

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens

Composés de la famille
des bisphénols : bisphénols
M, S, B, AP, AF, F et BADGE

Rapport d'expertise collective

Mars 2013

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens

Composés de la famille
des bisphénols : bisphénols
M, S, B, AP, AF, F et BADGE

Rapport d'expertise collective

Mars 2013

Édition scientifique

Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens

**Composés de la famille des bisphénols :
bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE**

**Saisine « n°2009-SA-0331 »
et « n°2010-SA-0197 »**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisés
« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »**

**Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens
et reprotoxiques de catégorie 3 »**

Février 2013

Mots clés

Bisphénol, bisphénol S, bisphénol F, bisphénol AP, bisphénol B, bisphénol M, bisphénol AF, bisphénol A diglycyl ether, BADGE, substitution, bisphénol A, reprotoxicité, exposition, évaluation des risques

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »

Les travaux relatifs aux profils toxicologiques ont été suivis et adoptés par le GT. En revanche, les études sur l'identification des alternatives au bisphénol A n'ont pas encore été validées à ce jour en GT.

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

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

Membres

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

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

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM.

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

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

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

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

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

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

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1

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

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

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen.

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

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

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

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux relatifs aux profils toxicologiques ont été suivis et adoptés par le CES suivant. En revanche les études sur l'identification des alternatives au bisphénol A n'ont pas encore été présentées à ce jour au CES.

■ CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » –

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

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

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

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Michel GUERBET – Professeur des Universités en toxicologie – Laboratoire de toxicologie, UFR Médecine Pharmacie de Rouen.

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

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

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

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

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Céline DUBOIS – Chef de projets scientifiques – Unité Observatoire des substances et de leur substitution

Mlle Emmanuelle DURAND – Chargée de projets scientifiques – Unité d'Evaluation des risques liés à l'air

M. Fabien LAGARDE – Interne en toxicologie – Unité Evaluation des dangers et des risques des substances – Anses

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projets scientifiques - Unité Evaluation des dangers et des risques des substances – Anses

Contribution scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projets scientifiques - Unité Evaluation des dangers et des risques des substances – Anses

M. François POUZAUD - Chef de projets scientifiques - Unité Evaluation des dangers et des risques des substances – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef de l'Unité Evaluation des dangers et des risques des substances – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Anses

Mme Véronique QUESNEL – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : Synthèse et conclusions.....	14
Sigles et abréviations	57
Liste des tableaux.....	60
Liste des figures.....	62
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	63
1.1 Contexte	63
1.2 Objet de la saisine	63
1.3 Modalités de traitement.....	64
1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation	64
1.3.2 Méthodologie	64
2 Bisphénol S	66
2.1 Présentation de la substance	66
2.1.1 Identité	66
2.1.2 Propriétés physico chimiques	67
2.1.3 Synthèse du bisphénol S	68
2.1.4 Réglementation et classification	68
2.2 Résultats de l'enquête de filières	68
2.2.1 Production, distribution et importation du Bisphénol S.....	68
2.2.1.1 Informations issues de la bibliographie.....	68
2.2.1.2 Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières	69
2.2.2 Identification des usages et des secteurs d'activité	69
2.2.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie.....	72
2.2.2.2 Usages identifiés <i>via</i> les industriels	74
2.2.3 Contact auprès des fédérations.....	74
2.2.4 Synthèse des préparations et articles identifiés	75
2.3 Résultats de l'extraction de bases de données.....	75
2.3.1 Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC).....	75
2.3.2 Extraction de la base de données Sepia	75
2.4 Données de concentration en BPS dans les papiers thermiques – acquisition de données françaises	76
2.4.1 Objectif.....	76
2.4.2 Matériel et méthode	76
2.4.3 Résultats.....	76
2.5 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs	78
2.6 Conclusion du profil expologie	79
2.7 Valeurs toxicologiques de référence existantes	79
2.8 Evaluations européennes ou internationales	79

2.9 Toxicocinétique	80
2.10 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne	80
2.10.1 Toxicité sur la reproduction et le développement.....	80
2.10.1.1 Données animales	80
2.10.1.2 Données humaines	81
2.10.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques	82
2.10.2.1 Données animales	82
2.10.2.2 Données humaines	82
2.10.3 Toxicité chronique	83
2.10.4 Cancérogénicité.....	83
2.10.4.1 Sensibilisation.....	83
2.10.4.2 Génotoxicité.....	83
2.10.5 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs	84
2.10.5.1 Données <i>in vitro</i>	84
2.10.5.2 Données <i>in silico</i>	88
2.11 Résumé du profil toxicologique	88
2.12 Conclusion.....	89
3 Bisphénol F	90
3.1 Présentation de la substance	90
3.1.1 Identité	90
Bis(p-hydroxyphenyl)methane.....	90
p,p'-Bisphenol F.....	90
p,p'-Methylenediphenol	90
4,4'-methylenediphenol	90
4,4'-methylenebisphenol.....	90
p-(p-Hydroxybenzyl)phenol	90
3.1.2 Propriétés physico chimiques	90
3.1.3 Réglementation et classification	91
3.2 Résultat de l'enquête de filières	91
3.3 Résultat de l'extraction de bases de données.....	91
3.4 Identification des données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs	91
3.5 Valeurs toxicologiques de référence existantes	91
3.6 Evaluations européennes ou internationales	91
3.7 Toxicocinétique	92
3.7.1 Absorption.....	92
3.7.2 Distribution.....	92
3.7.3 Métabolisme.....	92
3.7.4 Elimination	93
3.8 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne	93
3.8.1 Toxicité sur la reproduction et le développement.....	93
3.8.1.1 Données animales	93
3.8.1.2 Données humaines	94

3.8.1.3	Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage.....	95
3.8.2	Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques	95
3.8.2.1	Données animales	95
3.8.2.2	Données humaines	97
3.8.3	Toxicité chronique.....	97
3.8.3.1	Données animales	97
3.8.3.2	Données humaines	97
3.8.4	Cancérogénicité.....	97
3.8.5	Autres données.....	98
3.8.5.1	Sensibilisation cutanée	98
3.8.5.2	Génotoxicité	98
3.8.6	Mécanisme d'action – Interactions avec récepteurs	101
3.9	Résumé du profil toxicologique	105
3.10	Conclusion	106
4	Bisphénol AP	107
4.1	Présentation de la substance	107
4.1.1	Identité	107
4.1.2	Propriétés physico-chimiques.....	107
4.1.3	Réglementation et classification	108
4.2	Résultats de l'enquête de filières	108
4.3	Résultats de l'extraction de bases de données.....	108
4.4	Identification des données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs	109
4.5	Valeurs toxicologiques de référence existantes	109
4.6	Evaluations européennes ou internationales	109
4.7	Toxicocinétique	109
4.8	Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne	109
4.8.1	Toxicité sur la reproduction et le développement.....	109
4.8.2	Mécanisme d'action – Interaction avec les récepteurs.....	109
4.9	Résumé du profil toxicologique	109
4.10	Conclusion du profil toxicologique	109
5	Bisphénol B	110
5.1	Présentation de la substance	110
5.1.1	Identité	110
5.1.2	Propriétés physico-chimiques.....	110
5.1.3	Synthèse du bisphénol B	111
5.1.4	Réglementation et classification	111
5.1.5	Résultats de l'enquête de filières.....	111
5.1.5.1	Production, distribution et importation du bisphénol B	111
5.1.5.2	Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières	111
5.1.6	Identification des secteurs d'activité	112
5.1.6.1	Usages identifiés dans la bibliographie.....	114
5.1.6.2	Usages identifiés <i>via</i> les industriels	115

5.1.7 Contact auprès des fédérations.....	115
5.2 Résultats de l'extraction de bases de données.....	115
5.2.1 Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC).....	115
5.2.2 Extraction de la base de données Sepia.....	115
5.3 Synthèse des préparations et articles identifiés.....	116
5.4 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs.....	116
5.5 Conclusion du profil expologie.....	117
5.6 Valeurs toxicologiques de référence existantes.....	117
5.7 Evaluations européennes ou internationales.....	117
5.8 Toxicocinétique.....	117
5.8.1 Absorption.....	117
5.8.2 Distribution.....	117
5.8.3 Métabolisme.....	117
5.8.4 Elimination.....	117
5.9 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne.....	118
5.9.1 Toxicité sur la reproduction et le développement.....	118
5.9.1.1 Données animales.....	118
5.9.1.2 Données humaines.....	119
5.9.1.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage.....	119
5.9.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques.....	119
5.9.3 Toxicité chronique.....	119
5.9.4 Cancérogénicité.....	119
5.9.5 Autres données.....	120
5.9.5.1 Sensibilisation.....	120
5.9.5.2 Génotoxicité.....	120
5.9.6 Mécanisme d'action – Interactions avec récepteurs.....	120
5.10 Résumé du profil toxicologique.....	123
5.11 Conclusion du profil toxicologique.....	124
6 Bisphénol M.....	125
6.1 Présentation de la substance.....	125
6.1.1 Identité.....	125
6.1.2 Propriétés physico-chimiques.....	126
6.1.3 Synthèse du bisphénol M.....	127
6.1.4 Réglementation et classification.....	127
6.2 Résultats de l'enquête de filières.....	128
6.2.1 Production, distribution et importation du bisphénol M.....	128
6.2.1.1 Informations issues de la bibliographie.....	128
6.2.1.2 Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières.....	128
6.2.2 Identification des usages et des secteurs d'activité.....	128
6.2.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie.....	131
6.2.2.2 Usages identifiés via les industriels.....	132
6.2.3 Contact auprès des fédérations.....	132

6.3	Résultats de l'extraction d'autres bases de données	132
6.3.1	Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC)	132
6.3.2	Extraction de la base de données Sepia	132
6.4	Synthèse des préparations et articles identifiés	132
6.5	Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs	133
6.5.1	Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur	133
6.5.1.1	Matériel et méthode	133
6.5.1.2	Résultats	134
6.5.2	Données de concentrations dans les poussières sédimentées des logements.....	134
6.5.2.1	Matériel et méthode	134
6.5.2.2	Résultats	134
6.6	Conclusion sur le profil expologie	134
6.7	Valeurs toxicologiques de référence existantes	134
6.8	Evaluations européennes ou internationales	134
6.9	Toxicocinétique	135
6.10	Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne	135
6.10.1	Toxicité sur la reproduction et le développement.....	135
6.10.1.1	Données animales	135
6.10.1.2	Données humaines	136
6.10.1.3	Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage.....	136
6.10.2	Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques	136
6.10.3	Cancérogénicité.....	136
6.10.4	Autres données	137
6.10.4.1	Sensibilisation.....	137
6.10.4.2	Génotoxicité	137
6.10.5	Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs	137
6.11	Résumé du profil toxicologique	137
6.12	Conclusion.....	138
7	Bisphénol AF	139
7.1	Présentation de la substance	139
7.1.1	Identité	139
7.1.2	Propriétés physico-chimiques.....	140
7.1.3	Réglementation et classification	140
7.2	Résultats de l'enquête de filières	140
7.3	Résultats de l'extraction de bases de données.....	141
7.4	Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs	141
7.5	Valeurs toxicologiques de référence existantes	141
7.6	Evaluations européennes ou internationales	141
7.7	Toxicocinétique	141
7.8	Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne	141

7.8.1	Toxicité sur la reproduction et le développement.....	141
7.8.1.1	Données in vitro.....	141
7.8.1.2	Données animales.....	141
7.8.1.3	Données humaines.....	142
7.8.1.4	Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage.....	142
7.8.2	Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques.....	143
7.8.3	Toxicité chronique.....	143
7.8.4	Cancérogénicité.....	143
7.8.5	Autres données.....	143
7.8.5.1	Sensibilisation.....	143
7.8.5.2	Génotoxicité.....	143
7.8.6	Mécanisme d'action – Interaction avec les récepteurs.....	143
7.9	Résumé du profil toxicologique.....	145
7.10	Conclusion du profil toxicologique.....	146
8	Bisphénol A diglycidyl ether.....	147
8.1	Présentation de la substance.....	147
8.1.1	Identité.....	147
8.1.2	Propriétés physico-chimiques.....	148
8.1.3	Synthèse du BADGE.....	149
8.1.4	Réglementation et classification.....	149
8.2	Résultats de l'enquête de filières.....	150
8.2.1	Production, distribution et importation du BADGE.....	151
8.2.1.1	Informations issues de la bibliographie.....	151
8.2.1.2	Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières.....	151
8.2.2	Identification des usages et des secteurs d'activité.....	152
8.2.3	Usages identifiés dans la bibliographie.....	156
8.2.3.1	Utilisations à l'étranger ou sans localisation identifiée : Industrie des plastiques : Résines epoxy.....	156
8.2.3.2	Autres utilisations (à l'étranger ou sans localisation identifiée) : Secteur dentaire.....	157
8.2.4	Usages identifiés via les industriels.....	157
8.3	Contact auprès des fédérations.....	158
8.4	Résultats de l'extraction de bases de données.....	158
8.4.1	Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC).....	158
8.4.2	Extraction de la base de données Sepia.....	158
8.5	Synthèse des préparations et articles identifiés.....	159
8.6	Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs.....	160
8.6.1	Revue de la littérature scientifique.....	160
8.6.2	Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur.....	161
8.6.2.1	Matériel et méthode.....	161
8.6.2.2	Résultats.....	161
8.6.3	Données de concentrations dans les poussières sédimentées des logements.....	162
8.6.3.1	Matériel et méthode.....	162
8.6.3.2	Résultats.....	162
8.7	Conclusion du profil expologie.....	163

8.8 Valeurs toxicologiques de référence existantes	163
8.9 Evaluations européennes ou internationales	163
8.10 Considérations générales	164
8.10.1 Pureté	164
8.10.2 Etudes analysées	165
8.11 Toxicocinétique	165
8.11.1 Absorption.....	165
8.11.2 Distribution.....	166
8.11.3 Métabolisme	166
8.11.4 Elimination	169
8.12 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs.....	169
8.12.1 Données relatives au BADGE	169
8.12.2 Données relatives aux dérivés hydrolysés et hydrochlorés du BADGE	170
8.12.3 Résumé	171
8.13 Effets sur la santé.....	175
8.13.1 Apport des études épidémiologiques	175
8.13.2 Effets sur le système reproducteur mâle.....	175
8.13.2.1 Données humaines	175
8.13.2.2 Données animales	175
8.13.2.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage.....	182
8.13.3 Effets sur le système reproducteur femelle	182
8.13.4 Effets sur le cerveau et le comportement.....	182
8.13.5 Effets sur le métabolisme	182
8.13.5.1 Données humaines.....	182
8.13.5.2 Données animales	182
8.13.5.3 Données <i>in vitro</i>	184
8.13.6 Effets sur la thyroïde.....	184
8.13.7 Effets sur le système immunitaire.....	185
8.13.8 Effets sur l'intestin	185
8.13.9 Effets cancérogènes.....	185
8.13.9.1 Génotoxicité.....	185
8.13.9.2 Cancer	185
8.13.10 Sensibilisation	186
8.14 Résumé du profil toxicologique	186
8.15 Conclusion.....	189
9 Résumé des propriétés reprotoxiques et/ou de perturbation endocrinienne relatives aux composés étudiés.....	191
9.1 Synthèse des données de toxicité pour la reproduction et le développement	191
9.2 Synthèse des données relatives aux activités oestrogéniques, anti-androgéniques et autres activités	191
9.2.1 Activité oestrogénique	194
9.2.1.1 Tests utéro-trophiques	194
9.2.1.2 Tests d'interaction avec les récepteurs aux œstrogènes	195
9.2.1.3 Conclusion	195
9.2.2 Activité (anti)androgénique	196

