infertilité d'origine utérine. Il à noter toutefois que les conséquences

fonctionnelles en termes d'effets néfastes des mécanismes mis en évidence dans cette étude n'ont pu être établies que pour la plus forte dose de BPA.

Xiao *et al.*, 2011, Preimplantation exposure to bisphenol A (BPA) affects embryo transport, preimplantation embryo development, and uterine receptivity in mice, Reproductive Toxicology

Dans cette étude de Xiao *et al.* (2011), des souris C57BL6 gestantes ont été exposées par voie sous-cutanée au BPA aux doses de 0,025, 0,5, 10, 40 et 100 mg/kg/j. Les mères ont été traitées de GD 0,5 à GD3,5. Des altérations du développement embryonnaire (pas d'implantation à 100 mg/kg/j ou retard à l'implantation à 40 mg/kg/j, augmentation des pertes embryonnaires en phase préimplantatoire) sont observées chez les souris exposées à des doses supérieures à 40 mg/kg/j, ainsi que des altérations dans l'oviducte. Cette étude suggère qu'un risque pourrait exister pour un effet néfaste sur l'implantation mais uniquement à très forte dose.

Effets sur la maturation ovocytaire et/ou la folliculogénèse

Chao *et al.*, 2011, BPA exposure modifies methylation of imprinted genes in mouse oocytes via the estrogen receptor 96 signalling pathway, Histochem. Cell. Biol.

Dans l'étude de Chao *et al.* (2011), des souris CD-1 ont été exposées au BPA par voie sous-cutanée aux doses de 20 et 40 µg/kg durant la période postnatale clef dans le processus de maturation ovocytaire chez les rongeurs : 1) tous les jours de PND7 à PND14 ou, 2) tous les cinq jours de PND5 à PND20.

Pour les deux types d'exposition et dès la plus faible dose (20 µg/kg), le traitement au BPA est associé à une diminution du taux de méthylation des gènes codant pour le récepteur à l'IGF2 et la « paternally expressed 3 » deux gènes à forte empreinte maternelle, de concert avec une diminution de l'expression de gènes codant pour des enzymes de méthylation de l'ADN (DNA-méthylation transférases 1, 3a, 3b). En outre, les traitements au BPA sont associés à une augmentation de l'expression du récepteur ER α dès la plus faible dose pour la protéine. Une étude complémentaire *in vitro*, montre que les effets du BPA sur la méthylation du gène de l'IGF2R procèdent d'un mécanisme oestrogénique bloqué par un inhibiteur compétitif des ER. Le BPA accélère le passage des follicules primordiaux en follicules primaires conduisant ainsi à une déplétion accélérée des réserves de follicules primordiaux et perturbe la prophase 1 de la méiose. Cette étude montre des effets du BPA sur le développement ovocytaire et la folliculogénèse concomitants d'une dé-régulation de processus épigénétiques chez des souris juvéniles sans que toutefois la relation de cause à effet soit clairement établie.

Rivera *et al.*, 2011, Neonatal exposure to BPA or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb, Reprod. Toxicol.

Des agneaux femelles ont été exposées au BPA (50 µg/kg/j) ou au DES (5 µg/kg/j) de PND1 à PND14 par injection sous-cutanée. Une diminution du poids relatif des ovaires est rapportée chez les brebis exposées au BPA. Les ovaires ont été collectés à PND30. Une accélération de la folliculogénèse se traduisant par une déplétion des réserves de follicules primordiaux en faveur des follicules primaires est rapportée chez les brebis exposées au BPA et au DES de concert avec une nette augmentation de la proportion de follicules multi-ovocytaires et une augmentation d'un index de prolifération des cellules de la thèque et de la granulosa dans les petits follicules antraux. Cette étude montre une altération de la dynamique du développement folliculaire chez la brebis prépubère (PND30) suite à une exposition néonatale précoce. Bien qu'il soit probable que la déplétion des réserves en follicules primordiaux et l'augmentation de la proportion de follicules multi-ovocytaires puissent avoir des conséquences sur la fertilité de l'adulte notamment au cours du vieillissement, les auteurs reconnaissent que les conséquences fonctionnelles de ces

observations en termes de fonction ovarienne chez l'adulte doivent encore être établies. Il convient de noter que la dynamique folliculaire chez la brebis en période prénatale présente de nombreuses similarités avec l'espèce humaine.

Zhang *et al.*, 2011, Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes, Mol. Biol. Rep.

Cette étude avait pour objectif de déterminer l'effet du BPA sur la méiose ovocytaire à un stade précoce et sur la folliculogénèse. Des souris CD-1 gestantes ont été exposées par voie orale aux doses de 0, 20, 40, 80 µg/kg/j de GD12,5 à GD18,5. Les ovaires des animaux F1 ont été collectés à différents stades *in utero* et à PND3, 5 et 7. Sur les oocytes collectés sur les fœtus (GD 15,5 à 19,5), une modification de la dynamique de prophase 1 ainsi qu'une diminution de l'expression de gènes impliqués dans la méiose ont été observées. Une augmentation du pourcentage d'ovogonies/ovocytes encore inclus dans les amas de cellules germinales associée à une diminution du nombre d'ovocytes engagés dans des follicules primordiaux a été observée dans les ovaires des F1 à PND3 pour le groupe traité à 80 µg/kg/j. Cette étude montre des altérations de la formation des follicules primordiaux par inhibition de la maturation des oocytes en première division de méiose.

Etudes réalisées à fortes doses (> 5mg/kg/j) :

Hiyama *et al.*, 2011, BPA affects reproductive formation across generations in Mice, Vet. med. Sci.

Dans cette étude des souris ICR gestantes F0 ont été exposées au BPA par injection sous-cutanée aux doses de 0, 100, 200, 500 et 1000 mg/kg/j de GD 12 à GD16. Une légère augmentation du poids corporel chez les F2 est observée ainsi qu'une faible diminution du poids relatif des ovaires et de l'utérus; des modifications de l'histologie de l'utérus sont également rapportées chez les F2 ainsi qu'une déméthylation du gène HOXA10. Les auteurs de cette étude concluent en des effets transgénérationnels du BPA. Ces effets sont montrés à forte dose par voie sous-cutanée.

Xi *et al.*, 2011, Effect of Perinatal and Postnatal Bisphenol A Exposure to the Regulatory Circuits at the hypothalamus-pituitary-gonadal axis of CD-1 Mice, Reproductive Toxicology

Cette étude avait pour objectif de caractériser les effets du BPA sur l'expression de gènes codant pour des protéines clés de la régulation de la reproduction (neuromédiateur et neurohormones hypothalamiques, récepteurs, enzymes stéroïdogénique au niveau des gonades..) à tous les niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. Cette étude a été réalisée sur des souris CD1 exposées par voie orale (gavage) à des doses très élevées de BPA (12, 25 et 50 mg/kg/j). Les mères ont été traitées de GD1 à PND20 puis les F1 de PND21 à PND49 aux mêmes doses, un groupe additionnel a été traité à 25 et 50 mg/kg/j à l'âge adulte (après PND21). Aucune modification n'a été notée chez les femelles exposées uniquement à l'âge adulte. L'expression du gène codant pour Kiss-peptides, et GnRH au niveau hypothalamique et FSH au niveau -hypophysaire était augmentée de façon dose dépendante et significativement à partir de 25 mg/kg/j. Au niveau ovarien, l'expression des enzymes stéroïdogéniques CYP19a et CYP17a était augmentée dans tous les groupes et se traduisait chez la femelle par une augmentation dose dépendante des concentrations en œstradiol circulant. Cette étude a été réalisée avec de très fortes doses mais vient néanmoins conforter la possibilité d'un risque d'altération de la régulation neuroendocrinienne de la fonction gonadotrope. Toutefois, les auteurs n'ont pas pu relier ces effets à des modifications des paramètres fonctionnels de la reproduction étudiés (poids des ovaires, sex ratio, mortalité périnatales, poids des ovaires, nombre de follicules en croissance).

Effets sur indicateurs de puberté et/ou cyclicité ovarienne :**Nah et al., 2011, Effects of early prepubertal exposure to BPA on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice, Clin. Exp. Reprod. Med.**

Dans l'étude de Nah et al., (2011), des souris ICR ont été exposées au BPA par injection sous-cutanée unique de BPA à PND8 aux doses de 0,1, 1, 10 et 100 mg/kg. Les animaux traités au BPA à 10 et 100 mg/kg présentent des poids corporels plus faibles à PND18 et PND30. Pour toutes les doses, une diminution du poids absolu des ovaires est notée à PND25. Un avancement de l'âge à l'ouverture vaginale (entre 1 et 2 jours) est observé chez les souris traitées au BPA à toutes les doses. Une diminution du nombre de jours d'oestrus sans modification du nombre de cycles œstraux observés sur 9 jours est notée à la plus forte dose (i.e observation suggestive d'une diminution de la durée de l'oestrus). Ceci est en accord avec les données précédentes sur un effet du BPA sur l'accélération du processus pubertaire lors d'exposition postnatale et en outre, cette étude montre que ce type d'effet du BPA peut survenir après une injection unique sous-cutanée chez des souris.

5.4 Effets du BPA sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire:

Depuis la publication du rapport sur les effets sanitaires en septembre 2011, d'autres études ont été identifiées et/ou publiées ; celles-ci sont résumées ci-dessous.

i. Revue de la littérature**2012****García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. Endocrine disruptors and obesity: obesogens. Endocrinol. Nutr. 2012 Jan 31.**

García-Mayor et al. 2012 ont réalisé une revue de la littérature sur les effets obésogènes du Bisphénol A, composé actif sur les récepteurs aux estrogènes, et d'autres contaminants environnementaux. Sur la base de l'analyse des données de la littérature, et principalement à partir des données expérimentales animales car les données humaines étant limitées, les auteurs considèrent que le BPA est un composé potentiellement obésogène.

Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Report. Environ. Health Perspect. 2012 Feb 1.

Thayer et al., 2012 rapportent dans leur revue, issue d'un groupe de travail sous l'égide du NIEHS, les résultats d'études animales *in vivo* et *in vitro* suggérant des effets du BPA sur l'homéostasie glucidique, la sécrétion d'insuline, et l'adipogénèse. Cependant, les données chez l'Homme sur la relation BPA et diabète sont considérées trop restreintes pour que des conclusions solides puissent être tirées. Par ailleurs, les auteurs indiquent que la seule mesure du poids corporel est imparfaite, et que la variété des protocoles utilisés (nature du régime alimentaire, voie d'administration du BPA, souches/espèces utilisées) ne permettent pas l'élaboration de conclusions fermes sur BPA et obésité. Enfin, sur la base d'expérimentations *in vitro*, les auteurs ajoutent que le mécanisme d'action du BPA n'est pas restreint à une activité agoniste du récepteur aux estrogènes. L'impact du BPA sur le métabolisme pourrait s'exercer *via* des effets de type anti-androgénique ou après liaison aux récepteurs ERRgamma (estrogen-related receptor gamma).

Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012 Jan 10.

Vom Saal *et al.* 2012 (Vom Saal *et al.* 2012) ont réalisé une revue de la littérature en s'intéressant aux effets perturbateurs endocriniens du BPA principalement lors d'expositions périnatales (gestation et lactation) sur la fonction adipocytaire et les conséquences en termes d'obésité chez l'adulte. Chez l'animal le BPA serait responsable d'une baisse de tolérance au glucose et d'une augmentation de la résistance à l'insuline notamment au niveau adipocytaire (augmentation de la différenciation adipocytaire et de la lipogenèse). Par ailleurs, le BPA pourrait avoir un effet sur le pancréas et provoquer une augmentation de la sécrétion d'insuline. Les auteurs indiquent que les niveaux de BPA actifs chez l'animal sont compatibles avec les taux retrouvés chez l'Homme et précisent qu'il serait important d'évaluer l'impact des expositions précoces chez l'Homme adulte.

2011**Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Apr 5**

Après avoir rappelé les chiffres de l'obésité et du diabète de type 2 et les prévisions alarmantes de 366 millions de diabétiques à l'horizon 2030 dans le monde, les auteurs indiquent que le facteur étiologique du diabète de type 2 est l'insulino-résistance et non l'obésité. Ainsi aux Etats-Unis, un tiers des adultes obèses est un obèse métaboliquement sain tandis qu'un quart des américains normo-pondérés souffrent de désordres métaboliques. Il est donc essentiel d'étudier si les contaminants de l'environnement sont capables d'altérer la résistance à l'insuline, l'aspect obésogène d'un PE (perturbateur endocrinien) n'étant pas nécessairement prédictif de désordres métaboliques. Les auteurs synthétisent ensuite les travaux (dont les leurs) sur l'impact métabolique du BPA. Ainsi, sur animal entier (souris mâles), il est démontré que le BPA induit un état d'insulino-résistance et une intolérance au glucose. L'examen sur les cellules pancréatiques beta isolées révèle une action hyperinsulinémiante du BPA. Ces événements sont décrits pour des doses de BPA inférieures à la DJA. Ils sont comparables à l'action de l'estradiol-17beta et passent par le récepteur alpha. Par ailleurs, le BPA a été montré comme altérant la sécrétion d'adiponectine, une hormone synthétisée par les adipocytes et qui améliore la sensibilité à l'insuline en réduisant l'inflammation. Une baisse de l'adiponectine en réponse à une exposition au BPA aggrave donc l'insulino-résistance. Par ailleurs, les auteurs rappellent qu'une exposition au BPA pendant la gestation affecte non seulement la programmation métabolique des fœtus mais également l'état métabolique de la mère sur le long terme. Au bilan, les auteurs relient l'action du BPA à doses faibles sur le rongeur adulte à l'état d'insulino-résistance observé durant la gestation. Dans ce contexte d'exposition au BPA, l'obésité serait alors un facteur aggravant, concept qui rejoint les travaux de Wei *et al.* (2012). Les auteurs concluent sur un bref rappel des études menées sur les cohortes NHANES suggérant des associations entre taux urinaires de BPA et maladies métaboliques et proposent que le BPA soit considéré par les instances réglementaires comme un facteur de risque pour la survenue du diabète de type 2.

Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 2011 Mar 17; 73:135-62.

Cette étude fait la synthèse des données disponibles sur les xénobiotiques identifiés comme capables de perturbation métabolique. Sont présentés pour les différents polluants dont le BPA, l'état des données en expérimentation animale et les études épidémiologiques réalisées. S'ensuit une partie répertoriant les mécanismes d'action proposés. La revue termine en présentant les grands défis de ces perturbateurs métaboliques tant pour les scientifiques que pour les législateurs. Pour ce qui concerne le BPA, les auteurs colligent les études indiquant la présence

d'associations entre les taux de BPA sériques ou urinaires avec la survenue de désordres métaboliques (obésité, diabète), hépatiques et cardio-vasculaires. Au niveau des mécanismes d'action initiés par les perturbateurs métaboliques, les auteurs définissent les contours de la perturbation endocrinienne et de la perturbation métabolique. Ainsi, les estrogènes contribuant à l'homéostasie énergétique, une perturbation de la signalisation estrogénique comme avec le BPA est une perturbation endocrinienne entraînant une perturbation métabolique. Il peut y avoir aussi dans le cas du BPA, interaction avec les récepteurs aux hormones thyroïdiennes ou aux glucocorticoïdes. En revanche, en activant PXR (pregnane X receptor; les xénosensors PXR, CAR et AHR sont des récepteurs qui coordonnent au niveau hépatique la réponse aux xénobiotiques), le BPA exerce une action de perturbation métabolique. Il est à préciser que de nombreux perturbateurs endocriniens sont capables d'activer un/plusieurs xénosensors et donc sont des perturbateurs métaboliques.

Polyzos, S. A., Kountouras, J., Deretzi, G., Zavos, C., and Mantzoros, C. S. (2012). The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Mol. Med.* 12(1), 68-82.

Dans cette revue, les auteurs s'intéressent à l'impact possible des PE (perturbateur endocrinien) sur la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Il s'agit d'une manifestation hépatique du syndrome métabolique d'insulino-résistance qui se caractérise par une accumulation de triglycérides hépatiques. La stratégie a consisté en une sélection d'articles de la littérature dont une dizaine dédiée au BPA. Les auteurs rapportent que l'état d'insulino-résistance en réponse à une exposition au BPA serait la résultante d'effets délétères au niveau pancréatique (augmentation de la sécrétion d'insuline, baisse de la sécrétion de glucagon), du tissu adipeux (inflammation suite à une augmentation de cytokines inflammatoires TNF α et IL6 et baisse de l'adiponectine) et du tissu hépatique (accumulation de lipides et augmentation du stress oxydant). Par ailleurs, ils indiquent que tous les PE capables de provoquer une insulino-résistance partageraient les mêmes voies biologiques.

Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obes. Rev.* 2011 Apr 4; PMID: 21457182

Tang-Péronard *et al.*, (2012) ont conduit une revue de littérature pour mettre en relation l'exposition à des perturbateurs endocriniens et l'obésité chez l'Homme (Tang-Peronard *et al.* 2011). Au total 449 études ont été revues dont 380 furent exclues pour raison de pathologies associées, population utilisée ou autres critères d'exclusion des auteurs. Vingt-quatre études furent retenues dans cette revue. De ce nombre une seule étude concernait le BPA. Les auteurs n'ont trouvé dans cette étude aucune association entre le BPA urinaire et le poids corporel chez l'adulte. Cependant, une association entre le BPA et des désordres métaboliques, des maladies cardiovasculaires et le diabète est rapportée.

Nalbone G., Cicoella A. and Laot-Cabon S., 2011. Human exposition to bisphenol A: An environmental risk factor of metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Médecine & Longévité.*

Les auteurs ont conduit une revue de la littérature montrant un lien entre l'exposition à des contaminants environnementaux, notamment le BPA, et les troubles métaboliques (incluant syndrome métabolique, diabète type II, obésité). Les auteurs soutiennent que le BPA est

responsable des désordres métaboliques à des doses inférieure à 50 µg/kg/j, exerce des effets délétères à des périodes critiques du développement foetal et postnatal. Les mécanismes d'action seraient œstrogénomimétiques indépendants et incluraient des modifications épigénétiques transmises à la descendance. Ces informations, aux dires des auteurs, sont soutenues par les études expérimentales. Ils soulignent aussi que ce lien existe aussi pour d'autres contaminants environnementaux comme les PCBs, des pesticides, les dioxines, les phtalates etc. s'intégrant à l'étiologie de l'obésité du diabète et des maladies cardiovasculaires.

ii. Études Humaines

2012 :

Olsen, L., Lind, L., and Lind, P. M. (2012). Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. *Ecotoxicol. Environ Saf* 80, 179-183

Olsen *et al.*, 2012 ont étudié l'association entre l'exposition au BPA et aux Phtalates et le risque de maladie coronarienne et auprès de 1016 sujets âgés de 70 ans. Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative entre l'exposition au BPA et le risque accru de développement de maladies coronariennes. Les auteurs précisent que, malgré la participation limitée des participants, la sous-population étudiée est représentative de la population générale en proportion des maladies cardiovasculaires et de prises de médication.

Shankar, A., and Teppala, S. (2012). Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J. Environ. Public Health* 2012, 481641.

Shankar *et al.*, 2012 ont regardé l'association entre les taux urinaires de BPA et l'hypertension dans une sous population (n=1380) NHANES de 2003-04 correspondant à une sous-population multiethnique représentative de la population générale. Les auteurs ont observé une corrélation positive entre les concentrations urinaires en BPA et le risque d'hypertension indépendante de facteurs de confusion possibles comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la cigarette, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'un diabète et le cholestérol libre sérique. Ils concluent à une association entre la concentration de BPA urinaire et l'hypertension, indépendamment des facteurs de risques classiques.

Wang, F., Hua, J., Chen, M., Xia, Y., Zhang, Q., Zhao, R., Zhou, W., Zhang, Z., and Wang, B. (2012a). High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occup. Environ. Med.* 69(9), 679-684.

Les auteurs ont étudié l'impact du BPA dans une population de 28 travailleurs exposés professionnellement sur les fonctions hépatique et thyroïdienne, l'homéostasie glucidique, et plusieurs marqueurs de maladies cardiovasculaires. Le suivi des taux urinaires de BPA (prélèvements réalisés en fin de semaine de travail) montrent que les ouvriers en poste sont davantage exposés que les travailleurs dans des bureaux. Il existe une association positive entre les taux urinaires de BPA et les taux d'hormones thyroïdiennes, suggérant une atteinte de la fonction thyroïdienne chez les ouvriers exposés à de fortes doses.

Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Feb;97(2):E223-7. Epub 2011 Nov 16.

Wang T. *et al.* (2012b) ont étudié 3390 adultes de 40 ans et plus dans une commune (Wang *et al.* 2012b) de Shanghai en Chine. L'objectif était de mettre en évidence de possibles associations

entre les niveaux urinaires de BPA, l'obésité et la résistance à l'insuline. L'obésité a été définie d'après l'IMC de (28 et plus) et une mesure de la circonférence abdominale (90 cm et plus pour les hommes et 85 cm et plus pour les femmes). Les auteurs ont noté que les participants présentant de forts taux urinaires de BPA avaient aussi une forte prévalence d'obésité et de résistance à l'insuline. Cependant, l'influence du BPA sur la résistance à l'insuline n'était observé que chez les personnes dont l'IMC était inférieur à $< 24 \text{ mg/kg}^2$ ($n= 1401$) et non lorsque l'IMC était $\geq 24 \text{ mg/kg}^2$ ($n= 1089$). Les auteurs concluent à une association positive entre l'obésité, la résistance à l'insuline et la concentration en BPA chez une population d'âge moyen et âgée.

2011 :

M. Baker, I. Hernandez, F. Stanczyk, C. Azen, Y.-H. Hsu, D. Spruijt-Metz. An Assessment of Bisphenol A (BPA) during Pubertal Development: Relationship to Markers of Adiposity . Fertility and Sterility, Volume 95, Issue 4, Supplement 1, 15 March 2011, Page S28 Abstract

Baker *et al.* (2011) ont comparé la relation entre les niveaux de BPA et des facteurs biochimiques, morpho-métriques et d'obésité à la puberté. 74 sujets filles de 8 à 11 ans ont été étudiés. La concentration de BPA ne diffère pas d'un groupe à l'autre pour les deux stades de la puberté. Aucune différence entre les niveaux de BPA et l'indice de masse corporelle n'est rapportée. Cependant, une corrélation est soulignée par les auteurs entre la concentration de BPA, le niveau de visfatin et d'adipocytokine chez les adolescents obèses.

Carwile JL, Michels KB, 2011. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. Environ. Res. 2011 Aug;111(6):825-30.

Carwile et Michels, 2011 ont extrait une sous-population de NHANES entre 2003- 2006, constituée de 2747 personnes âgées de 18 à 74 ans. Ils ont corrélié certains paramètres comme l'indice de masse corporelle (IMC) et la circonférence abdominale avec les taux de BPA urinaire (ajustés pour la créatinine urinaire). Ils concluent en l'existence d'une association positive entre les taux urinaires de BPA et l'obésité générale et abdominale. Les remarques émises sur l'étude de Wang *et al.*, 2012 s'applique également. En effet, un questionnaire alimentaire devrait être réalisé dans ce type d'étude pour écarter l'hypothèse d'une obésité consécutive à une consommation importante de boissons de type soda stockés dans des bouteilles en plastique.

P. Monica Lind, Lars Lind Circulating levels of Bisphenol A and Phthalates are related to Carotid. Atherosclerosis in the Elderly. Atherosclerosis. 2011 May 10

Lind et Lind, (2011) ont investigué l'athérosclérose dans une population de 1016 personnes de 70 ans. Les personnes ont été recrutées en milieu hospitalier (Uppsala). Les auteurs ont mesuré les plaques d'athérosclérose dans les artères carotidiennes par ultrason. Le BPA sérique a aussi été mesuré par LCMS. Les auteurs ont montré une association entre des concentrations élevées de BPA et la présence de plaques échogéniques. Selon les auteurs, les résultats suggèrent une association entre le BPA et athérosclérose. Les auteurs soulignent aussi un certain nombre de biais dans l'étude notamment, que tous les individus sont des caucasiens âgés de 70 ans.

Ning, G., Bi, Y., Wang, T., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Li, M., Li, X., Wang, W., Chen, Y., Wu, Y., Hou, J., Song, A., Liu, Y., and Lai, S. (2011). Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults: a cross-sectional analysis. Ann. Intern. Med. 155(6), 368-374.

L'étude de Ning *et al.*, (Ning *et al.* 2011) est issue de la même équipe que Wang *et al.*, 2012. Dans ce document antérieur à Wang *et al.* (2012), les auteurs n'identifient pas d'association claire entre taux urinaires de bisphénol A et le diabète de type 2. Le travail a été réalisé sur une population de 3423 personnes de 40 ans et plus.

Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK. Urinary Bisphenol A and Type-2 Diabetes in U.S. Adults: Data from NHANES 2003-2008. PLoS One. 2011;6(10):e26868. Epub 2011 Oct 26.

Silver *et al.*, (2011) ont revu une sous population de la base de données de NHANES 2003 à 2008 (3 sous-groupes; 2003/2004, 2005/2006 et 2007/2008) (Silver *et al.* 2011). En tous 4389 participants adultes de 20 et plus chez qui ont été mesurés les phénols environnementaux dont BPA libre et conjugué. L'hémoglobine A1c (HbA1c) a aussi été mesurée par HPLC afin de le mettre en relation avec le diabète de type 2 comme l'avais recommandé un récent rapport d'un comité d'experts. Les auteurs ont tenu compte des facteurs de confusion par une classification en catégories. Leurs conclusions suggèrent une relation entre le BPA urinaire élevé et l'élévation du HbA1c et le diabète type 2 pour le sous-groupe 2003/2004 seulement.

Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ, Galloway TS. Urinary Bisphenol: A Concentration and Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. Circulation. 2012 Feb 21.

1819 personnes ont été incluses dans cette étude dont 758 ayant une maladie coronarienne (MC) et 861 contrôles pendant 10,8 ans au Royaume-Uni. La population de cette cohorte était âgée de 40 à 74 ans. Après ajustement du modèle, les auteurs ont noté une concentration de BPA urinaire plus faible chez les contrôles (1,3 ng/ml) comparé au 4,56 ng/ml chez les personnes présentant des MCs. Même en retirant du modèle de régression logistique, les individus avec une MC précoce de moins de 3 ans, un BMI >30 ou encore des fonctions rénales anormales, la différence entre les 2 groupes restait significative. Les auteurs concluent à une association entre un niveau d'exposition élevé et l'incidence de maladie coronarienne suivie sur une période de 10 ans. Ils notent aussi que ces résultats sont en accord avec une autre étude ayant utilisé des répondant dans la banque de données NHANES.

iii. Etudes expérimentales réalisées *in vivo***2012 :****Batista, T. M., Alonso-Magdalena, P., Vieira, E., Amaral, M. E., Cederroth, C. R., Nef, S., Quesada, I., Carneiro, E. M., and Nadal, A. (2012). Short-Term Treatment with Bisphenol-A Leads to Metabolic Abnormalities in Adult Male Mice. *PLoS ONE* 7(3), e33814.**

Batista *et al.* 2012 ont exposé des souris adultes mâles à 0 ou 100 µg BPA/kg pc pendant 8 jours par voie sous-cutanée. Les auteurs ont évalué les performances métaboliques et l'homéostasie énergétique par calorimétrie indirecte *in vivo*. Les auteurs ont observé que les souris traitées au BPA étaient insulino-résistantes et avaient une augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à une injection intrapéritonéale de glucose, en comparaison des souris contrôles. Par ailleurs, leur température corporelle était plus basse, les souris mangeaient moins et présentaient une baisse d'activité locomotrice. Ceci suggère une altération au niveau du système nerveux central. Il n'a pas été noté de variation du poids corporel. Un des mécanismes impliqués serait une altération de la signalisation insulinique observée au niveau du foie et du muscle squelettique. Les auteurs concluent que le BPA serait un facteur de risque dans le développement du diabète de type 2.

Belcher SM, Chen Y, Yan S, Wang HS. Rapid Estrogen Receptor-Mediated Mechanisms Determine the Sexually Dimorphic Sensitivity of Ventricular Myocytes to 17β-Estradiol and the Environmental Endocrine Disruptor Bisphenol A. *Endocrinology*. 2011 Dec 13. [Epub ahead of print] PMID: 22166976

Belcher *et al.*, (2012) ont exposé des rats (Sprague Dawley) adultes des deux sexes et des souris génétiquement modifiées (Harlan (ER β -/-, femelle) (Belcher *et al.* 2012). Sur les rats intègres, exposés à des concentrations entre 10⁻¹² et 10⁻⁶ M, ils ont mesuré la contractilité du myocyte du ventricule sous anesthésie, comme indicateur de la variation du Ca⁺⁺ musculaire. Un effet non monotone avec un pic à 10⁻⁹ M est observé chez les femelles, mais non chez les mâles. Les auteurs concluent que la sensibilité des myocytes est sexe-dépendant et que l'effet arythmogène du BPA est régulé par la voie de signalisation impliquant ER α et ER β .

Shereen Cynthia D'Cruz, Rajamanickam Jubendradass, Mannu Jayakanthan, Sivaraj Judith Amala Rani, Premendu Prakash Mathur. Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: An in vivo and in silico study Food and Chemical Toxicology.

D'Cruz *et al.*, 2012 ont exposé des groupes de rats adultes mâles âgés de 90 jours (Wistar) (n=6/gr), par voie orale à des doses de 0,005, 0,5, 50 et 500 μ g/kg/j pendant 45 jours. Les auteurs ont trouvé qu'une exposition à des doses faibles pouvait induire une perturbation de l'homéostasie du glucose dans les testicules. Ils ont aussi noté une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie chez les animaux traités avec une relation dose-dépendance sans variation du poids corporel. Les premiers effets significatifs sont observés aux plus faibles doses.

Kobayashi K, Kubota H, Ohtani K, Hojo R, Miyagawa M. Lack of effects for dietary exposure of bisphenol A during *in utero* and lactational periods on reproductive development in rat offspring. J. Toxicol. Sci. 2012;37(3):565-73.

Kobayashi *et al.*, 2012 ont exposé des rates Sprague Dawley (SD) aux doses de 0, 0,33, 3,3 , ou 33 ppm (administré dans l'alimentation) / soit \approx 0 , 0,017 , 0,17 et 1,7 mg/kg pc/ jour) de JPC 6 (jour *post-coitum*) à JPN 21 (jours *post-natal*) *via* leur mère par le placenta puis le lait maternel. Les petits ont reçu une nourriture normale après le sevrage jusqu'à leur sacrifice à 5 semaines ou 3 mois. Aucun changement sur le poids corporel n'a été observé dans cette étude.

L. Le Corre, P. Besnard, M.C. Chagnon. Bisphenol A exposure in C57Bl/6 mice fed with a high fat diet Toxicology Letters, Volume 205, Supplement 1, 28 August 2011, Page S143

Le Corre *et al.*, (2011) ont étudié la relation entre les l'obésité et l'exposition périnatale chez la souris C57Bl/6 exposée entre GD6 à PND36 à des doses de 0,2, 20, et 200 μ g/kg/jour dans l'eau de boisson. Les auteurs ont traité les femelles F1 des mères exposés à partir de 4 semaines *post* sevrage avec une nourriture riche en lipides et ont regardé les dépenses énergétiques. Ils ont observé que les F1 mâles des mères exposées étaient de 15 à 30% plus élevées que les contrôles. Pour les femelles F1 seulement pour la dose élevée ont été notés des effets similaires. Les auteurs suggèrent que l'exposition chronique à faible dose de BPA durant la gestation et une prise de nourriture riche en gras contribuent significativement au gain de poids, et même à l'obésité des souris.

Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, Polizzi A, Paris A, Priymenko N, Bertrand-Michel J, Pineau T, Guillou H, Martin PG, Mselli-Lakhal L. Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. Hepatology. 2011 Sep 19.

Marmugi *et al.*, 2012 ont exposé des souris mâles adultes (CD1) à 5, 50 et 500 et 5000 μ g de BPA/kg de pc/j pendant 28 jours *via* l'alimentation. Les auteurs ont montré que le BPA à faible dose augmente la synthèse *de novo* d'acide gras hépatique par un mécanisme d'activation des gènes de la lipogénèse. Il est également notée une augmentation de l'insuline plasmatique, de la cholestérolémie à partir de 5 μ g/kg pc/j jusqu'à 500 μ g/kg pc/j et des triglycérides plasmatiques à la dose de 500 μ g/kg pc/j uniquement.

Nakamura, S., Tezuka, Y., Ushiyama, A., Kawashima, C., Kitagawara, Y., Takahashi, K., Ohta, S., and Mashino, T. (2011). Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicol. Lett.* 203(1), 92-95.

Nakamura *et al.*, 2012 ont exposé des souris ICR/Jcl de GD0 à PND21 (gestation et lactation) à des doses de 20 µg/kg pc/j par voie sous-cutanée. Le poids corporel des F1 a été mesuré entre PND 21-22 à PNW 10 (10 semaines). Le poids corporel des femelles et mâles F1 étaient significativement plus faible que le groupe contrôle à P21-22. A PNW10 tous avaient des poids comparables.

Soriano, S., Alonso-Magdalena, P., Garcia-Arevalo, M., Novials, A., Muhammed, S. J., Salehi, A., Gustafsson, J. A., Quesada, I., and Nadal, A. (2012). Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor beta. *PLoS ONE* 7(2), e31109.

Cette étude n'est pas détaillée ci-après car celle-ci a été conduite chez des animaux modifiés génétiquement. Il s'agit de souris ERβ^{-/-}.

2011 :

Viberg, H., Fredriksson, A., Buratovic, S., and Eriksson, P. (2011). Dose-dependent behavioral disturbances after a single neonatal Bisphenol A dose. *Toxicology* 290(2-3), 187-194.

Viberg *et al.*, 2011 ont exposé des souris NMRI de 10 jours (mâle et femelle) à 1,4, 14 or 21 µmol de BPA/kg pc (correspondant à 0,32, 3,2, et 4.8 mg de BPA/ kg de pc) en dose unique. Les groupes comprenaient 15 souris provenant de 3 portées différentes. Les animaux ont été sacrifiés à 6 mois d'âge. Différents tests ont été réalisés dont le test de la piscine de Morris sur la motricité et la reconnaissance dans l'eau. Les auteurs ont observé que le poids corporel à 4 semaines était significativement plus bas pour les 3 groupes exposés comparé au groupe contrôle. Ces événements ne sont plus retrouvés à 10 semaines et 6 mois, suggérant la réversibilité des effets. Les auteurs mentionnent que des résultats similaires avec le BPA ont été rapportés pour des périodes d'exposition en pré et périnatale.

Xu X, Tan L, Himi T, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Kato N. Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A-A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicol. Teratol.* 2011 Jun 17.

Xu *et al.*, 2011 ont exposé des rats (SD) à 0,01, 0,1 et 1 mg BPA/L de PND21 à PND140. L'eau de boisson a été additionnée de saccharine à des concentrations entre 0,25 % à 0,5 %. A l'âge adulte (70 et 140 jours), il est observé que les mâles exposés à 0.1 et 1 mg BPA ont une préférence pour le sucré. Ils présentent une surcharge pondérale, un rapport masse adipeuse sur masse maigre supérieur et une tension artérielle (mesurée à la queue) supérieure. Les femelles de 140 jours présentent à l'inverse une plus faible attirance pour le sucré. Il est suggéré que ces événements trouvent leur source dans la vie fœtale et qu'il existe une programmation précoce pour le sucré.

Wei J, Lin Y, Li Y, Ying C, Chen J, Song L, Zhou Z, Lv Z, Xia W, Chen X, Xu S. Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet. *Endocrinology.* 2011 May 17.

Wei *et al.*, 2011 ont exposé des rats (Wistar) au BPA aux doses de 50, 250 et 1250 µg de BPA/kg pc/j de PND 0 à PND21. Au sevrage, les descendants ont été alimentés avec une nourriture contenant une teneur normale en lipides (12,05%) ou avec une nourriture enrichie en lipides

(28,53%) jusqu'à la 30^{ème} semaine de vie. Les auteurs ont déterminé que la dose de référence correspondant à 50 µg de BPA/kg de pc/j prédisposait au syndrome métabolique dans leurs conditions d'expérimentation. En effet, ils ont observé une augmentation du poids des animaux, une hyperinsulinémie sérique, une augmentation de l'intolérance au glucose, et une altération de la morphologie et de la fonction des cellules β (à faible dose uniquement). Ces effets sont nettement plus marqués chez les animaux ayant reçu une alimentation riche en lipides. Il est à souligner qu'aucun effet n'est observé sur le métabolisme lipidique aux doses de 250 et 1250 µg de BPA/kg pc/j que le régime alimentaire contienne 12,05% ou 28,53% de lipides.

iv. Etudes expérimentales réalisées *in vitro*

2012 :

Huc, L., Lemarie, A., Gueraud, F., and Helies-Toussaint, C. (2012). Low concentrations of bisphenol A induce lipid accumulation mediated by the production of reactive oxygen species in the mitochondria of HepG2 cells. *Toxicol. In Vitro* 26(5), 709-717.

Huc *et al.*, (2012) ont conduit une étude *in vitro* comportant l'exposition des cellules HepG2 au BPA 10⁻⁴ à 10⁻¹² M) et les paramètres physiologiques sont mesurés par cytométrie en flux (Huc *et al.* 2012). Les auteurs ont démontré une dysfonction mitochondriale, la production de ROS, une hyperpolarisation, l'accumulation de lipides, lipoperoxydation et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ces résultats suggèrent que de faibles concentrations de BPA peuvent promouvoir l'accumulation de lipides dans les cellules hépatiques provoquée par des perturbations de la fonction mitochondriale, des altérations du métabolisme des lipides.

Taxvig, C., Dreisig, K., Boberg, J., Nellemann, C., Schelde, A. B., Pedersen, D., Boergesen, M., Mandrup, S., and Vinggaard, A. M. (2012). Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPARgamma activation. *Mol. Cell Endocrinol.* 361(1-2), 106-115.