9.2.3 Autres activités	196
9.3 Récapitulatif des données disponibles.....	196
10 Conclusion	198
10.1 Concernant l'activité oestrogénique des bisphénols évalués :	198
10.2 Concernant les usages de ces bisphénols.....	199
11 Bibliographie.....	201
Annexe 1 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens	212
Annexe 2 : Résultats de l'extraction de la BNPC (octobre 2012) – préparations utilisées par la population professionnelle.....	214
Annexe 3 : Méthodologie d'enquête de filières.....	215
11.1.1 Etude bibliographique.....	215
11.1.1.1 Sources consultées.....	215
11.1.2 Etablissement de la liste des entreprises à interroger	216
11.1.2.1 Liste des secteurs d'activité identifiés	216
11.1.2.2 Identification par le biais des produits fabriqués :	216
11.1.2.3 Identification <i>via</i> la description des sous-classes des codes NAF :	217
11.1.2.4 Secteurs d'activités non concernés par l'étude	217
11.1.2.5 Population ciblée par l'enquête.....	217
11.1.2.6 Entreprises non concernées	217
11.1.2.7 Population source	218
11.1.2.8 Entreprises contactées	218
11.1.3 Enquête auprès des entreprises.....	218
11.1.3.1 Déclaration à la CNIL – Confidentialité	218
Annexe 4 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts	220
Pour le comité d'expert spécialisé	222

Expertise collective : Synthèse et conclusions

Relatives à l'évaluation des risques liés au bisphénol A

pour la santé humaine et aux données toxicologiques et d'usage

des bisphénols S, F, M, B, AP, AF, et BADGE

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

1. CONTEXTE ET PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

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

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

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

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

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

- **Rapport d'expertise collective sur l'« évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine »**, présenté et discuté au CES Chimie lors des réunions des 6 décembre 2012, 19 décembre 2012, 10 janvier 2013 et validé le 21 février 2013 ;
- **Rapport d'expertise collective sur les autres composés de la famille des bisphénols (Bisphénol S, F, M, B, AP, AF, BADGE)** présenté et discuté au CES Chimie lors des réunions des 8 mars, 31 mai et 25 octobre 2012 et validé le 6 décembre 2012 ;
- **Rapport d'étude sur la «substitution du bisphénol A: état des lieux sur les alternatives au BPA, identification des dangers des substituts potentiels au bisphénol A»**, présenté et discuté au CES Chimie lors des réunions des 12 avril et 20 septembre et 25 octobre 2012 ;
- **Rapport d'appui scientifique et technique sur la synthèse et étude des audits en contribution à la saisine n°2009-SA-0331 : «expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché»** présenté pour commentaires au CES chimie le 6 décembre 2012¹.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

2.1. Evaluation des risques du BPA

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

- La population générale, incluant les populations vulnérables. Cette population peut également être désignée sous le terme « grand public » ou « consommateur », tel que défini par l'ECHA en 2010 (ECHA, 2010)². Les expositions étudiées concerneront des médias environnementaux ainsi que des articles ou produits de consommation ;
- Les professionnels manipulant des produits finis dits « grand public » dans le cadre de leur activité (hors fabrication, transformation et distribution et élimination).

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

L'évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) du BPA a été réalisée selon la démarche en 4 étapes préconisée par l'US-EPA en 1983³. Les experts ont pris en compte

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

² ECHA (2010) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.15: Consumer exposure estimation. European Chemicals Agency, No. ECHA-10-G-03-EN.

³ NRC. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, National Research Council: Risk Assessment in the Federal Government. NRC. 1-191. 1983.

pour l'ERS l'existence de fenêtres de susceptibilité liées aux différentes phases de la vie humaine.

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

La caractérisation du danger du BPA telle que présentée dans le rapport s'appuie sur le rapport d'expertise collective sur «les effets sanitaires du BPA» publié par l'Agence en septembre 2011 (Anses, 2011a)⁴. La note d'expertise collective approuvée par le CES chimie en septembre 2011 est annexée à ce document. Les effets du BPA par organes ou systèmes ont été catégorisés, chez l'Homme d'une part et chez l'animal d'autre part, selon les périodes d'exposition en : effets avérés, effets suspectés, effets controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure. Aucun effet avéré n'ayant été identifié chez l'Homme, le CES chimie avait alors préconisé de retenir en première intention pour l'évaluation des risques les effets jugés avérés chez l'animal et/ou suspectés chez l'Homme. L'ERS a été réalisée au regard de ces catégories d'effets portant sur le cerveau et le comportement, l'appareil reproducteur femelle, le métabolisme, et la glande mammaire. Ces effets sont consécutifs à une exposition pré- et/ou périnatales, et, pour le métabolisme, également à une exposition à l'âge adulte.

Concernant les effets sur le système reproducteur mâle, dans le rapport sur les effets sanitaires du BPA (Anses, 2011a), l'altération de la production spermatique en lien avec une exposition de 5 semaines à l'âge adulte était considérée comme un effet avéré, sur la base des résultats des études de Chitra *et al.* (2003)⁵ et de Herath *et al.* (2004)⁶. Une nouvelle analyse des données disponibles, et notamment les résultats négatifs sur la fonction de reproduction mâle observés dans les études de Tyl *et al.* (2002, 2008)⁷ dans lesquelles des rongeurs mâles adultes ont été exposés au BPA par voie orale, a conduit à reconsidérer les effets sur le système reproducteur mâle comme controversés. Ils ne sont donc pas retenus pour l'ERS.

Parmi les publications mentionnées dans le rapport sur les «effets sanitaires du BPA» (Anses, 2011a)⁴, celles jugées les plus appropriées pour l'ERS ont été sélectionnées par les experts. Les NOAEL/LOAEL issues de ces publications, ont été représentées dans le rapport par types d'effet sur un diagramme afin de visualiser les diverses études les unes par rapport aux autres. Pour chaque organe ou fonction considérés, les experts ont retenu le ou les effet(s) critique(s) les plus pertinent(s), tant en termes de niveaux de doses que de transposition à l'Homme de ce type d'effet. Ensuite, pour chaque effet, une étude clé a été choisie par les experts. Enfin, les doses repères dérivées de ces études (NOAEL et/ou LOAEL) ont été proposées par les experts en vue de leur utilisation pour l'ERS. Les études expérimentales publiées après janvier 2011 et avant juin 2012, ou ne figurant pas dans le rapport « Effets sanitaires du BPA » (Anses, 2011a)⁴ sont résumées en annexe du rapport. Elles n'ont pas été exploitées pour l'ERS car publiées postérieurement au démarrage de l'évaluation des risques.

⁴ Anses (2011) Effets sanitaires du BPA et connaissances relatives aux usages du BPA. Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort.

⁵ Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP (2003) Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology* **185**(1-2), 119-127.

⁶ Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K (2004) Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* **25**(2), 163-172.

⁷ 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.

❖ Caractérisation des voies d'exposition au BPA

Un schéma conceptuel d'exposition a été réalisé (cf. annexe 2) afin de représenter les compartiments environnementaux (eaux, air, aliments, objets de consommation, etc.) et les voies d'exposition possibles de la population française. Ce schéma s'appuie d'une part sur un recensement des usages par l'Anses *via* une enquête de filières qui a ciblé les industriels français et, d'autre part, sur une recherche bibliographique exhaustive ayant porté jusqu'à juin 2011 (rapport d'étude sur « les connaissances relatives aux usages du bisphénol » Anses, 2011a)⁴. Des usages et produits (en particulier fongicides) ont été recensés dans cette bibliographie, mais ne concernent ni la France, ni l'Union européenne. Ils sont mentionnés sur le schéma conceptuel mais ne conduisent *a priori* pas à des situations d'exposition pour la population française.

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

Dans un second temps, des doses d'exposition (externes et internes) ont été modélisées selon divers scénarios d'exposition. L'utilisation par la population générale, en particulier par les femmes enceintes, de produits finis à usage domestique susceptibles de contenir du BPA, a été considérée. Certaines situations d'exposition professionnelle impliquant la manipulation de tels produits ont également été caractérisées. Les produits cosmétiques et les dispositifs médicaux sont exclus de l'expertise car ils ne relèvent pas du champ de compétence de l'Anses.

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

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

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

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

Les scénarios d'exposition suivants sont développés individuellement :

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

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

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

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

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

Deux situations sont possibles :

- **Cas n°1** : Le P95 de la distribution de la DI est inférieur au repère toxicologique : **le risque est négligeable, c'est-à-dire que le repère toxicologique est supérieur à l'ensemble des doses internes de la distribution ou bien que moins de 5% des doses internes de la distribution est supérieur à ce repère.**
- **Cas n°2** : Le P95 de la distribution de la DI est supérieur au repère toxicologique : **il existe des situations d'exposition à risque, c'est-à-dire qu'il existe des doses internes plus élevées que le repère toxicologique considéré et dans une proportion supérieure à 5% de la distribution.**

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

2.2. Alternatives au BPA

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

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

destinée à la consommation humaine), des données sur les usages de ces alternatives et enfin les données toxicologiques disponibles sont présentés dans le rapport.

2.3. Autres composés de la famille des bisphénols

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

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

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

3. RESULTATS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

3.1. Evaluation des risques du BPA

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

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

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

- Effets sur le développement cérébral

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal en lien avec le développement cérébral. L'étude de Xu *et al.* (2010a)⁸ au cours de laquelle des souris ont été exposées par voie orale (gavage) pendant la gestation et la lactation (de GD7 à PND21), montre une altération des fonctions de la mémoire et de l'apprentissage ainsi qu'une diminution de l'expression des récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique), récepteurs impliqués dans la plasticité neuronale et les processus de mémoire et d'apprentissage. L'étude de Xu *et al.* (2010a)⁸ jugée de bonne qualité est retenue comme étude clé. Elle conduit à un **NOAEL de 50 µg/kg/j** basé sur une altération de la mémoire spatiale et des retards à l'apprentissage des souriceaux nés de mères exposées.

⁸ Xu XH, Zhang J, Wang YM, Ye YP, Luo QQ (2010a) Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Hormones and Behavior* 58(2), 326-333.

- Effets sur la glande mammaire

Pour l'ERS, les hyperplasies intra-canales et les effets sur l'architecture de la glande mammaire incluant les effets sur les canaux terminaux (TD) et sur les bourgeons terminaux (TEB) sont retenus comme effets critiques. L'étude de **Moral et al. (2008)**⁹ au cours de laquelle des rates gestantes ont été exposées par voie orale (de GD10 à GD21), jugée de bonne qualité, est retenue comme étude clé. Elle conduit à un **NOAEL de 25 µg/kg/j** et à un LOAEL de 250 µg/kg/j. Dans cette étude, l'augmentation de structures épithéliales indifférenciées dont les TEB, observée chez les rates nées de mères exposées est mise en relation avec une possible augmentation de sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale, les TEB étant considérés comme la structure la plus sensible aux carcinogènes mammaires. L'effet sur l'architecture des bourgeons terminaux (TEB) est conforté chez le primate non humain (Tharp et al., 2012)¹⁰, par voie orale à une dose d'exposition unique de 400 µg/kg/j en exposition prénatale.

- Effets sur le système reproducteur femelle

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal sur le système reproducteur femelle. Parmi ces effets, la précocité de l'ouverture vaginale et du premier œstrus est considérée comme un paramètre pertinent à prendre en compte pour l'ERS, mais les résultats rapportés dans les études ne sont pas jugés suffisamment probants en termes de signification statistique pour pouvoir être retenus à ce stade de l'expertise. En revanche, les perturbations de la cyclicité œstrale, les hyperplasies endométriales, les kystes ovariens sont retenus comme effets critiques. L'étude de **Rubin et al. (2001)**¹¹, dans laquelle des rates ont été exposées *via* l'eau de boisson au cours de la gestation et de la lactation (de GD6 à PND21), jugée de bonne qualité, est retenue comme étude clé. Elle conduit à un **NOAEL de 100 µg/kg/j** et un LOAEL de 1200 µg/kg/j basés sur des perturbations de la cyclicité ovarienne. L'étude de **Signorile et al. (2010)**¹², dans laquelle des souris ont été exposées par voie sous-cutanée au cours de la gestation et de la lactation (de GD1 à PND7), jugée de bonne qualité, est également retenue comme étude clé. Elle conduit à un **LOAEL de 100 µg/kg/j** basé sur une augmentation de la **fréquence des hyperplasies endométriales kystiques** et à un **NOAEL de 100 µg/kg/j pour l'hyperplasie endométriale**. Ces études sont confortées par d'autres études conduites chez le rat et la souris (Patisaul et al., 2009¹³; Newbold et al., 2007 et 2009¹⁴).

- Effets sur le métabolisme et l'obésité

Plusieurs types d'effets ont été observés chez l'animal en lien avec des pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et des maladies liées au métabolisme. Parmi

⁹ Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J (2008) Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *Journal of Endocrinology* 196, 101-112.

¹⁰ Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, Vandevort CA, Sonnenschein C, Soto AM (2012) Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*

¹¹ Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM (2001) Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental Health Perspectives* 109, 675-680.

¹² Signorile PG, Spugnini EP, et al. (2010) Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology* 168, 318-325.

¹³ Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HBD (2009) Impact of neonatal exposure to the ER alpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. *Neurotoxicology (Amsterdam)* 30, 350-357.

¹⁴ Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2007) Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology* 24, 253-258.

Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2009) Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. *Environmental Health Perspectives* 117, 879-885.

l'ensemble des effets observés, l'augmentation du poids corporel, l'augmentation des lipides plasmatiques comme le cholestérol et les triglycérides et l'augmentation de la lipogenèse sont des effets retenus comme effets critiques. L'étude de **Miyawaki et al. (2007)**¹⁵ au cours de laquelle des souris ont été exposées par l'eau de boisson pendant la gestation et la lactation (de GD10 à PND21), jugée de bonne qualité, est retenue comme étude clé. La descendance après le sevrage a été traitée également par le BPA via l'eau de boisson jusqu'à PND30. Les animaux ont été nourris avec une alimentation contenant 30% de lipides. Elle conduit à un **LOAEL de 260 µg/kg/j** basé sur l'augmentation du poids corporel et l'augmentation de la cholestérolémie chez les femelles F1. Cette étude est confortée par d'autres études conduites chez l'animal (Somm *et al.*, 2009¹⁶; Alonso Magdalena *et al.*, 2010¹⁷) ainsi que par des données épidémiologiques récentes (Wang *et al.*, 2012¹⁸; Carwile and Michels, 2011¹⁹).

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

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

¹⁵ Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H (2007) Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* **14**(5), 245-252.

¹⁶ Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, Aubert ML, Huppi PS (2009) Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives* **117**(10), 1549-1555.

¹⁷ Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, Nadal A (2010) Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental Health Perspectives* **118**(9), 1243-1250.

¹⁸ Carwile JL, Michels KB, 2011. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ. Res.* 2011 Aug;111(6):825-30

¹⁹ 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.

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

Effets critiques	Référence étude	Population animale	Période d'exposition	Voie d'exposition	Type d'effet	LOAEL/ NOAEL	Population à prendre en compte dans l'ERS
Cerveau et comportement							
	<i>Xu et al., 2010a</i> ⁸	Souris ICR	GD7-PND21	Orale	Perturbation des fonctions de mémoire spatiale et d'apprentissage	NOAEL 50 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
Appareil reproducteur femelle							
	<i>Signorile et al., 2010</i> ¹²	Souris Balb-C	GD1-PND7	Sous-cutanée	Augmentation de la survenue de kystes ovariens	LOAEL 100 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
	<i>Signorile et al., 2010</i> ¹²	Souris Balb-C	GD1-PND7	Sous-cutanée	Hyperplasie endométriale	NOAEL 100 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
	<i>Rubin et al., 2001</i> ¹¹	Rat Sprague Dawley	GD6 - sevrage des petits	Orale	Perturbation des cycles Ovariens	NOAEL 100µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
Métabolisme et obésité							
	<i>Miyawaki et al., 2007</i> ¹⁵	Souris ICR gestantes	Traitement des mères de GD10 jusqu'au sevrage des petits puis traitement des petits du sevrage jusqu'à PND30	Orale	Augmentation du poids corporel et de la cholestérolémie	LOAEL 260 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance
Glande mammaire							
	<i>Moral et al., 2008</i> ⁹	Rat Sprague Dawley	GD10-GD21	Orale	Augmentation du nombre de bourgeons et de canaux terminaux au niveau des glandes mammaires	NOAEL 25 µg/kg/j	femme enceinte et sa descendance

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

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

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

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

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

Effets critiques	Référence étude	Voie d'exposition	LOAEL	NOAEL	NOAEL interne par application d'un facteur de biodisponibilité de 3%	RT interne par application d'une MOS de 300 sur le NOAEL interne
			(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)
Cerveau et comportement	Xu <i>et al.</i> , 2010a	orale	/	50	1,5	0,005
Appareil reproducteur femelle	Rubin <i>et al.</i> , 2001	orale	/	100	3	0,01
Métabolisme et obésité	Miyawaki <i>et al.</i> , 2007	orale	260	87	2,6	0,009
Glande mammaire	Moral <i>et al.</i> , 2008 ⁹	orale	/	25	0,75	0,0025

*: NOAEL calculé à partir du LOAEL.