Taxvig *et al.*, (2012) ont étudié onze produits chimiques environnementaux pertinents pour leur capacité à influencer sur l'adipogenèse *in vitro*, en utilisant des cellules NIH-3T3 à des doses variant de 0,3, 1, 3, 10, 30 et 100 µM. (Taxvig *et al.* 2012) Les auteurs ont noté une libération des biomarqueurs des adipocytes, l'activation de PPARα à 100 µM et une adipogenèse augmentée. La libération des hormones sécrétées par les adipocytes sont parfois en corrélation avec l'effet sur la différenciation adipocytaire. Le bisphénol A a accru la libération de leptine et induit l'accumulation de lipides. Ces résultats confortent l'hypothèse que le bisphénol A interfère avec les voies de signalisation liées au développement de l'obésité.

2011 :

Nakamura, S., Tezuka, Y., Ushiyama, A., Kawashima, C., Kitagawara, Y., Takahashi, K., Ohta, S., and Mashino, T. (2011). Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicol. Lett.* 203(1), 92-95.

Nakamura *et al.*, 2011 (Nakamura *et al.* 2011), ont préparés des microsomes de rat Wistar induit au phénobarbital (60 mg/kg) une fois par jour pour 3 jours suivi du sacrifice 24h après la dernière exposition. L'objectif était de démontrer la transformation du BPA en quinol par la réaction métabolique de l'ipso. Le BPA est transformé en hydroquinone HQ, isopropenylphénol (IPP) et en hydroxycumyl alcohol (HCA) *via* ipso-substitution par des enzymes du système P450. Cette réaction était fortement catalysée par le CYP3A4 et CYP3A5. De plus, le HCA a une activité oestrogénique plus grande que le BPA.

Les études récemment publiées, autant animales qu'humaines viennent conforter la relation entre le BPA et la perturbation du métabolisme lipidique. On note aussi des indications suggérant des effets sur le métabolisme du glucose. Au bilan, ces effets pourraient signifier que le BPA est un facteur de risque pour les maladies métaboliques (syndrome métabolique).

5.5 Effets du BPA sur la glande mammaire

Depuis la publication du rapport sur les effets sanitaires en septembre 2011, d'autres études ont été identifiées et/ou publiées ; celles-ci sont résumées ci-dessous.

i. Revue de la littérature

Brody JG, Rudel RA, Kavanaugh-Lynch M. Testing Chemicals for Effects on Breast Development, Lactation, and Cancer. Environ. Health Perspect. Perspectives Editorials. 2011 Jun 22. PMID: 21697029

Dans cet éditorial, Brody *et al.*, 2011 souligne la nécessité d'évaluer les effets sur le développement de la glande mammaire sur une période de traitement et/ou d'évaluation nettement plus longue que celle actuellement préconisée par l'EPA, l'OCDE ou le NTP et ce afin d'inclure les périodes de sensibilité et de vulnérabilité de la glande mammaire ; ces périodes couvrent la les périodes de développement *in utero* jusqu'au moment de la première gestation ou grossesse chez la femme.

Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Lamartiniere CA. Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2011 Jun 23. PMID: 21729753

Dans cette revue, S. Jenkins analyse les effets protecteurs ou délétères du bisphénol A, du DES (diéthylstilbestrol), du TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)), de la génistéine et du resvératrol sur la glande mammaire et notamment sur la survenue de cancer sur ce tissu. Ces auteurs soulignent les similarités structurales de ces composés avec la molécule d'estradiol.

NTP's Modified One-Generation Reproduction Study. NTP Board of Scientific Counselors Meeting. April 13, 2011. Presenter: Dr. Paul Foster, Chief, http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=ntp's%20modified%20one%20generation%20reproduction%20study&source=web&cd=1&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fntp.niehs.nih.gov%2Fntp%2FAbout_NTP%2FBSC%2F2011%2FApril%2FMOGDesign.pdf&ei=7J-8UKmDCOfZ0QXsgoHwCg&usq=AFQjCNGt

Suite au colloque organisé par le NTP en 2007 (cf. Thayer et Foster, 2007) le NTP a adopté un nouveau paradigme lors de la réalisation d'étude de cancérogenèse chez le rat incluant une période de traitement pendant la gestation et la période périnatale. Ces expérimentations sont mises en place par le NTP lorsqu'il existe des justifications scientifiques spécifiques.

Makris SA, EHP (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)

Dans ce commentaire, S.A. Makris identifie les insuffisances des recommandations de l'EPA, de l'OCDE et du NTP pour évaluer les effets structuraux ou fonctionnels sur la glande mammaire. Les recommandations sont les suivantes : a) inclure des critères plus spécifiques pour l'évaluation de la glande mammaire dans les LD b) inclure l'examen histopathologique (glande entière) dans les protocoles nouveaux et existants avec expositions périnatale et prépubertaire lors d'examen de la progéniture c) incorporer des expositions périnatales dans les essais subchroniques et de cancérogénèse d) développer l'évaluation histopathologique du tissu mammaire chez le mâle.

Rudel RA, Fenton, SE, Ackerman JM, Euling SY, Makris SL. Environmental Exposures and Mammary Gland Development: State of the Science, Public Health Implications, and Research Recommendations. Environ. Health Perspect. 2011 Jun 22

Revue issue d'un workshop tenu à Oakland (16-17 Novembre 2009, Californie, USA) rassemblant des interviews de 18 experts, ainsi que l'évaluation de coupes de glande mammaire par 7 laboratoires. Cette revue conclut que le développement mammaire normal et la cancérogénèse de la glande mammaire présentent des similitudes entre les animaux de laboratoire et l'Homme. Plusieurs substances chimiques, dont plusieurs ne sont pas considérés comme des oestrogénomimétiques modifient le développement de la glande mammaire chez les Rongeurs. La comparaison entre études est compliquée par des méthodologies non reproductibles, et les relations entre les altérations du développement et les effets sur la lactation ou la cancérogénèse sont en cours de définition. Dans quelques études, les modifications du développement de la glande mammaire constituent le critère le plus sensible de perturbation endocrine. En conclusion, les expositions précoces environnementales sont susceptibles d'altérer le développement de la glande mammaire, de perturber la lactation, et d'accroître la sensibilité au cancer du sein. L'évaluation de développement de la glande mammaire, devrait être prise en considération dans les guidelines pour les produits chimiques et dans l'évaluation des risques sanitaires.

ii. Études Humaines

Pas de nouvelles études identifiées.

iii. Etudes expérimentales réalisées *in vivo***2012 :****Kass L, Altamirano GA, Bosquiazzo VL, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Perinatal exposure to xenoestrogens impairs mammary gland differentiation and modifies milk composition in Wistar rats. Reprod. Toxicol. 2012 Feb 13**

Des rats femelles Wistar F0 ont été exposées oralement (eau de boisson) de GD9 au sevrage au BPA (0, 0.7 et 64 µg/kg/j) ou au DES (6 µg/kg/j), avant d'accoupler les femelles F1 et d'analyser les glandes mammaires (à GD18 & GD21), la production lactée et la composition en protéines du lait. L'exposition périnatale des mères a conduit à des effets persistants incluant retard de différenciation de la glande mammaire, et modification de la composition du lait.

Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, Vandevort CA, Sonnenschein C, Soto AM. Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2012 May 7

Des femelles gestantes primates (singes macaques, *Macaca mulatta*, n=4) ont reçu par voie orale 400 µg/kg/j de BPA du jour 100 au terme de la gestation (165j), conduisant à des concentrations

sériques moyennes de 0.68 ± 0.312 ng/mL de sérum de BPA libre (n=3) en fin de gestation. L'analyse morphologique sur glande mammaire entière chez les filles à la naissance a montré une maturation morphologique plus avancée chez les petits de mères traitées (n=4). Cette étude montre la similitude des modifications du développement de la glande mammaire observée chez la femelle primate et chez les Rongeurs après exposition prénatale au BPA.

2011 :

Ayyanan A, Laribi O, Schuepbach-Mallepell S, Schrick C, Gutierrez M, Tanos T, Lefebvre G, Rougemont J, Yalcin-Ozuysal O, Brisken C. Perinatal Exposure to Bisphenol A Increases Adult Mammary Gland Progesterone Response and Cell Number. Mol. Endocrinol. 2011 Sep 8.

Les parents souris accouplés ont été exposés par l'eau de boisson à de faibles doses de BPA, mimant l'exposition environnementale. L'examen des glandes mammaires des filles à la puberté a montré des perturbations dose-dépendantes structurales et transcriptionnelles de type oestrogénique, avec augmentation du nombre de TEB à la puberté et hyperplasie épithéliale chez les femelles adultes. De plus, certains médiateurs clés de la prolifération sont induits de façon accrue par la progestérone chez les souris exposées. Cette étude conforte les effets avérés du BPA sur le développement de la glande mammaire et la prolifération cellulaire, après exposition prénatale.

Durando M, Kass M, Piva, J., Sonnenschein, C., Soto, A.M., Luque, E.H., Muñoz-de-Toro, M. Prenatal bisphenol a exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. Environmental Health Perspectives Volume 119, Issue 2, February 2011, Pages 80-86

L'exposition prénatale de rates Wistar au BPA (25µg/kg/j) a entraîné à la puberté une augmentation de la balance prolifération/apoptose et à l'âge adulte (PND110 et PND180) une augmentation du nombre de canaux hyperplasiques avec des signes de desmoplasie stromale. L'exposition de ces femelles à une dose subcancérogène de NMU à PND50 a augmenté l'incidence des canaux hyperplasiques et induit le développement de lésions néoplasiques à l'âge adulte. Ces résultats renforcent le choix des études clés (sensibilité accrue aux cancérogènes= effet suspecté considéré comme préoccupant).

Durando M, Kass L, Perdomo V, Bosquiazzo VL, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Prenatal Exposure to Bisphenol A Promotes Angiogenesis and Alters Steroid-Mediated Responses in the Mammary Glands of Cycling Rats. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2011 Oct;127(1-2):35-43

L'exposition à du BPA par voie sous-cutanée chez des rates Wistar gestantes (25 et 250 µg/kg/j) a modifié l'expression de récepteurs aux stéroïdes et de co-régulateurs au niveau mammaire (Erα, SRC3 et SMRT à PND 50 ET 110) ainsi que l'angiogénèse dans la glande mammaire, ce qui est considéré comme pouvant expliquer la fréquence augmentée de lésions pré-néoplasiques observées à l'âge adulte.

Jenkins S, Wang J., Eltoun I., Desmond R, Lamartinière CA. Chronic Oral Exposure to Bisphenol A Results in a Non-Monotonic Dose Response in Mammary Carcinogenesis and Metastasis in MMTV-erbB2 Mice. Env. Health Persp. Oct 2011.

Des souris adultes transgéniques MMTV-erbB2 (développant spontanément des tumeurs par surexpression de erbB2) ont été exposés oralement au BPA, par l'eau de boisson, de l'âge de 56 j à 112 ou 252 jours. Des effets à faible concentration et non à forte concentration ont été observés sur les temps d'apparition, le nombre de sites tumoraux, l'extension des tumeurs et le nombre de

métastases. L'indice de prolifération a été augmenté à toutes les concentrations alors que l'apoptose a été augmentée seulement aux fortes doses; à faible dose seulement, la phosphorylation de erbB2, erbB3, IGF-1R, et Akt a été augmentée. Etude non retenue pour l'ERS car animaux transgéniques.

Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the Endocrine Disruptor Bisphenol A Alters Susceptibility for Mammary Cancer. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2011 Mar 1;5(2):45-52.

L'exposition postnatale (PND2 à PND21) à du BPA administré à la mère par voie orale (gavage) à 25 et 250 µg/kg/j augmente la cancérogenèse induite par DMBA (temps de latence diminué, multiplicité des tumeurs) chez le rat Sprague-Dawley. Les mécanismes impliqués sont une prolifération accrue avec diminution de l'apoptose, avec activation dans la glande mammaire de voies SRCs1-3, erbB3, Akt. L'exposition prénatale décale dans le temps la sensibilité de la glande mammaire au DMBA, de 50j à 100j, et l'augmentation d'expression de ER-alpha, SRCs 1-3, Bcl-2, EGFR, phospho-IGF-1R, phospho-c-Raf, phospho-ERKs 1/2, phospho ErbB2, et phospho-Akt est corrélée à l'augmentation de prolifération cellulaire. Article confortant la sensibilité accrue aux cancérogènes après exposition prénatale ou postnatale au BPA.

Weber Lozada K, Keri RA. Bisphenol A Increases Mammary Cancer Risk in Two Distinct Mouse Models of Breast Cancer. *Biol. Reprod.* 2011 Jun 2.

L'exposition au BPA a augmenté les tumeurs induites dans deux modèles distincts chez la souris : exposition prénatale chez la femelle gestante (gavage : 0, 25 et 250 µg/kg/j) puis initiation par DMBA chez les F1 d'une part, et modèle de transplantation tumorale (MCF-7 en SC) chez la souris nude ovariectomisée d'autre part. Aucune modification du développement post-natal de la glande mammaire n'a été observé dans le modèle DMBA. Dans le modèle de transplantation, le BPA comme l'oestradiol ont entraîné le développement de tumeurs, développement inhibé par le tamoxifène. Cette étude conforte l'effet suspecté de promotion tumorale du BPA en cancérogenèse induite.

Ces études animales récentes viennent conforter la relation entre le BPA et la modification du développement mammaire (effet avéré), ainsi que la relation BPA/promotion tumorale (effet suspecté). On note aussi plusieurs revues soulignant les insuffisances méthodologiques des études expérimentales en toxicologie réglementaire, qui ne couvrent pas le développement de la glande mammaire et ne permettent pas d'analyser des effets sur les structures indifférenciées mises en évidence dans des études académiques.

5.6 Données de génotoxicité

Depuis le rapport de septembre 2011 sur les effets sanitaires, de nouvelles études ont été publiées et notamment les publications de Tiwari et al. 2012, Dobrzynska et Radzikowska, 2012 et Ulatas et al., 2011. Celles-ci sont résumées ci-dessous.

2012 :

Tiwari et al. 2012. Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: an endocrine disruptor.

Tests réalisés. Test des micronoyaux (MN) et des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rats, test des Comètes dans des lymphocytes de rats, test d'Ames sur *S.*

Thyphimurium, détermination des adduits 8-OHdG dans le plasma, test de peroxydation lipidique, test d'estimation des antioxydants non enzymatiques.

Remarques

Des erreurs importantes au niveau des résultats, de leurs présentations et de leurs significations statistiques et par conséquent au niveau de la signification biologique existent dans le test des MN et des aberrations chromosomiques. Il y a par exemple une erreur importante dans les tableaux relatifs au test de MN. Les chiffres mentionnés à propos de la fréquence des micronoyaux sont annoncés comme étant exprimés en pourcentage alors que le nombre de MN est présenté par rapport à la totalité des érythrocytes polychromatiques dans chaque groupe (n=5) pour une dose donnée (2000x5 soit 10 000). La fréquence est donc 'pour mille '(28/10.000 ne correspond pas à 2.8 % mais à 0.28 % et dès lors à 2.8 ‰.). Ces erreurs hypothèquent la réalité des significations statistiques présentées ainsi que leur signification au niveau biologique.

Le test de mutation génique sur des cellules procaryotes est réalisé avec seulement 3 souches de *Salmonella Thyphimurium*.

Commentaires: Cette étude présente des lacunes au niveau méthodologique et des incertitudes au niveau des résultats, de leur présentation et de leur interprétation. Ces raisons motivent le choix de ne pas la prendre en considération.

Dobrzynska et Radzikowska, 2012. Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice

Tests réalisés: L'objectif de l'étude était de déterminer les effets consécutifs à 2 semaines d'exposition "continue" de souris mâles au BPA et au BPA en combinaison avec des irradiations aux RX. Les paramètres étudiés comprennent la numération et évaluation qualitative du sperme, l'analyse des cassures de l'ADN dans les cellules germinales et somatiques

Selon les auteurs, les effets génotoxiques du BPA sont montrés par l'augmentation dose-dépendante des cassures de l'ADN dans les cellules germinales 24 heures après la fin de l'exposition, résultats pouvant être associés (de manière qualitative – aucune approche statistique de corrélation n'ayant été effectuée) à une augmentation du nombre de spermatozoïdes ayant une morphologie altérée (anormaux).

Remarques

- Les auteurs n'ont pas mentionné si l'étude avait été réalisée selon les BPL.
- Pour les différents tests réalisés, il n'est pas mentionné si les valeurs des différents groupes contrôle ou véhicule se situaient dans l'intervalle historique du laboratoire.
- Le mode d'exposition n'est pas explicitement décrit. Cependant, vu que le BPA est dissout dans l'éthanol puis l'eau de boisson, on peut supposer qu'il a été administré par voie orale.
- Les modalités de maintien d'une exposition continue pendant 2 semaines (0.2 Gy/min) aux rayons RX des animaux du groupe exposés conjointement au BPA ne sont pas clairement explicitées.
- Les doses ont été sélectionnées, non sur la base d'une étude préliminaire de toxicité mais sur la base de résultats d'expériences de toxicologie aiguë, sub-aiguë et chroniques décrites dans le rapport " US NTP (2008)". Ces doses, avaient alors été considérées comme sans effet. Cependant, ces expériences avaient été réalisées sur des rats et non sur des souris.

Commentaires: L'ensemble des incertitudes limitent l'interprétation de cette publication qui au final n'apporte pas d'éléments probants permettant de modifier l'état actuel des

connaissances sur le potentiel génotoxique du BPA. Ces raisons motivent le choix de ne pas la prendre en considération.

2011 :

Ulatas *et al*, 2011. An *in vivo* assessment of the genotoxic potential of bisphenol A and 4-tert-octylphenol (OP) in rats

Tests réalisés : Un test des comètes a été réalisé sur des lymphocytes périphériques prélevés (par ponction intra-cardiaque) chez des rats albino Wistars. L'analyse des paramètres hématologiques a été réalisée sur l'ensemble des échantillons.

Remarques

- Voie d'administration: le mode d'exposition n'est pas clairement décrit, on peut cependant penser que c'est par gavage intra-gastrique.
- Les doses ont été sélectionnées, non sur la base d'une étude préliminaire de toxicité mais sur la base de résultats d'une étude réalisée précédemment au sein du même laboratoire qui suivait un protocole établi par le CEPAD (Conseil Européen des Phénols Alkylés et dérivés), ce qui ne constitue pas une ligne directrice officielle.
- Il faut noter que pour les deux substances, seules deux doses ont été administrées. Ceci constitue une *dévi*ation par rapport aux guidelines en vigueur.
- Il existe des discordances entre les niveaux de signification statistique ($p < 0.05$ ou $p < 0.01$) selon qu'ils apparaissent dans les figures (1 et 2) et le Tableau 2.

La discussion assez générale par ailleurs, présente des incohérences (en comparant les résultats à ceux d'autres études) (Kabuto *et al.*, 2003). Les auteurs signalent que l'absence d'augmentation statistiquement significative dans le test des comètes à 125 mg/kg « qualifiée de dose intermédiaire » est due à une réponse « adaptative » des animaux. Les arguments de leur interprétation sont en contradiction avec les résultats de l'étude de Kabuto *et al.* (2003) qui montrent un effet négatif du BPA sur les voies de détoxifications, à une plus faible dose (50 mg/Kg). Par ailleurs, le test a été effectué avec deux doses de BPA et OP, puis les résultats ont été comparés avec le contrôle négatif (qui n'est pas une dose en tant que telle). Il n'y a donc pas de dose intermédiaire, ce qui fait la faiblesse de cette analyse statistique.

Commentaires: l'étude apparaît être de qualité relativement moyenne. Elle pourrait être considérée acceptable dans un contexte différent comme celui d'une publication scientifique. Dans le cadre du contexte d'une saisine, les éléments avancés sont empreints d'incertitudes et/ou lacunes couvrant de trop nombreux paramètres et ce, tant au niveau méthodologique qu'à celui des modalités d'interprétation des résultats. Ces raisons motivent le choix de ne pas la prendre en considération.

En conclusion :

- Les données issues de ces études présentent des lacunes d'ordre méthodologique, statistique voire même au niveau de l'interprétation des résultats.
- De manière générale, force est de constater l'absence de respect des procédures méthodologiques en accord avec les lignes directrices existantes.
- L'analyse détaillée des études de mutagénicité/génotoxicité fournies met en évidence des zones d'ombres voire des erreurs à plusieurs niveaux, tant au niveau du protocole expérimental mis en œuvre, de la robustesse des données et de leurs analyses que de la validité de l'interprétation des résultats tant au niveau de la signification statistique que biologique.

Ces éléments conduisent à ne pas considérer ces études dans le contexte de ces travaux.

6 Annexe 6 : Analyse des études d'absorption percutanée

Dans l'étude de **Mørck et al., 2010** l'absorption percutanée a été mesurée sur un modèle de diffusion statique (cellule de Franz) avec de la peau humaine d'épaisseur 0,8 à 1 µm contrairement aux recommandations du guideline OCDE 428 qui recommandent une épaisseur de 200 à 400 µm (**Mørck et al., 2010**). La région anatomique de provenance de la peau n'est pas précisée, ni le nombre de donneurs. Les cellules sont maintenues à 35°C pour maintenir la peau à une température de 32°C. L'intégrité de la peau est vérifiée par mesure de la capacité électrique. La peau est exposée à 17,5 mmol de BPA (soit 422 µg avec une concentration de 4 mg.L⁻¹) pendant 48 heures et le fluide récepteur est prélevé à intervalles réguliers. Après 48 heures, 13 % du BPA sont retrouvés dans la chambre réceptrice, 7,4 % et 17,2 % sont retrouvés respectivement dans l'épiderme et le derme. La quantité absorbée est du même ordre de grandeur que le pourcentage de 10 % par défaut de l'UE. Cependant, bien que l'absorption de BPA puisse continuer après le transfert, l'exposition sur 48 heures n'est pas représentative des conditions réelles d'exposition. De plus, l'estimation de la pénétration percutanée n'était pas l'objectif initial de cette étude. De ce fait, très peu de détails sont fournis quant à la méthodologie. L'étude suit néanmoins globalement les recommandations OCDE 428 pour l'estimation d'un taux d'absorption percutané, ce qui garantit la qualité de l'étude.

L'étude de **Zalko et al., 2011** a pour objectif d'évaluer la pénétration cutanée et le métabolisme du BPA dans 2 modèles « *ex vivo* » : peau d'oreille de porc et peau abdominale humaine (Zalko et al., 2010).

Le modèle utilisé est un modèle de diffusion statique sur cellules de surface de 23 mm de diamètre. La diffusion et la métabolisation du BPA par les explants de peau d'oreille de porc fraîches ont été étudiées à différentes doses de BPA radiomarké. Les doses administrées sont 50, 100, 200, 400 et 800 nmol, correspondant à 2,75 ; 5,5 ; 11 ; 22 et 44 µg.cm⁻² dans une solution tampon éthanol/phosphate. Les échantillons de peau utilisés ont été préalablement dermatomés à 500 µm d'épaisseur. La même étude a été effectuée avec 3 doses de BPA (50, 200 et 800 nmol) sur des explants de peau d'oreille de porc préalablement congelés à -20°C ce qui induit l'inactivation des enzymes de biotransformation de phase I et de phase II (méthode de **Kao et al., 1985**).

Enfin, la manipulation est répétée avec une seule dose de 50 nmol, sur des explants de peau humaine issus d'abdominoplasties de femmes caucasiennes.

La radioactivité a été déterminée dans les différents compartiments : surface de la peau, peau, milieu de culture, puits et inserts. Les mesures ont été effectuées à 24, 48 et 72 heures après application, mais seules les données à 72 heures sont décrites. La peau est préalablement lavée avec un écouvillon en coton imprégné d'une solution éthanol/eau puis l'écouvillon est traité pour extraire la quantité de BPA résiduelle à la surface de la peau. Le milieu de culture est prélevé et analysé, il reflète la quantité de BPA qui est passée à travers la peau. Les puits sont lavés et la quantité de BPA dans le liquide de lavage est déterminée.

Le BPA resté à l'intérieur de la peau est extrait et dosé, ainsi que le BPA piégé dans le culot de centrifugation de la peau, qui est considéré comme de la « radioactivité non extractible ».

Pour chaque expérience et pour chaque compartiment, la recherche et le taux éventuel de métabolites du BPA est déterminé.

Après 72 heures d'incubation, la majeure partie de la radioactivité est retrouvée dans les milieux receveur pour le modèle de peau d'oreille de porc congelée et fraîche. Elle représente selon les doses de BPA appliquées de $53,0 \pm 3,7$ à $65,3 \pm 8,2$ %. La quasi-totalité du BPA déposé pénètre dans la peau quelle que soit la dose, moins de 1 % de la dose étant retrouvée à la surface des explants. De $20,8 \pm 7,1$ % (50 nmol BPA) à $31,9 \pm 5,7$ % (800 nmol BPA) sont retrouvés à l'intérieur de la peau. Les résultats de la distribution de la radioactivité dans les différents compartiments selon les modèles pour la dose appliquée de 50 nmol après 72 heures sont regroupés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Distribution de la radioactivité mesurée dans le milieu de culture, à la surface de la peau, dans les inserts et puits de culture en fonction de la nature de la peau utilisée

	Peau congelée d'oreille de porc	Peau fraîche d'oreille de porc	Explants de peau humaine fraîche
Surface	< 3%	< 1%	$2,5\% \pm 0,8\%$
Peau	$28,8 \pm 8,3\%$	$20,8 \pm 7,1\%$	$41,5 \pm 10,8\%$
Milieu de culture	$58,1 \pm 3,6\%$	$65,3 \pm 8,2\%$	$45,6 \pm 6,2\%$
Inserts et puits de culture	< 3,2%	< 1,5%	NC

NC : non communiqué

L'étude de **Zalko et al.**, 2011 ne correspond pas à une étude de pénétration telle que préconisée par la ligne directrice OCDE 428 et les quantités appliquées ne sont pas saturantes. Par ailleurs, le temps d'incubation de 72 heures est bien au delà des 24 heures recommandées pour préserver l'intégrité de l'explant et il n'a pas été effectué d'examen pour rendre compte de cette intégrité. Le mode d'exposition dans une solution à base d'éthanol ne représente pas une exposition humaine telle que supposée. Or, le SCCS et l'OCDE rappellent que le résultat d'une étude de pénétration ne peut être considéré comme pertinent pour une évaluation de risque que si l'application a été réalisée selon un protocole mimant les conditions réelles d'exposition (SCCS, 2010 ; OCDE, 2004b).

L'étude réalisée par **Marquet et al. 2011** inclut une étude de pénétration percutanée *in vivo* chez le rat Sprague-Dawley (SD) ainsi que des études de pénétration cutanée *in vivo* et *ex vivo* chez le rat SD et *ex vivo* sur des explants de peau humaine. Ces études ont permis de déterminer le flux d'absorption percutanée *in vivo* et *ex vivo* chez le rat et l'Homme. Les résultats obtenus pour les 2 espèces ont été comparés.

L'absorption percutanée *in vivo* chez le rat a été réalisée comme suit. Un jour avant l'administration, les poils du rat ont été tondus sur le dos et les épaules et la surface de la peau a été nettoyée avec de l'acétone pour enlever le sébum. La surface exposée (10 cm²) est délimitée par l'apposition d'un anneau en aluminium. Le BPA est appliqué avec une seringue contenant une solution de BPA à 4 mg.mL⁻¹ (dilué dans l'acétone) et 50 µL.cm⁻², soit 0,2 mg.cm⁻². Les doses réelles déposées sont déterminées en pesant la seringue avant et après l'administration. Après administration de la solution de BPA, les expérimentateurs ont laissé la peau traitée des animaux à l'air libre de telle manière à ce que l'acétone puisse s'évaporer. Puis, les animaux ont été placés dans une cage à métabolisme pour recueillir les urines et les fèces. Après une période d'exposition variable (1 à 30 heures), des lots de 3 à 5 rats ont été euthanasiés et la peau autour de l'anneau métallique lavée avec un écouvillon humidifié avec de l'éthanol pour détecter la diffusion du BPA en dehors du site traité. Cinq cents microlitres d'éthanol sont introduits à travers la membrane d'occlusion pour dissoudre le BPA restant sur la peau. La membrane est coupée, et la fraction de

BPA non absorbée est récoltée. La peau est ensuite séchée avec des écouvillons et la radioactivité est comptée séparément par scintillation. La quantité de radioactivité est mesurée dans les échantillons suivants : plasma, peau exposée, peau autour de la zone exposée, anneau + membrane, écouvillon, urine, fèces (pour une exposition de 24 et 30 heures) et la carcasse.

La dose absorbée (dose appliquée mesurée dans les urines, les fèces et la carcasse) et la dose pénétrée (dose absorbée + dose retrouvée dans la peau exposée) augmentent linéairement avec le temps d'exposition. Le flux d'absorption et le flux de pénétration, exprimés en $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, sont déterminés à partir de la pente de la courbe des doses cumulées absorbées ou pénétrées en fonction du temps d'exposition. Les flux de pénétration et d'absorption sont identiques ($2,5 \pm 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$). De plus, le contenu de la peau ne change pas significativement entre 1 et 30 heures d'exposition, avec une valeur moyenne de $31 \pm 10 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (obtenu en faisant pour 8 heures par exemple, $C = \text{valeur dans la peau exposée en \% de dose administrée} \times \text{dose administrée}$, soit $C = 16,5 \times 200/100 = 33 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$). Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas d'accumulation du BPA dans la peau.

Le flux de pénétration maximal est obtenu après une heure d'exposition. Par ailleurs, 64 heures après une exposition de 8 heures, la quantité de BPA dans la peau passe de 33 à $6 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. Pendant la même période, la dose absorbée augmente de 25 à $46 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Ces résultats montrent qu'à la fin de l'exposition de 8 heures, le BPA contenu dans la peau peut encore être absorbé. La peau agit donc comme un réservoir, ce qui expliquerait la différence de demi-vie d'élimination urinaire par voie transcutanée comparée à la voie intraveineuse (28 heures vs 10 heures). L'élimination est 3 à 6 fois supérieure dans les fèces que dans les urines. Le rendement est satisfaisant puisqu'il est compris entre 90 et 100 % en fonction des doses administrées.

L'absorption percutanée ex vivo chez le rat et sur peau humaine a été évaluée avec l'utilisation d'une cellule de Franz statique. Chez les rats euthanasiés, la totalité de la région dorsale est découpée et le tissu sous-cutané est enlevé. Les échantillons de peau humaine fraîche sont obtenus à partir d'explants abdominaux de patients qui subissent une chirurgie plastique.

La peau est dermatomée à environ 400 μm d'épaisseur et est découpée en sections circulaires de 1,76 cm^2 qui sont placées sur la cellule de diffusion de telle sorte que l'épiderme soit en haut. La cellule de diffusion est maintenue à une température de 36°C, ce qui correspond à une température de $32 \pm 1^\circ\text{C}$ à la surface de la peau. La dose administrée est 200 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ à partir d'une solution de BPA dans l'acétone contenant 50 $\mu\text{L}\cdot\text{cm}^{-2}$. A la fin de l'expérience, la fraction de la dose non absorbée est enlevée de la peau à l'aide d'éthanol et d'un écouvillon sec, comme décrit précédemment lors des expériences *in vivo*. La radioactivité est déterminée dans les différentes fractions par scintillation liquide.

L'intégrité de chaque échantillon de peau est évaluée avant l'expérience par la mesure de la perte insensible d'eau (PIE)⁵ recommandée par la ligne directrice n°428 de l'OCDE. Le taux de métabolisation de sel de tétrazolium dans le formazan est utilisé pour évaluer la viabilité cellulaire.

A la dose testée, pendant 24 heures, la viabilité et l'intégrité des échantillons de peau traitée n'ont pas montré de différences avec le groupe témoin (échantillon de peau sans BPA).

La valeur du flux d'absorption mesuré *ex vivo* chez le rat est dans le même ordre de grandeur que celui retrouvé *in vivo* ($1,48 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ versus $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$) (Tableau 15). Le flux d'absorption percutané maximal mesuré chez l'Homme est environ 10 fois plus faible que le flux mesuré sur la peau de rat. Une différence similaire de perméabilité entre l'Homme et le rat a déjà été constatée

⁵ La mesure de la perte insensible d'eau repose sur la variabilité du flux d'eau transepidermique. Lorsque la peau est altérée, ce flux augmente. Il est mesuré par évaporimétrie et est exprimé en masse d'eau évaporée par unité de surface et de temps ($\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$).

pour la pénétration cutanée du BPA di glycidyl éther (BADGE) sur la peau fraîche *in vitro* (Boogaard *et al.*, 2000, cité dans Marquet *et al.*, 2011).

Tableau 15 : Flux d'absorption cutanée

Étude d'absorption percutanée	Étude <i>in vivo</i> chez le rat SD	Étude <i>ex vivo</i> sur peau fraîche de rat SD	Étude <i>ex vivo</i> sur peau humaine fraîche
Flux d'absorption ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)	2,5	1,48	0,12

Dans l'étude de Demierre *et al.*, 2012 la peau utilisée provient du haut des cuisses de 2 cadavres humains. Après décongélation, 3 sections du donneur n°1 et 4 sections du donneur n°2 de 200 μm d'épaisseur ont été réalisées. Cette étude a été réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire et selon la ligne directrice OCDE 428. Le modèle utilisé est un modèle de diffusion dynamique de diamètre 0,64 cm^2 . L'appareil a été maintenu à 30-32°C. Le fluide receveur est composé d'un soluté physiologique de NaCl à 0,9 % avec un flux ajusté à 3 $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$. L'intégrité de la peau a été évaluée avant le début de l'expérience par la détermination du coefficient de perméabilité (Kp). Les membranes dont le Kp était supérieur à $2,5 \times 10^{-3} \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$ ont été exclues de l'étude. Une solution aqueuse de BPA radiomarké à 193,6 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ avec une activité de 3,9 $\text{GBq}\cdot\text{mmol}^{-1}$ a été appliquée à raison de 1,82 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ par membrane. Cette concentration de BPA ne correspond pas à une concentration saturante. Le fluide receveur a été collecté toutes les heures pendant les 6 premières heures, puis toutes les 2 heures jusqu'à 24 heures. Au bout de 24 heures, la membrane a été rincée à trois reprises avant une solution nettoyante puis avec de l'eau. Le *stratum corneum* a été fractionné en 15 strates. Les 5 premières ont été analysées individuellement et les strates 6 à 10 et 11 à 15 ont été rassemblées. Le restant de la peau non fractionnée est nommé la membrane résiduelle. La radioactivité émise par le BPA présent à la surface de la peau, dans les différentes couches de la peau (fractions du *stratum corneum* et membrane résiduelle) et dans le fluide receveur a été déterminée par comptage scintigraphique.

Après 8 heures d'application, 0,093 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (5,1 % de la dose appliquée) est retrouvée dans le fluide receveur. Après 24 heures, ce taux atteint 0,157 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, correspondant à 8,6 % de la dose appliquée (Tableau 16).

Le flux maximal de pénétration cutanée, calculé sur la partie linéaire de la courbe (prélèvements d'une heure à 4 heures), est estimé à 0,022 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. Dans le *stratum corneum*, 34,9 % de la dose a été retrouvée, majoritairement dans les couches externes.

Tableau 16 : Fraction de BPA retrouvé dans chaque compartiment de la cellule de diffusion

Fraction	Quantité de BPA (% de BPA appliqué)
Surface de la peau (liquide de rinçage)	56,9 ± 4,9
Liquide dans le compartiment donneur	0,5 ± 0,4
<i>Stratum corneum</i>	34,9 ± 6,6
Membrane résiduelle de la peau	0,6 ± 0,3
Fluide receveur	8,6 ± 2,1
Total	101,5 ± 1,6

Les études menées par les équipes de **Marquet *et al.*, 2011** et de **Demierre *et al.*, 2012** 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.*, 2011** était l'analyse des métabolites du BPA et la comparaison des modèles « peau d'oreille de porc » avec « peau humaine ». Les objectifs des études n'étant pas tout à fait les mêmes, il est difficile de comparer ces résultats (Tableau 17).

Tableau 17 : 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> , 2010	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 ⁻²	200 µg.cm ⁻²	1,82 µg.cm ⁻²	422 µg
Solvant	Éthanol/phosphate	Acétone	Sérum physiologique	NC
Nombre de points pour évaluer le flux	-	NC	4	-
Flux ± écart type	-	0,12 ± 0,09 µg.cm ⁻² .h ⁻¹	0,022 ± 0,011 µg.cm ⁻² .h ⁻¹	-
% d'absorption	45,6 ± 6,2 % en 72 h	-	-	17,2 ± 6,45 % en 48 h

NC = non communiqué

Bibliographie :

Boogaard PJ, Denneman MA, Van Sittert NJ. Dermal penetration and metabolism of five glycidyl ethers in human, rats and mouse skin. *Xenobiotica*.2000 May; 30 (5):469-83

Demierre AL, Peter R, Oberli A, Bourqui-Pittet M. Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicol Lett*. 2012 Sep 18; 213(3):305-8.

Kao J, Patterson FK, Hall J. Skin penetration and metabolism of topically applied chemicals in six mammalian species, including man: an *in vitro* study with benzo[a]pyrene and testosterone. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1985 Dec; 81: 502-516.

Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? Arch Toxicol. 2011 Sep ; 85(9):1035-43.

Mørck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F, Rytting E, Mathiesen L, Paulesu L, Knudsen LE. Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. Reprod Toxicol. 2010 Aug;30(1):131-7.

OCDE (Organisation de coopération et du développement économiques), 2004. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°428: absorption cutanée, méthode in vitro.

SCCS (Scientific Committee of Consumer safety), 2010. The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 7th revision Scientific Committee on Consumer Safety.

Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. Chemosphere. 2011 Jan;82(3):424-30.

7 Annexe 7 : Méthode de prélèvement et protocole d'analyse des échantillons d'air intérieur

Les éléments présentés ci-dessous correspondent aux descriptifs de la méthode de prélèvement et du protocole d'analyse proposés dans le rapport final pour l'Anses du Projet ECOS-PER réalisé par l'EHESP et le CSTB dans le cadre de la convention de recherche et de développement 2010_CRD_12.

7.1 Prélèvement

La méthode utilisée permet d'échantillonner les phases gazeuse et particulaire de l'air. L'échantillonneur personnel URG (*University Research Glassware*, Chapel Hill, NC) a été retenu pour ces mesures. Il a précédemment été utilisé par R. Rudel lors de ses travaux sur les COSV dans l'environnement intérieur (Rudel *et al.*, 2003⁶ ; Rudel *et al.*, 2010⁷). L'échantillonneur est constitué d'un impacteur qui permet de sélectionner la fraction PM₁₀ des particules en suspension. Les particules sont collectées sur un filtre en fibre de quartz (Whatman QMA) d'un diamètre de 25 mm et la fraction gazeuse est piégée sur une mousse en polyuréthane (PUF) contenue dans une cartouche en verre placée en aval du filtre. L'échantillonneur URG est relié à une pompe Gilian (modèle GilAir-5) dont le débit est fixé à 2 L/min. Le débit de la pompe a été contrôlé avant et après chaque prélèvement au moyen d'un système de calibration (Gilian Gilibrator). Un échantillonneur URG est placé 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 m³. Lors de leur transport au laboratoire les échantillonneurs URG sont conditionnés dans des containers en verre et placés dans une glacière (5°C). Au laboratoire, ils sont stockés au congélateur (-18°C) avant leur analyse.

Par ailleurs, un blanc de terrain a été réalisé dans chaque logement. La méthode consiste à transporter et à manipuler un échantillonneur URG dans les mêmes conditions que l'échantillonneur URG utilisé pour la mesure des différents composés.

7.2 Protocole d'analyse

Extraction de la phase gazeuse de l'air

L'extraction des mousses de polyuréthane (PUF) s'effectue par solvant à haute température et à haute pression sur l'ASE 350 (Dionex) : la mousse de polyuréthane est insérée dans une cellule d'extraction de 10 mL munie de filtres en cellulose. La cellule est alors positionnée dans l'ASE 350 et soumise à une extraction au dichlorométhane. L'extrait organique obtenu est ensuite évaporé au bain marie à 30 °C sous un flux d'azote, ajusté à 0,5 mL, enrichi d'un standard interne d'injection (TCNB), homogénéisé dans un bain à ultrasons et transféré dans un flacon en verre brun. L'extrait ainsi conditionné est stocké au congélateur à -18 °C jusqu'à l'analyse.

⁶ 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.

⁷ 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.

Extraction de la phase particulaire de l'air

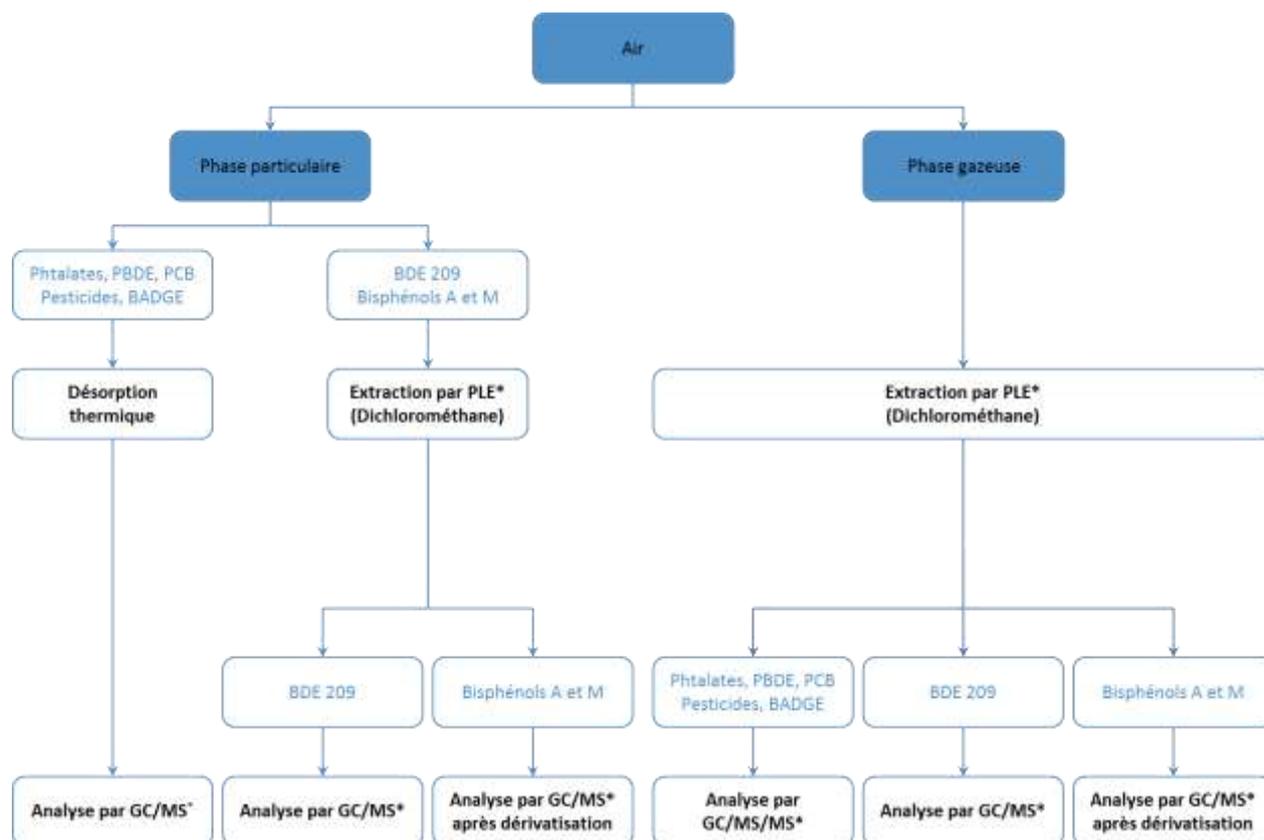
L'extraction du filtre en fibre de quartz s'effectue par solvant à haute température et à haute pression sur l'ASE 350 (Dionex) : le filtre est inséré avec 3 g de Celite® dans une cellule d'extraction de 5 mL munie de filtres en cellulose. Un standard interne d'extraction (4-n-amylophénol) est ajouté directement à la surface de la Celite®. La cellule est alors positionnée dans l'ASE 350 et soumise à une double extraction au dichlorométhane. L'extrait organique obtenu est ensuite évaporé au bain marie à 30 °C sous un flux d'azote, ajusté à 0,5 mL, enrichi d'un traceur d'injection (TCNB), homogénéisé dans un bain à ultrasons et transféré dans un flacon en verre brun. L'extrait ainsi conditionné est stocké au congélateur à -18 °C jusqu'à l'analyse.

Analyse des extraits

L'extrait est analysé après dérivatisation (ajout du produit de dérivatisation, le MSTFA, le jour de l'analyse) par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le système d'analyse utilisé est un chromatographe en phase gazeuse 7890A (Agilent Technologies) équipé d'un injecteur multimode MMI (Agilent Technologies) et d'un passeur automatique 7683 (Agilent Technologies), et couplé à un spectromètre de masse simple quadripôle 5975 C (Agilent Technologies). L'injecteur MMI est utilisé en mode « splitless » avec un insert muni d'un tampon de laine de verre. Le volume d'injection est fixé à 2 µL et le débit d'hélium dans la colonne à 1 mL/min. La colonne capillaire utilisée est la colonne DB-5ms (Agilent J&W) dont les dimensions sont les suivantes : 30 m de longueur, 0,25 mm de diamètre interne et 0,25 µm d'épaisseur de film.

Le spectromètre de masse est utilisé en mode SIM (Single Ion Monitoring) sur les trois ions les plus abondants et les plus caractéristiques du BPA après ionisation par impact électronique (EI). L'identification du BPA est confirmée par la présence de trois pics superposés au temps de rétention attendu, chaque pic correspondant à l'un des trois ions sélectionnés. L'analyse quantitative est effectuée par étalonnage interne. Chaque échantillon est quantifié par rapport aux courbes d'étalonnage établies à la fin de la séquence à partir d'une gamme diluée dérivatisée injectée dans les mêmes conditions que les échantillons.

Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes de traitement analytique des échantillons d'air intérieur prélevés dans le cadre de l'étude.



Source : EHESP

*GC/MS : Gas Chromatography/Mass Spectrometry,

*PLE : Pressurized Liquid Extraction

Figure 5 : Etapes de traitement analytique des échantillons d'air intérieur prélevés

7.3 Contrôle qualité

Analyse de la phase gazeuse de l'air

Chaque série d'extraction comprend un « blanc laboratoire » (mousse de polyuréthane préalablement conditionnée) et deux points de contrôle (mousse de polyuréthane préalablement conditionnée puis dopée avant extraction). Ils sont assimilés à des échantillons réels et sont donc traités comme tels. De plus, un « blanc d'injection » est injecté à chaque série d'analyse. Il s'agit du solvant d'injection, le dichlorométhane, enrichi du standard interne. A partir de ces éléments, la procédure adoptée dans le cadre de cette étude pour valider un résultat est la suivante :

- Contrôle des surfaces du standard interne d'injection : une dérive maximum de +/- 25 % des surfaces du standard interne dans les échantillons est acceptée par rapport aux surfaces dans la gamme diluée ;
- Elaboration des courbes d'étalonnage à partir de la gamme diluée : les coefficients de détermination doivent être supérieurs à 0,995 ;
- Contrôle du « blanc d'injection » : aucune molécule quantifiée dans le blanc ne doit dépasser 50 % (en signal) de la limite de quantification ;
- Contrôle du « blanc laboratoire » : aucune molécule quantifiée dans les blancs ne doit dépasser 25 % de la concentration retrouvée dans les échantillons ;
- Contrôle de la quantification des points de contrôle extraits : la dérive par rapport à la valeur théorique ne doit pas excéder 25 %.

Suite à la quantification, deux cas sont possibles : si la différence entre le résultat le plus faible et le résultat le plus fort obtenus sur les trois ions du BPA est inférieure ou égale à 10 % du résultat le plus faible, c'est la moyenne arithmétique des résultats obtenus qui est retenue. Dans le cas contraire, l'hypothèse d'une interférence sur l'ion donnant le résultat le plus fort est privilégiée et c'est alors le résultat le plus faible qui est retenu. Le résultat obtenu exprimé en ng est ensuite transformé en ng/m³ en tenant compte du volume d'air prélevé selon la formule de calcul suivante : $C_{vi} = m_i / V$ avec C_{vi} la concentration volumique du composé i exprimée en ng/m³, m_i la quantité du composé i exprimée en ng et V le volume d'air prélevé exprimé en m³.

Analyse de la phase particulaire de l'air

Chaque série d'extraction comprend un « blanc laboratoire » (3 g de Celite[®]) et un point de contrôle (3 g de Celite[®] dopés avant extraction). Ils sont assimilés à des échantillons réels et sont donc traités comme tels. Par ailleurs, un « blanc d'injection » est injecté à chaque série d'analyse. Il s'agit du solvant d'injection, le dichlorométhane, enrichi des standards internes. A partir de ces éléments, la procédure adoptée dans le cadre de cette étude pour valider un résultat est la suivante :

- Elaboration des courbes d'étalonnage à partir de la gamme diluée : les coefficients de détermination doivent être supérieurs à 0,995 ;
- Contrôle du « blanc d'injection » : aucune molécule quantifiée dans le blanc ne doit dépasser 50 % (en signal) de la limite de quantification ;
- Contrôle du « blanc laboratoire » : aucune molécule quantifiée dans le blanc ne doit dépasser 25 % de la concentration retrouvée dans les échantillons ;
- Contrôle de la quantification du point de contrôle extrait : la dérive par rapport à la valeur théorique ne doit pas excéder 25 %.

Suite à la quantification, deux cas sont possibles : si la différence entre le résultat le plus faible et le résultat le plus fort obtenus sur les trois ions du BPA est inférieure ou égale à 10 % du résultat le plus faible, c'est la moyenne arithmétique des résultats obtenus qui est retenue. Dans le cas contraire, l'hypothèse d'une interférence sur l'ion donnant le résultat le plus fort est privilégiée et c'est alors le résultat le plus faible qui est retenu. Le résultat obtenu exprimé en ng est ensuite transformé en ng/m³ en tenant compte du volume d'air prélevé selon la formule de calcul suivante : $C_{vi} = m_i / V$ avec C_{vi} la concentration volumique du composé i exprimée en ng/m³, m_i la quantité du composé i exprimée en ng et V le volume d'air prélevé exprimé en m³.

7.4 Gestion des blancs terrain

Pour chaque logement, un blanc terrain pour le prélèvement d'air a été réalisé. La règle suivante a été adoptée pour la gestion des blancs terrains :

On note B la concentration du composé donné dans le blanc terrain et A la concentration du composé dans l'échantillon (phase gazeuse ou particulaire de l'air).

- Si $B/A \leq 25\%$, on considère que le blanc n'a pas eu d'impact sur le résultat, la valeur A est retenue (B étant dans l'incertitude de mesure de A)
- Si $25\% < B/A \leq 100\%$, on calcule $A' = A - B$,
Si $A' < LQ$, la valeur retenue devient « $< LQ$ »,
Si $A' > LQ$, la valeur A' est retenue,
- Si $B/A > 100\%$, la valeur retenue devient « $< LQ'$ », avec $LQ' = A$.

A noter que le BPA n'a pas été observé dans les blancs terrains.

8 Annexe 8 : Méthode de prélèvement et protocole d'analyse des échantillons de poussières sédimentées

8.1 Prélèvement

On entend par poussières sédimentées les particules déposées sur les sols et les surfaces dans le logement. Un échantillon de poussières sédimentées a été collecté dans chacun des logements à l'aide d'un aspirateur spécifiquement modifié. Pour ce faire, une cartouche d'extraction en cellulose (Whatman 19x90 mm) 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). Les prélèvements ont été réalisés à la seconde visite du technicien, lorsque celui-ci venait récupérer les prélèvements d'air ambiant. Ainsi, la remise en suspension de poussières au sol générée par le passage de l'aspirateur ne perturbait pas les prélèvements d'air.

Lors de leur transport au laboratoire les cartouches en cellulose ont été conditionnées dans des containers en verre et placées dans une glacière (5°C). Au laboratoire, les échantillons ont été stockés en chambre froide (5°C) avant leur tamisage à 100 µm. Cette opération permet d'éliminer les éléments grossiers issus de l'aspiration qui peuvent gêner lors de la phase analytique. Les poussières ainsi tamisées sont ensuite pesées et conservées au congélateur (-18°C) avant leur analyse.

8.2 Protocole d'analyse

Préparation de l'échantillon

Une étape de tamisage des échantillons de poussières est nécessaire afin d'assurer l'homogénéité des poussières analysées. L'étape de tamisage consiste à éliminer les particules grossières de l'échantillon brut. Cette étape est primordiale mais aucun consensus ne se dégage 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 mm, < 1 mm, entre 75 µm et 1 mm, < 500 µm, < 150 µm, < 125 µm, < 100µm, < 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 *et al.*, 2002⁸).

Dans le cadre de cette étude, nous avons opté pour 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. Le protocole de tamisage est le suivant : l'échantillon de poussières est déposé dans un tamis en acier inoxydable muni d'un fond de tamis et d'un

⁸ Butte W, Heinzow B (2002) Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. Rev Environ Contam Toxicol 175, 1-46.

couvercle. L'ensemble est installé sur une tamiseuse qui assure une agitation régulière pendant 15 minutes. La fraction cible est alors récupérée dans le fond de tamis, conditionnée dans un flacon en verre ambré et stockée au congélateur à -18 °C.

Extraction

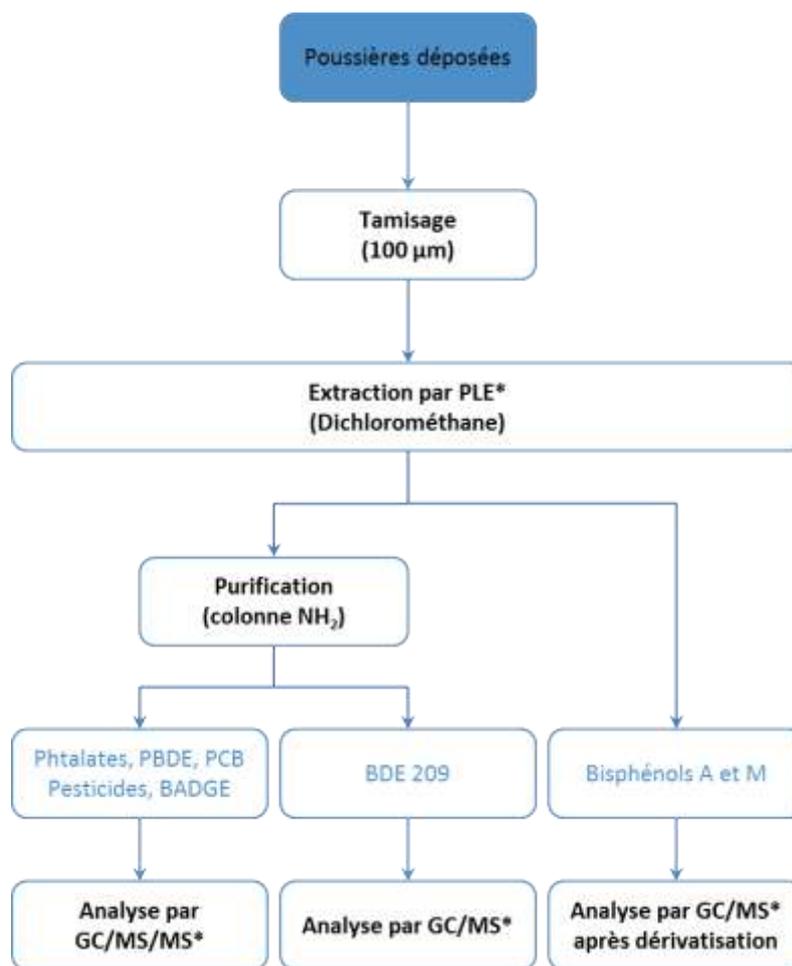
Après tamisage à 100 µm, l'extraction des échantillons de poussières s'effectue par solvant à haute température et à haute pression (*Pressurized Liquid Extraction* ou PLE) sur l'ASE 350 (Dionex) : 200 mg de l'échantillon tamisé sont mélangés à 2600 mg de Celite®. Le tout est ensuite inséré dans une cellule d'extraction de 5 mL munie de filtres en cellulose. La cellule est alors positionnée dans l'ASE 350 et soumise à une double extraction au dichlorométhane. L'extrait organique obtenu est ensuite évaporé au bain-marie à 30 °C sous un flux d'azote jusqu'à 10 mL précisément. 500 µL de ces 10 mL sont transférés dans un flacon en verre brun et enrichis d'un traceur d'injection (TCNB). L'extrait obtenu est stocké au congélateur à -18 °C jusqu'à l'analyse.

Analyse

L'extrait est analysé après dérivation (ajout du produit de dérivation, le MSTFA, le jour de l'analyse) par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le système d'analyse utilisé est un chromatographe en phase gazeuse 7890A (Agilent Technologies) équipé d'un injecteur multimode MMI (Agilent Technologies) et d'un passeur automatique 7683 (Agilent Technologies), et couplé à un spectromètre de masse simple quadripôle 5975 C (Agilent Technologies). L'injecteur MMI est utilisé en mode « splitless » avec un insert muni d'un tampon de laine de verre. Le volume d'injection est fixé à 2 µL et le débit d'hélium dans la colonne à 1 mL/min. La colonne capillaire utilisée est la colonne DB-5ms (Agilent J&W) dont les dimensions sont les suivantes : 30 m de longueur, 0,25 mm de diamètre interne et 0,25 µm d'épaisseur de film.

Le spectromètre de masse est utilisé en mode SIM (Single Ion Monitoring) sur les trois ions les plus abondants et les plus caractéristiques du BPA après ionisation par impact électronique (EI). L'identification du BPA est confirmée par la présence de trois pics superposés au temps de rétention attendu, chaque pic correspondant à l'un des trois ions sélectionnés. L'analyse quantitative est effectuée par étalonnage interne. Chaque échantillon est quantifié par rapport aux courbes d'étalonnage établies à la fin de la séquence à partir d'une gamme diluée dérivatisée injectée dans les mêmes conditions que les échantillons.

Le schéma qui suit résume les différentes étapes de traitement analytique des échantillons de poussières sédimentées prélevés dans le cadre de l'étude.



Source : EHESP

GC/MS* : Gas Chromatography/Mass Spectrometry,
GC/MS/MS* : Gas Chromatography/tandem Mass Spectrometry,
PLE* : Pressurized Liquid Extraction

Figure 6 : Etapes de traitement analytique des échantillons de poussières sédimentées prélevés

8.3 Contrôle qualité

Afin de s'assurer du bon déroulement des séries d'analyse, chaque série d'extraction comprend un « blanc laboratoire » (2800 mg de Celite®) et le SRM 2585 (200 mg mélangés à 2600 mg de Celite®). Ils sont assimilés à des échantillons réels et sont donc traités comme tels. Par ailleurs, un « blanc d'injection » est injecté à chaque série d'analyse. Il s'agit du solvant d'injection, le dichlorométhane, enrichi du standard interne. A partir de ces éléments, la procédure adoptée dans le cadre de cette étude pour valider un résultat est la suivante :

- Contrôle des surfaces du standard interne d'injection : une dérive maximum de +/- 25 % des surfaces du standard interne dans les échantillons est acceptée par rapport aux surfaces dans la gamme diluée ;
- Elaboration des courbes d'étalonnage à partir de la gamme diluée : les coefficients de détermination doivent être supérieurs à 0,995 ;
- Contrôle du « blanc d'injection » : aucune molécule quantifiée dans le blanc ne doit dépasser 50 % (en signal) de la limite de quantification ;
- Contrôle du « blanc laboratoire » : aucune molécule quantifiée dans le blanc ne doit dépasser 25 % de la concentration retrouvée dans les échantillons ;

- Contrôle de la quantification du matériau de référence certifié : la concentration du BPA doit se situer entre la limite inférieure et la limite supérieure de contrôle des cartes de contrôle établies au laboratoire.

Suite à la quantification, deux cas sont possibles : si la différence entre le résultat le plus faible et le résultat le plus fort obtenus sur les trois ions du BPA est inférieure ou égale à 10 % du résultat le plus faible, c'est la moyenne arithmétique des résultats obtenus qui est retenue⁹. Dans le cas contraire, l'hypothèse d'une interférence sur l'ion donnant le résultat le plus fort est privilégiée et c'est alors le résultat le plus faible qui est retenu¹⁰. Le résultat obtenu exprimé en ng est ensuite transformé en ng/g en tenant compte de la prise d'essai (200 mg idéalement) selon la formule de calcul suivante : $C_{mi} = m_i / PE$ avec C_{mi} la concentration massique du composé i exprimée en ng/g, m_i la quantité du composé i exprimée en ng et PE la prise d'essai exprimée en g.

⁹ Dans le cas où les deux ions d'une même substance donnent respectivement 100 et 108 ng, la différence entre les deux résultats (8 ng) est inférieure à 10 % du résultat le plus faible (10 % de 100 ng, soit 10 ng). Le résultat retenu est alors la moyenne arithmétique des deux résultats, soit 104 ng.

¹⁰ Dans le cas où les deux ions d'une même substance donnent respectivement 100 et 112 ng, la différence entre les deux résultats (12 ng) est supérieure à 10 % du résultat le plus faible (10 % de 100 ng, soit 10 ng). Le résultat retenu est alors le résultat le plus faible, soit 100 ng.

9 Annexe 9 : Occurrence des revêtements époxydiques dans les réseaux de distribution d'eau destinée à la consommation humaine

Parmi les MCDE, les réservoirs et les canalisations revêtus intérieurement de résines époxydiques présentent les plus grandes surfaces de contact entre les résines et les EDCH.

Approximativement 80 % des 40 000 réservoirs et châteaux d'eau recensés en France, pour la majorité en béton, sont réhabilités avec des résines (époxydiques, polyuréthanes, polyurées, etc.) ou des mortiers modifiés (ciment ou béton polymère), mais la part de réhabilitation avec les résines époxydiques n'est pas connue. Par ailleurs, les surfaces au contact de l'EDCH sont très variables (capacité de 50 à 10 000 m³)¹¹.

En France, le linéaire de canalisations en acier et en fonte grise (matériaux susceptibles d'être recouverts intérieurement de résines époxydiques) a été estimé à partir de données recueillies sur huit départements (Cador, 2002)¹² :

Tableau 18 : Estimation des linéaires nationaux par matériau (Cador, 2002)

Matériau	%	Linéaire (km)
Acier	2,0	16 800
Amiante-ciment	4,2	36 000
Fonte ductile	19,6	166 000
Fonte grise	21,7	185 000
Fontes indifférenciées (50% fontes grises ?)	12,5	106 000
PVC*	39,7	329 000

* Polychlorure de vinyle

Au moins 36,2 % (308 000 km environ) du linéaire de canalisations (acier, fonte grise et fontes indifférenciées) est susceptible d'être revêtu intérieurement avec des résines époxydiques, mais la part des revêtements d'origine (revêtements à base de goudron ou de brai de houille, ciments, polymères organiques, etc.) et des revêtements utilisés pour la réhabilitation (résines époxydiques, polyuréthanes, polyurées, etc.) n'est pas connue. Le pourcentage de conduites en fonte grise anciennes revêtues intérieurement de résines époxydiques est probablement très faible.

Les Industriels du Transport de l'Eau et de l'Assainissement (ITEA) ont été consultés sur les matériaux et revêtements intérieurs présents dans les systèmes d'adduction d'eau potable (Tableau 19). Même si les raccords, accessoires et zones de jointoyage des tuyaux en fonte sont couramment revêtus intérieurement de résines époxydiques, les surfaces au contact de l'eau sont faibles.

Par ailleurs, concernant les réseaux intérieurs, les résines époxydiques sont parfois utilisées pour réhabiliter les canalisations en plomb ou en acier galvanisé.

¹¹ Anses (Juin 2011). *Origines et risques sanitaires liés à la présence d'antraquinone dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n° 2010-SA-0184.*

¹² Cador J.-M. (2002). "Le renouvellement du patrimoine en canalisations d'eau potable en France." 1-18.

Tableau 19 : Consultation d'ITEA sur l'utilisation de résines époxydiques sur les canalisations et accessoires des systèmes d'adduction d'eau potable.

Sur quels matériaux les résines époxydiques sont-elles utilisées (fonte, béton, branchement en plomb, etc.) ?	
Société 1	Fonte ductile pour les raccords, la robinetterie et les accessoires Fonte ductile pour les revêtements extérieurs du tuyau et les zones de jointoyage (bout uni et emboiture)
Société 2	Uniquement sur Fonte ductile
Société 3	Fonte ductile
Société 4	Fonte ductile
Quelles ont été les périodes de pose de ces revêtements et des matériaux qui en ont été revêtus (avant et après les ACS) ?	
Société 1	A partir du début des années 80 pour la robinetterie A partir du début des années 2000 pour les tuyaux
Société 2	Depuis les années 80 tous les produits Bayard sont revêtus de résines époxydiques
Société 3	Depuis 1997, les raccords fabriqués à FBM sont tous revêtus de 250 microns d'époxy alimentaire disposant d'une attestation de conformité sanitaire
Quels sont les longueurs ou pourcentage de linéaire estimés de ces canalisations revêtues intérieurement de résines époxydiques sans ACS ? avec ACS ?	
Société 1	100% de la robinetterie, avec ACS 95% environ pour les tuyaux, avec ACS
Société 2	100% de la longueur, avec ACS
Société 3	100 % intérieur & extérieur des raccords, avec ACS
Quelles sont les modalités d'application de ces revêtements (lieux : en usine, sur chantier ; technique : par enduction, projection, etc.) ?	
Société 1	100% des revêtements sont appliqués en usine
Société 2	100% des revêtements sont appliqués en usine par projection au pistolet électrostatique
Société 3	Application en usine au pistolet électrostatique
Quels sont les diamètres de canalisations concernés par ces résines époxydiques ?	
Société 1	Raccords, robinetterie, ... du DN 40 au DN 2000 Tuyaux essentiellement du DN 60 au DN 600
Société 2	Jusqu'au DN 1000
Société 3	Jusqu'au DN 700
Lors des opérations de réhabilitation, les revêtements à base de résines époxydiques sont-ils toujours majoritairement utilisés ? Pour quelles réfections et à quelle fréquence ? Y a-t-il des demandes de substitutions ?	
Les entreprises de notre syndicat ne sont pas impliquées en réhabilitation.	

10 Annexe 10 : Consultation de l'AFIFAE



29/06/2011

Objet : Demande de l'ANSES - Usage des bonbonnes d'eau

- Quelle est la consommation annuelle estimée d'eau en bonbonne en France au regard des quantités vendues (en litres d'eau et en nombre de bonbonnes) ?

Entre 8 et 9 millions de bonbonnes sont vendues par an, soit 151 à 170 millions de litres.

- Quelle est la répartition des installations de bonbonnes en fonction des types d'établissements (entreprises, établissements ouverts au public tels que les écoles, hôpitaux ...) ?

La répartition sectorielle des installations de fontaines s'établit à :

- 42 % dans les bureaux,
- 40 % dans les institutions,
- 2 % dans le commerce,
- 1 % dans l'industrie.
- 15 % autres

- Quel est le pourcentage maximum de BPA dans les bonbonnes ?

Dans une étude réalisée sur le deuxième semestre de 2010 et portant sur 18 bonbonnes, les résultats montrent que la concentration en BPA dans les parois des bonbonnes est en moyenne de 2,5 mg par bonbonne.

La valeur la plus élevée mesurée a été de 7,4 mg dans une bonbonne.

- Disposez-vous de résultats de mesures de migration de BPA et, le cas échéant, pouvez-vous nous les transmettre (protocoles et résultats) ?

L'AFIFAE a réalisé une étude sur la migration du BPA dans l'eau des bonbonnes sur 2010/2011, afin de déterminer l'influence de la température et du temps de stockage sur cette migration.

- Des bonbonnes ont été nettoyées et remplies au même moment dans une même source, puis réparties en deux groupes dans des conditions de stockage différentes :
 - un groupe de stockage au frais (entre 5 et 13°C) ;
 - un groupe de stockage au chaud (entre 18 et 36°C).
- L'eau de deux bonbonnes en provenance de chacun des groupes a été analysée, après différents temps de stockage :
 - 2 semaines ;
 - 2 mois ;
 - 4 mois ;
 - 8 mois.

Les résultats s'échelonnent entre moins de 1 et 810 ng de BPA / litre d'eau (<1 à 810.10⁻⁹ g / L). Les courbes de transfert du BPA au cours du temps sont de types sigmoïdes, et très caractéristiques.

- Les résultats ont montré que, au chaud comme au frais, le transfert du BPA atteint une asymptote dans les 4 mois après le remplissage des bonbonnes :

- Dans le cas des bonbonnes stockées au frais, l'asymptote se situe autour de 700 ng de BPA / L d'eau.
- Dans le cas des bonbonnes stockées au chaud, l'asymptote se situe autour de 800 ng de BPA / L d'eau.
- o Le stockage au frais diminue donc le transfert du BPA dans l'eau à court terme (78 % à 2 mois), mais de façon peu significative sur de plus longues durées (- 2% après 2 mois et - 12 % après 4 mois de stockage).
- o Dans tous les cas les quantités de BPA passées dans l'eau sont très faibles : la DJA du BPA étant de 0,05 mg / kg de poids corporel / jour, cela représente 2,5 mg de BPA / jour pour un adulte de 50 kg. Dans le cas mesuré le plus défavorable (810 ng / L) en prenant en compte une quantité d'eau de 1 L d'eau absorbé par jour en provenance d'une telle bonbonne, un consommateur absorberait 810 ng de BPA par jour. Cette quantité de BPA en provenance de l'eau d'une bonbonne représente 0,32 millième de la DJA.

• Quels sont les conditions de stockage de ces bonbonnes (vides et pleines) ?

Les bonbonnes vides et pleines sont généralement stockées à l'abri des intempéries, dans des bâtiments à température non dirigée.

• Connaissez-vous le temps de contact moyen (temps qui s'écoule entre le remplissage de la bonbonne et son retour à l'usine) ?

Le temps de contact est en moyenne de 2 mois. Le temps de rotation minimum est de 2 semaines. La plupart des bonbonnes font un cycle en moins de 4 mois.

Sur un temps de cycle moyen de 2 mois, le temps de contact entre l'eau et l'emballage n'est que d'un mois. En effet, la moitié du cycle correspond au processus de retour des bonbonnes vides dans les sources.

• Quel(s) critère(s) détermine(nt) qu'une bonbonne ne sera plus utilisée : nombre maximal d'utilisation ? âge limite ? Le cas échéant, comment cette limite a-t-elle été déterminée ?

Il n'y a pas de limite d'âge appliqué aux bonbonnes, ni de critère de nombre de cycle maximum. Le renouvellement moyen des parcs est d'environ 20 % par an, ce qui donne un âge moyen des parcs de bonbonnes de 5 ans.

• Quelles sont les pratiques de nettoyage des bonbonnes ?

La désinfection des bonbonnes est toujours faite par application d'un désinfectant agréé pour le contact alimentaire, à base d'acide péraacétique et de peroxyde d'hydrogène.

La partie lavage est réalisée, selon le type d'eau conditionnée, les machines utilisées, et les sources qui assurent cette prestation de service, soit couplée avec la désinfection en une seule étape, par addition d'un détergent acide dans le bain, soit de façon préalable à la désinfection, au cours d'une étape spécifique bien séparée. Dans ce dernier cas, la phase de lavage est généralement réalisée avec un détergent alcalin. Il est alors appliqué une phase de rinçage intermédiaire entre le lavage alcalin et le désinfectant acide.

Selon les sources, les températures de lavage appliquées vont de 40 à 70°C.

11 Annexe 11 : Caractéristiques et compositions chimiques des eaux en bonbonne

Tableau 20 : Caractéristiques et compositions chimiques des eaux des différents lots de bonbonnes

Nom du lot	A1	A6	B1	B6	C1+C2	C3
pH	8,25	8,36	8,00	7,72	7,38	7,49
Conductivité ($\mu\text{S/cm}$)	438	437	592	626	92,9	94,7
Alcalinité (mL 0,1 N/mL)	32,87	32,65	47,34	38,00	4,81	4,67
Chlorures (LQ = 5 mg/L)	13,90	13,90	19,90	79,00	7,45	7,62
Fluorures (LQ = 0,2 mg/L)	0,18	0,19	0,12	0,12	< 0,2	< 0,2
Nitrites (LQ = 0,04 mg/L)	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04
Nitrates (LQ = 0,1 mg/L)	0,20	0,17	32,81	6,10	3,31	3,49
Sulfates (LQ = 5 mg/L)	46,60	44,71	9,21	13,46	6,03	6,15
Calcium (mg/L)	61,05	60,60	113,40	103,60	10,26	10,78
Magnésium (mg/L)	11,18	11,30	5,18	5,04	2,39	2,26
Sodium (mg/L)	13,57	13,64	7,59	7,59	4,22	4,34
Potassium (mg/L)	3,81	3,84	1,96	1,97	0,72	0,72

12 Annexe 12 : Méthode de mesure quantitative du BPA dans les matrices alimentaires

Méthode de mesure quantitative du Bisphénol A dans les matrices alimentaires par dilution isotopique grâce à l'analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Yoann Deceuninck, Sophie Durand, Zita Zendong, Philippe Marchand, Bruno Le Bizec

Méthode référencée LABERCA/BPA-tma.1 (3^{ème} révision du 2 octobre 2012)

1. Introduction

Le Bisphénol A (BPA, 4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane, C₁₅H₁₆O₂, n° CAS : 80-05-7), appartient à la famille des diphenylalcanes hydroxylés ou bisphénols. Le BPA est utilisé aujourd'hui comme monomère pour la fabrication industrielle par polymérisation de plastiques de type polycarbonate et de résine époxyde. Il est également utilisé comme antioxydant dans les plastifiants, le PVC et comme inhibiteur de polymérisation.

2. Objet et domaine d'application

La méthode LABERCA/BPA-tma.1 s'applique au dosage du BPA dans toutes denrées alimentaires, solides ou liquides. La technologie utilisée pour les mesures quantitatives est basée sur le couplage de la chromatographie en phase gazeuse avec la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS). Le mode d'ionisation est celui de l'impact électronique à 70eV. La méthode d'acquisition du signal est celle dite de la SRM (Selected Reaction Monitoring, ou enregistrement de transitions sélectionnées). La mesure quantitative du BPA est assurée par dilution isotopique sur la base du ¹³C-BPA (marquage des 12 carbones).

3. Principe

La première étape de la méthode consiste en la préparation de l'échantillon (portion représentative de l'échantillon), une extraction liquide/solide (denrée solide) ou liquide/liquide (échantillon liquide), une délipidation, deux extractions successives sur phases solides (une première phase de type polymérique styrène-divinylbenzène, une seconde de type polymère à empreinte moléculaire), une réaction de dérivation (dérivé TMS) et une mesure GC-MS/MS. L'interprétation des résultats permet *in fine* de quantifier le BPA dans la matrice d'intérêt.

4. Réactifs et produits

4.1. Substances et matériau de référence

Les substances de référence, BPA, ¹³C₁₂-BPA, Bisphenol F (BPF), sont disponibles chez LGC Standards. Toutes les solutions concentrées sont réalisées dans de l'acétonitrile de qualité HPLC à 5 ng µL⁻¹. Les solutions de travail sont préparées à une concentration de 0,5 ng µL⁻¹ dans le même solvant. Toutes les solutions sont conservées au réfrigérateur (< 8°C) à l'abri de la lumière.

4.2. Produits chimiques, matières, réactifs et gaz

L'acétonitrile de qualité HPLC est fourni par SDS, le cyclohexane et le méthanol de qualité analytique sont fournis par CarloErba, l'agent de silylation (N-Méthyl-N-triméthylsilyltrifluoroacétamide, MSTFA) est vendu par FLUKA et l'acide formique par Promochem. L'eau ultra-pure est produite au laboratoire sur un système Milli-Q. L'azote est produit par un générateur (Whatman), l'argon est fourni par Messer et l'hélium THP par Air Liquide. Les cartouches d'extraction sur phase solide sont des Cromabond HR-X (0,5 g/6 mL) et des AffiniMIP-BPA (50 mg/ 3 mL) respectivement fabriquées par les sociétés Macherey-Nagel et Polyintell.