❖ Caractérisation des expositions au BPA

- Données de contamination en BPA

- Le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur)

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

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

- Les poussières sédimentées

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

La revue de la littérature a permis d'identifier cinq études mettant en évidence le BPA dans les poussières sédimentées. Les niveaux de concentrations en BPA dans les poussières

sédimentées issus de ces études sont variables avec des niveaux médians compris entre 0,42 et 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de poussières. La comparaison des résultats est délicate en raison des différences sur les systèmes de prélèvement et sur la stratégie d'échantillonnage ainsi que sur la méthode d'analyse.

- Les aliments

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

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

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

- Les produits de consommation destinés au grand public

L'étude de l'Anses sur les usages du BPA a montré une très grande diversité d'usages, et donc de produits et articles susceptibles de contenir du BPA. Il existe peu de données publiées documentant la concentration en BPA dans des articles ou préparations. Concernant les informations complémentaires identifiées *via* les industriels et bien que très peu d'industriels aient répondu à l'enquête de l'Anses, il apparaît que le BPA est utilisé dans des orthèses en carbone, dans des isolants pour câbles électriques, dans des résines, pour la fabrication de dérivés du BPA. Une entreprise a indiqué que le BPA était utilisé comme stabilisant dans la fabrication d'esters destinés au secteur automobile en tant que plastifiant du PVC. L'identification de produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données (BNPC et Sépia) mais les données collectées restent difficilement exploitables (Anses, 2011a)⁴.

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

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

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

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

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

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

- Exposition par inhalation

L'exposition *via* le compartiment aérien repose sur les données de concentrations en BPA dans l'air intérieur et l'air extérieur, estimée à l'aide d'un modèle habituellement utilisé en évaluation de risque. Les données retenues pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA *via* l'air intérieur sont celles issues de l'étude réalisée en 2011 dans 30 logements en France. En l'absence de données françaises dans l'air extérieur, le choix a porté sur les données issues de l'étude de Rudel *et al.* (2010)²⁰. Il s'agit des résultats les plus récents intégrant, en parallèle, des mesures dans l'air intérieur et l'air extérieur de 50 logements localisés dans 2 villes de l'état de Californie (Etats-Unis) qui permet d'écarter la prise en compte de situations potentiellement spécifiques (sites industriels).

- Exposition par ingestion de poussières sédimentées

L'exposition *via* l'ingestion de poussières sédimentées dépend de la concentration en BPA dans les poussières. Il a été décidé de retenir les données françaises récentes de

²⁰ 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.

concentrations en BPA dans les poussières sédimentées dont les niveaux de concentration en BPA font partie des plus élevés pour l'estimation de l'exposition de la population générale au BPA *via* l'ingestion de poussières sédimentées.

- Exposition par ingestion d'aliments et de boissons

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

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

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

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

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

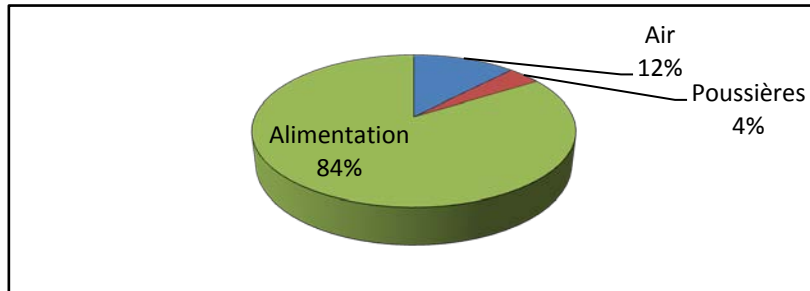


Figure a : Contribution des voies d'exposition (compartiment aérien, poussières domestiques et alimentation à la dose interne totale pour les femmes enceintes)

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

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

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

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

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

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

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

Scénario d'exposition	Dose interne d'exposition en $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	
	médiane	percentile 95
Exposition liée à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA		
Tickets thermiques - professionnels	0,20	0,43
Tickets thermiques - consommateurs (approche par taux)	0,01	0,08
Bonbonnes en polycarbonate	$4,8\cdot 10^{-4}$ (moyenne)	0,0018

❖ Evaluation des risques sanitaires liés au BPA

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

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

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

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

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

Selon la méthodologie retenue, les résultats de l'EQRS pour une exposition globale *via* l'air, les poussières sédimentées et l'alimentation montrent que certaines situations d'exposition au BPA présentent, pour l'embryon et le fœtus *via* l'exposition maternelle, un risque pour la glande mammaire. Le CES souligne que si des données de biodisponibilité plus faible chez l'homme étaient utilisées (par exemple 0,5% selon une étude récente chez le singe (Patterson, 2012²¹), ces situations de dépassement pourraient être revues à la baisse. Cependant, dans l'attente de pouvoir disposer du modèle PB-PK en cours de développement à la demande de l'Anses, les données actuellement disponibles ne permettent pas de privilégier cette valeur de biodisponibilité par rapport à celle retenue à partir des données issues des études chez le rat.

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

Considérant :

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

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

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

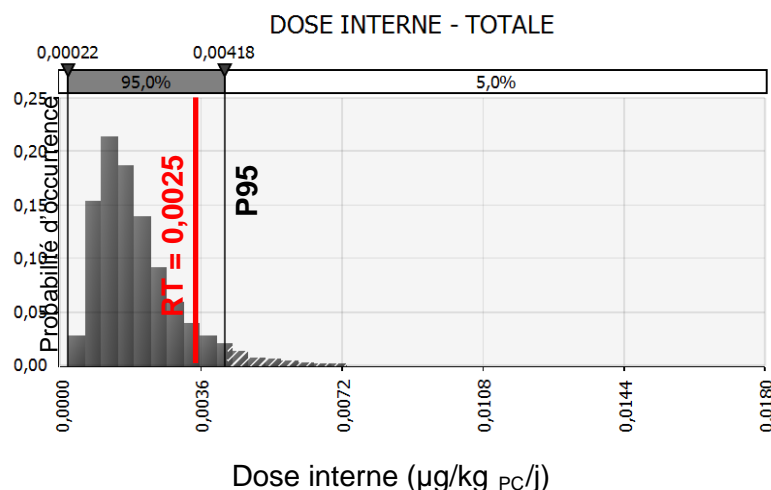


Figure b : Caractérisation des risques liés au BPA via l'ensemble des médias air, poussières sédimentées et alimentation vis à vis des effets sur la glande mammaire.

²¹ Patterson TA, Twaddle NC, Roegge CS, Callicott RJ, Fisher JW, Doerge DR (2013) Concurrent determination of bisphenol A pharmacokinetics in maternal and fetal rhesus monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology* 267(1), 41-48.

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

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

- Les produits conditionnés en boîtes de conserve²² qui représentent aux alentours de 50% de l'exposition totale et se décomposent comme suit :
 - 35 à 45% pour les légumes ;
 - 10 à 15% pour les plats composés et produits à base de viande et de poisson.
- Certains aliments d'origine animale :
 - autour de 17% pour les viandes, abats et charcuterie ;
 - entre 1 et 3% pour les produits de la mer.
- Une contamination ubiquitaire dont l'origine n'est pas identifiée qui représente entre 25 et 30% de l'exposition totale.

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

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

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

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

²² sans distinction possible de la présence ou non d'un vernis susceptible de relarguer du BPA.

de soumettre ces populations à risque à des dosages de BPA urinaires afin de confirmer les expositions internes estimées.

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

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

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

Considérant :

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

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

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

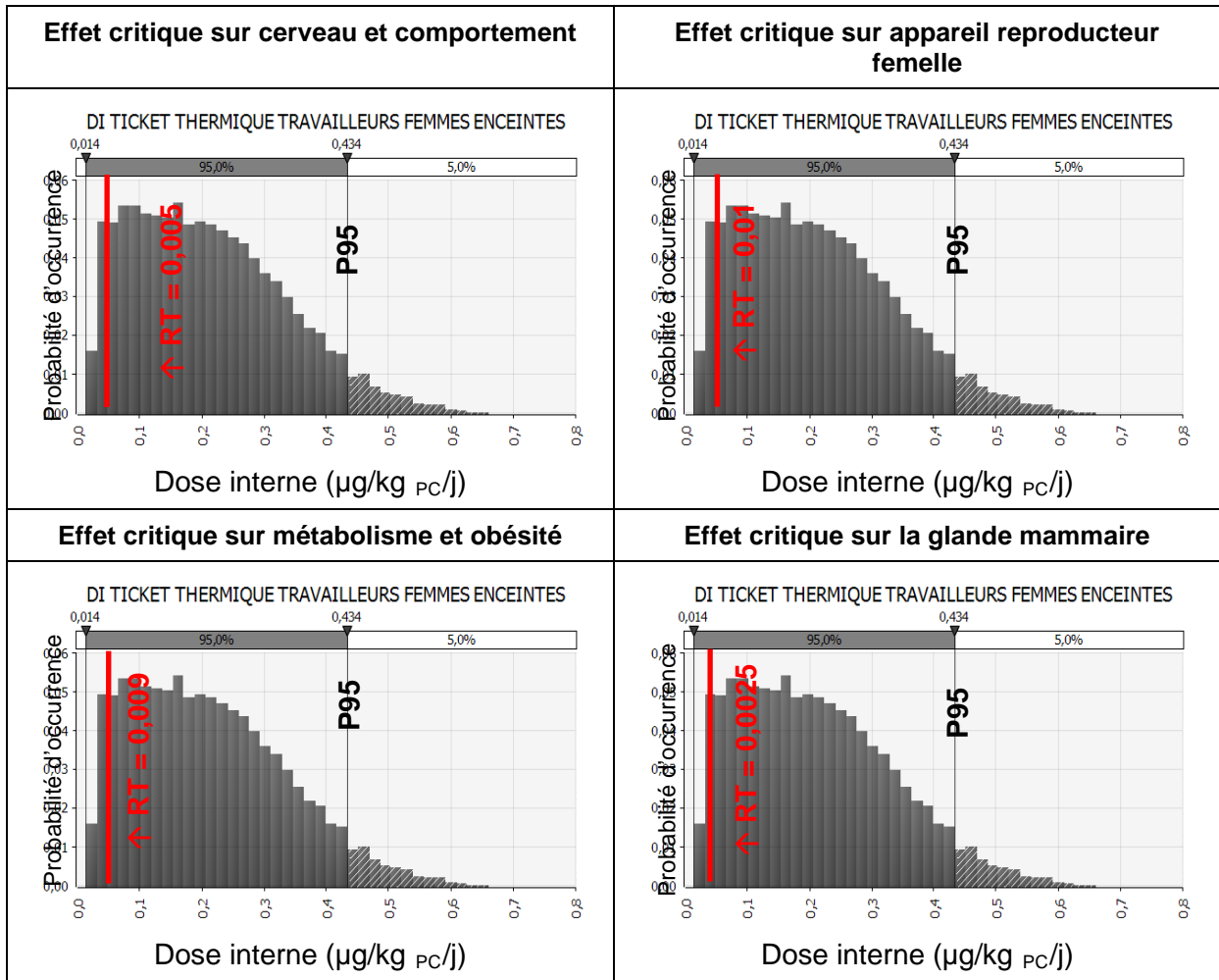
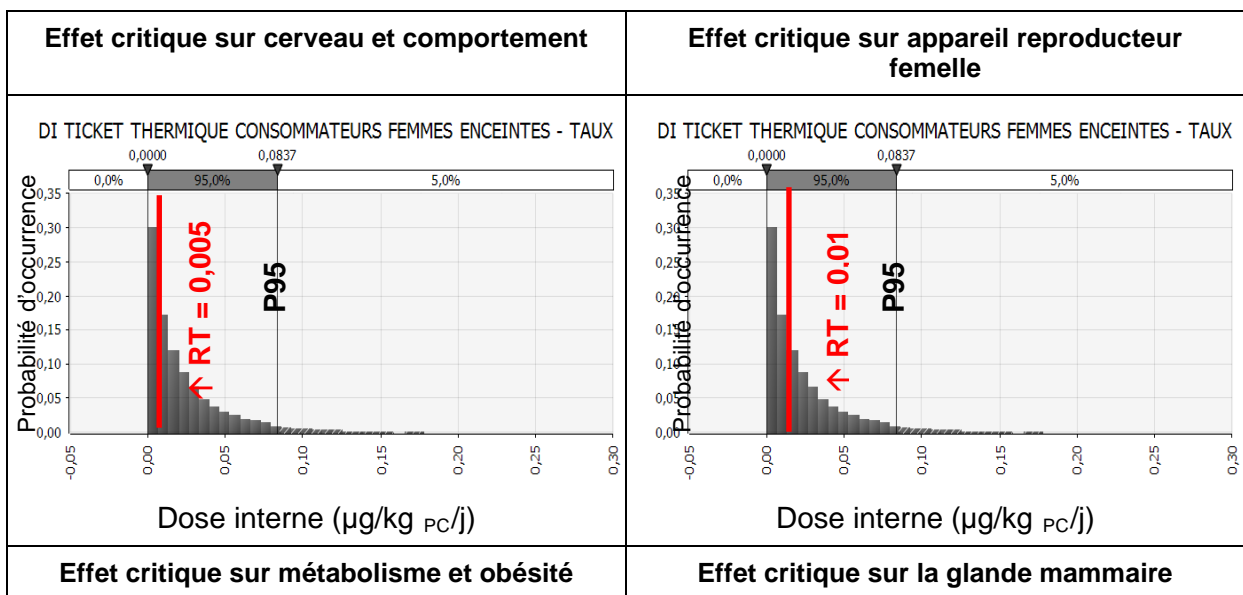


Figure c : Caractérisation des risques liés à la manipulation de ticket thermiques contenant du BPA - Scénario « agent de caisse »



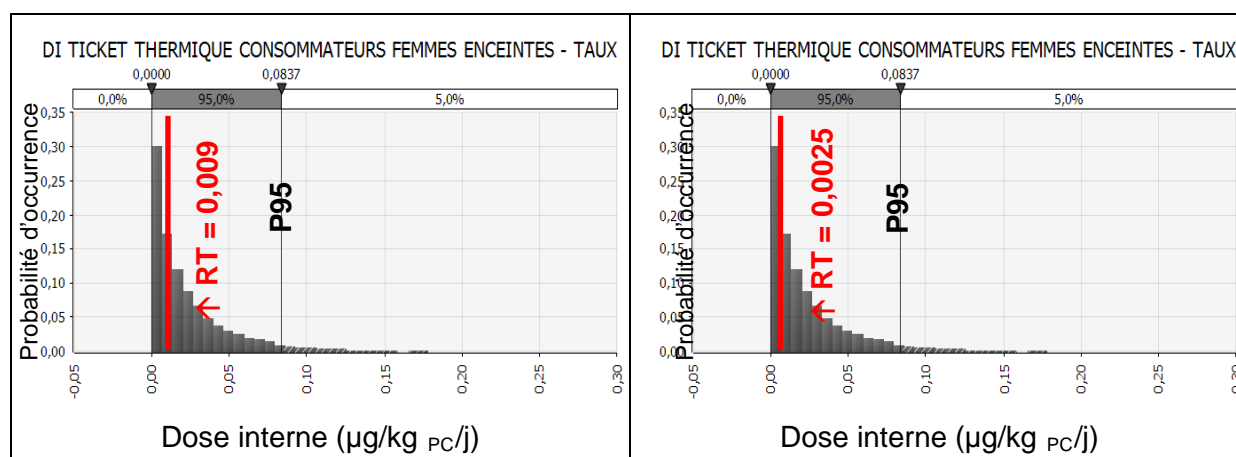


Figure d : Caractérisation des risques liés au BPA via la manipulation de tickets thermiques – Scénario « consommateur »

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

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

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

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

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

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

En conclusion, ce rapport d'expertise présente un travail d'évaluation des risques du BPA tenant compte de l'ensemble des sources et des voies d'exposition documentées (à l'exception des dispositifs médicaux), des données de toxicité chez l'animal, et de modélisations des expositions. Pour cette étude, des campagnes d'analyses du BPA ont été spécifiquement conduites notamment dans les aliments, l'eau destinée à la consommation humaine, et dans des logements et tickets thermiques. Les résultats ont été utilisés en vue de modéliser les expositions exprimées en doses d'exposition interne. L'analyse de la

littérature concernant les effets du BPA a permis d'identifier, sur la base des données expérimentales animales, des effets critiques jugés pertinents pour la descendance des femmes enceintes exposées. Des valeurs repères toxicologiques ont alors été dérivées en dose interne à partir des études clés retenues par le groupe de travail. Elles ont été comparées aux doses d'expositions en intégrant un facteur global d'incertitude de 300.

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

A l'issue de cette ERS, sur la base des données disponibles et des modèles utilisés, des situations potentiellement à risques ont été mises en évidence en lien avec une exposition au BPA *via* l'alimentation et *via* la manipulation de tickets de caisse thermo imprimés (pour la population professionnelle et générale). A ce jour, ces résultats n'ont pas été confirmés ou infirmés par des données chez l'Homme.

3.2. Alternatives au BPA

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

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

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

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

- Son identité ;
- Sa classification selon la directive 67/548/CE et selon le règlement CLP n°1272/2008 ;
- Son statut par rapport au règlement REACH :
 - pré-enregistré, enregistré ou non (ne concerne pas les polymères qui sont exemptés de l'enregistrement (Art. 2-9))
 - mesures de gestions REACH (autorisation : Liste candidate/ annexe XIV ; restriction : annexe XVII). Si la substance n'est pas concernée par l'un de ces statuts, le symbole « / » est indiqué dans la colonne dédiée²³.
- Son statut par rapport aux réglementations « Matériaux en contact des denrées alimentaires » (MCDA) et « Matériaux en contact de l'eau destinée à la consommation humaine » (MCDE) et plus particulièrement sa présence ou non dans le règlement (UE) n°10/2011²⁴;
- Ses propriétés physico-chimiques ;
- Les applications pour lesquelles il peut remplacer le BPA ;
- Les avantages et inconvénients occasionnés par cette alternative ;
- Un retour d'expérience d'industriels quand il est disponible et publiable.

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

- La catégorisation de la substance selon leur potentiel perturbateur endocrinien par les rapports de la Commission Européenne (rapport BKH) de 2000 et de 2002, et du DHI de 2007²⁵ ;
- La classification selon le règlement CLP ;
- L'existence d'un inventaire des données toxicologiques au niveau européen (IUCLID) ou d'une évaluation européenne toxicologique (EURAR). (<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>);
- Les données de toxicité pour la reproduction enregistrées sous REACH. (<http://echa.europa.eu/web/quest/information-on-chemicals/registered-substances>);
- L'existence d'une évaluation toxicologique de la substance par le NTP (<http://ntpsearch.niehs.nih.gov/query.html?qt=&col=001main>);
- L'existence d'une évaluation toxicologique de la substance par l'US EPA (<http://www.epa.gov/>). Certaines des données de l'US EPA ne sont pas disponibles sur leur site internet, mais ont été transmises par l'EPA à titre confidentiel ;
- Les données toxicologiques transmises par les industriels lors de l'appel à contribution (Fiche de données de sécurité, Fiche technique) ;
- Les données de l'Anses sur la substance en question (profil toxicologique réalisé dans le cadre de la saisine SA 2009-SA-0331, VTR reprotoxique).

²³ Toute utilisation d'une substance comme intermédiaire isolé restant sur le site n'est pas soumise à autorisation (c'est-à-dire que le titre VII – Autorisation - n'est pas applicable) (*article 2, paragraphe 8, point b*). Ceci est également valable pour les intermédiaires utilisés comme monomères pour la synthèse de polymères. (idem pour les intermédiaires transportés) – (Guide des intermédiaires de REACH)

²⁴ Un polymère synthétisé à partir d'une substance non inscrite dans le règlement « matières plastiques » relatives aux matériaux en contact des denrées alimentaires, peut toutefois être utilisé dans des applications autres qu'alimentaires.

²⁵ DHI (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. DHI Water & Environment, Horsholm.

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

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

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

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

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

3.3. Autres composés de la famille des bisphénols

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

Concernant l'activité œstrogénique des bisphénols évalués

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

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

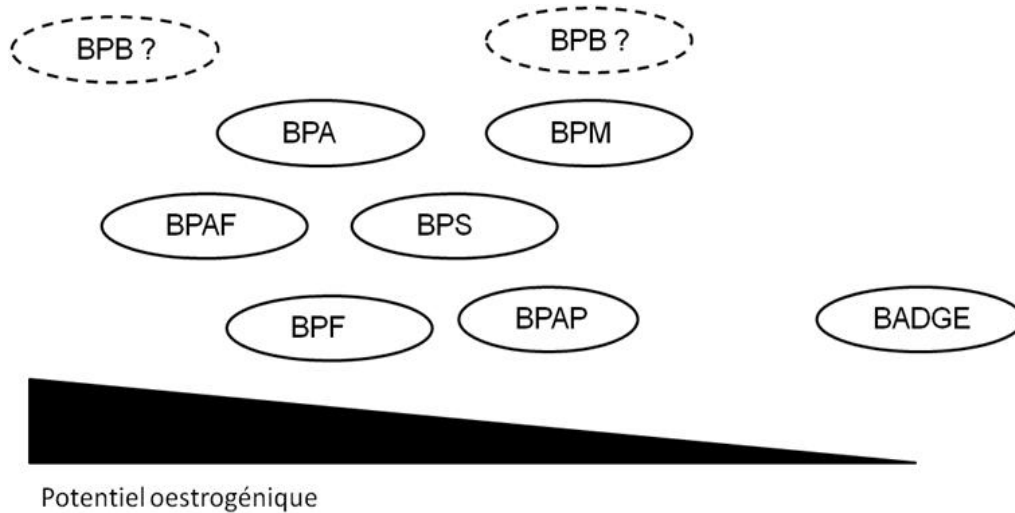


Figure e: Illustration de l'activité oestrogénique des différents composés de la famille des bisphénols

Concernant les usages de ces bisphénols

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

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

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

4. RECOMMANDATIONS DU CES

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

Par voie alimentaire

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

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

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

Par la manipulation de papiers thermiques

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

- D'engager, dans les meilleurs délais, une étude de biométrie chez des travailleurs en caisse manipulant des papiers thermiques contenant du BPA et/ou du BPS, en vue de vérifier les résultats issus des scénarios d'exposition retenus dans ce travail ;
- Dans l'attente des résultats de cette étude, de prendre des mesures en vue de réduire l'exposition des travailleurs à risque manipulant des papiers thermiques contenant du BPA.

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

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

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

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

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

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

Le CES recommande :

En termes d'exposition externe via l'alimentation

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

En termes d'exposition externe via les autres sources

- D'évaluer l'exposition de populations susceptibles d'être exposées à des niveaux plus élevés, notamment populations professionnelles manipulant du BPA lors de sa fabrication, distribution, transformation, élimination, ainsi que lors l'utilisation de matériaux pouvant en contenir ;
- De considérer le devenir des produits contenant du BPA dans les circuits de recyclage de ces produits ;
- D'évaluer l'exposition au BPA *via* des sources d'expositions hors champs de compétences de l'Agence et non considérées dans cette expertise (dispositifs médicaux notamment) ;
- De confirmer les données de contamination dans les environnements intérieurs rapportées pour cette étude²⁶.

²⁶ Les résultats à venir du projet de recherche ECOS (expositions aux composés organiques semi-volatils) réalisé en partenariat par l'EHESP et le CSTB, et soutenu par le PNRPE, l'ANSES (APR EST) et l'OQAI, pourront permettre de comparer les résultats sur 30 logements utilisés pour cette expertise sur un échantillon plus large de 150 logements

En termes d'exposition interne

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

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

Recommandations relatives aux autres bisphénols et/ ou substituts du BPA

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

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

Maisons-Alfort, le 21/02/2013,

Au nom des experts du CES

« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »,

M Guerbet,

Le président du CES.

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

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

1. CONTEXTE ET PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

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

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

Ainsi, l'évaluation des effets sanitaires du BPA doit non seulement couvrir les effets de ce composé sur la fonction de reproduction, évaluation déjà couverte par l'expertise collective réalisée par l'Inserm²⁷, mais aussi d'autres types d'effets tels que par exemple, les effets sur le comportement de la descendance exposée, sur le système immunitaire ou sur la fonction thyroïdienne, non évalués dans le cadre de l'expertise de l'Inserm.

²⁷ Le rapport final de l'expertise Inserm ayant été publié en juin 2011 (expertise collective Reproduction et environnement), les experts du groupe de travail se sont basés sur le rapport préliminaire de l'Inserm (juin 2010). Une analyse comparative des conclusions de ces deux rapports sera réalisée ultérieurement.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Analyse bibliographique

L'expertise conduite par le GT « Perturbateurs endocriniens et Substances Reprotoxiques » s'est notamment appuyée sur les documents publiés par des instances d'expertise nationales et internationales (RAR-UE, 2002-2008 ; JRC, 2010 ; NTP-CERHR, 2008 ; Santé Canada, 2008 ; OEHHA, 2009 ; Afssa, 2010 ; Inserm, 2010¹ ; ...) ou par des « Panels d'experts » tels que Chapel Hill (2007). Le rapport d'expertise de l'EFSA publié en septembre 2010 et les conclusions du panel d'experts réunis sous l'égide de l'OMS/FAO publiées en novembre 2010 ont également été considérés par le groupe de travail.

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

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

Les experts se sont plus particulièrement intéressés aux études évaluant les effets du BPA à des doses inférieures au NOAEL²⁸ de 5 mg/kg/j, ayant servi à établir la Dose Journalière Tolérable (DJT) actuelle de l'EFSA (0,05 mg/kg/j) (2006, confirmée en 2010).

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

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

²⁸ NOAEL = Niveau maximal n'entraînant pas d'effet néfaste observé (« No observed adverse effect level »)

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

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

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

Classification par organe ou système

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

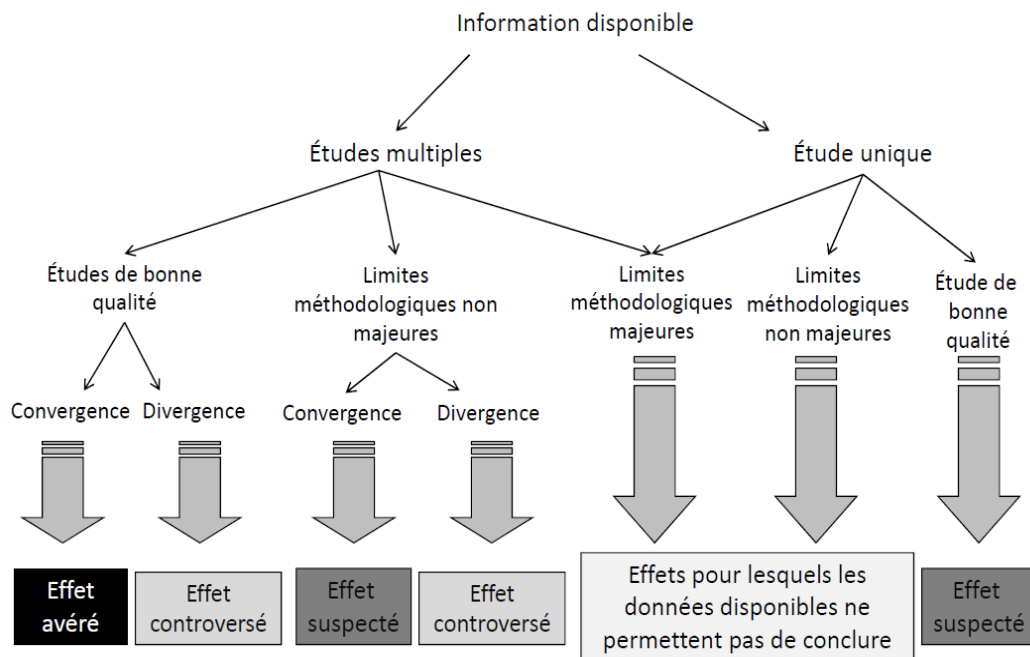
- convergent, l'effet est considéré comme « suspecté »,
- divergent, l'effet est considéré comme « controversé ».

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

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

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

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



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

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

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

Les experts souhaitent souligner les points suivants :

- La grande majorité **des données épidémiologiques** chez l'Homme relatives au BPA présente des faiblesses méthodologiques limitant la portée de leurs conclusions. En effet, les travaux publiés sont en général des études transversales dont l'interprétation est rendue difficile, en particulier sur la nature causale du lien entre les expositions mesurées au BPA et les événements de santé observés (ex. non prise en compte systématique des facteurs de confusion potentiels, petits effectifs de population,...). En conséquence, l'évaluation de risques sanitaires (ERS) s'appuiera essentiellement sur les données expérimentales, les apports de l'épidémiologie pouvant cependant conforter le choix des effets critiques retenus.

- En termes de **toxicologie expérimentale**, l'interprétation des résultats obtenus doit tenir compte des différences entre les espèces qui peuvent limiter la transposition à l'Homme des données observées chez l'animal.
- En raison des effets du BPA à de très faibles doses (de l'ordre du µg/kg pc voire moins), les experts soulignent l'existence de nombreuses **variables expérimentales** pouvant expliquer les résultats divergents observés, par exemple le modèle animal utilisé (espèces et souches), l'aliment donné aux animaux (notamment selon leur teneur en phytoestrogènes), la nature des paramètres investigués, l'emploi inapproprié ou l'absence de témoins positifs,...
- L'existence possible d'une relation **dose-réponse non monotone** rend également complexe l'interprétation des résultats.
- Les experts soulignent **l'hétérogénéité des protocoles utilisés**, notamment en termes d'outils de mesures, d'effets observés et de voies d'exposition qui rend difficile l'interprétation et/ou la comparaison des résultats. Ceci incite à une très grande prudence dans le niveau de confiance à accorder à certains effets rapportés. Les principales limites relevées par les experts sont les suivantes :
 - des effets mis en évidence par certaines équipes n'ont pu, à ce jour, être reproduits par d'autres,
 - dans la mesure où certaines études n'ont pas été réalisées dans une optique d'ERS, les résultats ne sont pas toujours utilisables à cet effet (ex. modèle d'étude non approprié, protocole utilisant une seule dose d'exposition,...),
 - pour certains types d'effets, les lignes directrices de l'OCDE actuelles ne permettent pas d'investiguer les effets toxicologiques à long terme consécutifs à une exposition pré-, péri- ou post-natale précoce (ex. développement tumoral à l'âge adulte consécutif à une exposition prénatale).
- Concernant les données de **toxicocinétique**, les experts soulignent les divergences de résultats entre les études anciennes et récentes, pouvant s'expliquer par la prise en compte ou non des formes libres ou conjuguées du BPA. En effet, seules les techniques d'analyse actuelles permettent de discriminer ces deux formes. Il convient de souligner également que les formes conjuguées ne sont pas actives sur les récepteurs hormonaux. De plus, des études récentes indiquent qu'une déconjugaison libérant du BPA libre est susceptible de se produire notamment au niveau des tissus placentaires ou fœtaux.
- La cinétique d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'élimination du BPA variant selon **la voie d'administration et l'espèce**, le groupe d'experts considère important d'analyser précisément l'impact des voies d'exposition suivant les espèces animales.
- Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être différents selon les **périodes d'exposition**. Les experts estiment important de bien caractériser l'influence de ces périodes et leur concordance avec les fenêtres de susceptibilité qui ne sont pas toujours connues.