4.3. Instrumentation GC-MS/MS

Le système GC-MS/MS est constitué d'un chromatographe en phase gazeuse équipé d'un injecteur split/splitless, d'un four avec température programmable (Agilent 6890) et d'un injecteur automatique (Agilent 7673) couplé à un spectromètre de masse de type triple quadripôle (Quattro Micro, Waters) permettant l'ionisation en impact électronique. Sur ce système est installé une colonne capillaire de type DB5-MS (Agilent J&W) de dimensions 30 m x 0,25 mm, 0,25 µm (épaisseur de film).

La séparation chromatographique est réalisée à débit constant de 1 mL min⁻¹ avec de l'hélium comme gaz vecteur. L'injection est conduite en mode splitless (1,5 min) à 300 °C. Le débit de purge appliqué est de 60 mL min⁻¹. La quantité injectée est de 2 µL. Le gradient de température de colonne est de 120°C (1 min), de 40 °C min⁻¹ jusqu'à 250 °C (0 min), de 5 °C min⁻¹ jusqu'à 280 °C (0 min) et de 10 °C min⁻¹ jusqu'à 300 °C (3 min).

Le mode d'ionisation est l'impact électronique à 70 eV. L'analyse est réalisée en mode SRM sur la fenêtre d'acquisition de 6 à 11 min, en suivant deux transitions par composé, comme le présente le tableau ci-dessous.

Molécules	Transition 1	Collision T1 (eV)	Transition 2	Collision T2 (eV)
BPA	357,2>191,2	10	372,2>357,2	7
¹³ C ₁₂ -BPA	369,2>197,2	10	384,2>369,2	7
BPF	344,2>179,1	15	369,2>197,2	5

5. Mode opératoire

5.1. Préparation de l'échantillon solide

L'échantillon à analyser réside en un prélèvement de 5 g de matrice fraîche placé dans un flacon à centrifuger à vis de 50 mL. En parallèle, deux contrôles qualité sont introduits dans la série d'analyse. Il s'agit d'un échantillon blanc (pot à centrifuger vide) et du matériau de référence (100 mg placés dans un troisième pot à centrifuger). Les flacons sont identifiés et supplémentés par 50 ng de ¹³C₁₂-BPA.

5.2. Extraction Liquide/Solide

A chaque échantillon, 15 mL d'acétonitrile sont ajoutés dans chaque flacon. Une agitation par vortex est appliquée pendant au moins 1 min pour aboutir à un échantillon homogène. Après un temps de contact d'une nuit à température ambiante, la phase organique est prélevée à l'aide d'une pipette en verre après séparation des phases par centrifugation à 5500 tr min⁻¹ à 5 °C pendant 20 min. L'extrait organique est placé dans un nouveau flacon à centrifuger identifié.

5.3. Délipidation

Afin de déliper chaque extrait, 15 mL de cyclohexane sont ajoutés à chaque flacon, ce dernier est agité pendant au moins 30 s au vortex. Après centrifugation à 5500 tr min⁻¹ à 5 °C pendant 15 min, la phase inférieure (acétonitrile) est prélevée à la pipette en verre et placée dans un tube en verre de 15 mL. Le résidu est évaporé à sec sous flux d'azote à 45 °C puis reconstitué dans 200 µL de méthanol puis 1,8 mL d'eau ultra-pure à l'aide d'agitations courtes et successives au vortex.

5.4. Extraction sur phase solide de type styrène divinylbenzène

L'extrait reconstitué est déposé sur la cartouche préalablement conditionnée par 20 mL de méthanol et 10 mL d'eau ultra-pure. La cartouche est ensuite rincée successivement par 4 mL d'eau ultra-pure, 8 mL de mélange d'eau ultra-pure/méthanol (90:10, v/v) et 4 mL de mélange d'eau ultra-pure/méthanol (40:60, v/v), en appliquant un vide fort d'environ 1 min après chaque étape de rinçage. Les analytes sont élués par 10 mL d'acétonitrile dans un tube en verre identifié. L'extrait est évaporé à sec sous flux d'azote à 45 °C puis reconstitué dans 200 µL d'acétonitrile puis 2 mL d'eau ultra-pure à l'aide d'agitations successives au vortex. Enfin, chaque tube est centrifugé à 5500 tr min⁻¹ à une température inférieure à 5 °C pendant au moins 10 min.

5.5. Extraction sur phase solide de type polymère à empreinte moléculaire (MIP)

Le surnageant est déposé sur la cartouche préalablement conditionnée par 10 mL du mélange acide formique/méthanol (2:98, v/v), 4 mL d'acétonitrile et 4 mL d'eau ultra-pure. La cartouche est ensuite rincée successivement par 5 mL d'eau ultra-pure, 3 mL de mélange d'eau ultra-pure/acétonitrile (60:40, v/v) et 3 mL d'acétonitrile. Les analytes sont élués avec 6 mL de méthanol dans un tube en verre identifié. L'extrait est évaporé à sec sous flux d'azote à 45 °C puis reconstitué dans 100 µL de solution de BPF (standard de récupération) à l'aide d'une agitation de 10 s au vortex. Enfin, les 100 µL sont transférés dans un *vial* en verre et évaporés à sec sous flux d'azote à 45 °C.

5.6. Dérivation

Vingt microlitres de MSTFA sont ajoutés à l'extrait sec final, le *vial* est serti et agité au vortex avant d'être placé sur un bloc chauffant à **50 °C pendant environ 30 min.**

6. Interprétation des résultats

6.1. Critères d'acceptation de la série d'échantillons

Le signal sur bruit du ¹³C₁₂-BPA doit être supérieur à 20 dans tous les échantillons considérés. L'acceptation de l'échantillon blanc procédure est réalisée sur la base des valeurs permises par la carte de contrôle *ad hoc*. La valeur BPA mesurée dans le matériau certifié doit être interprétée au regard des limites autorisées par la carte de contrôle prévue à cet effet.

6.2. Critères d'identification du BPA

L'identification du BPA s'appuie sur les critères définis dans la décision européenne 2002/657/EC. Il s'agit du rapport du temps de rétention de l'analyte sur celui du ¹³C₁₂-BPA, ou temps de rétention relatif de l'analyte ; il doit être égal à celui de l'analyte standard avec une tolérance de 0,5 %. Le rapport signal sur bruit des deux signaux diagnostiques de l'analyte cible doit être supérieur à 3 au

temps de rétention attendu pour l'analyte afin que les transitions MS/MS correspondantes puissent être considérées. Le rapport entre les deux transitions diagnostiques dans l'échantillon doit être égal à la valeur de référence avec la tolérance associée décrite dans la décision 2002/657/EC.

6.3. Quantification du BPA

Le principe de la dilution isotopique dans son intégralité est appliqué pour quantifier le BPA dans les denrées investiguées.

13 Annexe 13 : Résultats de contamination en BPA_{total} et BPA_{non-conjugué} de certains échantillons mixtes de denrées d'origine animale échantillonnées dans le cadre de l'étude EAT2

Tableau 21 : Résultats de contamination en BPA_{total} et BPA_{non-conjugué} (ici BPA libre) de certains échantillons mixtes de denrées d'origine animale échantillonnées dans le cadre de l'étude EAT2 (en µg/kg)-analyse obtenue sur matrices réhydratées

Référence du pool d'échantillons	nature de la matrice	Libre ou Total	BPA (µg/kg)
1	jambon cru/jambon cuit/saucisson sec/lard/bacon	L	2,07
		T	1,57
2	chipolata/merguez cuite/saucisse de Strasbourg	L	3,86
		T	3,11
3	coquilles Saint Jacques/ crevettes cuites à l'eau/huîtres/moules cuites à l'eau	L	8,15
		T	7,09
4	viennois/liegeois/dessert au soja/crème caramel/crème dessert/flan aux œufs/glace	L	0,46
		T	0,41
5	clafoutis aux fruits/mousse au chocolat	L	3,09
		T	2,45
6	bonbel/gruyère/roquefort/chèvre	L	6,16
		T	8,16
7	camembert/cantal/edam/fromage blanc/fromage fondu	L	3,47
		T	3,03
8	pizza/quiche lorraine/crêpe salée	L	6,27
		T	6,15
9	cassoulet/choucroute/couscous	L	18,69
		T	18,99
10	paëlla/pot au feu	L	29,13
		T	33,04
11	veau	L	46,63
		T	43,87
12	hachis parmentier/pâtes fourrées	L	8,52
		T	10,81
13	lieu/colin	L	35,87
		T	33,74
14	saumon fumé/saumon à la vapeur	L	5,27
		T	3,99
15	thon cuit au four/thon en conserve	L	19,61
		T	19,67
16	sandwich/hamburger	L	2,56
		T	3,40
17	crème fraîche/yaourt 0%/yaourt au lait entier/yaourt au lait écrémé	L	4,73
		T	4,46
18	bœuf steak	L	12,99
		T	12,53
19	côte de porc/rôti de porc	L	16,80
		T	18,33
20	mouton	L	11,71
		T	11,35
21	cordon bleu volaille/canard/escalope sautée/dinde rôtie/poulet	L	4,19
		T	4,02
22	poisson pané frit	L	0,79
		T	0,80
23	pâté	L	2,72
		T	2,60

Tableau 22 : Résultats de contamination en BPA_{total} et BPA_{non-conjugué} de certains échantillons de foie échantillonnés dans le cadre de l'étude EAT2 (en µg/kg) - analyse réalisée sur matrices fraîches

Matrice	Concentration en BPA (µg/kg)	
	BPA total	BPA non conjugué
Foie	15,28	14,99
Foie	1,2	0,87
Foie	425,8	394

Tableau 23 : Résultats de contamination en BPA_{total} de certains échantillons de denrées d'origine animale échantillonnées dans le cadre de l'étude EAT2 (en µg/kg)-analyse obtenue sur matrices fraîches

Matrice	[BPA]total en µg/kg**
œuf brouillé, omelette	2,51
œuf dur	4,65
œuf brouillé	0,79
œuf dur	1,24
œuf brouillé, omelette	0,62
œuf dur	0,44
œuf dur	0,74
œuf brouillé, omelette	0,31
œuf brouillé, omelette	1,38
œuf brouillé	3,95
œuf dur	0,39
œuf brouillé, omelette	2,21
œuf dur	0,53
œuf brouillé, omelette	1,34
œuf dur	0,66
œuf brouillé, omelette	0,10
œuf brouillé, omelette	2,63
œuf dur	0,25
œuf brouillé, omelette au plat	0,70
œuf dur	1,71
œuf brouillé, omelette	1,39
œuf brouillé, omelette	0,74
œuf dur	0,23
œuf brouillé, omelette	1,11
œuf dur	0,56
œuf dur	0,46
œuf brouillé, omelette	2,35
œuf dur	1,31

Matrice	[BPA]total en µg/kg
beurre	0,40
beurre salé	0,31
beurre allégé	0,78
beurre	0,46
beurre allégé	0,38
beurre salé	0,35

Matrice	[BPA]total en µg/kg
lait demi écrémé	0,43
lait demi écrémé	1,00
lait fermenté	0,18
lait écrémé	0,25
lait entier	0,11
lait fermenté	0,12
lait demi écrémé	0,36
lait demi écrémé	0,44
lait demi écrémé	0,41
lait entier	1,04
lait entier	1,12
lait fermenté	0,30
lait fermenté	0,22
lait demi écrémé	0,44
lait écrémé	0,25
lait fermenté	<LOD
lait fermenté	<LOD
lait demi écrémé	0,41
lait écrémé	0,47
lait entier	0,13
lait demi écrémé	0,31
lait fermenté	0,24
lait demi écrémé	<LOD
lait entier	0,32
lait fermenté	0,68
lait demi écrémé	0,51
lait écrémé	0,20
lait entier	0,12
lait fermenté	0,14
lait demi écrémé	<LOD
lait écrémé	0,44
lait fermenté	0,23
lait demi écrémé	0,46
lait entier	<LOD
lait entier	0,13
lait fermenté	0,26
lait demi écrémé	0,35
lait entier	0,60

Les lignes en grisées correspondent à des analyses dupliquées.

14 Annexe 14 : Résultats de contamination en BPA non-conjugué des aliments du programme EAT2

Tableau 24 : Distribution de la contamination en BPA non-conjugué par aliment ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶	
Pain et panification sèche	autres produits de panification	biscotte	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	
		baguette	N	2	0,290	0,290	0,000	0,290	0,0%	
			pain aux céréales fabrication artis	N	2	0,300	0,319	0,027	0,338	0,0%
			pain complet ou intégral fabricatio	N	2	0,290	0,986	0,984	1,681	0,0%
			pain de campagne	N	2	0,220	0,220	0,000	0,220	0,0%
			pain de mie	N	2	0,721	0,865	0,205	1,010	0,0%
			pain grillé maison	N	2	0,410	0,543	0,188	0,676	0,0%
Céréales pour petit déjeuner		céréales au chocolat	N	1	0,105	0,105	.	0,105	100,0%	
		muesli	N	2	0,105	0,275	0,240	0,444	50,0%	
		pétales de maïs	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	
Pâtes	pâtes alimentaires	pâtes alimentaires aux oeufs cuites	N	2	0,330	0,365	0,049	0,400	0,0%	
		pâtes alimentaires cuites	N	2	0,675	1,329	0,925	1,983	0,0%	
Riz et blé dur ou concassé	blé	blé dur précuit type ebly	N	1	0,273	0,273	.	0,273	0,0%	
		couscous (graine seule) semoule cui	N	2	0,105	0,198	0,131	0,290	50,0%	
		riz	riz	N	2	0,105	0,325	0,311	0,545	50,0%
Viennoiserie		brioche et pain brioché	N	2	1,120	2,058	1,327	2,996	0,0%	
		croissant	N	1	1,279	1,279	.	1,279	0,0%	
		pain au chocolat	N	2	0,718	0,822	0,147	0,926	0,0%	
Biscuits sucrés ou salés et	biscuits salés pour apéritif	biscuit apéritif	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	

¹³ N= échantillonnage national – R= échantillonnage régional voir le rapport EAT2 (Anses, 2011)

¹⁴ Nombre d'échantillons composites (chaque échantillon étant composé de 15 sous-échantillons)

¹⁵ ET= écart-type

¹⁶ Pourcentage de valeurs de contamination au dessous des limites de sensibilité analytique de la méthode de dosage

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
barres									
		pomme de terre chips salées	R	16	0,105	0,242	0,134	0,440	43,8%
	biscuits sucrés	barquette à la pulpe de fruit fabri	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		biscuit sec	N	2	0,105	3,704	5,089	7,302	50,0%
		biscuit sec au chocolat	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
Pâtisseries et gâteaux	beignets, crêpes et gaufres	crêpe ou gaufre	N	2	0,425	2,649	3,145	4,873	0,0%
		crêpe sucrée	N	2	0,232	1,696	2,070	3,160	0,0%
	gâteaux	cake aux fruits confits fabrication	N	2	0,513	0,649	0,192	0,785	0,0%
		gateau moelleux fourré ou non	N	2	1,497	5,248	5,305	8,999	0,0%
		gâteau	N	2	0,630	0,888	0,365	1,145	0,0%
		gâteau au chocolat	N	2	0,322	0,357	0,050	0,393	0,0%
		moelleux au chocolat	N	2	0,105	0,349	0,345	0,593	50,0%
	pâtisseries et tartes	chou chouquette	N	2	1,422	1,671	0,351	1,919	0,0%
		tarte ou tartelette	N	2	0,377	0,554	0,250	0,730	0,0%
Lait	lait concentré ou en poudre	lait entier	R	12	0,045	0,144	0,168	0,656	33,3%
	lait en bouteille ou en brique	lait demi-écrémé	R	15	0,045	0,239	0,409	1,654	40,0%
		lait écrémé	R	10	0,045	0,125	0,142	0,507	50,0%
Ultra-frais laitier	crème fraîche	crème fraîche	R	12	0,045	0,358	0,549	1,720	41,7%
	yaourts et assimilés	lait fermenté et yaourt à boire	R	16	0,045	0,149	0,131	0,489	43,8%
		yaourt 0%	R	16	0,045	0,353	0,590	2,018	50,0%
		yaourt au lait entier	R	16	0,045	0,188	0,206	0,744	31,3%
		yaourt au lait partiellement écrémé	R	15	0,045	0,117	0,142	0,566	60,0%
Fromages	fromages affinés	cantal, morbier et apparenté	N	1	6,103	6,103	.	6,103	0,0%
		edam et apparenté	N	2	0,933	2,551	2,287	4,168	0,0%
		fromage et mini fromage type	N	2	0,105	0,173	0,096	0,240	50,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
		bonbel							
		gruyère	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
	fromages frais non affinés	fromage blanc non allégé	R	6	0,105	0,193	0,216	0,634	83,3%
		fromage fondu	N	2	0,105	0,183	0,110	0,261	50,0%
Oeufs et dérivés		oeuf dur	R	13	0,105	0,874	1,179	4,510	15,4%
		œuf brouillé, omelette	R	15	0,105	1,341	1,048	3,810	13,3%
Beurre		beurre	N	2	0,105	0,213	0,152	0,320	50,0%
		beurre allégé à 60-62 % m.g.	N	2	0,450	0,495	0,064	0,540	0,0%
		beurre salé	N	2	0,220	0,329	0,154	0,438	0,0%
Huile		huile d'olive vierge 1ère pression	N	2	0,858	1,141	0,401	1,425	0,0%
		huile de colza	N	2	0,045	0,180	0,190	0,314	50,0%
		huile de soja	N	2	0,317	0,505	0,266	0,694	0,0%
		huile de tournesol	N	2	0,045	0,108	0,089	0,170	50,0%
		huile mélangée	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
Margarine		margarine allégée	N	2	0,105	0,429	0,458	0,752	50,0%
		margarine au tournesol en barquette	N	2	0,390	0,889	0,706	1,388	0,0%
Viande		bœuf steak	R	15	0,105	3,401	6,658	26,905	13,3%
		côte de porc	R	16	4,093	16,954	10,343	40,091	0,0%
		mouton	R	11	1,711	7,761	6,429	22,742	0,0%
		rôti de porc	R	15	2,201	12,438	17,381	68,922	0,0%
		veau	R	13	3,675	34,405	58,728	223,524	0,0%
Volaille et gibier		canard	R	1	3,974	3,974	.	3,974	0,0%
		dinde escalope sautée	R	14	0,599	6,788	12,826	49,216	0,0%
		dinde rôtie	R	2	3,184	4,077	1,264	4,971	0,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
		poulet	R	15	0,427	2,619	2,407	9,738	0,0%
Abats		foie	R	15	0,647	30,813	100,771	394,757	0,0%
Charcuterie	autre charcuterie ou charcuterie sans précision	foie gras en conserve	R	2	15,065	15,708	0,910	16,351	0,0%
		jambon cru	R	6	0,362	2,723	4,286	11,351	0,0%
		jambon cuit	R	13	0,309	1,167	1,287	5,011	0,0%
		pâté	R	12	0,437	2,708	2,790	9,204	0,0%
		saucisson sec	R	4	0,305	0,775	0,331	1,075	0,0%
	jambons et charcuteries en pièces	lard, bacon	R	4	0,105	0,479	0,308	0,853	25,0%
	saucisses, saucissons, andouilles et boudins	chipolata	R	2	2,046	5,958	5,533	9,871	0,0%
		merguez cuite	R	5	1,871	3,943	2,079	7,377	0,0%
		saucisse de strasbourg ou knack d'a	R	8	0,381	0,669	0,170	0,919	0,0%
Poissons		lieu ou colin cuit	R	4	4,038	16,691	23,865	52,479	0,0%
		poisson pané frit	R	10	0,105	0,696	0,434	1,638	10,0%
		saumon fumé	R	2	0,240	1,119	1,243	1,998	0,0%
		saumon à la vapeur	R	15	3,394	13,775	23,942	97,934	0,0%
		thon cuit au four	R	2	1,352	3,978	3,714	6,604	0,0%
		thon en conserve	R	3	30,400	46,574	14,241	57,230	0,0%
Crustacés et mollusques		coquille st jacques cuite	R	2	1,392	1,432	0,056	1,471	0,0%
		crevette cuite	R	15	2,001	12,019	7,396	26,150	0,0%
		huître	R	6	1,960	1,960	0,000	1,960	0,0%
		moule cuite à l'eau	R	10	6,060	6,060	0,000	6,060	0,0%
Légumes (hors pomme de terre)	légumes feuilles	salade	R	15	0,105	0,522	1,315	5,256	60,0%
	légumes fruits	concombre cru	R	11	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
		poivron	R	9	4,010	4,010	0,000	4,010	0,0%
		tomate	R	16	0,572	1,401	0,255	1,490	0,0%
	légumes racines, tubercules ou bulbes	céleri rave	R	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		navet	R	11	0,710	0,710	0,000	0,710	0,0%
		oignon	R	16	2,840	2,840	0,000	2,840	0,0%
		radis	R	12	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
	légumes tiges	céleri	R	9	0,105	0,527	0,929	2,937	66,7%
		germe de soja en conserve	N	2	11,433	11,555	0,173	11,677	0,0%
		poireau	R	12	1,450	1,450	0,000	1,450	0,0%
	mélanges de légumes, légumes préparés et autres légumes	artichaut	R	16	0,105	1,193	0,804	2,669	6,3%
		carotte	R	14	1,220	4,283	4,209	18,458	0,0%
		chou-fleur	R	15	0,105	0,354	0,469	1,908	53,3%
		courgette	R	16	1,190	1,190	0,000	1,190	0,0%
		endive	R	16	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		haricot	R	16	9,438	34,894	19,973	82,736	0,0%
		maïs	R	16	23,05	35,163	6,741	47,535	0,0%
		petit pois	R	15	14,558	23,651	7,564	37,277	0,0%
		ratatouille niçoise	R	8	3,890	9,961	4,864	17,648	0,0%
		épinard	R	15	0,105	3,942	3,381	11,262	6,7%
Pommes de terre et apparentés		pdt cuite à l'eau	R	16	0,880	0,880	0,000	0,880	0,0%
		pdt sautée ou frite	R	13	0,274	0,747	0,602	2,556	0,0%
		purée de pommes de terre maison	R	15	0,105	0,341	0,469	1,955	46,7%
Légumes secs	légumes secs	haricot blanc cuit	R	1	0,450	0,450	.	0,450	0,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
	légumes secs préparés	lentille	R	14	4,860	15,723	8,378	31,262	0,0%
Fruits	sans	abricot frais	R	1	0,105	0,105	.	0,105	100,0%
		banane fraîche	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		cerise fraîche	R	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		clémentine ou mandarine	N	1	0,965	0,965	.	0,965	0,0%
		fraise fraîche	R	6	0,610	0,610	0,000	0,610	0,0%
		kiwi frais	N	2	0,280	0,280	0,000	0,280	0,0%
		melon frais	R	5	1,950	1,950	0,000	1,950	0,0%
		orange fraîche	N	2	1,860	1,860	0,000	1,860	0,0%
		pamplemousse	N	2	2,130	2,130	0,000	2,130	0,0%
		poire non pelée fraîche	R	16	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		pomme non pelée fraîche	R	15	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		pêche	R	5	0,260	0,260	0,000	0,260	0,0%
		raisin blanc frais	R	15	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
Fruits secs et graines oléagineuses	mélanges	fruit séché	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		graine oléagineuse	N	2	0,105	0,170	0,092	0,235	50,0%
Glaces et desserts glacés	desserts glacés	glace	N	2	0,105	0,211	0,150	0,317	50,0%
Chocolat	barres chocolatées	barre chocolatée biscuitée type kit	N	1	0,347	0,347	.	0,347	0,0%
	chocolat en tablettes	chocolat au lait	N	2	0,382	0,506	0,175	0,630	0,0%
	chocolat en tablettes	chocolat au lait aux fruits secs (a	N	2	0,380	0,386	0,008	0,391	0,0%
	chocolat en tablettes	chocolat noir	N	1	0,854	0,854	.	0,854	0,0%
	pâte chocolatée à tartiner	pâte à tartiner chocolatée type nut	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
Sucres et dérivés	confiserie	bonbons tout type	N	2	0,240	0,409	0,239	0,578	0,0%
	confiture et miel	confiture	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
	confiture et miel	miel	N	1	0,105	0,105	.	0,105	100,0%
	sucre et assimilés	sucre	N	2	0,487	1,294	1,141	2,100	100,0%
Eaux	autre eau	badoit		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		contrex		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		hépar		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		vittel		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		évian		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
	eau de source	eau de source		18	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
	eau du robinet	eau du robinet	R	276	0,004	0,005	0,004	0,052	99,3%
	eau minérale gazeuse	Salvetat		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		St yorre		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		Vermière		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		Vichy célestin		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		eau minérale gazeuse sans précision		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		perrier		10	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		sainte marguerite		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
	eau minérale plate	Thonon		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		courmayeur		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		eau minérale plate sans précision		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		saint amand		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
		volvic		2	0,004	0,004	0,000	0,004	100,0%
Boissons fraîches sans alcool	autres boissons fraîches	boisson au soja ou tonyu ou lait de	N	2	0,045	0,227	0,257	0,409	50,0%
		boisson aux extraits de thé aromati	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
		jus d'orange frais non sucré	N	2	0,424	3,192	3,915	5,960	0,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
		jus d'orange à base de concentré pa	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
		jus de fruits multivitamines 100% p	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
		jus de pomme à base de concentré pa	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
		limonade type seven'up ou sprite	N	2	0,045	0,198	0,216	0,351	50,0%
		pur jus de raisin pasteurisé	N	2	0,250	0,358	0,152	0,465	0,0%
		sirop aux extraits de fruits à dilu	N	1	2,637	2,637	.	2,637	0,0%
		soda	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
Boissons fraîches sans alcool	boissons aux fruits	boisson plate à l'orange type oasis	N	2	0,045	0,355	0,439	0,665	50,0%
	jus de fruits (purs et à base de concentré)	jus d'ananas à base de concentré	N	2	0,045	0,045	0,000	0,045	100,0%
	sodas et colas	boisson gazeuse au jus d'orange pul	N	2	0,045	0,121	0,107	0,197	50,0%
Boissons alcoolisées	bière	bière	N	2	0,376	0,577	0,283	0,777	0,0%
	cidre	cidre	N	1	0,437	0,437	.	0,437	0,0%
	cocktails et mélanges	pastis prêt à boire (1+5)	N	1	0,217	0,217	.	0,217	0,0%
	spiritueux et vins cuits	vin	N	2	1,040	1,040	0,000	1,040	0,0%
	vin	champagne	N	2	1,401	1,470	0,098	1,539	0,0%
Café		café noir	R	15	0,045	0,108	0,158	0,660	66,7%
		café soluble reconstitué prêt à boi	R	15	0,045	0,125	0,108	0,378	53,3%
Autres boissons chaudes	cacao, poudres et boissons cacaotées	boisson instantanée au chocolat	R	13	0,045	0,140	0,241	0,928	61,5%
	thé et infusions	thé ou tisane	R	15	0,045	0,113	0,116	0,414	66,7%
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	pizzas	pizza	N	2	2,510	2,694	0,259	2,877	0,0%
	quiches et tartes salées	quiche lorraine	N	2	0,339	1,627	1,822	2,915	0,0%

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶	
Sandwiches, casse-croûte	autres sandwichs	sandwich	R	16	0,589	3,414	6,203	25,847	0,0%	
	hamburgers et hot-dog	hamburger	R	14	0,367	0,768	0,561	2,449	0,0%	
Soupes et bouillons		soupe de légumes en brique	N	2	0,105	0,274	0,240	0,444	50,0%	
		soupe de légumes maison	R	16	1,780	2,468	0,479	2,780	0,0%	
		soupe poulet vermicelle	R	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	
		velouté de tomate en brique type li	N	1	0,105	0,105	.	0,105	100,0%	
Plats composés	beignets, crêpes et bouchées à la reine	crêpe salée	R	7	0,350	2,195	1,412	4,535	0,0%	
	gamitures composées	taboulé industriel	R	4	0,260	2,201	1,625	3,932	0,0%	
	plats garnis à base de viande	cassoulet en conserve	R	3	19,260	25,275	5,210	28,370	0,0%	
		choucroute garnie en conserve	R	4	8,590	10,454	2,049	12,437	0,0%	
		couscous garni	R	10	6,046	14,686	5,659	23,871	0,0%	
		paella	R	2	6,472	8,161	2,389	9,850	0,0%	
		pot-au-feu	R	4	12,400	12,400	0,000	12,400	0,0%	
		plats sans garniture	cordons bleus de volaille type père d	R	2	1,335	2,433	1,552	3,531	0,0%
			escalopes végétales à base de soja	N	1	0,338	0,338	.	0,338	0,0%
		plats à base de pâtes ou de pommes de terre	hachis parmentier	R	9	0,545	3,679	3,173	9,042	0,0%
			pâtes fourrées type ravioli	R	14	3,310	9,199	4,183	16,874	0,0%
	Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	crème dessert et lait gélifié	chocolat viennois ou liégeois	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
dessert au soja aromatisé au chocolat			N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	
dessert au soja aux fruits type soja			N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	
dessert au soja nature type sojasun			N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%	

Groupe d'aliments	Sous-groupe d'aliments	Aliment	Echantillonnage ¹³	N ¹⁴	Minimum	Moyenne	ET ¹⁵	Maximum	Taux de censure ¹⁶
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	entremets	clafoutis aux fruits	R	2	1,701	2,614	1,291	3,526	0,0%
		crème caramel type charles gervais	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		crème dessert	N	2	0,105	0,105	0,000	0,105	100,0%
		flan aux oeufs	R	12	0,105	1,308	3,363	11,939	50,0%
		mousse au chocolat rayon frais	N	1	0,105	0,105	.	0,105	100,0%
Compotes et fruits cuits	compotes	compote de fruits allégée	N	2	0,307	0,312	0,007	0,316	0,0%
		compote de fruits autres que pomme	N	2	0,238	0,317	0,112	0,396	0,0%
		compote de pomme en conserve	N	2	0,105	0,212	0,151	0,319	50,0%
		fruits au sirop	N	2	0,105	0,451	0,489	0,796	50,0%
		fruits au sirop en conserve	N	2	0,105	0,451	0,489	0,796	50,0%
Condiments et sauces	condiments d'assaisonnement	sauce de soja	N	4	0,105	0,163	0,067	0,221	50,0%
		mayonnaise sans autre précision	N	2	0,105	1,293	1,679	2,480	50,0%
	sauces	sauce tomate sans viande	N	1	3,300	3,300	.	3,300	0,0%
		sauce tomate à la viande	N	2	2,474	3,740	1,789	5,005	0,0%
		vinaigrette	N	2	0,181	0,236	0,078	0,291	0,0%
Aliments destinés à une alimentaire particulière		tofu	N	2	0,484	0,500	0,024	0,517	0,0%

15 Annexe 15 : Généralités concernant les principales résines utilisées dans le cadre de la fabrication des boîtes de conserve

En général, l'intérieur des boîtes de conserve métalliques est recouvert d'un vernis permettant d'isoler les aliments du revêtement métallique. Ces vernis sont composés d'un ou plusieurs revêtements organiques (appelés « résines »).

Parmi les différentes résines utilisées, il existe notamment les résines époxydes, organosols et polyesters.

Le choix d'une résine peut être fonction de la configuration de la boîte métallique (à deux ou trois pièces, avec ou non un système d'ouverture facile, etc.). L'efficacité de la résine dépend de ses propriétés physico-chimiques (ex. perméabilité, résistance aux acides et aux procédés thermiques,...).

Le BPA peut être utilisé dans le procédé de fabrication des résines époxydes soit comme monomère soit en tant que produit de départ dans la synthèse du Bisphénol A diglycidyl éther (BADGE). Dans les résines organosols ou époxydes, le BPA peut être assimilé à une impureté du BADGE (verniss organosols) ou à du monomère résiduel (résines époxydes).

La migration du BPA depuis la résine sera favorisée par un traitement thermique. De ce fait, elle est peu élevée dans les boissons (remplissage à froid), relativement importante pour les produits pasteurisés et plus élevée dans les produits stérilisés.

Pour certaine application, une seconde résine (ex. polyester) recouvrant la résine époxyde peut être apposée. Cela limite ainsi la migration du BPA vers l'aliment (ex. certains couvercles de bocaux).

16 Annexe 16 : Composition et contamination des échantillons composites de légumes et plats composés en fonction du conditionnement en boîtes de conserve

Tableau 25 : Composition et contamination des échantillons composites de légumes et plats composés en fonction du conditionnement en boîte de conserve

Groupe d'aliments	Libellé de l'aliment	Nombre de produits en conserves parmi les 15 sous-échantillons	Contamination de l'échantillon (µg/kg)
légumes (hors pommes de terre)	carotte	1	1,2
		1	1,3
		1	1,6
		1	2,7
		8	3,9
		8	18,5
	épinard	3	4,3
		3	4,5
		4	4,8
		4	5,6
		4	6,6
		4	11,3
		5	7,2
		5	8,3
	haricots verts	5	9,4
		5	15,9
		8	17,8
		8	22,1
		8	22,1
		8	24,2
		8	29,8
8		34,9	
8		38,1	
8		38,9	

Groupe d'aliments	Libellé de l'aliment	Nombre de produits en conserves parmi les 15 sous-échantillons	Contamination de l'échantillon (µg/kg)
		8	51,1
		8	53,0
		8	67,7
		8	82,7
		9	20,0
		9	30,6
	petit pois	8	14,6
		8	17,3
		8	17,3
		8	19,3
		8	20,1
		12	21,7
		12	28,1
		13	14,9
		13	21,4
		13	21,8
		13	21,9
		13	27,7
		13	35,7
		13	35,8
	13	37,3	
	ratatouille niçoise	2	3,9
		2	4,4
		2	8,6
		2	9,3
		2	11,8
		2	17,6
4		8,5	
4		15,6	
plats composés	cassoulet en conserve	12	28,2
		12	28,4
		15	19,3
	choucroute garnie en conserve	3	8,6

Groupe d'aliments	Libellé de l'aliment	Nombre de produits en conserves parmi les 15 sous-échantillons	Contamination de l'échantillon (µg/kg)
		3	12,0
		3	12,4
		4	8,8
	couscous garni	1	6,0
		1	9,0
		1	14,5
		1	21,3
		2	14,2
		2	17,7
		3	8,9
		3	13,6
		3	17,7
		3	23,9
	paëlla	7	6,5
		7	9,9
	pâtes fourrées type ravioli	3	3,3
		3	4,7
		4	5,5
		5	6,4
		5	6,7
		5	7,1
		5	13,9
		6	7,8
		6	7,9
		6	10,3
		6	10,6
		6	16,9
7		11,9	
7		15,9	
Légumes secs	Lentilles	4	6.8
		4	16.4
		6	10.5
		6	28.7

Groupe d'aliments	Libellé de l'aliment	Nombre de produits en conserves parmi les 15 sous-échantillons	Contamination de l'échantillon (µg/kg)
		6	11.1
		6	27.9
		6	31.3
		6	10.9
		6	21.3
		6	9.4
		6	12.5
		6	14.6
		6	14.0
		6	4.9

17 Annexe 17 : Récapitulatif des articles et préparations susceptibles de contenir du BPA

Tableau 26 : Récapitulatif des articles et préparations susceptibles de contenir du BPA

Utilisation	Catégorie d'articles ou de préparations susceptibles de contenir du BPA
Polycarbonates utilisés pour la fabrication de média optiques	Supports optiques vierges
Polycarbonates utilisés pour la fabrication d'équipements optiques	Lentilles de contact ; verres de lunettes de tous matériaux
	Lunettes correctrices, protectrices ou autres
Polycarbonates utilisés pour la fabrication d'articles de vaisselle	Vaisselle, autres articles de table ou d'économie domestique et articles de toilette, autres qu'en porcelaine
Polycarbonates utilisés pour la fabrication de récipients alimentaires	Contenant et emballage alimentaire
	Bonbonnes, bouteilles, flacons et articles similaires en matières plastiques
Polycarbonates et résines époxydes utilisés pour la fabrication d'électroménager	Appareils électroménagers
Polycarbonate, résines polyarylates, résines polysulfones, résines polyéther-imides utilisés pour la fabrication d'équipements médicaux ou de produits dentaires	Instruments et fournitures à usage médical et dentaire
Polycarbonate, résines polysulfones, résines polyéther-imides utilisés pour la fabrication d'équipements électriques	Matériel d'installation électrique
Polycarbonate utilisé pour la fabrication de films transparents	Plaques, feuilles, bandes et lames, en matières plastiques, non munies d'un support, ni associées à d'autres matières
Polycarbonate utilisé pour la fabrication d'équipements de protection	Casques de sécurité et autres produits de sécurité
Polycarbonate, résines époxydes, résines vinylesters, résines polyester insaturées utilisés pour la fabrication d'articles de sport	Articles de sport
Polycarbonate utilisé pour la construction de toits d'installations sportives	Installations sportives ou récréatives
Polycarbonate, résines époxydes, résines vinylesters, résines polyester insaturées, polyols, résines polysulfones, résines polyéther-imides utilisés pour la fabrication d'articles automobile Bisphénol A utilisé dans la fabrication de fluides de freinage et de pneus	Véhicules automobiles (pneus, vitrages de sécurité, réflecteurs de lumière, optiques de phares, pare-chocs, grilles de radiateurs et de ventilation, dispositifs d'éclairage intérieur, pare-brises de motos et casques, modules de toit des voitures, etc.)