3. RESULTATS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Conclusions par organe ou système

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

Effets sur le système reproducteur mâle

Chez l'homme :

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

Chez l'animal :

- L'altération de **la production spermatique** en lien avec une exposition de 5 semaines à **l'âge adulte** au BPA, est **avérée**. Les effets observés par voie orale dans l'étude de Chitra *et al.* (2003)²⁹, et ceux observés par voie sous-cutanée dans l'étude d'Herath *et al.* (2004)³⁰, sont convergents pour ce paramètre uniquement pour une **exposition survenant à l'âge adulte** ;
- Les effets sur **le système reproducteur mâle** (diminution des concentrations plasmatiques de testostérone, modification du comportement sexuel), dus à une exposition pendant la **période pubertaire**, sont **suspectés** ;
- Les effets sur **le système reproducteur mâle** dus à une exposition pendant les **périodes d'exposition prénatale, néonatale et post-natale (lactation)** sont **controversés**.

Effets sur le système reproducteur femelle

Chez la femme :

- L'effet du BPA sur la **maturation ovocytaire chez la femme** (diminution du nombre d'ovocytes après stimulation ovarienne et altération de la qualité des ovocytes collectés), dans un contexte de recours à la procréation médicalement assistée, est **suspecté** sur la base d'une étude de bonne qualité (Mok-Lin *et al.*, 2010)³¹ et d'une autre présentant des limites méthodologiques non majeures (Fujimoto *et al.*, 2010)³² ;

²⁹ Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*. 2003 Mar 14;185(1-2):119-127

³⁰ Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* 2004 Nov;25(2):163-172.

³¹ Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams P., Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, Ye X, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Andro*. 2010 Apr; 33(2):385-393

³² Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1816-9.

- Les autres études épidémiologiques sont peu nombreuses et présentent des limites méthodologiques (taille de la population étudiée, sélection des participants, analyses statistiques, facteurs de confusion,...). Les données humaines sont donc à considérer avec la plus grande prudence et ne sont en rien conclusives d'un effet du BPA sur les paramètres étudiés. Les experts considèrent, qu'en l'état actuel des connaissances, **les données humaines relatives aux effets du BPA sur l'endomètre (endométriose, hyperplasie), sur les ovaires (syndrome des ovaires polykystiques) et l'issue de la grossesse (fausse-couches et prématurité) chez la femme ne permettent pas de conclure.**

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

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

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

Effets sur le cerveau et le comportement

Chez l'Homme :

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

Chez l'animal :

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

Effets sur le métabolisme lipidique et glucidique et le système cardiovasculaire

Chez l'Homme :

- Lors de l'étude épidémiologique transversale de Melzer *et al.* (2010)³³, une **corrélation** a été observée entre les teneurs urinaires en BPA les plus élevées et des **pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète**. Les experts considèrent ces effets comme **suspectés**.

Chez l'animal :

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

Effets sur la thyroïde

Chez l'Homme :

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

Chez l'animal :

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

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

Effets sur le système immunitaire

Chez l'Homme :

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

Chez l'animal :

³³ Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. PLoS One. 2010 Jan 13;5(1):e8673.

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

Effets sur l'intestin

Chez l'Homme :

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

Chez l'animal :

- L'étude de Braniste *et al.* (2010³⁴) montre un effet anti-inflammatoire et pro nociceptif du BPA, du même type que ceux produits par l'œstradiol, ainsi qu'une diminution dose-dépendante de la perméabilité intestinale suite à une exposition à l'âge adulte chez des rates ovariectomisées. Chez des animaux issus de mères traitées, un effet pro-inflammatoire et une diminution de la perméabilité intestinale sont observés dans la descendance femelle. **L'effet du BPA sur l'inflammation et la perméabilité intestinale est suspecté.**

Effets sur la prostate : développement et cancérogénicité

Chez l'homme :

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

Chez l'animal :

- Les études de Tyl *et al.* (2002 et 2008)^{35,36} conduites chez la souris et le rat sur plusieurs générations ne montrent pas d'effet sur le poids de la prostate. En revanche, d'autres études (Chitra *et al.*, 2003 et Herath *et al.*, 2004)^{2,3} montrent une augmentation du poids relatif de la prostate ventrale chez le rat après une exposition uniquement à l'âge adulte ou une augmentation du poids de la prostate après une exposition prénatale chez la souris (Nagel *et al.*, 1997)³⁷. **Les effets sur le poids de la prostate sont controversés.** Lorsqu'un examen histologique a été réalisé, cette augmentation de poids a été associée à une hyperplasie ;

³⁴ Braniste V, Jouault A, Gaultier E, Polizzi A, Buisson-Brenac C, Leveque M, Martin PG, Theodorou V, Fioramonti J, Houdeau E. Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats., PNAS 2010, 107(1):448-53.

³⁵ Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. Toxicol Sci. 2002 Jul;68(1):121-46.

³⁶ Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM Jr. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. Toxicol Sci. 2008 Aug;104(2):362-84.

³⁷ Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. Environ Health Perspect. 1997 Jan;105(1):70-6.

- Chez les rongeurs, l'**exposition néonatale** au BPA, dans des conditions induites, a mis en évidence l'apparition de **lésions prostatiques de type PIN** (néoplasie prostatique intra-épithéliale), sans l'apparition d'adénocarcinome de la prostate. Les effets observés dans ces conditions expérimentales sont **suspectés**.

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

Effets sur le sein : cancérogénicité

Chez l'Homme :

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

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

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

Données écotoxicologiques

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

Effets retenus pour l'évaluation des risques

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

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

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

- « **suspectés** » chez l'Homme :
 - Les effets sur la maturation ovocytaire chez la femme dans un contexte de procréation médicalement assistée,
 - Les effets sur les pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète.

4. RECOMMANDATIONS DU CES

Perspectives méthodologiques

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

- Appliquer une méthode de cotation du niveau de preuves pour chacun des effets en intégrant l'ensemble des données humaines et animales ;
- Évaluer les effets du BPA, notamment en lien avec un potentiel effet perturbateur endocrinien, en prenant en compte le caractère néfaste des effets, leur sévérité, leur pertinence et leur réversibilité ;
- Analyser de manière approfondie les études ayant mis en évidence des relations dose-effet non-monotones ;

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

Recommandations de recherche

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

- Améliorer les connaissances sur les expositions au BPA chez l'Homme et, pour ce faire :
 - Identifier les sources environnementales de BPA et développer des matrices de type usages/exposition ;
 - Renseigner les expositions en milieu professionnel et développer des matrices de type emplois/exposition ;
 - Promouvoir la réalisation d'études épidémiologiques dont les caractéristiques (type d'étude, effectif et mode de recrutement des populations observées, contrôle des principaux facteurs de confusion, etc.) permettent de produire des résultats avec un haut niveau de preuve sur l'existence d'un lien causal entre exposition au BPA et les événements de santé étudiés ;
- Acquérir des données de biosurveillance incluant la période *in utero* et générer des données précises et fiables d'exposition (alimentaire en particulier) et d'imprégnation des populations au BPA, incluant la distinction des formes libres et des formes conjuguées. En effet, ce type de données fait largement défaut en général, et au plan national en particulier, alors qu'elles sont utiles à l'ERS ;
- Compte tenu de l'importance de la période d'exposition dans l'impact attendu des perturbateurs endocriniens et de l'apparition tardive de plusieurs de ces effets incluant des effets pré-néoplasiques et/ou néoplasiques, il conviendrait de réaliser une étude expérimentale combinant une exposition prénatale et/ou post-natale à faibles doses et un suivi des effets durant toute la vie de l'animal. Ce type de protocole viserait par exemple, à combiner les principes et procédures décrits dans

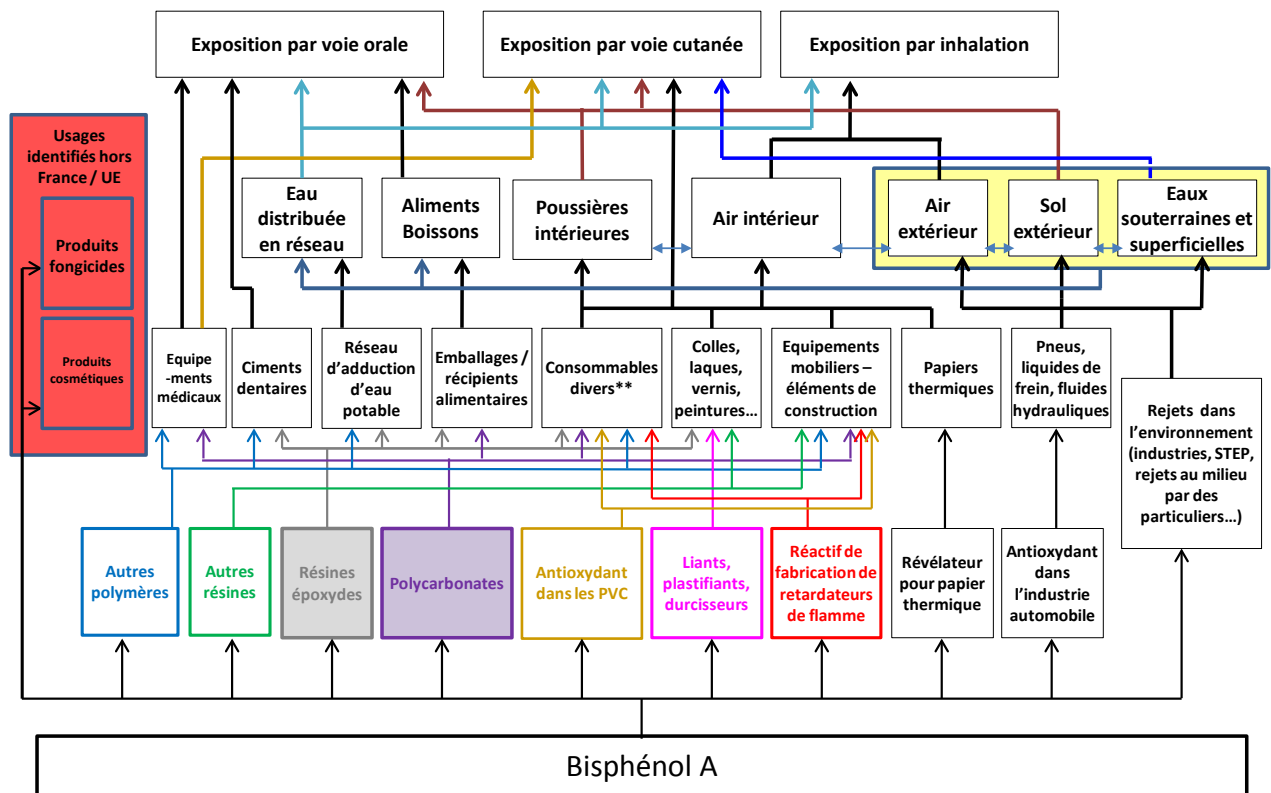
les lignes directrices actuelles de l'OCDE pour l'étude de la toxicité sur le développement d'une part et de la cancérogenèse d'autre part moyennant des modifications appropriées.

Maisons-Alfort, le 08/09/2011,

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

M Guerbet
Le président du CES

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



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

Sigles et abréviations

Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Afssa :	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afsset :	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANOVA :	Analyse de variances
AR:	Récepteur aux androgènes (Androgen Receptor)
AUC :	Aire sous la courbe
BADGE :	Bisphénol A Diglycidyl Ether
BMDC :	Bisphénol M Dicyanate Ester
BNPC :	Base nationale des produits et compositions
BPA :	Bisphénol A
BPAF :	Bisphénol AF
BPAP :	Bisphénol AP
BPB :	Bisphénol B
BPF :	Bisphénol F
BPL :	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPM :	Bisphénol M
CAS :	Chemical abstract service
CE :	Commission Européenne
CE50 :	Concentration Efficace induisant 50% de l'effet maximal
CHL :	Cellules de poumons de hamsters chinois
CHO :	Cellules ovariennes de hamsters chinois
CI50 :	Concentration Inhibant 50% de l'effet maximal
CLP:	Classification, labelling and packaging of substances and mixtures
CRAM :	Caisse régionale d'assurance maladie
CSST :	Commission de la santé et de la sécurité au travail
CTD :	Comparative Toxicogenomics Database
CTC :	Centre technique du cuir
CTICM :	Centre Technique Industriel de la Construction Métallique
CTIF :	Centre Technique des Industries de la Fonderie
CTTN :	Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage
DE50 :	Dose efficace induisant 50% de l'effet
DHT :	Dihydrotestostérone
DJT :	Dose journalière tolérable
DL50 :	Dose létale 50%
DMSO :	Diméthyl sulfoxyde
E2 :	17 β -Estradiol
ECHA :	European chemical agency
EE :	Ethinyl estradiol

EEF :	Estradiol Equivalency Factor = CE50 Estradiol / CE50 Molécule testée
EINECS :	European inventory of existing commercial chemical substances
EFSA :	European Food Safety Authority
ER :	Récepteur aux oestrogènes
ER α :	Récepteur α aux oestrogènes (ou Estrogen Receptor α)
ER β :	Récepteur β aux oestrogènes (ou Estrogen Receptor β)
ERR γ :	Récepteur γ apparenté aux récepteurs aux oestrogènes (Estrogen Related Receptor γ)
ERS :	Evaluation des risques sanitaires
ESIS :	Euroepan chemical Substances Information System
FDS :	Fiche de données de sécurité
FES :	Fluorescent non-steroid estrogen
FOPH :	Federal Office of Public Health
JO :	Journal officiel
GESTIS:	German institutions for statutory accident insurance and prevention
GFP :	Green fluorescent protein
GH :	Growing hormone
GT :	Groupe de travail
HPV :	High Production Volume
HDL :	High Density Lipoprotein
HFD :	High Fat Diet
HGPRT :	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
HSDB :	Hazardous Susbtances Data Bank
IARC:	Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (International Agency for Research on Cancer)
Ineris :	Institut national de l'environnement industriel et des risques
Insee :	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS :	Institut de veille sanitaire
INPES :	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRS :	Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
Inserm :	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IV :	Intra-veineuse
Kd :	Constante de dissociation = concentration du ligand occupant 50 % des récepteurs
KOc :	Coefficient d'adsorption du sol
Kow :	Coefficient de partage octanol-eau
LD :	Limite de détection
LIE :	Limite inférieure d'explosivité
LOAEL :	Lowest Observed Adverse Effect Level
LSE :	Limite supérieure d'explosivité
LQ :	Limite de quantification
NAF :	Nomenclature d'activités française

NTP :	National Toxicology Program
NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level
OCDE :	Organisation pour la Coopération et de Développement Economique
OECSEH :	Office of Environmental Chemicals Safety Environmental Health Bureau
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OQAI :	Observatoire de la qualité de l'air intérieur
PE :	Perturbateur endocrinien
PgR :	Récepteur à la progestérone
PND :	Post natal day
po :	Per os
PPAR γ :	Peroxisome proliferator-activated receptors gamma
Ppm :	Partie par million
RBA :	Relative Binding Affinity = (CE50 Estradiol / CE50 Molécule testée)*100
REACH :	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RfD :	Dose de référence
RPP :	Relative Proliferative Potency = (Dose d'estradiol nécessaire pour produire une prolifération maximale / Dose de molécule testée nécessaire pour produire une prolifération maximale)*100
SGH :	Système global harmonisé
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Thyroxine
TDI :	Tolerable Daily Intake (Dose journalière tolérable)
TNF α :	Tumor necrosis factor α
U.S EPA :	United States Environmental Protection Agency
UBA :	UmweltBundesAmt (The Germany Federal Environment Agency)
UE :	Union européenne
Vtg :	Vitellogénine
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance	66
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du BPS	67
Tableau 3 : Comparaison des secteurs d'activités identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières.....	70
Tableau 4 : Applications du Polycarbonate et du Polyéther Sulfone	73
Tableau 5 : Synthèse des préparations et articles répertoriés.....	75
Tableau 6 : Résultats de mesure du BPS dans les poussières (Wang et al., 2012)	79
Tableau 7 : Résumé des résultats de l'essai utérotrrophique (BPS).....	81
Tableau 8 : Synthèse des données sur la génotoxicité du BPS	83
Tableau 9 : synthèse des données sur l'activité endocrine <i>in vitro</i> du BPS.....	85
Tableau 10 : Résumé des NOAEL/LOAEL observés pour le BPS	89
Tableau 11 : Identité de la substance	90
Tableau 12 : Propriétés physico-chimiques du BPF	90
Tableau 13 : Résumé des résultats de l'essai de Hershberger (BPF)	94
Tableau 14 : Effets hématologiques et biochimiques observés (BPF)	96
Tableau 15 : Poids relatifs mesurés des différents organes (BPF).....	97
Tableau 16 : Génotoxicité et cytotoxicité (BPF)	99
Tableau 17 : Résumé des tests de génotoxicité (BPF).....	99
Tableau 18 : Résumé des études <i>in vitro</i> (BPF)	102
Tableau 19 : Résumé des NOAEL observés du BPF	106
Tableau 20 : Identité de la substance	107
Tableau 21 : Propriétés physico-chimiques du BPAP.....	107
Tableau 22 : Identité de la substance	110
Tableau 23 : Propriétés physico-chimiques du BPB	110
Tableau 24 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières.....	113
Tableau 25 : Synthèse des préparations et articles répertoriés.....	116
Tableau 26 : Résultats de mesure du BPB dans les poussières (Wang et al., 2012)	116
Tableau 27 : Résultats de l'essai utérotrrophique (BPB).....	118
Tableau 28 : Résultats de l'essai de Hershberger (BPB).....	119
Tableau 29 : Résumé des études <i>in vitro</i> du BPB	121
Tableau 30: Résumé des NOAEL/LOAEL observés du BPB	124
Tableau 31 : Identité du Bisphénol M.....	125
Tableau 32 : Propriétés physico-chimiques du BPM	126
Tableau 33 : Récapitulatif des secteurs d'activité concernés par le Bisphénol M	129
Tableau 34 : Synthèse des préparations et articles répertoriés.....	133
Tableau 35: Résultats du test utérotrrophique (BPM)	136
Tableau 36 : Résumé des NOAEL observés du BPM	137
Tableau 37 : Identité de la substance	139
Tableau 38 : Propriétés physico-chimiques du BPAF	140
Tableau 39 : Test utérotrrophique (BPAF)	142
Tableau 40 : Test de Hershberger (BPAF).....	142
Tableau 41 : Résumé des NOAEL/LOAEL observés du BPAF	146
Tableau 42 : Identité de la substance	147

Tableau 43 : Propriétés physico-chimiques du BADGE.....	148
Tableau 44 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du BADGE selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008.....	150
Tableau 45 : Quantité annuelles de BADGE mises en oeuvre en France déclarées lors de l'enquête en ligne	151
Tableau 46 : Quantité de BADGE fabriquées, importées ou distribuées en France déclarées lors de l'enquête en ligne.....	151
Tableau 47: Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières	153
Tableau 48 : Produits dérivés du BADGE	157
Tableau 49 : Synthèse des produits contenant du BADGE à destination du grand public et/ou de la population professionnelle.....	158
Tableau 50 : Synthèse des produits contenant du BADGE à destination de la population générale et/ou professionnelle	159
Tableau 51 : Pourcentages et nombre de préparations de la base Sépia contenant du BADGE par intervalle de concentration.....	159
Tableau 52 : Synthèse des préparations et articles répertoriés.....	159
Tableau 53 : Résultats de mesure du BADGE dans les poussières (Wang et al., 2012).....	160
Tableau 54 : Concentration en BADGE dans l'air des logements	162
Tableau 55 : Concentration en BADGE dans les poussières sédimentées des logements	162
Tableau 56 : Résumé des études <i>in vitro</i> du BADGE (hors interaction avec PPAR γ).....	172
Tableau 57: Maturation des tubules séminifères en fonction de la dose d'exposition au BADGE	179
Tableau 58 : Nombre, mobilité et anomalie des spermatozoïdes	179
Tableau 59 : Résumé des études <i>in vivo</i> de toxicité sur l'appareil reproducteur mâle (BADGE).....	180
Tableau 60 : Résumé des NOAEL/LOAEL observés (BADGE).....	189
Tableau 61 : Résumé des caractéristiques de perturbation endocrinienne des différents bisphénols.....	192
Tableau 62 : Résumé des études disponibles relatives aux propriétés reprotoxiques et de perturbation endocrinienne des différents bisphénols	197

Liste des figures

Figure 1 : Concentrations de BPA et BPS dans les tickets (DGCCRF, 2011).....	77
Figure 2 : Fréquence de BPA et BPS présents dans les tickets (DGCCRF, 2011).....	78
Figure 3 : Evaluation de l'activité oestrogénique de différents diphénylalkanes.....	123
Figure 4 : Poids relatifs de l'utérus (BPM).....	135
Figure 5 : Réaction de formation du BADGE.....	149
Figure 6 : cyclo-dimère de BADGE.....	164
Figure 7 : synthèse du BADGE.....	165
Figure 8 : Métabolisme du BADGE.....	168
Figure 9 : Dérivés hydrolysés mono- et bis-diol du BADGE.....	168
Figure 10 : Dérivé phénoldiol du BADGE.....	168
Figure 11 : Bisphénol A.....	168
Figure 12 : Dérivés hydrochlorés du BADGE.....	169
Figure 13: Concentrations plasmatiques de testostérone chez les nouveau-nés.....	176
Figure 14 : Expression de l'ARNm de clusterine dans l'épididyme dans les différents groupes.....	178
Figure 15: Schéma d'administration (Bolotin <i>et al</i> , 2006).....	184
Figure 16 : Tests utéro-trophiques des différents bisphénols réalisés après exposition par voie sous-cutanée.....	194
Figure 17 : Tests utéro-trophiques des différents bisphénols réalisés après exposition par voie orale.....	194
Figure 18 : Relations entre structure et activité oestrogénique pour les bisphénols (Figure extraite du rapport d'expertise collective de l'Inserm « Reproduction et environnement », 2011).....	196
Figure 19 : Illustration de l'activité oestrogénique des différents composés de la famille des bisphénols.....	198

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

En 2009, le ministère chargé de la santé a saisi l'Afssaps, l'Afssa, l'Afsset, l'InVS, l'INPES afin qu'ils se penchent, dans leur champ de compétences respectifs, sur la question des perturbateurs endocriniens. L'Inserm, pour sa part, a notamment été chargé de réaliser une expertise collective sur les effets de substances dites perturbateurs endocriniens en rassemblant et en analysant l'ensemble de la littérature scientifique disponible. Sur la base des substances identifiées *via* cette expertise comme préoccupantes pour leur toxicité sur la reproduction et/ou leur action de perturbateurs endocriniens, l'Anses a été saisie, avec pour mission :

- de hiérarchiser les substances à étudier en priorité,
- d'identifier les produits et articles contenant des substances reprotoxiques ou susceptibles de l'être (perturbateurs endocriniens notamment),
- d'analyser et, si possible, de quantifier les voies d'exposition de la population générale à ces substances. Une analyse spécifique sera réalisée concernant les populations vulnérables et les personnes exposées à ces substances dans un cadre professionnel, à travers l'utilisation de produits destinés au grand public,
- de procéder à une évaluation des risques et des bénéfices (les bénéfices sanitaires attendus pour certains produits).

L'un des objectifs de ce travail est, *in fine*, d'identifier les substitutions possibles pour les produits ou substances pour lesquels un risque sanitaire aurait été mis en évidence en s'assurant que les candidats à la substitution identifiés aient pu faire l'objet d'une évaluation des risques préalable à leur autorisation.

Dans le cadre de la saisine de la DGS « 2009-SA-0331 », l'Anses avait pour objectif d'évaluer les risques des composés listés en Annexe III et notamment pour les composés suivants : BADGE ou bisphénol A diglycidylether, bisphénol B et bisphénol M. De plus, au vu des travaux en cours sur la saisine BPA « 2010-SA-0197 », des composés tels que le bisphénol S, bisphénol F, bisphénol AF ou AP ont fait l'objet d'une analyse plus complète avec la réalisation d'un profil toxicologique. Une étude de filière a d'autre part été réalisée concernant le Bisphénol S.

1.2 Objet de la saisine

Par courrier du 4 juin 2009, la direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le bisphénol A (BPA), le bisphénol A diglycidylether (BADGE), le bisphénol B (BPB) et le bisphénol M (BPM).

Par courrier daté du 18 février 2010, l'Anses a été saisie par la DGPR afin d'évaluer les risques sanitaires résultant d'une exposition de l'Homme au BPA *via* l'environnement et notamment d'identifier ses substituts et les éventuels dangers associés. Les composés tels que le bisphénol S (BPS), le bisphénol F (BPF) et bisphénol AP (BPAP) sont des substituts potentiels au BPA appartenant à la famille des composés bisphénoliques. Ceux-ci ont donc fait l'objet d'une analyse plus complète avec la réalisation d'un profil toxicologique et pour le bisphénol S d'une évaluation de l'exposition.

L'objet de ce rapport est d'évaluer les dangers potentiels d'un certain nombre de composés de la famille des bisphénols listés :

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

Et de réaliser, dans la mesure du possible, une évaluation des risques sanitaires du BPB, BPS, BPM et du BADGE.

1.3 Modalités de traitement

1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de ces saisines. Ce dernier a mandaté le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

1.3.2 Méthodologie

Pour les composés suivants, un profil toxicologique a été rédigé:

- Bisphénol S,
- Bisphénol F,
- Bisphénol AP,
- Bisphénol B,
- Bisphénol M,
- Bisphénol AF,
- BADGE ou bisphenol A diglycidylether.

Afin d'évaluer la toxicité de chacune de ces substances, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique. Les bases de données suivantes ont été consultées : PubMed, PubChem, Scopus, European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS, ECHA - European Chemicals Agency, EFSA, TOXNET, ChemIDplus, Toxline, HSDB – Hazardous Substances Data Bank, CCRIS - Chemical Carcinogenesis Information, CTD - [Comparative Toxicogenomics Database](http://www.inchem.org/index.html), Haz-Map, Genetox, GESTIS, CSST, INCHEM : <http://www.inchem.org/index.html>, Fiches du CSST (français) : www.reptox.csst.qc.ca/, OCDE-SIDS initial assessment profile : <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html> et <http://webnet3.oecd.org/echemportal/et>, IARC, NTP, CDC Chemical Emergency Response and ATSDR - Agency for toxic substances and diseases registry., CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents, CCHST - Canadian Center for Occupational Health and Safety <http://ccinfoweb.cchst.ca/> (French), INRS - Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques, Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : <http://risk.lsd.ornl.gov/>, EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews, ATSDR - Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles, OEHHA, Santé Canada, OMS, INERIS, NIOSH, OSHA, SIDS, CIS –

Recherche Centre International de Sécurité et de Santé au Travail (CIS) Bases de données bibliographiques et Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail.

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine en lien avec la sphère de la reproduction (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine en lien avec la sphère de la reproduction: « étude *in vitro* »

En ce qui concerne la partie identification des produits et/ou articles contenant ces substances, ainsi que la partie évaluation de l'exposition, la méthodologie employée est détaillée comme suit :

- réalisation d'une enquête de filières auprès des industriels français identifiés comme potentiellement concernés par les substances grâce aux recherches bibliographiques ;
- interrogation de bases de données afin de compléter les informations obtenues par les industriels ;
- réalisation d'une recherche bibliographique pour l'identification des données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs ;
- afin de disposer de données françaises de concentration en composés organiques semi-volatils (COSV) dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées), l'Anses a commandité une étude spécifique visant à documenter les concentrations de 35 composés.

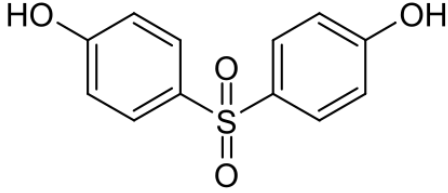
Enfin, suite à l'analyse des résultats des profils toxicologiques et des parties identification des produits et/ou articles ainsi que la partie évaluation de l'exposition, les experts du groupe de travail se sont positionnés sur la faisabilité d'une évaluation de risques sanitaires, en particulier pour les Bisphénol S, Bisphénol B, Bisphénol M et le BADGE ou bisphenol A diglycidylether.

2 Bisphénol S

2.1 Présentation de la substance

2.1.1 Identité

Tableau 1 : Identité de la substance

N° CAS	80-09-1
Etiquetage CE (EINECS)	201-250-5
Nom	Bisphénol S
Synonymes³⁸	<p>Bisphénol S</p> <p>BPS</p> <p>4,4'-Bisphenol S</p> <p>4-Hydroxyphenyl sulfone</p> <p>4,4'-sulphonyldiphenol</p> <p>4,4'-sulfonylbisphenol</p> <p>Bis(4-hydroxyphenyl) sulfone</p> <p>Bis(p-hydroxyphenyl) sulfone</p> <p>4,4'-Dihydroxydiphenyl sulfone</p> <p>p,p'-Dihydroxydiphenyl sulfone</p> <p>1,1'-Sulfonylbis[4-hydroxybenzene]</p> <p>Phenol, 4,4'-sulfonylbis- (9CI)</p> <p>Phenol, 4,4'-sulfonyldi- (6CI, 8CI)</p> <p>Diphone C</p>
Formule brute	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ S
Formule semi développée	

³⁸ ³⁸ La terminologie française et anglaise des synonymes a été utilisée

2.1.2 Propriétés physico chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du BPS

Paramètres	Valeur	Valeur modélisée ou expérimentales	Sources ³⁹
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux blancs	Non précisé	[2] [6]
Poids moléculaire (g/mol)	250,27		[2], [5], [6]
Point d'ébullition (°C)	Non documenté		
Point de fusion (°C)	235-250	Non précisé	[2], [3],[4] [5], [6]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non documenté		
Point éclair coupelle fermée (°C)	Non documenté		
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté		
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non documenté		
Pression de vapeur saturante (Pa)	6,29.10 ⁻¹⁰ hPa à 25°C		[7]
Densité	1,37	Non précisé	[6], [7]
Facteur de conversion	Non documenté		
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	1,1	Non précisé	[4]
logKow	1,2 – 1,65		ECHA + [4]
Koc (L/kg)	Non documenté		
Température d'auto-inflammation	≥ 400°C		ECHA

³⁹ [2] Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals. Robert D. Ashford. Wavelength Publications Ltd; 2nd edition. 2001. Page 386.

[3] Gardner's commercially important chemicals, synonyms, trade names and properties. George W.A. Milne. John Wiley and sons Inc. 2005.

[4] Merck (2004) Fiche de données de sécurité du bis(hydroxy-4-phenyl)sulfone pour la synthèse.

[5] Fiche de données de sécurité SIGMA ALDRICH – Number product 103039-1006. Date de mise à jour : 24/07/2010.

http://www.sigmaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?D7=0&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&N4=14945|FLUKA&N25=0&QS=ON&F=SPEC

[6] Bisphenol S – Product Data BRENNTAG. Brenntag Specialities. Date de mise à jour : 01/2008. http://products.brenntagpecialities.com/PDF/PDS_Bisphenol-S.pdf

[7] European Chemical Agency [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-97d7311b-f959-040b-e044-00144f67d031/DISS-97d7311b-f959-040b-e044-00144f67d031.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-97d7311b-f959-040b-e044-00144f67d031/DISS-97d7311b-f959-040b-e044-00144f67d031_DISS-97d7311b-f959-040b-e044-00144f67d031.html)

2.1.3 Synthèse du bisphénol S

Selon le site Chemicalland21, le bisphénol S peut se présenter sous la forme de cristaux blancs. Il peut être préparé par chlorosulfonation : réaction du phénol avec l'acide chlorosulfonique (Ashford Robert 2001; Chemicalland 2012).