Utilisation	Catégorie d'articles ou de préparations susceptibles de contenir du BPA
Polycarbonate, résines époxydes, polyamide modifié, résines polysulfones, résines polyéther-imides utilisés dans les applications électriques et électroniques Tetrabromo bisphénol A utilisé dans les circuits imprimés	Produits informatiques, électroniques et optiques
Résines époxydes, résines vinylesters utilisées dans les revêtements de sols (bâtiments)	Revêtements en matières plastiques, en rouleaux ou en dalles
	Linoléum et revêtements de sol durs à surface non plastique, revêtements de sol résilients tels que vinyle, linoléum, etc.
Résines époxydes utilisées dans les revêtements intérieurs de boîtes de conserve et canettes	Contenant et emballage alimentaire
Résines époxydes, résines vinylesters utilisées dans les revêtements de surface de contenant métallique	Réservoirs, citernes et conteneurs métalliques
Résines époxydes utilisées dans les revêtements des tubes et canalisations	Tubes, tuyaux, profilés creux et accessoires correspondants en acier
Résines époxydes utilisées dans la construction de panneaux métalliques	Panneaux-sandwichs en tôle d'acier revêtue
Résines époxydes, résines vinylesters, résines polyester insaturées utilisées dans le béton ou les ouvrages en béton	Éléments / ouvrages en béton pour la construction
	Réseaux pour fluides
Résines époxydes, résines phénoplastes utilisées pour la fabrication de colles, adhésifs...	Colle / adhésif / scellant / produits connexes
Résines époxydes utilisées pour la fabrication de mastic	Mastic
Production de résines époxydes	Résines
Résines époxydes, bisphénol A éthoxylé utilisés pour la production d'encres	Produit d'impression et de reproduction
Résines phénoplastes, résines polyester insaturées, polyols, bisphénol A éthoxylé utilisés comme liants, plastifiants, durcisseurs pour les peintures, les laques et autres matières de remplissage	Peinture / vernis / émail / lasure et associés
Résines époxydes, résines vinylesters, résines polyester insaturées, résines polysulfones, résines polyéther-imides utilisées dans la construction aéronautique	Constructions aéronautique et spatiale

Utilisation	Catégorie d'articles ou de préparations susceptibles de contenir du BPA
Résines époxydes, résines vinylesters, résines polyester insaturées utilisées dans la fabrication de bateaux	Navires et de structures flottantes
	Bateaux de plaisance
Résines époxydes, résines phénoplastes utilisées dans la fabrication de panneaux de bois	Placage et panneaux de bois
Résines époxydes utilisées dans la fabrication d'outils	Outillage
Résines époxydes, bisphénol A éthoxylé utilisés dans la fabrication de vernis	Vernis / vitrificateur bois parquet
	Vernis / vitrificateur bois parquet non hydrosoluble
Résines époxydes utilisées pour la fabrication de fibres de verre	Fibres de verre
Résines vinylesters utilisées dans les supports de fibres optiques	Câbles de fibres optiques
Résines vinylesters utilisées dans les bouteilles de gaz	Conteneurs métalliques pour gaz comprimés ou liquéfiés
Résines phénoplastes utilisées en isolation	Produit d'étanchéité et d'isolation
Résines phénoplastes utilisées dans les abrasifs	Produit abrasif / polissage
Résines phénoplastes utilisées dans les matériaux de friction	Garnitures de friction pour freins, embrayages ou similaires
Résines phénoplastes utilisées dans l'industrie du papier Bisphénol A utilisé pour la fabrication de papier thermique	Papier et carton
Polyols utilisés dans la production de polyuréthane	Mousse de polyuréthane
Bisphénol A utilisé dans la fabrication de matériaux composites de restauration et de scellement à base de résine à usage dentaire	Adjuvants pour prothèse médicale (ciment, colle)
Bisphénol A utilisé dans la composition de lubrifiants	Lubrifiant
Bisphénol A utilisé dans la composition de fluides caloporteurs	Caloporteur

18 Annexe 18 : Histogrammes et statistiques descriptives des distributions de probabilités des différentes variables d'entrée utilisées dans les modèles d'exposition

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Concentration en BPA dans l'air intérieur $\mu\text{g.m}^{-3}$	<p style="text-align: center;">Concentration air intéri...</p>	Minimum	$1,50.10^{-4}$
		P25	$2,50.10^{-4}$
		P50	$5,80.10^{-4}$
		P75	$1,27.10^{-3}$
		P90	$1,78.10^{-3}$
		P95	$2,72.10^{-3}$
		P99	$5,33.10^{-3}$
		Maximum	$5,33.10^{-3}$
		Moyenne	$9,42.10^{-4}$

Sources des données : EHESP/CSTB, 2011.

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Concentration en BPA dans l'air extérieur $\mu\text{g.m}^{-3}$	<p style="text-align: center;">Concentration air extéri...</p>	Minimum	$6,15.10^{-8}$
		P25	$2,32.10^{-4}$
		P50	$4,65.10^{-4}$
		P75	$6,98.10^{-4}$
		P90	$1,20.10^{-3}$
		P95	$1,70.10^{-3}$
		P99	$1,70.10^{-3}$
		Maximum	$1,70.10^{-3}$
		Moyenne	$5,42.10^{-4}$

Sources des données : Rudel *et al.*, 2010.

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Concentration en BPA dans les poussières sédimentées $\mu\text{g.m}^{-3}$		Minimum	0,37
		P25	3,90
		P50	4,73
		P75	6,33
		P90	11,79
		P95	14,75
		P99	20
		Maximum	20
Moyenne	5,98		

Sources des données : EHESP/CSTB, 2011.

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Temps passé en milieu intérieur j		Minimum	0,33
		P25	0,65
		P50	0,79
		P75	0,89
		P90	0,94
		P95	0,96
		P99	0,98
		Maximum	1
Moyenne	0,76		

Source des données : jugement d'experts sur la base des données de l'Exposure Factor Handbook (2011) de l'US EPA et de l'étude « Sentinelles de l'Air » (Derbez M., 2011)

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Volume respiratoire Femmes enceintes $m^3 \cdot j^{-1}$		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	9 16 19 22 26 28 33 47 19,54
Volume respiratoire Adultes $m^3 \cdot j^{-1}$		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	9 13 16 19 23 26 34 46 16,62
Volume respiratoire Enfants (> 3 ans) $m^3 \cdot j^{-1}$		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	10 12 13 15 17 19 25 28 13,70

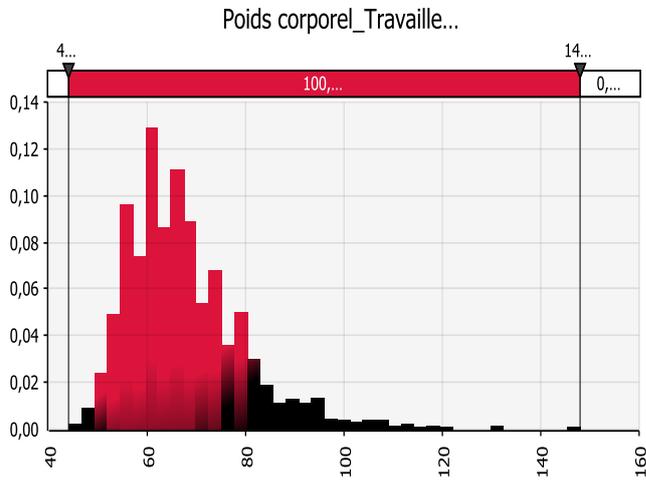
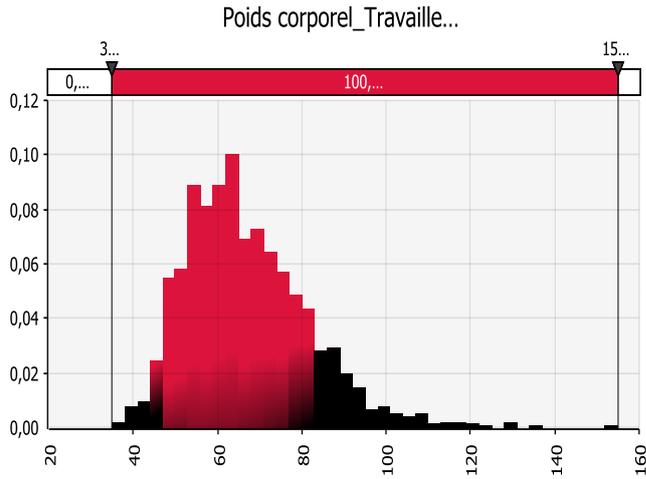
Source des données : Exposition Factor Handbook de l'US EPA (2011)

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Poids corporel Femmes enceintes kg _{pc}		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	45 62 67 76 85 93 111 148 69,71
Poids corporel Adultes kg _{pc}		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	35 57 65 76 87 93 110 155 67,83
Poids corporel Enfants (> 3 ans) kg _{pc}		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	10 24 35 50 60 66 84 128 37,70

Source des données :

Pour les femmes enceintes : Etude EDEN

Pour les adultes et enfants de plus de 3 ans : Etude INCA2

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Poids corporel Femmes enceintes Travailleurs kg _{pc}		Minimum	44
		P25	59
		P50	65
		P75	74
		P90	83
		P95	92
		P99	109
		Maximum	148
		Moyenne	67,74
Poids corporel Adultes Travailleurs kg _{pc}		Minimum	35
		P25	57
		P50	65
		P75	75
		P90	87
		P95	93
		P99	110
		Maximum	155
		Moyenne	67,40

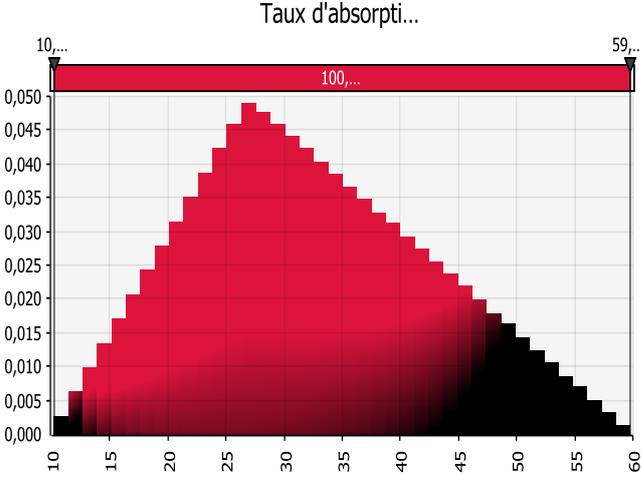
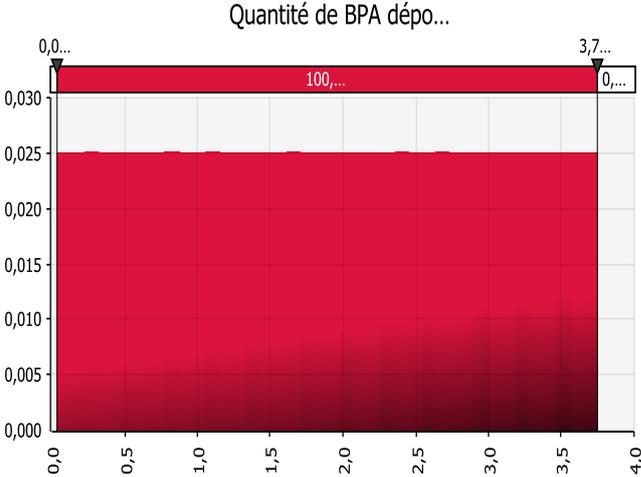
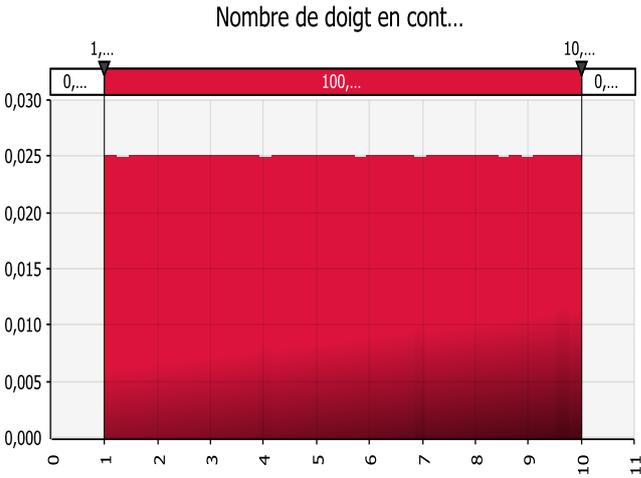
Source des données :

Pour les femmes enceintes dans le cadre d'un scénario « travailleurs » : Etude EDEN – prise en compte des poids depuis le début de la grossesse jusqu'à la 35^{ème} semaine d'aménorrhée.

Pour les adultes dans le cadre d'un scénario « travailleurs » : Etude INCA2 – prise en compte des individus âgés de moins de 65 ans.

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Flux d'absorption percutané du BPA depuis un papier thermique $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	0,03 0,10 0,18 0,26 0,30 0,32 0,33 0,33 0,18
Durée d'exposition au papier thermique Travailleurs $\text{h}\cdot\text{j}^{-1}$		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	3,02 5,48 6,50 7,53 8,44 8,89 9,50 9,95 6,50
Surface de contact avec le ticket thermique cm^2		Minimum P25 P50 P75 P90 P95 P99 Maximum Moyenne	1 3,75 6,50 9,25 10,90 11,45 11,89 12 6,50

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives																			
Fréquence de contact avec un ticket thermique contact.j ⁻¹		<table border="1"> <tr><td>Minimum</td><td>1</td></tr> <tr><td>P25</td><td>2</td></tr> <tr><td>P50</td><td>3</td></tr> <tr><td>P75</td><td>4</td></tr> <tr><td>P90</td><td>4,60</td></tr> <tr><td>P95</td><td>4,80</td></tr> <tr><td>P99</td><td>4,96</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>5</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>3</td></tr> </table>	Minimum	1	P25	2	P50	3	P75	4	P90	4,60	P95	4,80	P99	4,96	Maximum	5	Moyenne	3	
Minimum	1																				
P25	2																				
P50	3																				
P75	4																				
P90	4,60																				
P95	4,80																				
P99	4,96																				
Maximum	5																				
Moyenne	3																				
Temps de contact avec un ticket thermique s.contact ⁻¹		<table border="1"> <tr><td>Minimum</td><td>5</td></tr> <tr><td>P25</td><td>20,25</td></tr> <tr><td>P50</td><td>35,49</td></tr> <tr><td>P75</td><td>50,75</td></tr> <tr><td>P90</td><td>59,90</td></tr> <tr><td>P95</td><td>62,95</td></tr> <tr><td>P99</td><td>65,39</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>66</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>35,50</td></tr> </table>	Minimum	5	P25	20,25	P50	35,49	P75	50,75	P90	59,90	P95	62,95	P99	65,39	Maximum	66	Moyenne	35,50	
Minimum	5																				
P25	20,25																				
P50	35,49																				
P75	50,75																				
P90	59,90																				
P95	62,95																				
P99	65,39																				
Maximum	66																				
Moyenne	35,50																				
Durée d'absorption du BPA h.j ⁻¹		<table border="1"> <tr><td>Minimum</td><td>7.10⁻³</td></tr> <tr><td>P25</td><td>0,52</td></tr> <tr><td>P50</td><td>1,01</td></tr> <tr><td>P75</td><td>1,51</td></tr> <tr><td>P90</td><td>1,80</td></tr> <tr><td>P95</td><td>1,90</td></tr> <tr><td>P99</td><td>1,98</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>2</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>1,02</td></tr> </table>	Minimum	7.10 ⁻³	P25	0,52	P50	1,01	P75	1,51	P90	1,80	P95	1,90	P99	1,98	Maximum	2	Moyenne	1,02	
Minimum	7.10 ⁻³																				
P25	0,52																				
P50	1,01																				
P75	1,51																				
P90	1,80																				
P95	1,90																				
P99	1,98																				
Maximum	2																				
Moyenne	1,02																				

Variable	Histogramme	Statistiques descriptives	
Taux d'absorption cutané %	 <p>Taux d'absorti...</p>	Minimum	10,22
		P25	24,58
		P50	31,28
		P75	39,69
		P90	47,15
		P95	50,91
		P99	55,94
		Maximum	59,83
		Moyenne	32,33
Quantité de BPA déposée sur un doigt par contact avec un ticket thermique $\mu\text{g}\cdot\text{doigt}^{-1}$	 <p>Quantité de BPA dépo...</p>	Minimum	0,04
		P25	0,96
		P50	1,89
		P75	2,82
		P90	3,38
		P95	3,56
		P99	3,71
		Maximum	3,75
		Moyenne	1,89
Nombre de doigt en contact avec un ticket thermique doigt	 <p>Nombre de doigt en cont...</p>	Minimum	1
		P25	3,25
		P50	5,50
		P75	7,75
		P90	9,10
		P95	9,55
		P99	9,91
		Maximum	10
		Moyenne	5,50

19 Annexe 19 : Démarches d'évaluation de risques sanitaires liés au BPA recensées dans la littérature scientifique

19.1 Principaux travaux d'évaluation de risque antérieurs à 2010

Beronius *et al.* ont publié en 2010 une analyse critique de différents travaux d'évaluation de risques du bisphénol A (Beronius *et al.*, 2010¹⁷). Cette analyse recensant les principales évaluations de risques du BPA menées avant 2010, il en est proposé une synthèse des principaux éléments ci-dessous.

Dix documents présentant une évaluation des risques pour la santé humaine liés au BPA et provenant d'Europe (5), des Etats-Unis (3), du Canada (1) et du Japon (1) ont été répertoriés et analysés. Ils sont répertoriés ci-dessous.

Tableau 27 : Documents d'évaluation de risque du BPA analysés par Beronius *et al.* (2010)

Evaluation de risque	Pays	Population ciblée	Effets considérés
SCF 2002	Europe	Population générale	Cancérogénicité, toxicité sur la reproduction
ECB 2003	Europe	Population générale et travailleurs	-
AIST 2005	Japon	Population générale	-
EFSA 2006	Europe	Population générale, et plus spécifiquement les nourrissons	Cancérogénicité, toxicité sur la reproduction
Chapel Hill 2007	Etats-Unis	Population générale	Toxicité sur le développement
ECB 2008	Europe	Population générale, plus spécifiquement les nourrissons, et travailleurs	Toxicité sur le développement
EFSA 2008	Europe	Population générale, et plus spécifiquement les nourrissons	Toxicité sur le développement
Santé Canada 2008	Canada	Population générale	Cancérogénicité, toxicité sur la reproduction
NTP-CERHR 2008	Etats-Unis	Population générale et travailleurs	Toxicité sur la reproduction
US FDA 2008	Etats-Unis	Population générale, et plus spécifiquement les nourrissons	Toxicité sur le développement

D'après Beronius *et al.*, 2010

(-) : pas d'effet considéré en particulier.

¹⁷ 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.

→ Evaluations de risque disponibles en Europe :

- En 2002, le Scientific Committee on Food (SCF)¹⁸ publie un avis évaluant l'exposition de la population générale au BPA *via* l'alimentation et proposant une dose journalière acceptable (SCF, 2002¹⁹).
- En 2006, l'European Food Safety Authority (EFSA) publie un avis évaluant l'exposition de la population générale au BPA *via* l'alimentation et ciblant l'exposition des jeunes enfants. Cet avis actualise le document du SCF et établit une nouvelle dose journalière acceptable (DJA) (EFSA, 2006²⁰).
- En 2008, l'EFSA confirme son avis de 2006 après s'être penchée sur la différence de capacité pour les nourrissons et les adultes d'éliminer le BPA de l'organisme (EFSA, 2008²¹).
- Conformément au règlement européen 793/93, un rapport d'évaluation de risque (Risk Assessment Report – RAR) relatif au BPA est publié en 2003 par l'European Chemicals Bureau (ECB) (CE, 2003²²). Le RAR présente une évaluation des risques pour l'environnement, les travailleurs et le consommateur.
- En 2008, l'ECB publie une actualisation du RAR de 2003 visant en particulier à lever les incertitudes soulignées en 2003 (CE, 2010²³).

→ Evaluations de risque disponibles aux Etats-Unis et au Canada :

- En novembre 2006, un panel d'experts se réunit à Chapel Hill en vue d'examiner la pertinence d'études écologiques et animales pour évaluer les risques pour la santé humaine. cette conférence a été sponsorisée par le NIESH et l'US EPA. Les résultats et conclusions portés par les experts ont donné lieu à plusieurs publications scientifiques. Dans la suite, ils seront cités sous l'item « Evaluation de Chapel Hill, 2007 ».
- En 2008, un groupe d'experts du National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR) évalue l'exposition au BPA *via* l'alimentation et l'environnement et s'intéresse plus particulièrement aux effets sur la reproduction à faibles doses (NTP, 2008²⁴). En 2008, la Food and Drug Administration (US FDA) publie

¹⁸Les missions de ce comité ont été transférées à l'EFSA en 2003

http://ec.europa.eu/food/committees/scientific/index_en.htm

¹⁹ SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A (Expressed on 17 April 2002). Scientific Committee on Food, SCF/CS/PM/3936 Final, Bruxelles - Belgium

²⁰ 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

²¹ EFSA (2008) Toxicokinetics of Bisphenol A - Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food, question number EFSA-Q-2008-382, adopted on 9 July 2008. European Food Safety Authority, doi:10.2903/j.efsa.2008.759

²² CE (2003) European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Commission européenne, Joint Research Centre, EUR 20843 EN, Luxembourg.

²³ CE (2010) 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.

²⁴ NTP (2008) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. NIH, Research Triangle Park, NC. National Toxicology Program.

une évaluation de risques ciblant la population générale exposée *via* l'alimentation et en particulier les jeunes enfants et la toxicité développementale (FDA, 2008²⁵).

- En 2008, Santé Canada évalue les risques liés au BPA pour l'environnement et la population générale exposée *via* l'alimentation et l'environnement (Environnement Canada, 2008²⁶).

→ Évaluation de risque disponible au Japon :

- Le National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) du Japon a conduit une évaluation des risques liés au BPA en 2005 concernant la population générale exposée *via* l'alimentation et l'environnement.

Pour Beronius *et al.* (2010), l'analyse de ces différents travaux permet de mieux comprendre les différentes étapes de l'évaluation de risques pouvant influencer les conclusions, comme par exemple la sélection et l'évaluation des données, la dérivation de relations « dose-réponse » et l'utilisation de facteurs d'incertitudes. Dans cet objectif, six points clés ont été systématiquement analysés :

- Les conclusions des différents documents relatives aux risques et/ou aux doses d'exposition acceptables ;
- L'estimation des niveaux d'exposition et l'identification des individus les plus exposés ;
- L'étude ou les études clé(s), effet(s) critique(s) et NOAEL(s) retenu(s) ;
- L'identification de sous-groupes de population sensibles (comme par exemple les enfants) ou bien l'existence de possibles différences de sensibilité entre les 2 sexes ;
- Les facteurs d'incertitudes pris en considération ;
- Les considérations et arguments avancés pour considérer ou non les études à faibles doses (i.e. les études rapportant des effets à des doses inférieures au plus faible NOAEL recensé, d'une valeur de 5 mg/kg_{PCJ}), et utilisé pour dériver des valeurs « réglementaires » comme des études pertinentes, significatives et donc utilisables dans le cadre d'une évaluation de risques sanitaires.

Les principaux résultats de l'analyse conduite par Beronius *et al.* sont ainsi les suivants :

- a) Les évaluations conduites par le SCF (2002), l'ECB (2003 et 2008), l'EFSA (2006 et 2008), l'US FDA (2008) et l'AIST (2005) concluent à l'absence de risque pour la santé humaine sur la base des connaissances disponibles. A l'inverse, l'évaluation de Chapel Hill conclut qu'il existe un risque pour toute la population compte tenu des niveaux d'exposition actuels. Quant à Santé Canada et au NTP-CERHR, leurs conclusions indiquent qu'il pourrait exister certains risques, principalement pour le fœtus et les nourrissons.
- b) Concernant les évaluations de l'exposition au BPA, la plupart des travaux conduits considèrent l'alimentation et l'environnement. Seuls le SFC, l'EFSA et l'US FDA n'ont considéré que l'alimentation. Cependant, l'alimentation est généralement considérée comme la source majeure d'exposition au BPA en population générale. Pour l'alimentation, la majorité des évaluations de l'exposition tient compte de données de consommation et de concentration en BPA dans certaines denrées alimentaires, basées soit sur des études soit sur des hypothèses. Les estimations fournies sont généralement considérées comme

²⁵ US FDA (2008) Draft Assessment of bisphenol A for use in food contact applications. US Food and drug administration, DRAFT version 08/14/2008

²⁶ Environnement Canada, Santé Canada (2008) Évaluation préalable finale pour le Défi concernant le Phénol, 4,4' -(1-méthyléthylidène)bis (Bisphénol-A).

représentatives de scénarios « pire-cas » réalistes. L'AIST et le NTP-CERHR ont également calculé des expositions totales au BPA à partir de concentrations urinaires de BPA (chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes). Ces calculs montrent des résultats inférieurs à ceux dérivés de consommations alimentaires.

Dans toutes les évaluations, il est conclu que, au sein de la population générale, les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus exposés au BPA.

Les niveaux d'exposition estimés *via* l'alimentation varient de 0,07 à 14 µg/kg_{PC}/j.

Cependant, contrairement aux autres travaux conduits, les experts de Chapel Hill basent leur estimation de l'exposition sur des concentrations sanguines de BPA et l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK). Ils argumentent ainsi que les données disponibles indiquent qu'un adulte d'environ 65 kg devrait ingérer 100 mg de BPA par jour (soit une dose d'exposition de 1,5 mg/kg_{PC}/j) pour expliquer les niveaux de BPA non conjugué retrouvés dans le sang. Ils avancent ainsi que ces niveaux élevés de BPA dans le sang pourraient indiquer qu'il existe d'autres voies d'exposition importantes que la voie alimentaire, ou bien que le métabolisme humain du BPA n'est pas aussi efficace que ce qui est généralement avancé.

Concernant l'exposition *via* l'environnement, les niveaux d'exposition sont généralement issus de modélisations de contamination des compartiments « air », « sol » et « eau » à proximité d'un site industriel mettant en œuvre du BPA. Ces niveaux sont ensuite utilisés pour estimer la contamination de viande, plantes, feuilles et racines, lait, poisson qui peuvent être consommés. L'ECB (2003 et 2008) estime ainsi des niveaux environnementaux de BPA à proximité de sites industriels fabriquant du PVC (2003) ou produisant du BPA (2008).

- c) A l'exception des experts de Chapel Hill, tous les autres organismes identifient les publications de Tyl *et al.* (Tyl *et al.*, 2002²⁷ et Tyl *et al.* 2008²⁸) présentant les résultats d'études multi-génération chez le rat et la souris²⁹, comme études clés servant à dériver les NOAEL utilisés pour l'évaluation des risques. Le fait qu'elles soient menées sur un large nombre d'animaux, considérant une large gamme de doses, conduites selon les bonnes pratiques de laboratoires et suivant les lignes directrices de l'OCDE spécifiques aux effets reprotoxiques, sont autant d'arguments avancés pour justifier leur utilisation dans le cadre des évaluations de risques menées. Il existe cependant des différences d'interprétation des résultats de ces études entre les différents organismes ou groupes d'experts en vue de sélectionner le(s) effet(s) critique(s) et NOAEL associé(s). Dans plusieurs des 10 évaluations ici recensées dont celle de l'EFSA, un NOAEL de 5 mg/kg_{PC}/j en lien avec une diminution du poids des animaux adultes, du poids corporel et des organes de leur progéniture chez le rat et des effets hépatiques chez les animaux adultes et chez la souris est retenu. Santé Canada, l'AIST et l'US FDA ont retenu un NOAEL additionnel de 50 mg/kg_{PC}/j pour des effets sur la reproduction. Pour l'ECB (2003 et 2008), les effets sur le poids chez le rat ne sont pas pertinents à considérer, et les effets sur le foie observés chez la souris ne sont pas significatifs d'un point de vue toxicologique. Le NOAEL retenu par l'ECB dans ses évaluations de risques est ainsi de 50 mg/kg_{PC}/j. Enfin, en lien avec l'interprétation de l'étude de Tyl *et al.* de 2008, la position de l'EFSA (2006 et 2008) qui ne considère pas dans son évaluation les effets sur le développement de la progéniture, contraste avec celles de l'ECB, de Santé Canada et de l'US FDA de 2008 qui considèrent un NOAEL de 50 mg/kg_{PC}/j pour des effets sur le développement.

²⁷ 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.

²⁸ 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.

²⁹ Le SCF, l'ECB et l'EFSA ont bénéficié de rapports non publiés relatifs à ces 2 études, quelques temps avant qu'elles soient publiées dans la littérature scientifique.

Pour les experts de Chapel Hill, les conclusions sont tout autres : ils indiquent que les études montrant des effets du BPA à faible doses devraient être considérées dans le cadre d'évaluations de risques et qu'aucun NOAEL n'est clairement établi.

- d) Des facteurs d'incertitudes ne sont pas appliqués dans toutes les évaluations. Dans les cas où de tels facteurs sont proposés, ils sont le plus souvent différents les uns des autres, illustrant la façon dont différents groupes d'experts interprètent de manière différente la variabilité inter-espèces, inter-individuelle et l'incertitude liée à la qualité et la quantité des données disponibles.
- e) Enfin, la prise en compte ou non des études à faibles doses, reflète les divergences de vue qui existent entre experts pour considérer la fiabilité des données et la pertinence qu'il y a à les utiliser pour conduire une évaluation de risques. Dans de nombreux cas, il n'y a pas de commentaires clairs quant à la significativité de ces études « faibles doses ». Les experts de Chapel Hill sont les seuls à conclure que les études à faibles doses disponibles sont fiables et pertinentes à utiliser dans le cadre d'évaluation de risques pour la santé humaine. Dans tous les autres travaux ici référencés, les données « faibles doses » ne sont pas considérées comme significatives. Cependant, quelques incertitudes sont exprimées dans les évaluations du SCF (2002), de l'ECB (2003), de Santé Canada (2008) et du NTP-CERHR (2008). Pour l'EFSA (2006 et 2008), l'ECB (2008) et l'US FDA (2008), le nombre croissant d'études à faibles doses n'est considéré ni fiable, ni pertinent. Il est à noter que les Etats membres européens ne sont pas tous d'accord avec les conclusions de l'ECB : le Danemark, la Suède et la Norvège ont exprimé leur désaccord et estiment que plusieurs études à faibles doses en lien avec des effets sur le cerveau et le comportement ne peuvent être exclues pour une évaluation des risques.

Il apparaît clairement que la conformité aux bonnes pratiques de laboratoires ainsi qu'à des lignes directrices réglementaires influencent l'évaluation de la fiabilité d'une étude.

Les conclusions/interprétations relatives à la significativité des données « faibles doses » n'ont pas vraiment changé au fil du temps. En d'autres termes, ces conclusions/interprétations ne dépendent pas de la quantité de données disponibles à un moment donné.

Un résumé des différentes données utilisées dans les 10 évaluations de risques répertoriées par Beronius *et al.* est présenté dans le Tableau 28 qui suit.

Tableau 28 : Résumé des principales données utilisées et principaux résultats obtenus dans les ERS analysées par Beronius *et al.* (2010)

ERS	Exposition(s) considérée(s)	Groupes les plus exposés	Dose d'exposition la plus élevée ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	Dangers : étude(s) clé(s) retenue(s)	Effets(s) critique(s)	NOAEL ($\text{mg}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	UF	MOS calculée la plus faible ou DJA ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)
SCF 2002	Orale	Nourrissons (0-4 mois)	1,6 ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002)	↓ poids (adultes et progéniture) et ↓ poids d'organes de la progéniture	5	500	DJA = 10
ECB 2003	Orale Environnementale	Enfants (1,5-4,5 ans) ; adultes Calculs pour adultes uniquement	14 ^a ; 9 ^a 0,018 (régional) ^a 60 (local : à proximité d'un site de production de PVC) ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002)	↓ taille de la portée	50	-	MOS = 725
AIST 2005	Aggrégée (alimentation + environnement)	Enfants (1-6 ans)	1,2 ^b ; 4,1 ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002)	↓ poids (adultes) ↓ taille de la portée	5 50	100	MOS = 1200
EFSA 2006 et 2008	Orale	Nourrissons de 6 mois	8,3 ^b ; 13 ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002 et 2008)	↓ poids (adultes et progéniture) et ↓ poids d'organes de la progéniture (rat) Effets sur le foie (souris)	5	100	DJA = 50
Chapel Hill 2007	Totale	Calculs pour adultes uniquement	1500 ^b	Pas d'étude clé identifiée	Effets sur cerveau, comportement et reproduction mâle	< 0,002	-	-
ECB 2008	Orale Environnementale	Enfants (1,5-4,5 ans) ; adultes Calculs pour adultes uniquement	10 ^a ; 1,5 ^a 0,009 (régional) ^a 41 (local : à proximité d'un site de production de BPA) ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002 et 2008)	Effets sur le foie et les reins et Effets sur la reproduction et le développement	50	70 (poids, reins) 175 (foie) 40 (repro, devpt)	MOS = 1163
Environnement Canada 2008	Orale Aggrégée (alimentation + environnement)	Nourrissons nourris au biberon	4,12 ^a 4,30 ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002 et 2008)	↓ poids (adultes et progéniture) et ↓ poids d'organes de la progéniture (rat) et effets sur le foie (souris) ↓ taille de la portée	5 50	-	MOS = 1160
NTP-CERHR 2008	Orale Totale	Enfants (1,5-4,5 ans) Enfants (6-8 ans)	14,7 ^a 0,07 ^b ; 2,17 ^a	Tyl <i>et al.</i> , (2002)	Séparation prépucciale retardée (rat)	4,75	-	-
US FDA 2008	Orale	Nourrissons (1-2 mois)	2,42 ^b	Tyl <i>et al.</i> , (2002 et 2008)	↓ poids adultes (rat) et effets sur le foie (souris) Effets sur la reproduction	5 50	1000	MOS = 2066

^a estimations « pire cas » ou P95 / ^b estimations moyennes ou « typiques ».

19.2 Principaux travaux d'évaluation de risque publiés et/ou actualisés depuis 2010

Avis de l'EFSA de 2010

Extrait du site <http://www.efsa.europa.eu> :

« En mars 2010, la Commission européenne invitait l'EFSA à prendre en considération toute nouvelle preuve scientifique disponible qui pourrait affecter les conclusions des avis adoptés précédemment sur le BPA et à travailler en étroite collaboration avec les organes d'évaluation des risques des États membres de l'UE sur cette question. À la suite de cette demande, l'EFSA a organisé une réunion rassemblant des experts nationaux des États membres spécialisés sur le sujet du BPA ainsi que des représentants de la Commission européenne, au cours de laquelle des membres du groupe CEF de l'EFSA ont rédigé un projet d'avis scientifique actualisé sur le BPA. Les membres du groupe et les experts nationaux ont souligné que toutes les informations scientifiques devaient être soumises à une analyse critique afin de pouvoir déterminer leur pertinence dans le cadre de l'évaluation de la sécurité du BPA pour la santé humaine. Les experts nationaux ont été invités à soumettre à l'EFSA toute nouvelle preuve disponible, qui serait prise en considération lors de la finalisation de l'avis scientifique.

À la suite d'un examen détaillé et exhaustif de la littérature scientifique la plus récente et d'études sur la toxicité du BPA à faibles doses, les scientifiques du groupe CEF³⁰ de l'EFSA ont conclu qu'ils n'avaient pu identifier aucune nouvelle preuve qui les amènerait à reconsidérer la DJA pour le BPA, fixée par l'EFSA à 0,05 mg/kg_{PCJ} dans son avis scientifique de 2006 et reconfirmée dans son avis de 2008. Le groupe a également déclaré que les données actuellement disponibles n'apportaient pas d'éléments probants concernant une toxicité neurocomportementale du BPA. »

Danish EPA : Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors (avril 2012)

Dans ce rapport, le Danish EPA s'est intéressé à l'exposition et aux risques pour la santé des femmes enceintes susceptibles d'être exposées à différentes substances suspectées perturbateurs endocriniens.

L'étude s'est intéressée à 36 substances, sélectionnées sur la base des critères suivants :

- Les substances appartiennent aux groupes 1 et 2a selon les critères d'identification des perturbateurs endocriniens élaborés par le Danish Center for Endocrine Disruptors (CEHOS) pour le Danish EPA (Danish EPA 2011) ;
- L'effet de perturbation endocrinienne est associé à un mode d'action lié à une perturbation de l'activité hormonale anti-androgénique, oestrogénique ou thyroïdienne ;
- Il existe un niveau de connaissance suffisant d'après les études animales pour dériver des doses sans effet toxique pour l'Homme (en ciblant spécifiquement les effets endocriniens) ;
- Les substances devraient être présentes dans des produits couramment utilisés par les femmes enceintes ;
- Les substances devraient contribuer à une exposition importante ;
- Les substances sont susceptibles de se retrouver dans plusieurs produits de consommation.

³⁰ Groupe CEF : groupe d'experts scientifiques de l'EFSA responsable des activités d'évaluation de risques en lien avec les matériaux en contact avec les aliments, les enzymes, les arômes et les auxiliaires technologiques.

Le BPA appartient à la liste des 36 substances retenues pour l'étude. Cette liste est présentée dans le Tableau 29 ci-dessous.

Tableau 29 : Substances investiguées par le Danish EPA (juillet 2011 à mars 2012)

The Selected substances are: Substance name (CAS No.)	Antiandro- genic	Estrogenic	thyroid disrupting
Phthalates			
DEHP (di-ethyl-hexyl-phthalate) (117-81-7)	X		X
DiNP (di-iso-nonyl-phthalate) (28553-12-0)	X		
DBP (di-butyl-phthalate) (84-74-2)	X		
DiBP (di-iso-butyl-phthalate) (84-69-5)	X		
BBP (butyl-benzyl-phthalate) (85-68-7)	X		
DPP (dipentyl phthalate) (131-18-0)	X		
DnHP (di-n-hexyl phthalate) (84-75-3)	X		X
DnOP (Di-n-octyl phthalate) (117-84-0)	X		X
Other environmentally hazardous chemical substances			
Dioxin and dioxin-like PCBs	X		X
Bisphenol A (80-05-7)		X	
Nonylphenol (25154-52-3)		X	
TBBPA (Tetrabromobisphenol A) (79-94-7)		X	X
Perfluorooctanoate (PFOA) (335-67-1)	X		X
Perfluorooctane sulfonate (PFOS) (1763-23-1)	X		X
Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) (556-67-2)		X	
Substances in cosmetic products			
Propylparaben (94-13-3)		X	
Butylparaben (94-26-8)		X	
Isobutylparaben (4247-02-3)		X	
Octyl methoxycinnamate, 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (OMC) (5466-77-3)		X	X
3-Benzylidene camphor (3-BC) (15087-24-8)		X	
4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC) (36861-47-9)		X	
Benzophenone 3 (BC-3) (131-57-7)		X	
Triclosan (3380-34-5)		X	X
Resorcinol (108-46-3)			X
Pesticides			
Chlorpyrifos (2921-88-2)	X		X
Dithiocarbamates: - Mancozeb (8018-01-7) - Maneb (12427-38-2) - Propineb (12071-83-9)	X		X
Imazalil (35554-44-0)	X		
Iprodione (36734-19-7)	X		
Pirimiphos-methyl (29232-93-7)	X		
Procymidon (32809-16-8)	X		
Propamocarb (24579-73-5)		X	
Tebuconazole (107534-96-3)	X		
Triabendazole (148-79-8)	X		X

Source : Danish EPA (2012)

Dans ce qui suit, nous ne rapportons que les résultats d'évaluation de risque relatifs au BPA. Seuls des éléments synthétiques sont présentés ici. Pour plus d'exhaustivité, le lecteur se reportera utilement au document original du Danish EPA.