Il peut également être préparé par réaction du phénol avec l'acide sulfurique, sans utilisation de solvant. Cette réaction produit 60 à 70% de bisphénol S, 20 à 30% de l'isomère 2,4-dihydroxydiphényl sulfone et jusqu'à 10% de 6-hydroxyl[1,3-bis-(4-hydroxyphénylsulfonyl)]Benzène (Fink 2008).

2.1.4 Réglementation et classification

Concernant la perturbation endocrinienne, le BPS n'est pas listé par les rapports du DHI (Water and Environment 2007) et de la Commission Européenne (Commission européenne 2000; Commission européenne 2002)

Le bisphénol S est concerné par :

- Le règlement UE n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires (Commission Européenne 2011),
 - Le règlement REACH.
-
- Le bisphénol S est autorisé dans les matériaux en contact avec des aliments dans l'Union européenne, conformément au règlement (UE) No 10/2011 de la Commission européenne du 14 janvier 2011. Dans ce cadre, le bisphénol S est autorisé pour la fabrication de matériaux en contact avec les aliments avec une limite de migration spécifique de 0,05 mg/kg dans les aliments.
 - Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances. Le bisphénol S fait partie de la liste des substances enregistrées avant le 30 novembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le bisphénol S sont disponibles sur le site de l'ECHA (2011) après suppression des renseignements confidentiels.

2.2 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le bisphénol S et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire adressé aux industriels situés sur le territoire français en 2010-2011.

2.2.1 Production, distribution et importation du Bisphénol S

2.2.1.1 Informations issues de la bibliographie

Aucune donnée concernant les quantités de Bisphénol S produites en France ou en Europe n'a été trouvée au cours des recherches bibliographiques. Une seule information a été retrouvée aux Etats-Unis indiquant que la production de bisphénol S était comprise entre 1 million et 5 millions de kilos par an pour chacune des années suivantes : 1986, 1990, 1994, 1998 et 2002 (National Toxicology Program U. S. Department of Health Human Services 2008).

D'autre part, deux distributeurs/importateurs ont été recensés en France. Après contact par téléphone, ceux-ci n'ont ni confirmé, ni infirmé l'utilisation de bisphénol S. (Merck 2004; Sigma Aldrich 2010) De même plusieurs sources bibliographiques mentionnent la présence de distributeurs/importateurs établis en Europe (Allemagne, Belgique, Hollande, Royaume Uni). (Buyers Guide 2012; BuyersGuideChem 2012; Chemical Book 2010; Chemical Book 2012a; Chemicalland 2012).

2.2.1.2 Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

L'enquête de filières, menée auprès des industriels, a permis d'obtenir une liste non exhaustive d'entreprises concernées par le bisphénol S.

Ainsi une seule entreprise a répondu, *via* le questionnaire en ligne⁴⁰, être concernée par le bisphénol S mais n'a pas clairement indiqué les quantités mises en oeuvre (fabriquées, utilisées, distribuées, importées).

2.2.2 Identification des usages et des secteurs d'activité

26 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le bisphénol S en France. Le tableau 3 liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

⁴⁰ Les entreprises ayant répondu au questionnaire ne sont pas obligatoirement celles ayant été contactées pour vérifier les informations issues de la bibliographie.



Tableau 3 : Comparaison des secteurs d'activités identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre total d'entreprises s'étant déclarées concernées par le Bisphénol S	Fabricant	Distributeur	Utilisateur aval	Importateur	« Autre »
17.23Z : fabrication d'articles de papeterie	x							
17.29Z : Fabrication d'autres articles en papier ou en carton	x							
20.12Z : Fabrication de colorants et de pigments								
20.16Z : Fabrication de matières plastiques de base	x							
20.30Z : Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	x							
20.52Z : Fabrication de colles	x							
20.59Z : Fabrication d'autres produits chimiques	x							
22.22Z : fabrication d'emballages en matières plastiques	x							
22.23Z : Fabrication déléments en matières plastiques pour la construction	x							
22.29A : Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques		x	1					Non précisé
22.29B : Fabrication de produits de consommation courante en matières plastiques	x							
25.92Z : Fabrication d'emballages métalliques légers	x							
26.11Z : Fabrication de composants électroniques	x							
26.12Z : Fabrication de cartes électroniques assemblées	x							
26.40Z : Fabrication de produits électroniques grand public	x							
26.80Z : fabrication de supports magnétiques et optiques	x							
27.33Z : Fabrication de matériel d'installation électrique	X							

27.40Z : Fabrication d'appareils d'éclairage électrique	X							
27.51Z : Fabrication d'appareils électroménagers	x							
29.10Z : Construction de véhicules automobiles	x							
29.32Z : Fabrication d'autres équipements automobiles	x							
30.11Z : Construction de navires et de structures flottantes	x							
30.30z : Construction aéronautiques et spatiale	x							
32.50A : Fabrication de matériel médico-chirurgical et dentaire	x							
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques	x							
46.75Z : Commerce de gros(commerce interentreprises) de produits chimiques	x							

2.2.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie

2.2.2.1.1 Détails des utilisations en France

2.2.2.1.1.1 Industrie des plastiques

Résines phénoliques

Plusieurs sources bibliographiques mentionnent le bisphénol S comme matière première utilisée dans la fabrication de résines époxy (Brenntag Specialties 2008; INERIS 2012). Toutefois, l'INERIS indique que l'utilisation du bisphénol S pour la fabrication de résines époxy en remplacement du bisphénol A semble, en 2010, peu développée dans l'industrie.

D'après l'INERIS, les résines époxy sont utilisées en autres pour leur capacité de protection contre la corrosion et leur stabilité thermique (INERIS 2012) :

- pour une moitié dans les revêtements protecteurs dans les domaines de l'emballage alimentaire (boîtes de conserves et de boissons), de l'industrie automobile et maritime ;
- dans les peintures (« peintures epoxy », ou peintures « brai epoxyde » qui sont anti corrosion, peinture ester epoxyde),
- pour la fabrication de circuits imprimés en laminé (flexible), de semi-conducteurs encapsulés et composites structurants, etc. ;
- pour une application en croissance que sont les encres lithographiques et les résines photosensibles pour l'industrie électronique.

Toujours selon l'INERIS et sur la base de données émanant de Plastics Europe de 2007, les secteurs d'utilisation des résines époxy sont :

- Composites (5%),
- Electrique et électronique (16%),
- Revêtement isolant (18%),
- Revêtement de canettes et de bobines (11%),
- Revêtement dans le secteur automobile (9%),
- Adhésifs (4%),
- Photocure (2%),
- Génie civil (15%),
- Secteur de la marine (20%).

Aucune source ne mentionne la présence de bisphénol S dans le produit fini.

Matière première dans la fabrication de polycarbonate (PC) et de résines polyéther sulfone (PES)

La littérature mentionne l'utilisation de bisphénol S comme matière première utilisée dans la fabrication de polycarbonate (PC) et de polyéther sulfone (PES) (Brenntag Specialties 2008; INERIS 2012). Le PC est un plastique transparent qui présente une excellente résistance aux chocs. Le PES est un plastique transparent qui reste utilisable à 200°C sans perte sensible de sa résistance mécanique (Spic 2012).

A noter que selon l'INERIS, l'utilisation du bisphénol S pour la fabrication de polycarbonates en remplacement du bisphénol A semble, jusqu'en 2010, peu développée dans l'industrie.

Les applications de PC et de PES fabriqués spécifiquement à partir de Bisphénol S ne sont pas détaillées dans les différentes sources bibliographiques. De façon générale, les applications possibles du PES et du PC sont listées dans le tableau ci-après (Spic 2012)

Tableau 4 : Applications du Polycarbonate et du Polyéther Sulfone

Polymère	Applications
Polycarbonate (PC)	Vitrages de sécurité (automobile notamment) Instruments de laboratoire Instruments de médecine Carters pour électroménager Coffrets électriques Diffuseurs de lampes Vaisselle pour cuisines de collectivités Bouteilles de lait Moules à chocolat Jerricanes d'eau CD / DVD
Polyéther sulfone (PES)	Electricité et électronique (bobines, porte balais, circuits imprimés et intégrés, connecteurs, piles à combustible) Automobile (pièces de carburateurs, cages de roulement) Eclairage, optique Industrie alimentaire et laiteries Appareils et accessoires médicaux Installations d'eau chaude Aviation, aérospatiale Domaine militaire

Aucun produit fini mentionnant explicitement la présence de bisphénol S dans sa composition n'a été identifié lors des recherches bibliographiques.

2.2.2.1.1.2 Industrie du papier

De la même manière que le Bisphénol A, le Bisphénol S peut servir d'additif dans le revêtement appliqué sur le papier thermique. Sa fonction principale est de réagir en tant qu'agent révélateur quand le papier est chauffé (Brenntag Specialties 2008; INERIS 2012). L'environmental Working Group a collecté et recherché le BPS dans 39 tickets de caisse aux Etats Unis et au Japon. Le BPS n'a été détecté dans aucun ticket (Environmental Working Group (EWG) 2010). Le Danish EPA a également recherché le BPS dans 12 tickets de caisse provenant de plusieurs types de magasin au Danemark. Le BPS a été détecté dans trois tickets à des niveaux inférieurs aux limites de quantification (Danish Ministry of the Environment Environmental Protection Agency (Danish EPA) 2011)

Enfin, (Liao C. 2012) ont recherché le BPS dans 268 échantillons regroupés en 16 types de papier (tickets thermiques, magazines, journaux, papier en contact avec les aliments, billets de banque...). Les échantillons ont été collectés dans plusieurs pays :

USA, Japon, Corée, Vietnam pour les tickets thermiques ; USA, Canada, République Tchèque, Russie, Turquie, Australie, Brésil, Egypte, Afrique du Sud, Chine, Inde, Japon, Corée, Koweït, Malaisie, Philippines, Singapour, Thaïlande, Vietnam et Emirats Arabes Unis pour les billets de banque ; USA pour tous les autres papiers. Les résultats de cette étude ont montré que :

- Le BPS est quantifié dans tous les tickets thermiques (N = 111). La concentration moyenne est égale à 0,181 mg.g⁻¹.
- Le BPS est détecté dans 87% des billets de banque (N=52). La concentration moyenne est égale à 0,029 µg.g⁻¹.
- Le BPS est détecté dans 52% des autres types de papier (N = 105). La concentration moyenne est égale à 0,0036 µg.g⁻¹.

2.2.2.1.1.3 Industrie chimique

Le bisphénol S pourrait également avoir un usage en tant qu'intermédiaire chimique lors de la production de teintures (INERIS 2012). Aucune source ne précise d'avantage cette utilisation. Aucun produit fini mentionnant explicitement la présence de bisphénol S dans sa composition n'a été identifié lors des recherches bibliographiques.

2.2.2.1.2 *Autres utilisations (à l'étranger ou sans localisation identifiée)*

2.2.2.1.2.1 Industrie des plastiques

Résines phénoliques

Le bisphénol S peut être utilisé en tant que co-monomère pour la production de résines phénoliques.

D'après le site internet IDES – The Plastics Web® (source non scientifique), les applications des résines phénoliques sont très variées, les principales étant : les applications automobiles, les applications électriques/électroniques, les appareils ménagers, les applications aérospatiales et aéronautiques, les boîtiers électriques, les emballages...

Résines polyester

Le bisphénol S peut être utilisé en tant que co-monomère pour la production de résines polyester (Ashford Robert 2001).

D'après le site internet IDES – The Plastics Web® (source non scientifique), les applications des résines polyester sont très variées, les principales étant : les applications électriques/électroniques, les applications automobiles, les boîtiers électriques, les emballages...(Ides 2012).

2.2.2.1.2.2 Industrie chimique

D'après Chemicalland, le Bisphénol S peut être utilisé pour la fabrication de retardateurs de flamme.

De même, cette source indique que le bisphénol S peut être utilisé comme modifiant pour le cuir, les fibres, les polymères, les durcisseurs d'époxy et les agents chimiques d'électroplacage (Brenntag Specialties 2008; Chemicalland 2012).

Aucune information complémentaire sur les domaines d'utilisation de ces retardateurs de flamme n'a pu être trouvée lors des recherches bibliographiques.

2.2.2.2 Usages identifiés via les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite en annexe 3. Une seule entreprise a déclaré mettre en œuvre le Bisphénol S dans le secteur de la fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques mais n'a pas fourni plus de précision.

2.2.3 Contact auprès des fédérations

Le Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage (CTTN) indique que les bisphénols (sans préciser lesquels) peuvent être utilisés éventuellement dans les emballages des lessives grand public, mais pas dans leur formulation.

Le Centre Technique du Cuir (CTC) indique que les bisphénols ne sont pas utilisés dans l'industrie du cuir.

Le Centre Technique Industriel de la Construction Métallique (CTICM) indique que les bisphénols peuvent être utilisés dans les durcisseurs des peintures.

2.2.4 Synthèse des préparations et articles identifiés

Le tableau ci-dessous synthétise les principales classes d'utilisation du Bisphénol S en fonction des sources disponibles.

Tableau 5 : Synthèse des préparations et articles répertoriés

	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations issues de la bibliographie	Informations extraites de l'enquête de filière	Acquisition de données françaises
Polycarbonate					
Fabrication de média optiques			x		
Fabrication d'articles de vaisselle			x		
Fabrication récipients alimentaires			x		
Polycarbonate, résine epoxy, résine phénoliques					
Fabrication électroménager			x		
Fabrication d'équipements médicaux			x		
Fabrication d'équipements électriques			x		
Fabrication d'articles automobiles			x		
Fabrication électriques et électroniques			x		
Résines epoxy					
Fabrication colles, adhésifs			x		
Production d'encre lithographiques et résines photosensibles pour l'industrie électronique			x		
Résines époxy, résines polyéther sulfone, résines phénoliques					
Construction aéronautique			x		
Fabrication de bateaux			x		
Papiers thermiques			x		x

2.3 Résultats de l'extraction de bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

2.3.1 Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et composition (BNPC) a été consultée en août 2010 et octobre 2012. Elle liste les préparations chimiques pour lesquelles une déclaration a été faite auprès des Centres Anti-Poison entre 2000 et 2010.

Aucune préparation n'a été recensée contenant du Bisphénol S.

2.3.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les préparations chimiques mises sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des préparations classées très toxiques, toxiques, corrosives ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de

l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010, elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

La recherche de préparations contenant du bisphénol S n'a pas été effectuée dans la base de données SEPIA.

2.4 Données de concentration en BPS dans les papiers thermiques – acquisition de données françaises

2.4.1 Objectif

L'objectif de cette étude était de mesurer la fréquence et la concentration de BPA, ainsi que de BPS dans des tickets de caisse prélevés dans différents commerces de détail, et dans quelques reçus prélevés dans différents distributeurs automatiques de billets de banque.

2.4.2 Matériel et méthode

Entre le 26 septembre 2011 et le 5 octobre 2011, 50 tickets imprimés ont été prélevés aléatoirement dans différents commerces et distributeurs de billets de banque de l'agglomération lyonnaise :

- 40 tickets de caisse :
 - o 28 (70 %) issus de la grande distribution alimentaire ou non (grande et moyenne surface, hard discount, chaîne de restauration rapide, ...),
 - o 10 (25 %) issus des commerces de proximité (magasin de petite surface, boulangerie, presse, marché, ...),
 - o 2 (5 %) de stations-service de distribution de carburants.
- 10 reçus de distributeurs de billets.

Les tickets ont été reçus, immédiatement après impression, des mains d'un agent de caisse ou d'un distributeur de billets, et insérés en le tenant par le bord entre deux feuilles d'aluminium placées dans une enveloppe en papier. Au laboratoire, ils ont été conservés pendant 6 à 15 jours au sec, à l'écart de sources de chaleur et de lumière en attendant l'analyse.

Chaque ticket a été mesuré et pesé. Un échantillon d'environ 10 cm² a été prélevé au centre du ticket. Ce dernier a été pesé (environ 50 mg) puis soumis à une extraction à température ambiante dans 10 mL d'éthanol absolu dans un bain à ultra-sons pendant 10 minutes. L'extrait obtenu a été dilué 100 fois dans un mélange acétonitrile/eau 90:10 dans une fiole jaugée dans laquelle a été introduite une quantité connue d'étalon interne (bisphénol A d-16) utilisé pour le BPA et le BPS. La solution obtenue a été injectée deux fois en LC-MS/MS.