L'objectif de l'étude était de déterminer l'exposition des femmes enceintes aux substances listées dans le Tableau 29 pour *in fine* évaluer les risques pour leur santé. Il a été retenu de caractériser l'exposition en considérant :

- L'alimentation,
- Les environnements intérieurs (air et poussières),
- L'usage de produits de consommation.

Concernant les produits de consommation, 8 catégories de produits ont été sélectionnées pour la réalisation de tests de composition et de migration³¹. Il s'agit de produits :

- que les femmes enceintes sont susceptibles d'utiliser,
- dont la durée ou la fréquence de contact/d'utilisation est significative (usage plusieurs fois par jour ou par semaine),
- suspectés contenir les substances listées précédemment,
- n'ayant pas fait l'objet d'étude spécifique par le passé, ou bien dont les données disponibles sont jugées obsolètes.

Ces 8 groupes de produits sont :

- Coques de protection de téléphone portables,
- Matelas de gym 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, le Danish EPA a considéré les produits suivants 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 gym ou de repos, les sacs en cuir synthétique et les chaussures de type « baskets »³².

Tel que présenté dans la section précédente, le BPA n'a pas été quantifié dans ces catégories d'articles. Ils n'ont donc pas été retenus pour la conduite d'une ERS.

En revanche, des études précédentes ayant documenté un flux de migration de BPA depuis des tickets de caisse et des sex toys, les risques pour la femme enceinte, liés à la manipulation de ces produits de consommation ont été évalués. Un scénario « travailleurs » a également été décliné pour la manipulation de tickets de caisse.

Les doses internes d'exposition calculées, la DNEL utilisée et les calculs de risque réalisés (RCR = risk characterisation ratio = Dose interne totale/DNEL) sont présentés dans le tableau suivant.

³¹Des 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.

³² 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 30 : Evaluation des risques liés au BPA réalisée par le Danish EPA (Danish EPA, 2012)

		DNEL interne ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	Dose interne via sex toy ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	Dose interne via tickets de caisse ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	Dose interne via l'environnement intérieur (air + poussières) ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	Dose interne via l'alimentation ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	Somme des doses internes ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)	RCR total
BPA	Scénario médian	500	0,0024	0,7960	0,0004	1,5	2,2987	0,0046
	Scénario pire cas		0,0047	0,7960	0,0025	1,5	2,3031	0,0046
	Scénario « agent de caisse »		-	4,3260	-	-	4,3260	0,0087
Commentaires		Etude source : (Tyl <i>et al.</i> , 2008) Effet considéré : effets reprotoxiques (diminution de la fertilité, puberté précoce, anomalies testiculaires) NOAEL retenu = 50 mg/kg/j Facteur d'incertitude total appliqué = 100 Taux d'absorption appliqué = 1	Calculée à partir des données de flux de migration d'étude précédente (Danish EPA, 2006) Equation de calcul : cf REACH guidelines, chapter 15 « consumer exposure estimation » (ECHA, 2010)	Calculée à partir des données de flux de migration d'étude précédente (Danish EPA, 2011) Equation de calcul : cf REACH guidelines, chapter 15 « consumer exposure estimation » (ECHA, 2010)	Calculée à partir de données de concentration issues de la littérature Pour les poussières : (Loganathan <i>et al.</i> , 2011) Pour l'air : pas de données trouvées Equation de calcul : cf REACH guidelines « guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment » (ECHA, 2008)	source : (EFSA, 2007)		

In fine, le BPA ne fait pas partie, dans l'analyse faite par le Danish EPA, des substances contribuant majoritairement aux risques. Le Danish EPA ne conclut pas directement quant aux risques induits par les différentes substances étudiées dont le BPA. A partir des RCR calculés pour chaque substance, le Danish EPA calcule ensuite un RCR global qui est la somme des RCR des substances présentant le même mode d'action. Ainsi, les RCR relatifs au BPA, pour les différents scénarios, sont sommés avec les RCR des autres substances étudiées et identifiées comme substances « oestrogéniques », et pour lesquelles des calculs de risque ont été possibles. Les substances contribuant ainsi au calcul d'un RCR global pour des effets oestrogéniques sont les suivantes : BPA, nonylphénol, TBBPA, D4, propylparaben, butylparaben, OMC, benzophenone 3, triclosan et propamocarb.

Les RCR globaux liés à des effets oestrogéniques pour les scénarios médian et pire cas sont respectivement de 0,74 et 3. La contribution majoritaire provient de l'exposition aux produits de consommation et les substances apparaissant les plus problématiques sont le propylparaben, le butylparaben et le triclosan contenus dans des produits cosmétiques. La contribution du BPA au RCR global calculé pour des effets oestrogéniques apparaît négligeable.

Le propylparaben et le butylparaben ressortent également comme contributeurs majeurs à un risque ne pouvant être exclu sur la base d'un scénario « vacances » tenant compte de l'application d'écran solaires sur la peau.

Enfin, dans une partie « Discussion », le rapport du Danish EPA met en perspective l'utilisation d'une DNEL plus basse que celle utilisée de 500 µg/kg_{PC}/j. Sans aller très loin dans son analyse, le Danish EPA indique qu'une telle perspective conduirait à identifier le BPA comme substance préoccupante, la source majeure d'exposition étant l'alimentation dans l'évaluation menée.

FAO/OMS (2010) Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Summary Report including Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A.

Pour répondre aux incertitudes, en particulier sur les effets sur la reproduction, le système nerveux central et le comportement, soulevées par les données disponibles sur la toxicité du BPA et les controverses suscitées quant à ses risques pour la santé de l'homme (et notamment l'enfant), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) ont décidé d'organiser conjointement un atelier rassemblant des experts du monde entier sur le BPA afin de faire l'état des lieux des connaissances disponibles à ce jour. Cet atelier s'est tenu du 1^{er} au 5 novembre 2010 à Ottawa. L'objectif était de revoir l'ensemble de la littérature scientifique en vue d'évaluer l'impact potentiel du BPA sur la santé, en considérant en particulier l'exposition orale à des faibles doses. Les experts ont été également invités à lister les incertitudes et manques de données. A noter que la gestion des risques n'était pas dans le périmètre de cet atelier.

Plusieurs aspects en lien avec les effets ou les expositions associées au BPA ont été abordés lors de cet atelier. Les principaux points sont résumés dans ce chapitre.

Le groupe d'experts s'est attaché à recenser les concentrations de BPA dans les aliments ainsi qu'au BPA migrant à partir des matériaux en contact des aliments ou des matériaux dentaires. Le BPA présent dans l'air, les poussières et l'eau a cependant également été considéré. Les experts ont constaté que la plupart des études rapportant la présence de BPA dans les aliments s'appuient sur des analyses d'aliments ou breuvages de boissons dans des contenants revêtus de résines époxydes et, dans une moindre mesure de containers pots en verre avec un couvercle métallique. De même la migration de BPA a été mise en évidence dans la majorité des études à partir de biberon en PVC. Quelques études mesurant le BPA dans du papier ont également été recensées. Par ailleurs la plupart des études rapportent des concentrations de BPA libre sauf dans le lait où souvent le BPA total est mesuré.

Les expositions ont été calculées à partir de mesures de BPA dans les aliments et boissons issues d'enquêtes nationales dans 7 pays. Les experts considèrent cependant que selon les méthodes d'analyse utilisées dans les enquêtes, les expositions peuvent être largement sur-estimées pour certaines sous-populations (en lien avec une contamination croisée). Les experts estiment néanmoins les expositions au BPA à :

- chez l'adulte : < 0,01 – 0,40 µg/kg_{PC}/j en moyenne (95% à 0,06 µg/kg_{PC}/j ; 97,5% à 1,5 µg/kg_{PC}/j)
- chez le jeune enfant et l'adolescent : < 0,1 – 0,50 µg/kg_{PC}/j en moyenne (95% à 0,3 µg/kg_{PC}/j ; 97,5% à 1,1 µg/kg_{PC}/j)

Les expositions ont également été estimées à partir de données internationales prenant en compte différents scénarios et budgets espace-temps (consommation de nourriture de 0,05 kg/kg pc et de breuvages boissons de 0,1 mL/kg avec 25, 50 ou 100% des aliments contenus dans des contenants libérant du BPA). Les concentrations de BPA dans les breuvages ont été assimilées à celles retrouvées dans l'eau non conditionnée. Les expositions ont ainsi été calculées pour différentes tranches d'âge : 0-6 mois, 6-36 mois, > 3 ans, adultes (dont femmes enceintes).

Tableau 31 : Résumé des estimations de l'exposition alimentaire de régimes types pour 4 groupes de population

Population	Source of exposure	Dietary exposure estimate (µg/kg bw per day)	
		Mean	95th percentile
Infants, 0 – 6 months	Exclusively breastfed	0.3	1.3
	PC bottles and formula ^a (powder-liquid)	2.0 – 2.4	2.7 – 4.5
	Formula, no PC bottles ^a (powder-liquid)	0.01 – 0.5	0.1 – 1.9
Infants, 6 – 36 months	Breastfed + solid food (best case-worst case) ^b	0.1	0.3 – 0.6 ^c
	PC bottles and formula ^a + solid food (best case-worst case) ^b	0.5 – 0.6	1.6 – 3.0 ^c
	Formula only, no PC bottles ^a + solid food (best case-worst case) ^b	0.01 – 0.1	0.1 – 1.5 ^c
Children, 3+ years	Fruits, desserts, vegetables, meat, soups, seafood, carbonated drinks (best case-worst case) ^b	0.2 – 0.7	0.5 – 1.9 ^c
Adults	Fruits, vegetables, grains, meat, soups, seafood, desserts, carbonated drinks, tea, coffee, alcoholic beverages (best case-worst case) ^b	0.4 – 1.4	1.0 – 4.2 ^c

^a Assumes formula only, no breast milk.

^b Worst case is assuming the daily consumption of 100% packaged food and beverages, and the best case is assuming the daily consumption of 25% packaged food and beverages.

^c Because of the use of the budget method model, maximum consumption is reported in these upper range of exposure estimates.

Source : d'après FAO/OMS, 2010

Les experts concluent qu'en raison des hypothèses conservatrices, les expositions estimées au niveau international sont plus élevées que celles estimées au niveau national. Les expositions au BPA les plus élevées sont celles des enfants de < 6 mois nourris avec des biberons en PVC : (2,4 µg/kg pc/j en moyenne - 95% à 4,5 µg/kg pc/j). Sur la base du peu de données disponibles, les experts concluent que les expositions au BPA autres qu'alimentaires sont faibles (< 10% pour les sous-populations étudiées); d'autres sources d'exposition ont été identifiées comme des aliments non conditionnés et le papier thermique.

Après absorption et métabolisme, le BPA est rapidement éliminé au niveau urinaire avec une demi-vie estimée < 2h. Sur la base d'une exposition alimentaire quotidienne, la concentration de BPA non conjuguée, prédite au niveau sanguin par un modèle PB-PK, varie de 0,04 à 10,1 pg/mL pour les enfants de 0 à 6 mois.

Les expositions calculées à partir de données de biomonitoring varient :

- chez l'adulte de 0,05 µg/kg pc/j en moyenne (95% à 0,45 µg/kg pc/j) ;
- chez l'enfant de 0,02 à 0,12 µg/kg pc/j en moyenne (95% 0,45 à 0,78 µg/kg pc/j) pour des enfants de 1-5 mois et 3-5 ans respectivement.

Les experts du panel FAO/OMS concluent donc en une bonne concordance entre les données d'expositions estimées à partir des résultats d'études de biomonitoring et les valeurs calculées à partir des contaminations alimentaires.

Ils ont toutefois listé les manques de connaissance suivants :

- concentrations de BPA dans des aliments non conditionnés ;

- données d'usage des consommateurs des matériaux et produits contenant du BPA, en particulier en tenant compte des spécificités régionales ;
- contribution de la voie cutanée à l'exposition globale.

En termes d'évaluation du danger, les experts de ce panel ont estimé qu'en l'état actuel des connaissances, une dose sans effet chez l'homme ne peut pas être clairement identifiée pour conduire une ERS avec un niveau de confiance suffisant. Des études complémentaires sur la toxicocinétique du BPA et ses mécanismes d'action oestrogéniques ou autres sont nécessaires afin, notamment, de pouvoir choisir la dose de référence (NOAEL/LOAEL/BMD) utilisable pour l'évaluation des risques.

En conclusion de cette conférence, les participants ont estimé que :

- Pour de nombreux effets, les expositions humaines au BPA sont largement inférieures aux niveaux auxquels ils apparaissent chez l'animal ;
- Les études conventionnelles sur la reprotoxicité et le développement montrent des effets seulement à des doses élevées ;
- Certains effets nouveaux non investigués dans les études classiques (neurodéveloppement, anxiété, lésions prénéoplasiques de la glande mammaire et de la prostate chez le rat, modification de certains paramètres en lien avec la production de sperme...) sont observés dans certaines études à des doses faibles, comparables au niveau d'exposition chez l'homme. Si ces effets étaient confirmés, alors le risque pour l'homme pourrait se poser. Néanmoins, de nombreuses incertitudes persistent et des études complémentaires sont nécessaires afin de pouvoir interpréter de tels effets.

JRC (2010). Bisphenol A and baby bottle : challenges and perspectives

En 2010, des scientifiques du JRC ont publié un rapport intitulé qui donne un état des lieux des évaluations de risques disponibles à cette date (SCF, 2002 ; EFSA, 2006 ; CE, 2008 ; AIST, 2007 ; US FDA, 2008 ; Environment Canada, 2008). Ce rapport met en avant les divergences d'approches selon que les évaluations prennent ou non en compte les effets aux faibles doses observés dans des études non conventionnelles. Les scénarios d'expositions les plus conservateurs conduisent à considérer pour la population générale de doses journalières *via* l'alimentation de 0.07 à 14 µg/kg pc. Comparée au NOAEL de 5 mg/kg/j sur laquelle se basent les évaluations réglementaires, une marge de sécurité >100 est calculée, ce qui est considéré comme suffisant. Cependant, les auteurs s'interrogent si cette marge de 100 est suffisante pour protéger les populations les plus vulnérables (fœtus, nouveaux nés) et mentionnent que pour certains scientifiques, des effets à des doses beaucoup plus faibles sont observés. Enfin les auteurs préconisent un rapprochement entre les chercheurs, les évaluateurs et les gestionnaires afin de discuter des protocoles d'études à conduire en vue d'obtenir un consensus sur la toxicité du BPA.

Japan AIST (2011) Updated hazard Assessment of Bisphenol

En juillet 2011, un rapport a été publié par le RISS (Research Institute of Science for safety and Sustainability) et l'AIST (Institute of Advanced Industrial Science and Technology) japonais. Ce rapport faisait suite à un précédent rapport publié en 2005 par l'AIST (Nakanishi *et al.*, 2005³³) sur la toxicité du BPA et les niveaux d'exposition au Japon.

³³ Nakanishi J, Miyamoto K, Kawasaki H (2005). Risk Assessment Document Series N°6. Maruzen, Tokyo.

Dans ce récent rapport, l'ensemble des données disponibles ont été considérées. L'effet critique retenu par les auteurs de ce rapport sont les effets hépatiques (hypertrophie centrolobulaire) observées à l'issue d'une étude OCDE/BPL sur 2 générations chez la souris. Un NOAEL de 3 mg/kg pc/j est dérivé de cette étude. Les auteurs considèrent que les effets sur le neurodéveloppement observés dans certaines études ne sont pas suffisamment robustes pour être considérés comme des effets adverses chez l'homme. Ils interrogent néanmoins la validité des tests OCDE pour évaluer la neurotoxicité des composés présentant une activité oestrogénique. Un facteur global d'incertitude de 25 (2.5 pour la variabilité interspèce et 10 pour la variabilité interindividuelle) est proposé, contrairement au facteur de 100 proposé en 2005 (Nakanishi *et al.*, 2005). Les auteurs expliquent qu'un facteur plus faible pour la variabilité interspèce est désormais appliqué pour tenir compte de la conjugaison plus rapide du BPA chez l'homme comparativement au rongeur. En termes d'exposition de la population japonaise, les enfants de 1 à 6 ans sont considérés comme les plus exposés avec un percentile 95 à 3.9 µg/kg pc/j pour les garçons et 4.1 µg/kg pc/j pour les filles. Les doses journalières calculées à partir de l'excrétion urinaire de BPA conduisent à des valeurs chez l'adulte allant de 0.037 à 0.064 µg/kg/j chez l'homme et 0.043 à 0.075 µg/kg/j chez la femme (95ème percentile). Dans ces conditions, les marges de sécurité sont largement > 100 chez les enfants et les adultes et le risque peut être écarté.

FSANZ

En 2010, FSANZ (Food Standards Australia New Zealand), l'agence alimentaire australienne et néo-zélandaise, a publié un rapport relatif au BPA dans les aliments, en particulier ceux destinés aux enfants. En s'appuyant sur les expertises disponibles à cette date, ce rapport considère la DJA de 0,05 mg/kg pc/j pertinente et écarte le risque lié aux expositions alimentaires au BPA. Une enquête sur la contamination des aliments en Australie (70 aliments) a conduit à observer de très faibles teneurs de BPA. Le BPA n'a pas été détecté dans la plupart des aliments pour enfants. FSANZ reconnaît que des incertitudes concernant la toxicité du BPA persistent et qu'elle mettra à jour son évaluation suite à la publication des résultats des études en cours aux USA.

KEMI (2012) Bisfenol A i kassakvitton - rapport fran ette regeringsuppdrag

En 2012, le KEMI, l'agence suédoise des produits chimiques, a réalisé une évaluation de risques sanitaires pour les femmes enceintes exposées au BPA *via* les tickets thermiques (KEMI, 2012³⁴). Aucune distinction n'a été réalisée entre les consommateurs ou les travailleurs en caisse.

Le KEMI a établi plusieurs VTR pour le BPA : trois pour les adultes et une spécifique aux enfants. Le KEMI a identifié des études mettant en évidence des effets aux faibles doses. Par manque de temps, seules les études de neurotoxicité ont été prises en compte pour construire ces VTR.

Le KEMI a évalué la quantité de BPA transféré sur la main entre 0,1 à 3,3 µg.cm⁻² (Biedermann *et al.*, 2010³⁵). En considérant une surface de la peau de 200 cm², soit la surface de 2 paumes de mains sèches, la manipulation des tickets thermiques pendant la journée pourrait transférer de 20 à 660 µg de BPA par jour. Le KEMI a considéré que l'exposition s'effectue pendant 4 heures après le contact. L'absorption cutanée a été évaluée selon 2 hypothèses :

³⁴ KEMI (2012) Bisfenol A i kassakvitton - rapport fran ette regeringsuppdrag. Kemikalieinspektionen (agence suédoise des produits chimiques), Nr 4/12. Rapport.

³⁵ 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.

- Hypothèse 1 : un taux d'absorption de 10 % basé sur l'étude de Kaddar *et al.* (Kaddar *et al.*, 2008³⁶) ;
- Hypothèse 2 : un flux d'absorption de 0,25 µg.cm⁻².h⁻¹ basé sur l'étude de Marquet *et al.* (Marquet *et al.*, 2011³⁷). Les auteurs ont considéré que l'absorption sur peau humaine est 10 fois plus lente que sur la peau de rat et ont donc divisé par 10 le flux d'absorption cutané déterminé *in vivo* chez le rat par l'équipe de Marquet.

Dans l'hypothèse n°1, la dose interne était de 2 à 66 µg.j⁻¹, soit 0,03 à 1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ en considérant un poids corporel de 60 kg. Dans l'hypothèse n°2, en considérant une exposition de 4 heures, avec un flux de 0,25 µg.cm⁻².h⁻¹, la quantité maximale absorbée était de 1 µg.cm⁻². Si la surface de la peau exposée est de 200 cm², l'exposition totale est de 200 µg.j⁻¹, soit 3,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une personne de 60 kg. Ces résultats étant assez similaires, le KEMI a retenu une dose d'exposition de 1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour l'évaluation quantitative de risques sanitaires en considérant un scénario pire cas.

Des quotients de danger ont été calculés en comparant la dose d'exposition avec trois VTR construites à partir de 3 études mettant en évidence des effets neurotoxiques sur la descendance, et la DJA de l'EFSA (Tableau 32).

Tableau 32 : Calcul du quotient de danger pour la femme enceinte (KEMI, 2012)

DJE interne	LOAEL (étude clé)	UF (valeurs ECHA)	VTR	Quotient de danger (DJE/VTR)
1 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (Jones <i>et al.</i> , 2011)	100	0,05 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	20
	200 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (Ryan <i>et al.</i> , 2006)	525	0,4 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2,5
	500 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (Xu <i>et al.</i> , 2010)	525	0,95 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1,05
	5000 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (EFSA, 2008)	100	50 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,02

Le KEMI conclut à un risque possible pour la descendance de femme enceinte *et al.* allaitante exposée au BPA *via* les tickets thermiques d'avoir un effet neurologique. Les QD sont très disparates en fonction des études clés et des doses critiques retenues. L'évaluation la plus protectrice (utilisant la VTR la plus basse) donne un quotient de danger élevé. L'utilisation des deux autres doses critiques jugées plus robustes (Ryan *et al.*, 2006 ; Xu *et al.*, 2010) conduit également à un risque possible pour le développement neurologique chez la descendance de femme enceinte *et al.* allaitante exposée au BPA *via* les tickets thermiques.

Bien que les enfants ne manipulent pas les tickets de caisse, un scénario prévisible selon les auteurs est que l'enfant porte un ticket de caisse à la bouche. L'ingestion du reçu, qui pèse environ 100 mg, peut donner une exposition maximale de 1 à 2 mg. Pour un enfant pesant 10 kg, la dose journalière d'exposition serait alors de 100 à 200 µg.kg⁻¹. Le KEMI a établi une VTR de 1,83 mg.kg⁻¹.j⁻¹ établie pour les enfants en se basant sur l'étude de Viberg *et al.* (2011). Le KEMI mis en évidence un risque pour les enfants portant un ticket de caisse à la bouche.

³⁶ Kaddar N, Harthé C, Déchaud H, Mappus E, Pugeat M (2008) Cutaneous penetration of bisphenol A in pig skin. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 71(8), 471-473.

³⁷ Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E (2011) In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: A possible extrapolation to human absorption? *Archives of Toxicology* 85(9), 1035-1043.

20 Annexe 20a : Analyses complémentaires relatives au volet alimentaire menées par le CES ERCA de l'Anses

NOTE : Dans ce qui suit, l'ensemble des calculs d'expositions alimentaires et de risques associés sont réalisés en dose externe.

20.1 Rappel des expositions au BPA_{non-conjugué} via l'alimentation pour les femmes enceintes, les adultes et les enfants de plus de 3 ans

Exposition totale des populations étudiées au BPA_{non-conjugué}

D'une manière générale, l'exposition de la population est du même ordre de grandeur quelle que soit la tranche d'âge.

Chez les enfants et adolescents de 3 à 17 ans, l'exposition varie de 0,05 à 0,06 µg/kg pc/j en moyenne, de 0,15 à 0,18 µg/kg pc/j au 97.5^{ème} percentile et de 0,18 à 0,22 au 99^{ème} percentile.

Chez les adultes à partir de 18 ans, l'exposition varie en moyenne de 0,038 à 0,040 µg/kg pc/j, de 0,09 à 0,11 µg/kg pc/j au 97.5^{ème} percentile et de 0,11 à 0,15 µg/kg pc/j au 99^{ème} percentile.

L'exposition de la population des femmes enceintes varie en moyenne de 0,05 à 0,06 µg/kg pc/j, de 0,14 à 0,17 µg/kg pc/j au 97.5^{ème} percentile et de 0,16 à 0,24 au 99^{ème} percentile.

Tableau 33 : Distribution de l'exposition alimentaire au BPA_{non-conjugué} des différentes populations étudiées : enfants et adolescents de 3 à 17 ans par tranche d'âge, adultes de 18 ans et plus et femmes enceintes (µg/kg pc/j)

	Femmes enceintes		Adultes (18 ans et plus)		Enfants (3 à 17 ans)	
	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Moyenne	0,053	0,060	0,038	0,040	0,053	0,056
Médiane	0,043	0,050	0,033	0,035	0,042	0,046
P95	0,117	0,130	0,077	0,087	0,119	0,141
P97.5	0,138	0,170	0,090	0,105	0,146	0,175
P99	0,160	0,240	0,109	0,150	0,176	0,224

Tableau 34 : Distribution de l'exposition alimentaire au BPA_{non-conjugué} des enfants de 3 à 17 ans par tranche d'âge ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)

	3-6 ans		6-11 ans		11-14 ans		14-17 ans	
	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Moyenne	0,085	0,097	0,066	0,073	0,048	0,052	0,035	0,038
Médiane	0,072	0,089	0,058	0,066	0,041	0,047	0,029	0,033
P95	0,164	0,222	0,128	0,165	0,091	0,121	0,072	0,090
P97.5	0,175	0,242	0,146	0,202	0,105	0,144	0,085	0,111
P99	0,200	0,308	0,169	0,288	0,120	0,187	0,097	0,157

Comparaison des expositions au BPA avec les précédentes estimations françaises et internationales

Concernant les enfants de 3 à 17 ans (Tableau 35) et les adultes de 18 ans et plus (Tableau 36), les estimations actuelles sont plus faibles que celles calculées dans l'avis de l'Afssa du 2 juin 2010.

Ces différences peuvent s'expliquer d'une part par la représentativité des données issues de l'EAT2 comparativement aux données éparées et agrégées utilisées dans le précédent avis (Afssa, 2010), et d'autre part par le mode de calcul plus affiné (nomenclature des aliments) réalisé dans la présente étude. En effet, les nombreuses données de contamination collectées dans le cadre de cette étude ont permis d'obtenir un niveau de détail plus fin que celui de l'avis de juin 2010 étant donné que chaque aliment consommé se voit attribuer une contamination alors que dans le précédent avis, une contamination moyenne était attribuée à toute une catégorie alimentaire. Ce mode de calcul agrégé a tendance à surestimer les expositions car il suppose une même contamination pour tous les produits consommés appartenant à une même catégorie alimentaire. Par ailleurs, dans l'analyse de 2010, les plats composés (niveau de contamination moyen à $90 \mu\text{g}/\text{kg}$, $n=6$), la soupe ($80 \mu\text{g}/\text{kg}$, $n=1$) et les légumes ($30 \mu\text{g}/\text{kg}$, $n=32$) contribuaient approximativement à 70% de l'exposition totale. Dans la présente analyse, ces catégories alimentaires présentent des niveaux de contamination nettement plus faibles (respectivement, 8,6 ; 1,8 et $6,9 \mu\text{g}/\text{kg}$) ce qui explique également les différences observées au niveau des expositions totales.

Tableau 35 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA total des enfants et adolescents de 3 à 17 ans par tranche d'âge et comparaison aux précédentes estimations françaises et internationales ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)

Classe d'âge	N	Scénario	Moyenne	95e centile
Enfants et adolescents de 3 à 17 ans (Anses, 2012)	1444	MB	0,05-0,06	0,12-0,14
<i>dont</i>				
[3-6] ans	161	MB	0,09-0,1	0,16-0,22
[6-11] ans	409	MB	0,06-0,073	0,13-0,16
[11-14] ans	297	MB	0,048-0,052	0,09-0,12

[14-18[ans	577	MB	0,035-0,038	0,07-0,09
Afssa, 2010 (Enfants et adolescents de 3 à 17 ans)	1444	LB	0,19	0,53
		UB	0,20	0,55
FAO/OMS, 2010 (estimation nationale)*		MB	0,1-0,5	0,3-1,1

* Intervalle des estimations d'expositions nationales (jeunes enfants inclus ; moyenne-P95/97,5^{ème}) (Canada, Europe, Nouvelle-Zélande, Japon, Suisse, Etats-Unis, Singapour) correspondant à des situations d'expositions dites réalistes (approche déterministe et probabiliste). Les contributeurs à l'exposition totale ressortant de ces estimations étant majoritairement des produits en boîtes de conserve type soupes ou boîtes de conserve à base de viande, de légumes, de poisson.

Tableau 36 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA total de la population française de plus de 18 ans et comparaison aux précédentes estimations françaises et internationales (µg/kg pc/j)

Classe d'âge	N	Scénario	Moyenne	95e centile
Adultes : 18 ans et plus (Anses, 2012)	1918	MB	0,04	0,08 - 0,09
Afssa, 2010 (Adultes : 18 ans et plus)	1918	LB	0,12	0,33
		UB	0,13	0,34
FAO/OMS, 2010 (estimation nationale)*		MB	<0,01-0,4	0,04-1,5

* Intervalle des estimations d'expositions nationales (Canada, Europe, Nouvelle-Zélande, Japon, Suisse, Etats-Unis) correspondant à des situations d'expositions dites réalistes. Les contributeurs à l'exposition totale ressortant de ces estimations étant majoritairement des produits en boîtes de conserve type soupes ou boîtes de conserve à base de viande, de légumes, de poisson.

20.2 Rappel sur la caractérisation du risque lié à l'exposition via l'alimentation au BPA chez les femmes enceintes

Les résultats de la caractérisation du risque des femmes enceintes sur la base des 4 repères toxicologiques définis par le GT « PE » dans le cadre de ces travaux et des estimations d'exposition des femmes enceintes de l'étude EDEN telles que présentées précédemment selon une approche probabiliste sont rappelés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 37 : Estimation du pourcentage de femmes enceintes dont l'exposition au BPA_{non-conjugué} via l'alimentation dépasse les repères toxicologiques externes

	Repère Toxicologique externe (µg/kg pc/j)	Pourcentage de femmes enceintes dont l'exposition au BPA _{non-conjugué} dépasse le RT	
		Min	Max
Cerveau et comportement	0,17	1,0%	2,5%
Appareil repro. femelle	0,33	0,0%	0,4%
Métabolisme et obésité	0,29	0,0%	0,5%
Glande mammaire	0,08	15,7%	19,8%

Compte tenu des expositions *via* l'alimentation, le risque ne peut être écarté au regard des estimations des dépassements observés pour les quatre repères toxicologiques, avec notamment pour les effets relatifs à la glande mammaire et au cerveau et comportement des dépassements compris respectivement entre 15,7% et 19,8% et entre 1,0% et 2,5%.

20.3 Identification des principaux contributeurs à l'exposition alimentaire au BPA_{non-conjugué} chez les femmes enceintes et les autres sous-populations

Pour toutes les tranches d'âge de plus de 3 ans, femmes enceintes comprises, les légumes sont les plus forts contributeurs à l'exposition totale au BPA_{non-conjugué} par la voie alimentaire, ils contribuent entre 34 et 44% de l'exposition totale. Cela est cohérent au regard de la consommation importante de ce type de produits et de leur niveau de contamination en BPA_{non-conjugué} (en lien notamment avec leur conditionnement sous forme de boîtes de conserve).

Dans l'ensemble des groupes de populations (femmes enceintes, adultes de plus de 18 ans et enfants de 3 à 17 ans), il est noté que la part des produits d'origine animale (laits et produits laitiers, viandes et produits dérivés, abats, poissons et produits de la mer) contribue en moyenne à environ 26% de l'exposition totale.

Dans la population spécifique des femmes enceintes, la viande, les plats composés et les boissons sans alcool contribuent respectivement en moyenne à 13%, 9% et 8% de l'exposition totale.

Les tableaux relatifs à l'exposition alimentaire par catégorie de produits et leur contribution à l'exposition totale par classe d'âge sont présentés à la fin de cette annexe (cf Tableaux 45 à 51).

Les tableaux ci-dessous décrivent les dix principaux aliments contributeurs à l'exposition des adultes, femmes enceintes et enfants/adolescents. Les haricots verts (échantillons composites constitués de 30 à 60% de produits en boîtes de conserve) apparaissent comme étant le principal contributeur (à hauteur de 20% environ) à l'exposition au BPA_{non-conjugué} pour ces trois catégories de population. Les autres contributeurs identifiés sont également et essentiellement des produits en boîtes de conserve ou d'origine animale (viande et poisson).

Tableau 38 : Contribution moyenne à l'exposition totale au BPA_{non-conjugué} des 10 aliments les plus contributeurs dans la population des femmes enceintes

Aliment	Contribution (%)	Moyenne de contamination (µg/kg)	% conditionnement métallique ou boîtes de conserve dans les échantillons composites
haricots verts	25,9	34,9	33-60%
sirop aux extraits de fruits à diluer*	8,0	2,6	
petit pois	7,5	23,3	53-87%
veau	6,3	30,9	

Aliment	Contribution (%)	Moyenne de contamination ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	% conditionnement métallique ou boîtes de conserve dans les échantillons composites
maïs	4,7	35,2	100%
bœuf steak	3,4	3,2	
foie	3,2	28,9	
carotte	3,0	4,0	7-53%
pâtes fourrées type ravioli	2,8	9,2	20-47%
lentille	2,5	16,4	27-40%

* : Cette catégorie alimentaire est vraisemblablement sur estimée du fait du mode de recueil des consommations alimentaires de l'enquête EDEN basé sur un questionnaire de fréquence.

Tableau 39 : Contribution à l'exposition totale au BPA_{non-conjugué} des 10 aliments les plus contributeurs dans la population des adultes de plus de 18 ans

Aliment	Contribution (%)	Moyenne de contamination ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	% conditionnement métallique ou boîtes de conserve dans les échantillons composites
haricots verts	21,6	34,9	33-60%
petit pois	4,7	23,3	53-87%
soupe de légumes maison	4,2	2,5	
veau	3,9	30,9	
thon en boîtes de conserve	3,7	48,0	100%
vin	3,1	1,0	
côte de porc	2,9	17,0	
lentille	2,7	16,4	27-40%
couscous garni	2,5	14,7	80-100%
pâtes fourrées type ravioli	2,5	9,2	20-47%

Tableau 40 : Contribution à l'exposition totale au BPA_{non-conjugué} des 10 aliments les plus contributeurs dans la population des enfants de 3 à 17 ans

Aliment	Contribution (%)	Moyenne de contamination (µg/kg)	% conditionnement métallique ou boîtes de conserve dans les échantillons composites
haricots verts	19,9	34,9	33-60%
petit pois	6,2	23,3	53-87%
pâtes fourrées type raviolis	4,7	9,2	20-47%
thon en boîtes de conserve	3,4	48,0	100%
lentille	3,3	16,4	27-40%
couscous garni	3,3	14,7	80-100%
lait demi-écrémé	3,1	0,3	
veau	3,1	30,9	
maïs	2,8	35,2	100%
soupe de légumes maison	2,7	2,5	

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 conserve³⁸ qui représentent aux alentours de 50% de l'exposition totale et se décomposant 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.**

Sur la base de l'identification des principaux contributeurs et compte tenu des dépassements des repères toxicologiques observés chez la femme enceinte, le CES ERCA a bâti des scénarios visant à évaluer l'impact de différentes options de gestion.

³⁸ sans distinction possible de la présence ou non d'un vernis susceptible de relarguer du BPA.

20.4 Scénario d'exposition au BPA en fonction du conditionnement des aliments composites

Compte tenu de la part importante des produits en boîtes de conserve (légumes et plats composés) dans l'exposition totale (environ 50%), des scénarios spécifiques ont été réalisés et comparés à la situation de référence (dit scénario « EAT2 » dont les résultats sont présentés dans le Tableau 37 précédent) :

- Scénario « 0% boîtes de conserve » : Ce scénario correspond à l'exposition de la population sans consommation de denrées alimentaires conditionnées en boîtes de conserve. Ce scénario peut également être considéré comme reflétant l'exposition d'une population consommant exclusivement des produits conditionnés en boîtes de conserves qui ne relargueraient pas de BPA.
- Scénario « 100% boîtes de conserve » : Ce scénario correspond à l'hypothèse d'une population consommant exclusivement des denrées conditionnées en boîtes de conserve parmi celles susceptibles de l'être.

Ces scénarios ont été établis de manière à diminuer deux sources d'incertitude présentes dans le scénario « EAT2 » :

- La première est liée au biais de déclaration des boîtes de conserve dans les enquêtes de consommation (sous-déclaration des produits en boîtes de conserve) et/ou au mode de recueil des consommations (questionnaire de fréquence reconnu pour surestimer les consommations).
- La seconde est liée à l'échantillonnage utilisé dans l'EAT2, lequel est basé sur des échantillons régionaux intégrant pour les catégories légumes et plats composés, une composition moyenne d'achats et de conditionnements des aliments conditionnés ou non en boîtes de conserve à hauteur des pourcentages décrits dans le Tableau 25 de l'annexe 16 précédente. En effet, les légumes, légumes secs ou les plats composés ont été achetés soit en boîtes de conserve, soit en frais/surgelés, soit en paquet et ont été identifiés dans la base d'échantillonnage des aliments EAT2 (base comportant les caractéristiques de tous les sous-échantillons, conditionnement compris). Au final, 5 légumes (haricots verts, carottes, petits pois, épinards et ratatouille) et 5 plats préparés (cassoulet, choucroute, couscous, paëlla et pâtes fourrées type ravioli) répondaient à ce critère avec un pourcentage de boîtes de conserve par échantillon composite allant de 7% (1 sous-échantillon sur 15 acheté en boîtes de conserve) à 87% (13 sous-échantillons sur 15 achetés en boîtes de conserve) pour les légumes, de 27% à 40% pour les légumes secs et de 7% à 100% pour les plats composés.

Ainsi, il est considéré que les résultats d'exposition présentés dans le cadre du scénario de référence (scénario « EAT2 ») sont de nature à sous-estimer l'exposition du consommateur exclusif de produits en boîtes de conserve et surestimer celle du consommateur exclusif de produits non conditionnés en boîtes de conserve.

Dans le cas du scénario « 0% boîtes de conserve », la non consommation de produits en boîtes de conserve a été approchée par l'hypothèse d'une population consommant exclusivement des légumes et plats préparés présentant une teneur en BPA égale à la moyenne des produits achetés uniquement frais ou surgelés. Pour les produits achetés exclusivement en boîtes de conserve, la contamination moyenne d'un produit frais équivalent (thon frais (3,978 µg/kg) pour le thon en boîtes de conserve, pâté (2,708 µg/kg pour le foie gras en boîtes de conserve) ou de la catégorie ou sous catégorie alimentaire à laquelle il appartient après exclusion des valeurs correspondant aux boîtes de conserve (« mélange de légumes, légumes préparés et autres légumes ») (0,92

µg/kg pour le maïs en boîtes de conserve, légumes tiges (1,1 µg/kg) pour les germes de soja en boîtes de conserve) leur a été attribuée.

Dans le cas du scénario « 100% boîtes de conserve », tous les légumes et plats préparés échantillonnés à la fois sous forme fraîche, surgelée ou en boîtes de conserve sont considérés comme présentant une teneur en BPA égale à la valeur maximum observée parmi l'ensemble des échantillons du légume ou plat préparé considéré (cf Tableau 24 de l'annexe 14 précédente). Ces valeurs sont comprises entre 11 et 83 µg/kg pour les légumes et, entre 10 et 28 µg/kg pour les plats composés. Elles sont du même ordre de grandeur que celles publiées dans la littérature pour les mêmes catégories alimentaires (Geens et *al.*, 2010 ; FSA, 2001). Dans ce scénario, il est donc fait l'hypothèse que les boîtes de conserve achetées sont pour l'essentiel recouvertes d'un vernis relarguant du BPA (cf Annexe 15 précédente).

Les résultats détaillés des calculs d'exposition en fonction des tranches d'âge et par scénarios sont présentés dans le Tableau 52 situé en fin de cette annexe. Concernant les femmes enceintes (tableau ci-dessous) la moyenne d'exposition est augmentée d'un facteur compris entre 2 et 3 entre les scénarios « 0% boîtes de conserve » et « 100% boîtes de conserve ».

Tableau 41 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA_{non-conjugué} (µg/kg pc/j) des femmes enceintes en fonction des scénarios considérés

		Exposition au BPA _{non-conjugué} (µg/kg pc/j) des femmes enceintes	
		Min	Max
Scénario « 0% boîtes de conserve »	Moyenne	0,026	0,029
	P99	0,086	0,152
Scénario de référence (EAT2)*	Moyenne	0,053	0,060
	P99	0,160	0,240
Scénario 100% de conditionnement en boîtes de conserve (légumes et plats composés consommés)	Moyenne	0,084	0,087
	P99	0,267	0,313

*scénario correspond à l'échantillonnage moyen tel que réalisé dans le programme EAT2 (cf section 4.6.3 du rapport d'expertise et cf Tableau 33 précédent).

Le Tableau 42 présente les estimations des pourcentages de femmes enceintes dont l'exposition dépasse les repères toxicologiques en fonction du scénario considéré. Il apparaît qu'une consommation exclusive de produits en boîtes de conserve entraîne des dépassements compris entre 0,3% et 41,2% en fonction du repère toxicologique retenu. Au contraire, la non consommation de produits en boîtes de conserve engendrerait des niveaux de dépassement plus faibles, atteignant au maximum 3,5%.

Au niveau populationnel, la consommation exclusive ou la non consommation de produits en boîtes de conserve se traduit par des variations importantes des niveaux d'exposition au BPA_{non-conjugué} ainsi que des pourcentages d'individus dépassant les repères toxicologiques.

Tableau 42 : Estimation des pourcentages de dépassement des repères toxicologiques chez les femmes enceintes selon les effets critiques identifiés et en fonction des scénarios considérés (%)

	Scénario « 0 % boîtes de conserve »		Scénario de référence (EAT2)*		Scénario 100% de conditionnement en boîtes de conserve (légumes et plats composés consommés)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Cerveau et comportement	0,0%	0,9%	1,0%	2,5%	8,2%	10,0%
Appareil repro. Femelle	0,0%	0,3%	0,0%	0,4%	0,3%	0,9%
Métabolisme et obésité	0,0%	0,3%	0,0%	0,5%	0,6%	1,5%
Glande mammaire	1,5%	3,5%	15,7%	19,8%	38,2%	41,2%

*scénario correspond à l'échantillonnage moyen tel que réalisé dans le programme EAT2 (cf section 4.6.3 du rapport d'expertise et cf Tableau 33 précédent).

Le CES ERCA estime que, au regard des niveaux de contamination mesurés et du risque pour les femmes enceintes lié à leur exposition au BPA_{non-conjugué} :

- 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.

20.5 Scénario d'exposition au BPA prenant en compte les produits d'origine animale présentant de fortes teneurs en BPA (viande, abats, charcuterie et produits de la mer)

Compte tenu du risque résiduel (1,5-3,5% de dépassements d'un repère toxicologique) résultant de l'exposition alimentaire estimée dans le cadre du scénario « 0% boîtes de conserve » et de l'existence d'autres voies d'exposition, le CES ERCA a souhaité prendre en compte les produits animaux présentant des teneurs élevées en BPA_{non-conjugué}, à savoir les viandes, abats, charcuterie et produits de la mer qui représentent ensemble la seconde source d'exposition alimentaire (environ 20%) en :

- engageant une réflexion sur les possibles sources de contamination en BPA des produits d'origine animale ;
- proposant un scénario considérant, en plus de la non consommation de produits conditionnés en boîtes de conserve (scénario « 0% boîtes de conserve ») un niveau de

contamination ramené à un niveau « bruit de fond », des produits d'origine animale qui présentent actuellement de fortes teneurs en BPA (viandes, abats, charcuterie et produits de la mer).

Hypothèses quant aux sources possibles de la contamination en BPA des denrées alimentaires

Parmi les résultats obtenus lors de l'analyse des échantillons de l'EAT2, 85% des échantillons présentent une contamination de faible niveau qui correspond au caractère ubiquitaire du BPA. Pour les aliments présentant des teneurs plus élevées, la contamination pourrait provenir de sources spécifiques. Hormis les boîtes de conserve, d'autres sources restent à identifier pour expliquer les fortes teneurs mesurées dans certaines denrées alimentaires notamment celles d'origine animale.

Au vu des résultats obtenus et des données de la littérature, le CES a souhaité formuler des hypothèses quant à l'identification des sources possibles de contamination, qu'il estime être principalement liées à des événements survenant à des étapes de production postérieures à l'élevage des animaux.

A- Données expérimentales de toxicocinétique

Après administration, le BPA est rapidement éliminé (temps de demi-vie d'élimination de l'ordre de quelques heures maximum suivant les espèces). En général, le métabolite majoritaire du BPA est la forme glucuronide (BPA conjugué), une forme sulfate peut également être observée en quantité moindre.

Sur la base des études disponibles, une biodisponibilité absolue en BPA_{non-conjugué} par la voie orale peut être estimée à partir d'une part des études de Doerge *et al.* (2010) réalisées chez le rat Sprague Dawley et le singe Rhésus pour une dose administrée de BPA de 100 µg/kg et d'autre part de 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. Les études rapportent une biodisponibilité absolue en BPA_{non-conjugué} de l'ordre de 1 à 3% après administration par la voie orale (Patterson *et al.*, 2012). Doerge *et al.* (2010) ont aussi montré chez le singe Rhésus adulte que très peu de BPA_{non-conjugué} circule après administration par voie orale (l'aire sous la courbe temps-concentrations du BPA_{total} est 600 fois plus élevée que celle du BPA_{non-conjugué}). Des similitudes en termes de cinétique pour le BPA ont été démontrées chez la brebis, le chien et le porc : fort métabolisme, biodisponibilité faible, clairance élevée, excrétion urinaire, pas ou très peu d'accumulation.

Chez les mammifères exposés expérimentalement, le BPA est donc quasi exclusivement retrouvé dans le sang sous forme conjuguée. Par ailleurs, compte tenu de la demi-vie d'élimination du BPA, celui-ci n'a pas tendance à s'accumuler dans les organes.

B- Teneurs en BPA conjugué dans les échantillons de l'EAT2³⁹

Dans les échantillons du programme EAT2, le BPA conjugué n'a pas été mesuré en concentrations significatives par rapport à celles du BPA_{non-conjugué}. Sous réserve de l'absence d'hydrolyse des formes conjuguées avant analyse⁴⁰, une exposition des animaux au BPA au cours de l'élevage (*via* l'alimentation animale par exemple) se traduirait vraisemblablement dans

³⁹ Environ 20 000 denrées achetées sur l'ensemble du territoire national et préparés tels que consommés pour analyse.

⁴⁰ Des recommandations de recherche sont proposées à la fin de cette annexe pour vérifier l'absence d'hydrolyse des formes conjuguées du BPA avant l'analyse.

les matrices consommées par des concentrations en BPA conjugué significativement plus élevées que celles du BPA_{non-conjugué}.

De ce fait, le CES privilégie l'hypothèse d'une contamination se produisant lors des étapes postérieures à la période d'élevage des animaux (étapes de transformation, de conditionnement, etc.), bien qu'une déconjugaison des formes conjuguées du BPA par des activités glucuronidase actives à pH acide (pH atteint au cours du processus de maturation de la viande) puissent être présentes dans les muscles et le foie.

C- Sources possibles de contamination lors des étapes de transformation des denrées alimentaires

Les sources de contamination des échantillons du programme EAT2 peuvent être multiples et, il est à ce jour très difficile de les hiérarchiser. Ces contaminations peuvent se produire à l'abattoir, lors des procédés de transformation des denrées *via* le contact direct avec des matériaux, outils, ustensiles, récipients contenant du BPA ou ultérieurement lors du conditionnement ou de la préparation (cuisson, etc.) des aliments.

Cependant, les principaux matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA) à l'abattoir sont en acier inoxydable (la grande majorité), en polystyrène, en polyéthylène et polypropylène. Ces quatre matériaux ne sont pas connus pour contenir du BPA.

Au niveau du procédé de transformation des denrées, les principaux MCDA, outre ceux décrits ci-dessus, sont en polyuréthane (pour les tapis de convoyage par exemple), en polyamides ou encore en polychlorure de vinyle (PVC). Bien qu'il ne soit pas possible d'exclure l'utilisation de BPA en faible quantité dans certains de ces matériaux (en tant qu'antioxydant, par exemple), ils en sont en général dépourvus. Par ailleurs, lors des procédés industriels, les temps de contact sont en général courts (< 5 min) et les surfaces de contact faibles.

Les conditions de contact en termes de temps, de température, de ratio surface /volume, entre le matériau « potentiellement contaminant » et l'aliment sont sans commune mesure avec celles des emballages. Les matériaux d'emballage en contact direct avec les denrées alimentaires (hors produits en boîtes de conserve) sont principalement en polystyrène, polyéthylène, polypropylène, PVC, aluminium, etc. Dans ces familles de matériaux, le BPA n'est, en général, pas utilisé. Par contre, la présence de BPA est connue pour les papiers thermiques utilisés dans les étiquettes, et ne peut être exclue dans les encres, et les papiers cartons utilisés dans les emballages. Les denrées alimentaires pourraient alors être contaminées par migration à partir de ces supports.

Lors de la préparation des aliments en vue de leur consommation, les ustensiles en contact des denrées utilisés sont, en général, en verre, en inox, en aluminium, en bois, ou en silicone. Dans la majorité des cas, ces matériaux sont dépourvus de BPA.

Enfin, la présence de BPA dans les poussières et aérosols étant documentée dans la littérature, une contamination des denrées alimentaires par la voie aérienne (par dépôt) ne peut être exclue. Par ailleurs, il est à noter que certaines halles agroalimentaires peuvent présenter des revêtements de sol pouvant être fabriqués à partir de résines réticulables à froid contenant du BPA.

Le CES ERCA recommande, dans le but d'identifier les sources de contaminations des denrées d'origine animale, de mener à bien les investigations présentées à la fin de cette annexe.

Résultats d'un scénario combiné « 0% boîtes de conserve et contamination bruit de fond des produits d'origine animale »

Un scénario complémentaire (dit scénario combiné) a été simulé sur la base :

- Du scénario « 0% boîtes de conserve » ;
- d'un niveau de contamination « bruit de fond » des produits d'origine animale en supprimant toutes les contaminations des produits d'origine animale supérieures ou égales à 5 µg/kg (ce qui correspond au « bruit de fond » de l'ensemble de denrées alimentaires

défini en section 4.6.3.4.1 du rapport d'expertise). Cette hypothèse suppose la mise en application de mesures correctives sur les sources à l'origine des niveaux de contamination élevés retrouvés sur certains produits d'origine animale.

Les estimations des expositions correspondant à ce scénario combiné sont disponibles pour tous les types de populations dans le Tableau 52 situé en fin de cette annexe.

Concernant les femmes enceintes, les expositions calculées (Tableau 43) sont significativement plus faibles lorsqu'un niveau de contamination bruit de fond des produits d'origine animale est considéré en plus du scénario « 0% boîtes de conserve », comparativement à celles calculées avec le scénario « 0% boîtes de conserve » uniquement. Les expositions alimentaires diminuent de 30 à 35% en moyenne et de 30 à 57% au P99 entre le scénario combiné et le scénario « 0% boîtes de conserve ».

Tableau 43 : Estimation de l'exposition alimentaire au BPA_{non-conjugué} ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) des femmes enceintes dans le cadre des scénarios combiné et « 0% boîtes de conserve »

		Exposition au BPA _{non-conjugué} ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) des femmes enceintes	
		Min	Max
Scénario « 0% boîtes de conserve »	Moyenne	0,026	0,029
	P99	0,086	0,152
scénario combiné « 0% boîtes de conserve et contamination bruit de fond des produits d'origine animale »	Moyenne	0,018	0,019
	P99	0,060	0,065

Si l'on compare ces expositions avec les quatre repères toxicologiques par le GT « PE » pour les femmes enceintes, la prise en compte d'une réduction significative des niveaux de contamination élevés de certains produits animaux en plus du scénario « 0% boîtes de conserve » se traduit par l'absence de dépassement excepté pour les effets retenus pour la glande mammaire (cf. Tableau 44). Dans ce cas précis, les dépassements observés varient de 0,2% à 0,3% comparativement au 1,5%-3,5% du scénario « 0% boîtes de conserve ».

Tableau 44 : Estimations des pourcentages de dépassement des repères toxicologiques chez les femmes enceintes selon les effets critiques identifiés et pour les différents scénarios

	Scénario combiné « 0% boîtes de conserve et contamination bruit de fond des produits d'origine animale		Scénario « 0 % boîtes de conserve »		Scénario de référence (EAT2)*		Scénario 100% de conditionnement en boîtes de conserve (légumes et plats composés consommés)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Cerveau et comportement	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	1,0%	2,5%	8,2%	10,0%
Appareil repro. Femelle	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,4%	0,3%	0,9%
Métabolisme et obésité	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,5%	0,6%	1,5%
Glande mammaire	0,2%	0,3%	1,5%	3,5%	15,7%	19,8%	38,2%	41,2%

*scénario correspond à l'échantillonnage moyen tel que réalisé dans le programme EAT2 (cf section 4.6.3 du rapport d'expertise et cf Tableau 33 précédent).

Le CES ERCA identifie donc deux leviers d'action pour diminuer significativement l'exposition des femmes enceintes :

- 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^{ème} percentile ;
- 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^{ème} percentile.

Par conséquent, la mise en place de mesures correctives visant à diminuer les niveaux de contamination importants observés pour 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 de manière significative les expositions des femmes enceintes (représentées dans ce rapport par les femmes de l'étude EDEN).

Par ailleurs, il convient de rappeler que ces résultats doivent être considérés au regard des autres voies d'exposition (air et poussières) qui représentent en moyenne 17% de l'exposition totale et pour lesquels d'autres mesures peuvent être mises en place.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Tableau 45 : Exposition des enfants de 3 à 17 ans toutes tranches d'âge confondues et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-conjugué} (en µg/kg pc/j)

Groupe de produits	Moyenne	P95	Contrib (%)
Pain et panification sèche	0,001	0,001	0,8
Céréales pour petit déjeuner	0,000	0,000	0,1
Pâtes	0,002	0,005	2,4
Riz et blé dur ou concassé	0,000	0,001	0,3
Viennoiserie	0,001	0,004	1,2
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,000	0,002	0,6
Pâtisseries et gâteaux	0,002	0,008	2,7
Lait	0,002	0,015	3,3
Ultra-frais laitier	0,000	0,002	0,7
Fromages	0,001	0,004	0,8
Oeufs et dérivés	0,000	0,002	0,6
Beurre	0,000	0,000	0,1
Huile	0,000	0,001	0,2
Margarine	0,000	0,001	0,1
Viande	0,007	0,027	10,9
Volaille et gibier	0,002	0,008	2,8
Abats	0,001	0,090	0,8
Charcuterie	0,001	0,005	2,1
Poissons	0,004	0,025	5,2
Crustacés et mollusques	0,000	0,005	0,4
Légumes (hors pomme de terre)	0,023	0,073	33,8
Pommes de terre et apparentés	0,001	0,003	1,6
Légumes secs	0,002	0,030	3,3
Fruits	0,001	0,005	1,5
Fruits secs et graines oléagineuses	0,000	0,000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,000	0,000	0,1
Chocolat	0,000	0,000	0,1
Sucres et dérivés	0,000	0,001	0,2
Eaux	0,000	0,000	0,1
Boissons fraîches sans alcool	0,002	0,009	2,6

Boissons alcoolisées	0,000	0,002	0,0
Café	0,000	0,001	0,0
Autres boissons chaudes	0,000	0,001	0,1
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,001	0,006	1,7
Sandwiches, casse-croûte	0,000	0,004	0,7
Soupes et bouillons	0,002	0,017	2,9
Plats composés	0,010	0,042	14,2
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,000	0,001	0,3
Compotes et fruits cuits	0,000	0,001	0,3
Condiments et sauces	0,000	0,002	0,5
Aliments destinés à une alimentation particulière	0,000	0,000	0,0
Total	0,067	0,153	100,0

Tableau 46 : Exposition des enfants de 3 à 6 ans et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-conjugué} (en µg/kg pc/j)

Groupe de produits	Moyenne	P95	Contrib (%)
Pain et panification sèche	0,001	0,002	0,5
Céréales pour petit déjeuner	0,000	0,000	0,1
Pâtes	0,002	0,006	2,3
Riz et blé dur ou concassé	0,000	0,001	0,3
Viennoiserie	0,001	0,006	1,0
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,001	0,004	0,7
Pâtisseries et gâteaux	0,003	0,010	2,8
Lait	0,004	0,022	3,9
Ultra-frais laitier	0,001	0,003	0,9
Fromages	0,001	0,005	0,9
Oeufs et dérivés	0,001	0,003	0,5
Beurre	0,000	0,000	0,1
Huile	0,000	0,001	0,3
Margarine	0,000	0,001	0,1
Viande	0,009	0,038	9,0
Volaille et gibier	0,002	0,009	2,2

Abats	0,001	0,134	1,0
Charcuterie	0,002	0,006	1,8
Poissons	0,006	0,038	5,6
Crustacés et mollusques	0,000	0,005	0,4
Légumes (hors pomme de terre)	0,038	0,107	36,1
Pommes de terre et apparentés	0,001	0,005	1,4
Légumes secs	0,003	0,043	2,5
Fruits	0,002	0,007	1,7
Fruits secs et graines oléagineuses	0,000	0,000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,000	0,000	0,1
Chocolat	0,000	0,000	0,1
Sucres et dérivés	0,000	0,001	0,2
Eaux	0,000	0,000	0,1
Boissons fraîches sans alcool	0,003	0,021	3,1
Boissons alcoolisées	0,000	0,000	0,0
Café	0,000	0,001	0,0
Autres boissons chaudes	0,000	0,002	0,1
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,001	0,008	1,1
Sandwiches, casse-croûte	0,001	0,007	0,5
Soupes et bouillons	0,003	0,022	2,5
Plats composés	0,016	0,090	14,9
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,000	0,002	0,3
Compotes et fruits cuits	0,000	0,002	0,4
Condiments et sauces	0,000	0,003	0,4
Aliments destinés à une alimentation particulière	0,000	0,000	0,0
Total	0,105	0,020	100,0

Tableau 47 : Exposition des enfants de 6 à 11 ans et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-}conjugué (en µg/kg pc/j)

Groupe de produits	Moyenne	P95	Contrib (%)
Pain et panification sèche	0,001	0,002	0,8
Céréales pour petit déjeuner	0,000	0,000	0,1
Pâtes	0,002	0,005	2,3
Riz et blé dur ou concassé	0,000	0,001	0,3
Viennoiserie	0,001	0,004	1,3
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,000	0,002	0,6
Pâtisseries et gâteaux	0,002	0,008	2,8
Lait	0,003	0,017	3,7
Ultra-frais laitier	0,001	0,002	0,8
Fromages	0,001	0,004	0,8
Oeufs et dérivés	0,000	0,003	0,6
Beurre	0,000	0,000	0,1
Huile	0,000	0,001	0,2
Margarine	0,000	0,001	0,1
Viande	0,009	0,030	11,3
Volaille et gibier	0,002	0,009	2,7
Abats	0,000	0,008	0,5
Charcuterie	0,002	0,006	2,0
Poissons	0,004	0,024	4,8
Crustacés et mollusques	0,000	0,006	0,3
Légumes (hors pomme de terre)	0,027	0,084	34,5
Pommes de terre et apparentés	0,001	0,003	1,6
Légumes secs	0,003	0,035	3,9
Fruits	0,001	0,005	1,6
Fruits secs et graines oléagineuses	0,000	0,000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,000	0,001	0,1
Chocolat	0,000	0,000	0,1
Sucres et dérivés	0,000	0,001	0,2

Eaux	0,000	0,000	0,1
Boissons fraîches sans alcool	0,002	0,011	2,8
Boissons alcoolisées	0,000	0,001	0,0
Café	0,000	0,001	0,0
Autres boissons chaudes	0,000	0,001	0,1
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,001	0,007	1,6
Sandwiches, casse-croûte	0,000	0,004	0,5
Soupes et bouillons	0,002	0,019	3,0
Plats composés	0,010	0,040	12,3
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,000	0,001	0,4
Compotes et fruits cuits	0,000	0,001	0,3
Condiments et sauces	0,000	0,002	0,5
Total	0,077	0,154	100,0

Tableau 48 : Exposition des enfants de 11 à 14 ans et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-conjugué} (en µg/kg pc/j)

Groupe de produits	Moyenne	P95	Contrib (%)
Pain et panification sèche	0,000	0,001	0,9
Céréales pour petit déjeuner	0,000	0,000	0,1
Pâtes	0,002	0,004	2,7
Riz et blé dur ou concassé	0,000	0,001	0,4
Viennoiserie	0,001	0,004	1,2
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,000	0,002	0,5
Pâtisseries et gâteaux	0,001	0,006	2,3
Lait	0,001	0,008	2,3
Ultra-frais laitier	0,000	0,001	0,4
Fromages	0,000	0,003	0,8
Oeufs et dérivés	0,000	0,001	0,5
Beurre	0,000	0,000	0,1
Huile	0,000	0,000	0,2
Margarine	0,000	0,000	0,1
Viande	0,006	0,020	11,0

Volaille et gibier	0,002	0,011	3,4
Abats	0,000	0,053	0,6
Charcuterie	0,001	0,005	2,3
Poissons	0,004	0,024	6,3
Crustacés et mollusques	0,000	0,008	0,4
Légumes (hors pomme de terre)	0,018	0,049	32,2
Pommes de terre et apparentés	0,001	0,002	1,6
Légumes secs	0,002	0,024	2,8
Fruits	0,001	0,003	1,4
Fruits secs et graines oléagineuses	0,000	0,000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,000	0,000	0,1
Chocolat	0,000	0,000	0,1
Sucres et dérivés	0,000	0,000	0,2
Eaux	0,000	0,000	0,1
Boissons fraîches sans alcool	0,001	0,007	2,0
Boissons alcoolisées	0,000	0,001	0,0
Café	0,000	0,000	0,0
Autres boissons chaudes	0,000	0,001	0,1
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,001	0,004	1,9
Sandwiches, casse-croûte	0,000	0,005	0,8
Soupes et bouillons	0,002	0,014	3,4
Plats composés	0,009	0,051	16,1
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,000	0,001	0,4
Compotes et fruits cuits	0,000	0,001	0,2
Condiments et sauces	0,000	0,001	0,6
Total	0,057	0,112	100,0

Tableau 49 : Exposition des adolescents de 14 à 18 ans et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-conjugué} (en µg/kg pc/j)

Groupe de produits	Moyenne	P95	Contrib (%)
Pain et panification sèche	0,000	0,001	1,0
Céréales pour petit déjeuner	0,000	0,000	0,1
Pâtes	0,001	0,003	2,7
Riz et blé dur ou concassé	0,000	0,001	0,3
Viennoiserie	0,000	0,002	1,2
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,000	0,001	0,5
Pâtisseries et gâteaux	0,001	0,004	2,5
Lait	0,001	0,007	2,2
Ultra-frais laitier	0,000	0,001	0,6
Fromages	0,000	0,002	0,9
Oeufs et dérivés	0,000	0,001	0,5
Beurre	0,000	0,000	0,1
Huile	0,000	0,000	0,2
Margarine	0,000	0,000	0,1
Viande	0,005	0,019	12,0
Volaille et gibier	0,001	0,006	2,9
Abats	0,001	0,043	1,6
Charcuterie	0,001	0,004	2,4
Poissons	0,002	0,016	4,8
Crustacés et mollusques	0,000	0,004	0,5
Légumes (hors pomme de terre)	0,012	0,043	30,1
Pommes de terre et apparentés	0,001	0,002	1,8
Légumes secs	0,001	0,020	3,4
Fruits	0,001	0,003	1,4
Fruits secs et graines oléagineuses	0,000	0,000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,000	0,000	0,1
Chocolat	0,000	0,000	0,1
Sucres et dérivés	0,000	0,000	0,2

Eaux	0,000	0,000	0,1
Boissons fraîches sans alcool	0,001	0,005	2,0
Boissons alcoolisées	0,000	0,003	0,2
Café	0,000	0,000	0,1
Autres boissons chaudes	0,000	0,001	0,1
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,001	0,005	2,4
Sandwiches, casse-croûte	0,001	0,003	1,2
Soupes et bouillons	0,001	0,011	2,5
Plats composés	0,007	0,033	16,2
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,000	0,001	0,2
Compotes et fruits cuits	0,000	0,001	0,1
Condiments et sauces	0,000	0,001	0,6
Total	0,041	0,09	100,0

Tableau 50 : Exposition des adultes de 18 ans et plus et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-conjugué} (en µg/kg pc/j)

Groupe de produits	Moyenne	P95	Contrib (%)
Pain et panification sèche	0,001	0,001	1,2
Céréales pour petit déjeuner	0,000	0,000	0,0
Pâtes	0,001	0,002	1,6
Riz et blé dur ou concassé	0,000	0,000	0,3
Viennoiserie	0,000	0,002	0,5
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,000	0,001	0,3
Pâtisseries et gâteaux	0,001	0,003	1,4
Lait	0,000	0,004	1,0
Ultra-frais laitier	0,000	0,001	0,5
Fromages	0,000	0,003	1,0
Oeufs et dérivés	0,000	0,001	0,6
Beurre	0,000	0,000	0,1
Huile	0,000	0,000	0,2
Margarine	0,000	0,000	0,1

Viande	0,005	0,018	12,1
Volaille et gibier	0,001	0,006	2,7
Abats	0,000	0,017	0,7
Charcuterie	0,001	0,003	1,9
Poissons	0,003	0,016	5,9
Crustacés et mollusques	0,000	0,003	0,7
Légumes (hors pomme de terre)	0,015	0,041	34,0
Pommes de terre et apparentés	0,001	0,002	1,4
Légumes secs	0,001	0,017	2,7
Fruits	0,001	0,004	2,0
Fruits secs et graines oléagineuses	0,000	0,000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,000	0,000	0,1
Chocolat	0,000	0,000	0,1
Sucres et dérivés	0,000	0,001	0,4
Eaux	0,000	0,000	0,1
Boissons fraîches sans alcool	0,001	0,006	1,5
Boissons alcoolisées	0,002	0,008	4,0
Café	0,000	0,002	0,7
Autres boissons chaudes	0,000	0,002	0,5
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,001	0,004	1,5
Sandwiches, casse-croûte	0,000	0,004	0,8
Soupes et bouillons	0,002	0,014	4,3
Plats composés	0,005	0,031	12,2
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,000	0,002	0,3
Compotes et fruits cuits	0,000	0,001	0,1
Condiments et sauces	0,000	0,001	0,4
Aliments destinés à une alimentation particulière	0,000	0,001	0,0
Total	0,044	0,085	100,0

Tableau 51 : Exposition des femmes enceintes et contribution à l'exposition totale en BPA_{non-conjugué} (en µg/kg pc/j)

Groupe d'aliments	Moyenne	95 ^e perc.	Contribution à l'exposition totale (100%)
Pain et panification sèche	0,0002	0,0003	0,3
Céréales pour petit déjeuner	0,0000	0,0000	0,0
Pâtes	0,0007	0,0017	1,2
Riz et blé dur ou concassé	0,0002	0,0006	0,3
Viennoiserie	0,0001	0,0004	0,2
Biscuits sucrés ou salés et barres	0,0001	0,0003	0,1
Pâtisseries et gâteaux	0,0004	0,0014	0,7
Lait	0,0012	0,0033	2,2
Ultra-frais laitier	0,0004	0,0016	0,7
Fromages	0,0010	0,0038	1,8
Oeufs et dérivés	0,0003	0,0010	0,6
Beurre	0,0001	0,0002	0,1
Huile	0,0000	0,0000	0,0
Margarine	0,0000	0,0003	0,1
Viande	0,0068	0,0173	12,5
Volaille et gibier	0,0004	0,0010	0,7
Abats	0,0017	0,0073	3,2
Charcuterie	0,0004	0,0012	0,7
Poissons	0,0017	0,0049	3,1
Crustacés et mollusques	0,0000	0,0001	0,1
Légumes (hors pomme de terre)	0,0241	0,0737	44,4
Pommes de terre et apparentés	0,0005	0,0018	1,0
Légumes secs	0,0014	0,0039	2,5
Fruits	0,0013	0,0039	2,4
Fruits secs et graines oléagineuses	0,0000	0,0000	0,0
Glaces et desserts glacés	0,0000	0,0001	0,0
Chocolat	0,0000	0,0001	0,1
Sucres et dérivés	0,0001	0,0003	0,2
Eaux	0,0000	0,0000	0,0

Boissons fraîches sans alcool	0,0045	0,0279	8,2
Boissons alcoolisées	0,0000	0,0000	0,0
Café	0,0001	0,0003	0,1
Autres boissons chaudes	0,0002	0,0007	0,3
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	0,0006	0,0018	1,1
Sandwiches, casse-croûte	0,0004	0,0013	0,8
Soupes et bouillons	0,0008	0,0039	1,4
Plats composés	0,0048	0,0167	8,9
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	0,0000	0,0000	0,0
Condiments et sauces	0,0001	0,0002	0,1
Total	0,0542	0,1154	100,0

Tableau 52 : Exposition alimentaire au BPA_{non-conjugué} (µg/kg pc/j) par type de population et en fonction des scénarios considérés

		Femmes enceintes		Femmes en âge de procréer (18-44 ans)		Adultes (18 ans et plus)		Enfants (3 à 17 ans)	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Scenario combiné « 0% boîtes de conserve et bruit de fond des produits d'origine animale »	Moyenne	0.018	0.019	0,015	0,015	0.016	0.017	0.023	0.024
	Médiane	0.015	0.016	0,013	0,014	0.015	0.016	0.019	0.020
	P95	0.042	0.045	0,026	0,030	0.028	0.030	0.045	0.051
	P97.5	0.051	0.055	0,029	0,034	0.032	0.034	0.054	0.061
	P99	0.060	0.065	0,032	0,038	0.036	0.040	0.065	0.080
Scenario « 0% boîtes de conserve »	Moyenne	0.026	0.029	0,021	0,023	0.023	0.024	0.031	0.033
	Médiane	0.021	0.022	0,017	0,019	0.020	0.021	0.025	0.027
	P95	0.060	0.071	0,039	0,050	0.044	0.050	0.066	0.078
	P97.5	0.071	0.089	0,048	0,081	0.053	0.068	0.081	0.100
	P99	0.086	0.152	0,059	0,120	0.071	0.108	0.099	0.139
Scénario de référence (EAT2)*	Moyenne	0,053	0,060	0,035	0,039	0,038	0,040	0,053	0,056
	Médiane	0,043	0,050	0,030	0,033	0,033	0,035	0,042	0,046
	P95	0,117	0,130	0,072	0,093	0,077	0,087	0,119	0,141
	P97.5	0,138	0,170	0,088	0,111	0,090	0,105	0,146	0,175
	P99	0,160	0,240	0,100	0,148	0,109	0,150	0,176	0,224

Scenario 100% de conditionnement en boîtes de conserve (légumes et plats composés consommés)	Moyenne	0,084	0,087	0,053	0,056	0,056	0,058	0,079	0,081
	Médiane	0,066	0,069	0,045	0,048	0,050	0,051	0,064	0,067
	P95	0,200	0,215	0,110	0,126	0,115	0,123	0,187	0,204
	P97.5	0,231	0,255	0,132	0,154	0,133	0,147	0,221	0,247
	P99	0,267	0,313	0,155	0,189	0,165	0,185	0,273	0,315

*scénario correspond à l'échantillonnage moyen tel que réalisé dans le programme EAT2 (cf section 4.6.3 du rapport d'expertise et cf Tableau 33 précédent).

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Recommandations de recherche proposées pour vérifier l'absence d'hydrolyse des formes conjuguées du BPA avant l'analyse

➔ Investigations nécessaires pour une meilleure connaissance des sources de contamination en BPA des viandes, abats produits de charcuterie et produits de la mer

Afin d'acquérir des connaissances relatives aux sources de contamination au BPA, et notamment sur la compréhension des voies de contamination des denrées d'origine animale, le CES préconise de tester la présence de BPA sur 3 échantillons d'abat (foie) et de muscle par espèce et pour 5 abattoirs et 5 ateliers de découpe différents aux différents stades de la préparation de la viande et des abats:

- Au cours des étapes pré analytiques de préparation des échantillons (par exemple, par ajout de BPA glucuroniqué avant les étapes de broyage et de préparation des échantillons).
- Après abattage : Morceaux de muscles situés au contact de l'étiquette et non en contact avec l'étiquette de traçabilité de la carcasse ;
- Après la phase de maturation de la viande, caractérisée par une diminution du pH ;
- En atelier de découpe (viande en contact avec des tapis roulants, séparateur de type Baader pour les étapes d'arrachement des aponévroses, désossement etc.) ;
- Après le conditionnement de la viande (emballages type barquettes...).

21 Annexe 20b : Conclusions et recommandations du CES ERCA de l'Anses

Le CES ERCA rappelle que selon les calculs d'exposition interne réalisés dans le rapport d'expertise, la part de l'exposition totale moyenne (prenant en compte l'air, les poussières et l'alimentation) attribuable à l'alimentation a été estimée à 84 %.

Concernant la caractérisation des niveaux de contamination en BPA des aliments destinés à la consommation humaine⁴¹, le CES ERCA note que cette étude permet de caractériser la présence du BPA dans le régime alimentaire des populations ciblées (1162 échantillons composites prélevés entre 2007 et 2009 et 336 échantillons d'eau destinée à la consommation humaine prélevés entre fin 2011 et début 2012). Par ailleurs, il observe que les limites de sensibilité analytiques atteintes dans le cadre de ce programme ainsi que la mise en œuvre d'une approche probabiliste pour l'estimation de l'exposition ont permis de limiter les incertitudes liées à la caractérisation des expositions humaines.

Le CES ERCA note en ce qui concerne les niveaux de contamination des denrées alimentaires (analysées sous forme d'échantillons composites) :

- Un niveau de contamination « bruit de fond » en BPA_{non-conjugué} (< 5 µg/kg) homogène et ubiquitaire pour 85% des denrées analysées.
- Un niveau de contamination plus important (entre 5 et environ 400 µg/kg) pour 15% des denrées analysées correspondant soit à des produits conditionnés en boîtes de conserve tout type confondu (légumes, plats cuisinés, aliments à base de viandes et de poissons) soit à des produits conditionnés différemment. Pour l'essentiel, il s'agit d'aliments cuisinés d'origine animale (viandes, abats, charcuterie, poissons, mollusques et crustacés).

En ce qui concerne les sources possibles à l'origine de la contamination en BPA_{non-conjugué} des 15% d'aliments les plus contaminés, le CES ERCA suggère que :

- Certains des conditionnements utilisés peuvent être à l'origine de fortes contaminations des denrées en BPA_{non-conjugué}, notamment les boîtes de conserve recouvertes d'un vernis époxyde relarguant du BPA.
- Au vu des données toxicocinétiques relatives au BPA et l'absence de preuves signalant la présence en quantité significative des formes conjuguées de BPA dans les échantillons d'origine animale, les fortes contaminations en BPA_{non-conjugué} mesurées dans certaines denrées d'origine animale peuvent être principalement liées à des événements survenant durant la transformation de celles-ci.

Le CES ERCA note en ce qui concerne les niveaux d'exposition au BPA_{non-conjugué} des consommateurs français :

- Un niveau moyen des expositions en BPA_{non-conjugué} homogène entre les différents groupes de populations étudiés et qui se situe globalement dans la fourchette basse des estimations rapportées au niveau international.

⁴¹ Les niveaux de contamination des aliments destinés à l'alimentation infantile seront déterminés dans le cadre de l'étude de l'alimentation totale infantile (EATi) en cours de réalisation.

- Chez les adultes à partir de 18 ans, l'exposition au BPA_{non-conjugué} est en moyenne de 0,04 µg/kg pc/j, et atteint 0,15 µg/kg pc/j au 99^{ème} percentile. Pour les femmes enceintes, ces expositions sont respectivement de 0,06 et 0,24 µg/kg pc/j.
- Chez les enfants et adolescents de 3 à 17 ans, l'exposition moyenne est de 0,06 µg/kg pc/j et celle du 99^{ème} percentile de 0,22 µg/kg pc/j.

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, le GT « PE » et le CES «Evaluation des risques liés aux substances chimiques» (CES CHIMIE) ont proposé que les risques sanitaires ne soient évalués que pour une seule population cible : la femme enceinte et sa descendance. Sur la base d'études expérimentales, le GT « PE » et le CES CHIMIE ont dérivé quatre repères toxicologiques spécifiques aux effets observés sur le cerveau et le comportement (0,17 µg/kg pc/j), l'appareil reproducteur femelle (0,33 µg/kg pc/j), le métabolisme et l'obésité (0,29 µg/kg pc/j) et la glande mammaire (0,08 µg/kg pc/j).

Le CES ERCA remarque que les niveaux d'exposition estimés pour la population des femmes enceintes de l'étude EDEN dépassent les repères toxicologiques définis ci-dessus notamment pour les effets sur le cerveau et le comportement (entre 1 et 2,5%) ainsi que ceux sur la glande mammaire (entre 15,7 et 19,8%). Pour cette population le risque ne peut être écarté.

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 conserve⁴² 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 ;
- 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.

Sur la base de l'identification des principaux contributeurs et compte tenu des dépassements des repères toxicologiques observés chez la femme enceinte, le CES ERCA identifie plusieurs leviers d'action susceptibles de diminuer de façon importante les niveaux d'exposition alimentaires des femmes enceintes au BPA_{non-conjugué}.

- Compte tenu de la part importante des produits conditionnés en boîtes de conserve (légumes et plats composés) dans l'exposition totale (environ 50%), le CES ERCA observe que la moyenne d'exposition des femmes enceintes, des adultes et des enfants de 3 à 17 ans serait augmentée d'un facteur compris entre 2 et 3 entre une non 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 (scénario 0% boîtes de conserve) et une consommation exclusive de produits conditionnés en boîtes de conserve⁴³ (scénario 100% boîtes de conserve). Par ailleurs, le CES ERCA estime que cela conduirait également à réduire de manière significative le risque lié à l'exposition des femmes enceintes au BPA_{non-conjugué} via l'alimentation, sans pour autant l'annuler.

⁴² sans distinction possible de la présence ou non d'un vernis susceptible de relarguer du BPA.

⁴³ représentées pour l'essentiel par des boîtes de conserve recouvertes d'un vernis époxyde relarguant du BPA

- Compte tenu du risque résiduel pour les femmes enceintes résultant de leur exposition alimentaire estimée dans le cadre du scénario « 0% boîtes de conserve » et de l'existence d'autres voies d'exposition, le CES ERCA observe que des mesures correctives visant à ramener les niveaux de contamination élevés en BPA_{non-conjugué} de certains produits d'origine animale (*viandes, abats, charcuterie et produits de la mer*) à un niveau « bruit de fond » conduiraient à diminuer de façon significative les niveaux d'exposition de cette population (30% par rapport au scénario « 0% boîtes de conserve » et entre 64 et 70 % par rapport au scénario de référence).

Le CES ERCA rappelle que certaines pratiques (par exemple chauffage à haute température pour les biberons en polycarbonate avant leur interdiction, mise à disposition d'eau en bonbonne en polycarbonate sur le lieu de travail) peuvent être à l'origine d'une augmentation significative de l'exposition au BPA_{non-conjugué}.

Enfin et compte tenu des nombreuses utilisations et applications du BPA qui sont répertoriées dans les domaines alimentaires et non alimentaires, d'acquérir de nouvelles connaissances notamment en ce qui concerne la compréhension des voies de contamination de certaines denrées d'origine animale. Le CES préconise notamment de tester la présence de BPA aux différents stades de la préparation de la viande et des abats tel que proposé en fin d'annexe 20a.

22 Annexe 21 : Analyse de sensibilité relative aux scénarios d'exposition liés à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA

22.1 Scénario professionnel type « agent de caisse » - femmes enceintes

1) Incertitude paramétrique

Au vue des résultats obtenus sur la caractérisation des risques concernant des femmes enceintes manipulant des tickets thermiques contenant du BPA sur leur lieu de travail, une analyse de sensibilité par tornado graph a été effectuée afin de hiérarchiser l'influence des différents paramètres sur les résultats du modèle d'exposition.

Les tornado graphs sont en effet une représentation de l'influence de la variabilité des différentes distributions de probabilités entrées dans le modèle sur la variabilité de la sortie.

Le logiciel @Risk 5.0 propose deux types d'analyses statistiques pour calculer les indices mesurant l'impact de chacun des paramètres sur le résultat du modèle : l'analyse de régression et le calcul de corrélation des rangs. Dans le cas de ces travaux, l'analyse de sensibilité utilisée fait appel aux corrélations des rangs et repose sur le calcul des coefficients de corrélation des rangs de Spearman, les principaux facteurs d'influence sur le résultat étant présentés en premier. En effet, le lien entre chaque valeur des distributions et celle du résultat du modèle est analysé par le coefficient de corrélation. Les coefficients de corrélation des rangs de Spearman ont été ensuite préférentiellement utilisés car insensibles au fait que les distributions des paramètres suivent ou non une loi normale, alors que l'hypothèse d'une loi normale est sous-jacente à l'utilisation des coefficients de corrélation classiquement utilisés.

Pour rappel, le modèle utilisé pour calculer la dose d'exposition *via* la manipulation de tickets thermiques pour un professionnel est le 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 $[\text{kg}_{\text{pc}}]$

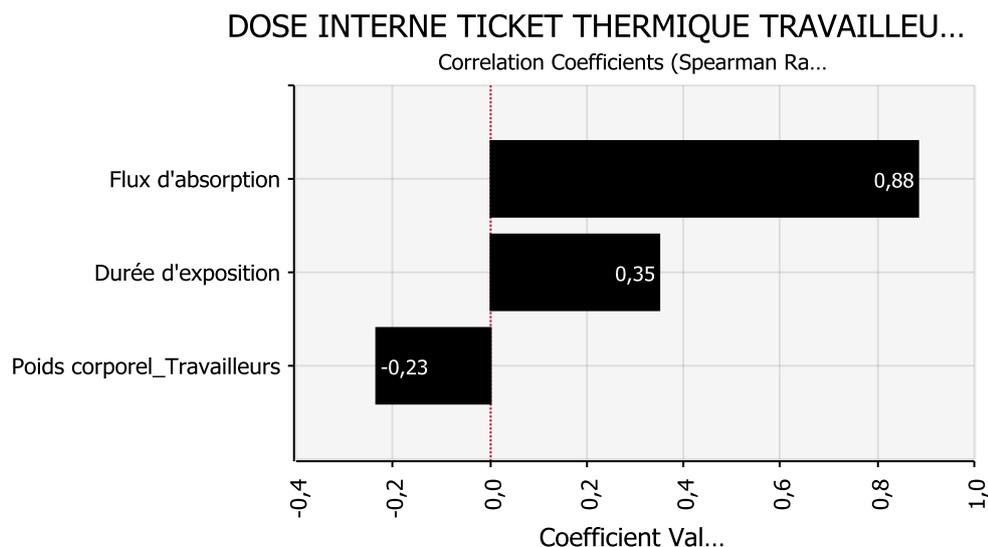
Tel que décrit dans le rapport, ce modèle intègre l'absorption cutanée mais ne fait pas intervenir de facteur de biodisponibilité systémique après absorption I. En effet, aucune donnée ne permettant de déterminer ce facteur dans la littérature scientifique, il a été considéré par défaut que tout le

BPA absorbé au travers de la peau était ensuite biodisponible dans l'organisme, soit une biodisponibilité systémique après absorption de 100 %.

Les distributions de probabilités des paramètres du modèle sont les suivantes, la surface de contact étant fixée de manière déterministe à 12cm² :

Paramètres	
Flux d'absorption	Distribution uniforme [0,026 µg.cm ⁻² .h ⁻¹ - 0,331 µg.cm ⁻² .h ⁻¹]
Durée d'exposition au ticket de caisse	Distribution triangulaire 3h.j ⁻¹ – 6,5 h.j ⁻¹ – 10 h.j ⁻¹
Poids corporel	Distribution discrète

Le graphique ci-dessous présente l'analyse de sensibilité par tornado graph de la dose interne modélisée pour des femmes enceintes manipulant des tickets thermiques contenant du BPA sur leur lieu de travail (agents de caisse) par application du modèle rappelé ci-dessus :



Ce graphique traduit que le flux d'absorption percutanée est le paramètre le plus influent sur la dose interne calculée, compte tenu de la variabilité des différentes distributions de probabilités entrées dans le modèle.

2) Incertitude sur la valeur du facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée

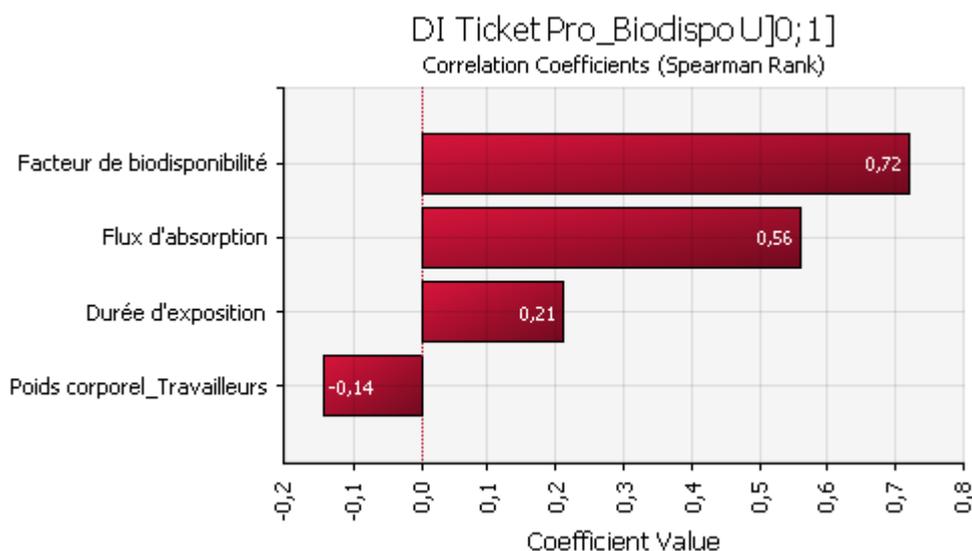
■ Le premier exercice mené consiste à ne plus considérer par défaut un facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée de 100% mais d'introduire dans le modèle pour ce facteur, une distribution de probabilités uniforme allant de 0,01% à 100%.

$$DI_{ticket_trav} = \frac{F \times D \times S}{PC_{trav}} \times F_{biodisponibilit\acute{e}-cutan\acute{e}e}$$

Cet exercice est un exercice théorique mené uniquement pour évaluer, *via* une analyse de sensibilité par tornado graph sur les résultats obtenus, dans quelle mesure le facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée est un paramètre influent.

L'analyse de sensibilité montre que le facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée est le paramètre le plus influent sur le résultat du calcul, compte tenu de la variabilité maximale attribuée à ce facteur.

Cette analyse confirme ainsi que l'absence de donnée permettant de déterminer un facteur de biodisponibilité par voie cutanée constitue une incertitude majeure.



■ Le second exercice mené ici consiste à tester dans le modèle, différentes valeurs de facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée.

Les valeurs testées choisies arbitrairement sont les suivantes: 5%, 10%, 30%, 50% et 75%.

Pour ces 5 valeurs, il a été calculé les distributions de doses internes correspondantes, les autres paramètres du modèle ne subissant aucun changement.

Les 5 distributions de doses internes sont ensuite confrontées aux 4 repères toxicologiques considérés dans le cadre de ces travaux afin de caractériser théoriquement le risque. Les résultats sont présentés dans le tableau qui suit sous la forme de pourcentages de dépassement de chaque repère toxicologique.

On rappelle que selon la méthodologie de caractérisation des risque retenue dans le cadre de ces travaux, le risque est qualifié de négligeable si ce pourcentage de dépassement est inférieur à 5% et qu'il existe des situations à risque si ce pourcentage dépasse 5%.

	RT (µg/kgPC/j)			
	0,005	0,01	0,009	0,0025
Facteurs de biodisponibilité systémique	Cerveau et comportement	Appareil repro. féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
5%	78,60%	48,40%	54,20%	93,50%
10%	93,50%	78,60%	81,20%	99,50%
30%	100%	98%	98,60%	100%
50%	100%	99,90%	99,90%	100%
75%	100%	100%	100%	100%

Au vu de ce tableau, il apparaît que pour l'ensemble des 5 valeurs testées de biodisponibilité systémique après absorption cutanée et quel que soit l'effet considéré, la caractérisation des risques amène à la conclusion qu'il existe des situations à risque.

■ Le dernier exercice conduit consiste à rechercher quelle devrait être la biodisponibilité systémique après absorption cutanée pour ne plus observer de situations à risque, et ce pour chacun des effets considérés; les autres paramètres du modèle ne subissant aucun changement.

Considérant le modèle d'exposition appliqué où le facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée apparaît comme un facteur multiplicatif, trouver la valeur de ce paramètre permettant de qualifier le risque de négligeable revient, à partir des résultats de calcul de dose interne (cf résultats présentés dans le rapport et rappelés ci-dessous) à rechercher la valeur pour laquelle le P95 de la distribution est égal à chacun des repères toxicologiques.

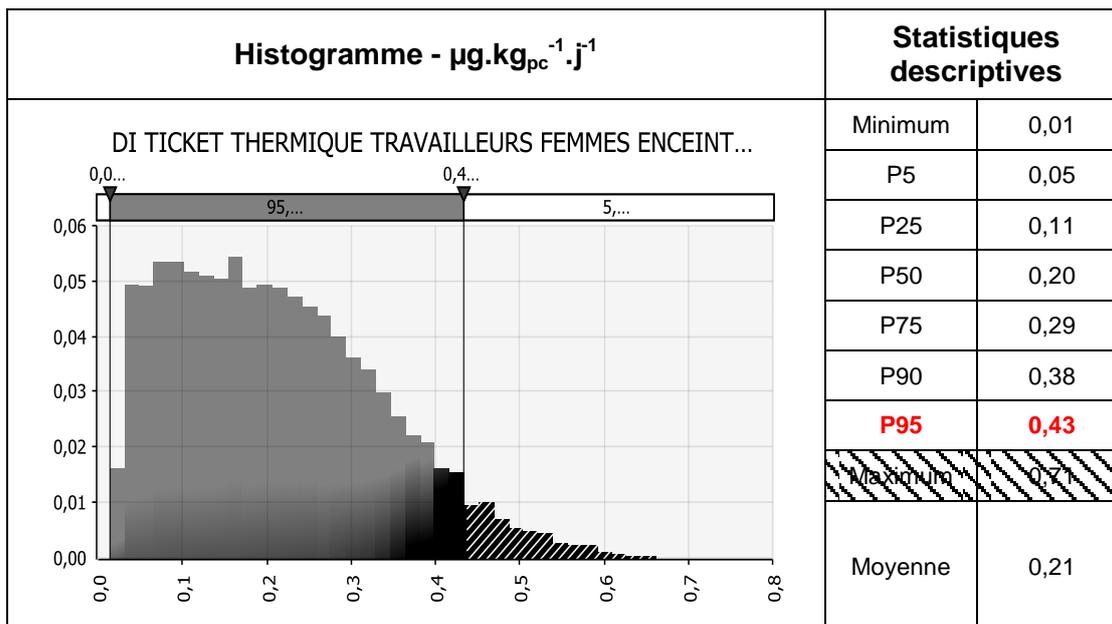
Soit :

$$P95(DI) \times F_{\text{biodisponibilité-cutanée}} = RT$$

Et donc :

$$F_{\text{biodisponibilité-cutanée}} = \frac{RT}{P95(DI)}$$

Le tableau présenté ci-dessous rappelle l'histogramme de doses internes liées à la manipulation de tickets thermiques contenant du BPA par des femmes enceintes pour un scénario professionnel de type agent de caisse.



Le P95 de la distribution est de 0,43 $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$. Considérant cette valeur, les facteurs de biodisponibilité systémique après absorption cutanée amenant à qualifier le risque de négligeable pour chacun des 4 effets considérés sont présentés ci-dessous.

Effet critique sur :	RT	Facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée amenant à qualifier le risque de négligeable
Cerveau et comportement	0,005	1,16 %
Appareil repro. féminin	0,01	2,33 %
Métabolisme et obésité	0,009	2,09 %
Glande mammaire	0,0025	0,58 %

22.2 Scénario consommateur - femmes enceintes

Les mêmes exercices que ceux développés pour le scénario « professionnel » sont ici conduits pour le scénario « consommateur » basé sur le modèle d'exposition utilisant le taux d'absorption percutanée. Seuls les résultats sont donc présentés.

1) Incertitude paramétrique

Pour rappel, le modèle utilisé pour modéliser la dose d'exposition *via* la manipulation de tickets thermiques pour un consommateur est le suivant :

$$DI_{\text{ticket_CT}} = \frac{T_{\text{abs}} \times Q_{\text{subs}} \times N \times D_{\text{abs}}}{2 \times PC}$$

Avec :

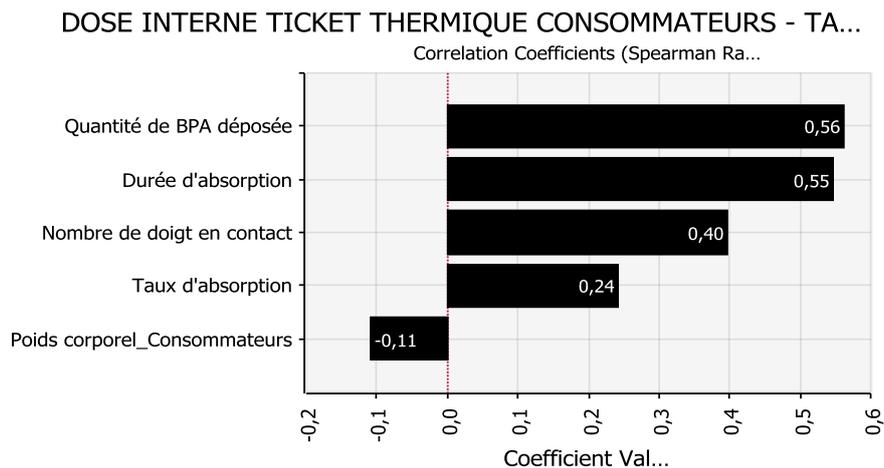
- DI_{ticket_CT} : Dose interne journalière par contact avec des tickets thermiques pour les consommateurs avec un taux $[\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}]$
- T_{abs} : Taux d'absorption (établi pour une durée d'absorption de 2 heures) [%]
- Q_{subs} : Quantité de substance 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 $[\text{kg}_{\text{pc}}]$

Tel que décrit dans le rapport, ce modèle ne fait pas intervenir de facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée. En effet, aucune donnée ne permettant de déterminer ce facteur dans la littérature scientifique, une valeur de 100% a été considérée par défaut, signifiant que tout le BPA absorbé au travers de la peau était ensuite biodisponible dans l'organisme.

Les distributions de probabilités des paramètres du modèle sont les suivantes :

Paramètre	
Taux d'absorption	Distribution triangulaire 10% - 27% - 60%
Quantité de substance déposée par contact	Distribution uniforme [0,035 - 3,75]
Nombre de doigts en contact avec le ticket de caisse	Distribution uniforme [1 cm ² – 12 cm ²]
Durée d'absorption	Distribution uniforme [- 2 h]
Poids corporel	Distribution discrète

Le graphique ci-dessous présente l'analyse de sensibilité par tornado graph de la dose interne modélisée pour des consommatrices enceintes manipulant des tickets thermiques contenant du BPA par application du modèle rappelé ci-dessus :



Ce graphique traduit que la quantité de BPA déposée sur les doigts ainsi que la durée d'absorption sont les paramètres les plus influents sur la dose interne calculée, compte tenu de la variabilité des différentes distributions de probabilités entrées dans le modèle.

2) Incertitude sur la valeur du facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée

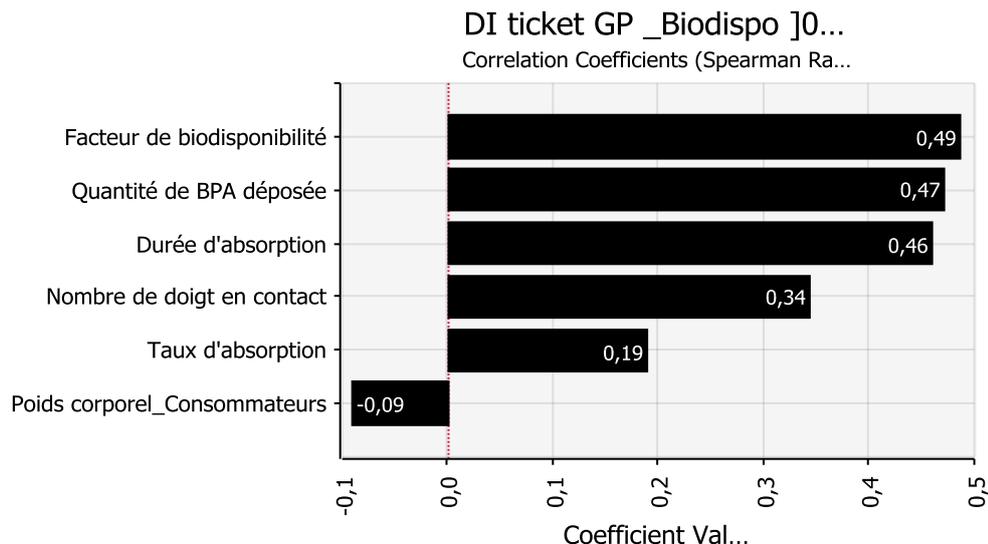
■ Exercice 1 : si on ne considère plus par défaut un facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée de 100% mais que l'on introduit dans le modèle une distribution de probabilités uniforme allant de 0,01% à 100% pour le facteur de biodisponibilité cutanée, cela permet de voir si le facteur de biodisponibilité cutanée est un paramètre influent.

$$DI_{ticket_CT} = \frac{T_{abs} \times Q_{subs} \times N \times D_{abs}}{2 \times PC} \times F_{biodisponibilité-cutanée}$$

Cet exercice est un exercice théorique mené uniquement pour voir, *via* une analyse de sensibilité par tornado graph sur les résultats obtenus, dans quelle mesure le facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée est un paramètre influent.

L'analyse de sensibilité montre que le facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée est le paramètre le plus influent sur le résultat du calcul, compte tenu de la variabilité maximale attribuée à ce facteur.

Cependant, l'influence des paramètres « quantité de BPA déposée » et « durée d'absorption » sont de quasi égale influence. La sensibilité de ces paramètres, dont la documentation dans le modèle repose sur peu de données, tendent à rendre le scénario d'exposition des consommateurs manipulant des tickets thermiques sujet à davantage d'incertitudes que le scénario d'exposition des travailleurs en caisse.



■ Exercice 2 : De la même façon que pour le scénario « professionnel », on teste ici dans le modèle, différentes valeurs de facteur de biodisponibilité systémique.

Les valeurs testées sont les mêmes que précédemment : 5%, 10%, 30%, 50% et 75%.

Pour ces 5 valeurs, il a été calculé les distributions de doses internes correspondantes, les autres paramètres du modèle ne subissant aucun changement.

Les 5 distributions de doses internes sont ensuite confrontées aux 4 repères toxicologiques considérés dans le cadre de ces travaux afin de caractériser théoriquement le risque selon ces 5 différentes valeurs du facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée. Les résultats sont présentés dans le tableau qui suit sous la forme de pourcentages de dépassement de chaque repère toxicologique.

On rappelle que selon la méthodologie de caractérisation des risque retenue dans le cadre de ces travaux, le risque est qualifié de négligeable si ce pourcentage de dépassement est inférieur à 5% et qu'il existe des situations à risque si ce pourcentage dépasse 5%.

	RT (µg/kgPC/j)			
	0,005	0,01	0,009	0,0025
Facteurs de biodisponibilité systémique	Cerveau et comportement	Appareil repro. féminin	Métabolisme et obésité	Glande mammaire
5%	3,2%	0,1%	0,2%	14,7%
10%	14,7%	3,2%	4,2%	33,7%
30%	45,9%	25,2%	28,1%	64,6%
50%	60,1%	40,3%	43,5%	75,3%
75%	69,4%	52,2%	55,1%	82,3%

Au vu de ce tableau, il apparaît que :

- pour l'ensemble des 5 valeurs testées de biodisponibilité systémique après absorption cutanée, il existe des situations à risque concernant l'effet critique sur la glande mammaire ;

- le risque peut être qualifié de négligeable pour une biodisponibilité systémique de 5% pour les 3 autres types d'effet critique, ainsi que pour une biodisponibilité systémique de 10% pour les effets critiques sur appareil reproducteur féminin et métabolisme et obésité ;
- pour les 3 valeurs de biodisponibilité systémique de 30, 50 et 75%, il existe des situations à risques pour les 4 effets critiques considérés.

■ Exercice 3 : tel que présenté pour le scénario « professionnel » et en appliquant la même démarche, la recherche de facteur de biodisponibilité systémique après absorption cutanée amenant à qualifier le risque de négligeable pour chaque type d'effet fournit les résultats suivants ; les autres paramètres du modèle ne subissant aucun changement :

Effet critique sur :	RT	Facteur de biodisponibilité systémique amenant à qualifier le risque de négligeable
Cerveau et comportement	0,005	6,25%
Appareil repro. féminin	0,01	12,50%
Métabolisme et obésité	0,009	11,25%
Glande mammaire	0,0025	3,13%

23 Annexe 22 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation. Elles sont disponibles sur le site de l'agence à l'adresse suivante : www.anses.fr.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

▪ ANCIEN FORMAT DE DPI

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, <i>etc.</i>
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

▪ NOUVEAU FORMAT DE DPI

- 1.1. Activité principale exercée actuellement
- 1.2. Activités exercées à titre principal au cours des 5 dernières années
- 2.1. Activités exercées à titre secondaires : participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétences, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

-
- 2.2.** Activités exercées à titre secondaires : activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.3.** Activités exercées à titre secondaires : participation à des travaux scientifiques pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.4.** Activités exercées à titre secondaires : rédaction d'articles, interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.5.** Activités exercées à titre secondaires : inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 3.** Activités dirigées par l'expert et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 4.** Participations financières de l'expert dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 5.** Proches parents de l'expert salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 6.** Autres liens d'intérêts (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

Pour le comité d'expert spécialisé

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<p>BELZUNCES Luc</p> <p>1.1 INRA : directeur de recherche, Laboratoire de Toxicologie (depuis 1985)</p> <p>1.2 Université d'Avignon : Enseignant vacataire (depuis 1998) Université d'Angers : Enseignant vacataire (depuis 2004) Université Aix-Marseille : Enseignant vacataire (depuis 2000) Centre Agronomique de Chania, Crête : Enseignant vacataire (2005 à 2011)</p> <p>2.1 AFSSAPS : expert au sein du groupe de travail Biocides (2009 à 2011) puis président (2011 à 2012) (rémunération personnelle) CRITT PACA : Référent Pesticides de la commission Sécurité Alimentaire (2009 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>2.2 Union nationale de l'apiculture française : consultant ponctuel (2011) (rémunération personnelle) Agoodforgood : Consultance (08-09/09/2011) (rémunération personnelle)</p> <p>2.4 Diverses associations apicoles, agricoles et environnementales (Permanent) (rémunération personnelle)</p> <p>6 Association Terre d'Abeilles : Bourse de thèse (Sujet de la thèse : Amélioration des procédures d'évaluation du risque pesticides pour les abeilles) (10/2011 à 10/2014)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	24 octobre 2012
Analyse Anses :	<p>BOURGEOIS Damien</p> <p>1 CNRS : chercheur (depuis 2006)</p> <p>5 Expansia PCAS</p>	10 octobre 2012

	Maintenance Service Environnement	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CASSIER-CHAUVAT	Corinne	23 octobre 2012
	<p>1 CNRS : Directeur de recherche (depuis 1983)</p> <p>2.3 C Nano IDF : Etude sur les effets des nanoparticules d'oxyde de métaux sur des bactéries de l'environnement (TiO₂, CeO₄) (2009 à 2012) (aucune rémunération) CEA : effets des nanoparticules sur des bactéries de l'environnement (TiO₂, CeO₄) (2012 à 2014) (aucune rémunération)</p> <p>2.4 Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CHEVALIER	Anne	23 octobre 2012
	<p>1.1 InVS : épidémiologiste (2005 à 2011)</p> <p>2.3 InVS : investigateur coordonnateur (formaldéhyde, amiante, maladies professionnelles) (aucune rémunération) EDF-GDF : investigateur principal (santé mentales des salariés de l'accueil clientèle) (aucune rémunération)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
EMPEREUR-BISSONNET	Pascal	12 octobre 2012
	<p>1.1 InVS : responsable d'unité (depuis 2003)</p> <p>2.1 Société française de santé environnement : administrateur (de 2009 à 2011) (aucune rémunération)</p> <p>5 Laboratoire Servier</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
ENRIQUEZ	Brigitte	26 octobre 2012
	<p>1.1 et 1.2 Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL (depuis 2011)</p> <p>2.1 Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors</p>	

classe : membre extérieur de jury (2011)
(rémunération personnelle)

Commission scientifique spécialisée ANSES-Instance d'évaluation des chercheurs : avis sur l'avancement au grade de recherche de 1^{ère} classe au titre de l'année 2010 et avis sur le détachement d'un ingénieur de recherche hors classe dans le corps des directeurs de recherche : membre extérieur du jury (2011) (rémunération personnelle)

Concours de directeur de recherche de 2^{ème} classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération)

évaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1^{ère} classe : membre extérieur du jury (2012) (rémunération personnelle)

Membre élu de la Commission de Pharmacovigilance vétérinaire (deux nominations) (2002 à 2009) (aucune rémunération)

2.2

Tribunal de Grande instance de Mendes : Expertise "résidus" de médicaments vétérinaires dans les poissons dans le cadre d'un jugement d'une société d'aquaculture (2012) (rémunération personnelle)

Laboratoire Pfizer : Conférences sur l'Antibiothérapie raisonnée (rémunération personnelle) (2010)

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

GUENOT Dominique

23 octobre 2012

1.1

CNRS : chargée de recherche (depuis 1986)

2.3

CHU de Strasbourg : essai clinique de phase I (RAPIRI) – étude multicentrique (aucune rémunération) (2010 à 2012)

2.4

Annual meeting of the European Cancer center (EuCC) : congrès à Strasbourg (2007) et congrès à Bâle, Suisse (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

American association of cancer research (AACR) : congrès à Boston, USA (2007), congrès à Cambridge, USA (2007) et congrès à Denver, USA (2009) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

Club des cellules digestives : congrès (2007, 2008, 2010) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

EACR : congrès à Lyon (2008), Oslo, Suède (2010) et à Stockholm, Suède (2011) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

EORTC-AACR-NCI : congrès à Genève, suisse (2008)

3

Merck Serono : équipe de recherche (2012)

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

<p>GUERBET Michel</p> <p>1.1 Université de Rouen : professeur (depuis 1988)</p> <p>2.2 ANSM : expert au sein du groupe préclinique et au sein de la commission d'AMM des médicaments (depuis 2006) (Aucune rémunération) INERIS : expert au sein du groupe de travail Normes Qualité environnementale (depuis 2009) (Aucune rémunération) HCSP : expert au sein du groupe de travail Thanatopraxie (Aucune rémunération)</p> <p>2.4 ARC pharma : évaluation du risque environnemental des médicaments (2009) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement) Rencontres de pharmacologie clinique : impact des médicaments sur l'environnement (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement) ARET : toxicité du plomb et conséquences en évaluation et gestion des risques (2012) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>HUYNH Cong Khanh</p> <p>1.1 et 1.2 Institut universitaire Romand de Santé au travail (IST) : chimiste (depuis 1978)</p> <p>2.2 ERTEC (filiale suisse de Colas) : formation pour les analyses des HAP dans le bitume par GC-MS donnant lieu au versement à l'IRST (2012)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>KRISHNAN Kannan</p> <p>IP Regulatory checkbook : Invited speaker and panelist, Naphthalene: State of the Science Symposium and Workshop (3 jours en 2006) (Vacation, frais de déplacement)</p> <p>VB ExxonMobil conjointement avec le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada : Subvention de recherche pour « An integrated fugacity-pharmacokinetic model » donnant lieu à versement à l'Université de Montréal, Trent University et Université du Québec à Montréal (< 10 % du budget) (2007-2010)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>02 mars 2011</p> <p>Démission en décembre 2012</p>

LAFON	Dominique 1.1 INRS : chargé de mission (depuis 2000) Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995) Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique (depuis 1992) 2.2 AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)	22 octobre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAGADIC-GOSSMANN	Dominique 1.1 CNRS : directrice de recherche 2 ^{ème} classe (depuis 1992)	23 octobre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAUBY-SECRETAN	Béatrice 1.1 IARC-OMS : Salariée (depuis 2002) 2.4 Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de transport)	22 octobre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAUDET	Annie Aucun lien déclaré	07 novembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
MÉNÉTRIER	Florence 1.1 et 1.2 Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives : Chef de projet dans l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2002 – 2007) et responsable de l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2008 - 2016)	22 octobre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
MICHIELS	Fabrice 1.1 Ministère de la défense : médecin de prévention	22 octobre 2012

	<p>(depuis 1987)</p> <p>2.3</p> <p>ASSTV 86 - étude monocentrique : investigateur coordonnateur (2011 à 2012) (Rémunération personnelle)</p> <p>2.4</p> <p>Société d'hygiène et de médecine du travail dans les armées et industries d'armement (SHMTAIA) : médecin et ergonomiste : action pluridisciplinaire, exemple de la prévention des RPS à Toulouse (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : apport de la biométrie à l'évaluation des effets néphrotoxiques chez des salariés exposés au cadmium (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>INRS : international symposium about mixed exposure à Nancy (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : environnement physique et chimique au travail à Paris (2011) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : congrès national de médecine et santé au travail à Toulouse (2010) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : Age, travail, handicap à Metz (2009) (aucune rémunération)</p> <p>APMT-BTP : journées nationales de santé au travail du BTP à Blois (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement) (2009)</p> <p>SHMTAIA : appareil cardio-respiratoire et travail à Lille (2008) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>6</p> <p>Université de Bretagne occidentale : enseignement sur les risques liés au soudage (2010-2011)</p> <p>Université à l'Université de Rennes : enseignements sur les risques liés au soudage (2012)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
PRAT	Odette	18 octobre 2012
	<p>1.1</p> <p>CEA /DSV : chercheur (depuis 2000)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
SCHROEDER	Henri	06 décembre 2012
	<p>1.1</p> <p>Université de Lorraine : enseignant chercheur (depuis 1999)</p> <p>2.1</p>	

Société française de toxicologie : membre (depuis 10/2009) (aucune rémunération)

Association pour la recherche en toxicologie : membre (depuis 2012) (aucune rémunération)

Club de neurologie de l'environnement : membre du bureau (depuis 2009) (aucune rémunération)

Société des neurosciences : membre (depuis 1992) (aucune rémunération)

Société cerveau et maladies cérébro-vasculaires : membre (depuis 2007) et président (depuis 2012) (aucune rémunération)

2.3

Galactis Pharma - étude monocentrique sur les effets comportementaux de l'administration aigue de peptides d'origine alimentaire : investigateur principal (2011 à 2012) (rémunération au laboratoire de recherche)

2.4

Eurotox : congrès à Rhodes (2008) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

HENVI : International Workshop - Frontiers in environmental health : (2008 et 2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Réunion du Club de Neurologie de l'Environnement à Sarreguemines (2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Société Française de Toxicologie : Congrès annuel à Nancy (2009 et 2010) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

IUTOX : congrès à Barcelone (2010) (aucune rémunération, (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement))

Journées du réseau Français de Métabolomique et Fluxomique à Paris (2011) (aucune rémunération)

Colloque de l'ARET (2011 et 2012) (aucune rémunération)

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Pour le groupe de travail

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
ANTIGNAC	Jean-Philippe	20 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
APPENZELLER	Brice	5 février 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
BELZUNCES	Luc	21 novembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
BERTRAND	Nicolas	7 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
BLANCHARD	Oliver	24 septembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
CLAUW	Martine	16 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
CRAVEDI	Jean-Pierre	12 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
ELEFANT	Elisabeth	10 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
EMOND	Claude	28 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
EUSTACHE	Florence	17 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
EZRATTY	Véronique	5 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
FEVOTTE	Joëlle	11 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	

HABERT	René	29 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
LE MARGUERESSE-BATTISTONI	Brigitte	22 février 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
LEMARCHAND	Frédéric	16 mars 2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
MANDIN	Corinne	20 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
MAXIM	Laura	7 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
MINIER	Christophe	28 février 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
MULTIGNER	Luc	11 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
PERY	Alexandre	6 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
SANCHEZ	Wilfried	4 mars 2010
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
STEENHOUT	Anne	25 février 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
TAKSER	Larissa	12 décembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
THONNEAU	Patrick	30 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
VIGUIE	Catherine	24 juin 2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	

Notes



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