Le domaine de validité de la calibration en BPA est compris entre 0,02 % et 10 % du poids du ticket (pour un échantillon de 50 mg), et entre 0,002 % et 1 % pour le BPS. Les seuils de quantification et de détection théorique sont respectivement de 0,02 % et 0,01 % pour le BPA, et de 0,002 % et 0,001 % pour le BPS.

2.4.3 Résultats

Sur les 50 tickets testés:

- 72 %, soit 36 tickets, contenaient du BPA entre 0,80 et 1,93 % (médiane : 1,33 %) soit entre 44 et 88 µg/cm² (médiane : 69 µg/cm²), et ne contenaient pas de BPS ou des traces,
- 24 %, soit 12 tickets, contenaient du BPS entre 0,51 et 1,01 % (médiane : 0,81 %) soit entre 29 et 46 µg/cm² (médiane : 38 µg/cm²), et ne contenaient pas de BPA ou des traces,

- 4 %, soit 2 tickets, ne contenaient ni BPA ni BPS⁴¹,
- aucun ticket ne contenait à la fois du BPA et du BPS, sauf à l'état de traces.

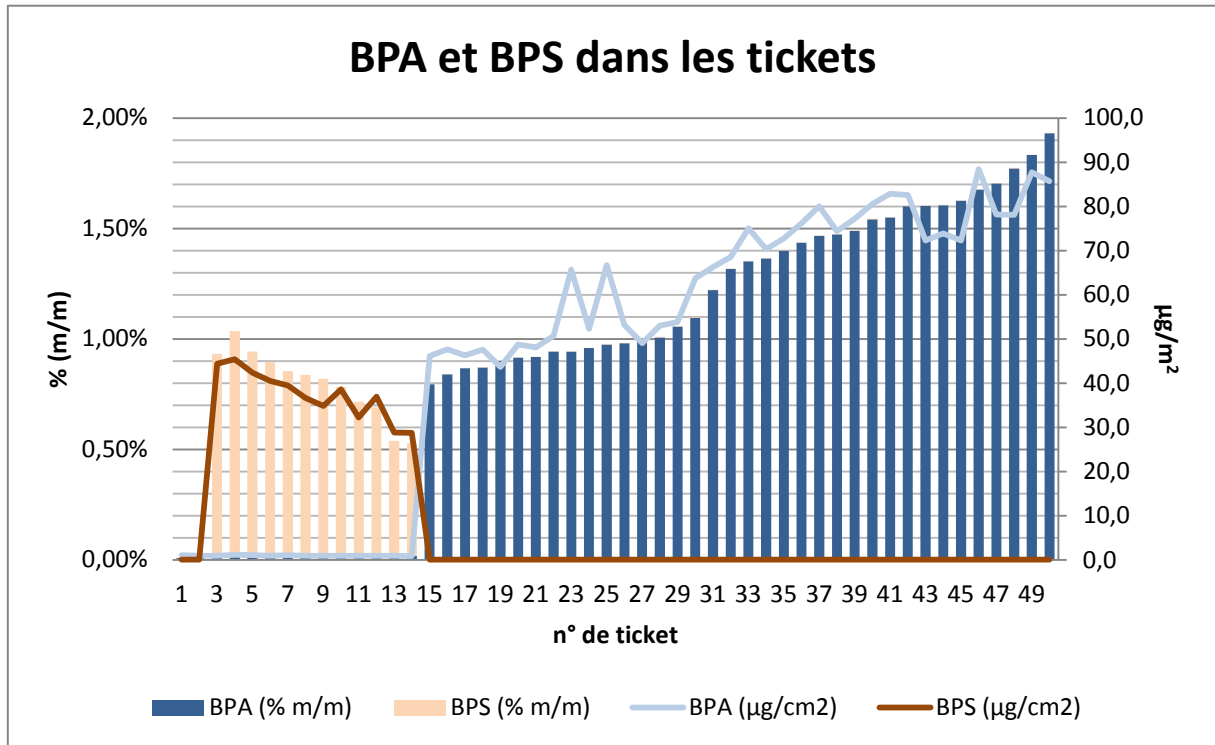


Figure 1 : Concentrations de BPA et BPS dans les tickets (DGCCRF, 2011)

Sur la base des tickets testés, le BPS apparaît donc actuellement comme le substitut au BPA quasi uniquement utilisé pour les papiers thermiques de type « éco-paper » ; le BPA restant majoritairement utilisé.

En considérant la provenance de ces tickets (Figure 2), la fréquence de tickets contenant du BPS parmi les tickets prélevés dans les commerces de la grande distribution est plus importante (36 %) que pour les tickets prélevés dans les commerces de proximité (10 %) ou aux distributeurs de billets de banque (10 %).

⁴¹ Ces 2 échantillons ont été soumis à une deuxième analyse d'identification par GC-MS :

- Le 1^{er} échantillon se distinguait par le grammage le plus important de la série, aucune molécule particulière d'ayant été identifiée dans l'extrait en GC-MS,
- Le 2nd échantillon contenait du 1,2-diphénoxyéthane (CAS : 104-65-5) mis en évidence dans l'extrait par GC-MS.

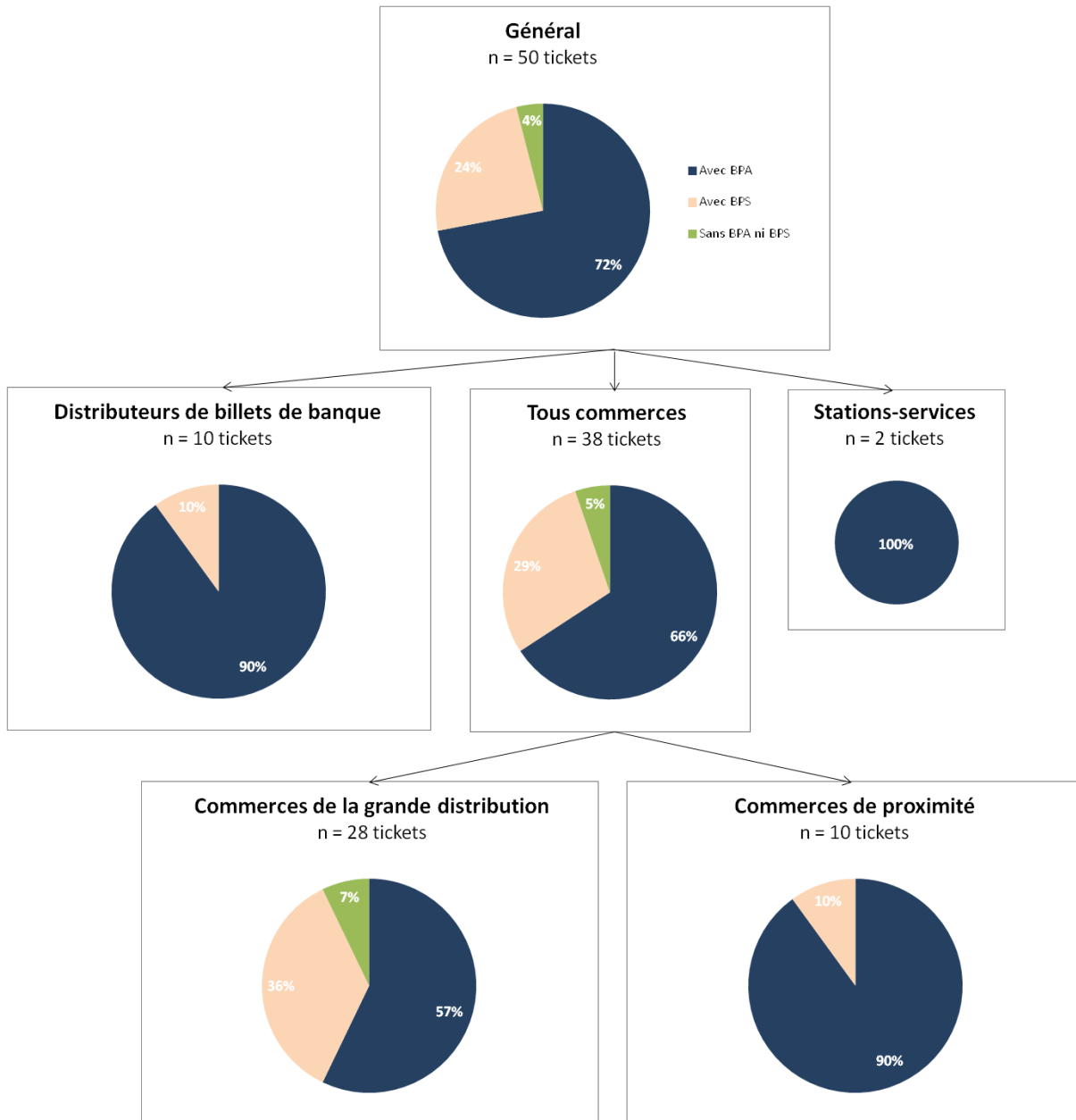


Figure 2 : Fréquence de BPA et BPS présents dans les tickets (DGCCRF, 2011)

Par ailleurs, les 3 tickets qui affichaient une mention « sans BPA » ne contenaient effectivement pas de BPA détectable, et contenaient du BPS. Les 11 autres tickets ne contenant pas de BPA détectable n'affichaient aucune mention de ce type ; 9 de ces tickets contenaient du BPS.

Une analyse des données de l'étude a montré une absence de corrélation entre le nombre de jours séparant la date de prélèvement de la date d'analyse d'une part, et la concentration de BPA dans les tickets d'autre part. Cette analyse suggère l'absence d'influence de la durée de conservation des échantillons sur la concentration de BPA pour cette étude.

2.5 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

Une seule étude relative à la présence de BPS dans les poussières domestiques est disponible dans la littérature (Liao C. 2012). Le BPS a été recherché dans 156 échantillons de poussières collectés aux Etats-Unis (n = 38), en Chine (n = 55), en Corée (n = 41) et au Japon (n= 22) entre

2006 et 2012. Les poussières ont été prélevées par aspiration (récupération du sac d'aspirateur domestique) (USA, Corée, Japon) ou à l'aide de lingettes (Chine) dans les pièces les plus fréquentées de logements (maisons, appartements), de bureaux et de laboratoires. Aucune information supplémentaire sur la technique de prélèvement n'est disponible. Une fois prélevées, les poussières ont été tamisées à 2mm. Les composés ont ensuite été extraits à partir d'un échantillon de 50 à 100 mg de poussières auquel a été ajouté 5 mL de méthanol. Les extraits ont ensuite été analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Le BPS a été détectée dans 100% des échantillons.

Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Résultats de mesure du BPS dans les poussières (Wang et al., 2012)

	Pays	Méthode analytique	LQ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	% > LD	Min ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Max ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
Liao et al., 2012 USA, Chine, Corée, Japon N = 156	USA	Récupération du sac d'aspirateur domestique désorption chimique, analyse par LC-MS/MS	0,002	100	0,0056	25,5	0,63
	Corée			100	0,090	26,6	0,36
	Japon			100	0,25	2,55	0,81
	Chine	Prélèvements par lingettes, désorption chimique, analyse par LC-MS/MS		100	0,00083	12,6	0,17

2.6 Conclusion du profil expologie

Compte tenu des très faibles données disponibles sur le Bisphénol S aussi bien concernant l'utilisation de cette substance dans des préparations et/ou articles que sa présence (ou absence) dans l'air intérieurs des logements et les poussières, il apparait difficile de réaliser l'évaluation de l'exposition du consommateur au bisphénol S. Les seules données qui permettraient de quantifier l'exposition au BPS concerne les papiers thermiques, pour lesquels des données françaises sont disponibles.

2.7 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Il n'existe pas actuellement de VTR du BPS.

2.8 Evaluations européennes ou internationales

Aucune évaluation européenne ou internationale n'existe actuellement, mis à part une monographie du GESTIS (Gestis 2012)(German institutions for statutory accident insurance and prevention).

La monographie fait référence à deux études de toxicologie animale, rapportant une DL50 par voie orale chez le rat à 4560 mg/kg et une DL50 par voie cutanée chez le lapin supérieure à 10300mg/kg.

2.9 Toxicocinétique

Aucune donnée de toxicocinétique n'a été identifiée.

2.10 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

2.10.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

2.10.1.1 Données animales

Deux études ont été recensées :

➤ Une étude datant de 2001 (European Commission 2012b). Cependant, seul un résumé de cette étude est disponible. Il s'agit d'un travail conduit selon la ligne directrice 421 de l'OCDE. Des rats (12 animaux/sexe/dose) ont été exposés par voie orale (incorporation dans un véhicule composé à 0,5% de carboxyméthylcellulose sodique et 0,1% de Tween 80, puis gavage) à des doses de 0, 10, 60 ou 300 mg/kg/j de BPS. Le BPS a été administré aux femelles 14 jours avant accouplement, pendant la gestation et jusqu'au 3^{ème} jour post-natal (PND 3). Les mâles ont reçu du BPS pendant 45 jours (dates de début et de fin d'administration non précisées). Les mâles et les femelles traités ont été accouplés.

- Aucun effet n'a été observé à la dose de 10 mg/kg/j.

- Les effets observés à 60 mg/kg/j sont :

- Toxicité parentale : Distension du caecum avec hyperplasie diffuse de la muqueuse épithéliale,
- Pas de toxicité sur le développement.

- Les effets observés à 300 mg/kg/j sont :

- Toxicité parentale : Diminution du poids et de la consommation alimentaire, hypertrophie des hépatocytes et distension du caecum (avec hyperplasie diffuse de la muqueuse épithéliale) chez les mâles et les femelles. Augmentation de la taille du foie chez les mâles. Sévère toxicité systémique observée mais non précisée dans le résumé de l'étude.
- Toxicité sur la reproduction : augmentation de la durée du cycle œstral et diminution de l'indice de fertilité chez les mères. Diminution du nombre de naissances vivantes et du nombre de nouveau-nés vivants à PND4^{**}. Chez les mères, pas de modification des indices d'accouplement, de gestation et de mise bas, du nombre de corps jaune, de la durée de gestation, de la parturition et du comportement au cours de la lactation. Chez les nouveau-nés, pas de modification du « sex-ratio », de l'indice de naissances vivantes, du poids à la naissance, de la distance ano-génitale et de l'indice de viabilité à PND4^{***} (ce qui semble incohérent avec la diminution du nombre de nouveau-nés vivants observée à PND4). Aucune anomalie n'a été retrouvée après examen externe et autopsie.

L'UE juge cette étude valide (OCDE 421) conforme aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), mais un degré de fiabilité de 2 (fiable avec restrictions) du fait d'une description minimale de la méthode et des résultats.

A partir de ces données, les auteurs proposent les NOAEL suivants :

- NOAEL de toxicité parentale à 10 mg/kg/j (effet critique : hyperplasie et distension caecale)

^{**} Dans le résumé de l'ECHA : "Total numbers of live births and number of live offspring on day 4 of lactation"

^{***} Dans le résumé de l'ECHA : "No changes attributable to the compound were observed in parameters including the sex ratio, the live birth index, body weight, viability index on day 4, anogenital distance, external or necropsy findings."

- NOAEL de reprotoxicité à 60 mg/kg/j (effets critiques : diminution de l'indice de fertilité, du nombre de naissances vivantes, du nombre de nouveau-nés vivants à PND4, augmentation du cycle oestral).

Il faut cependant noter que le détail de l'étude n'est pas disponible.

➤ Une étude datant de 2004 (Yamasaki, Noda *et al.* 2004a). Il s'agit d'un essai utérotrophique chez les rats suivant la ligne directrice 440 de l'OCDE. De jeunes rates Sprague-Dawley âgées de 20 jours (6 animaux/dose) ont été exposées par injection sous-cutanée (véhicule composé d'huile d'olive) à des doses de 0, 20, 100 et 500 mg/kg/jour de BPS pendant 3 jours +/- additionné d'éthinyl estradiol (EE) à 0,6 µg/kg/jour. Les animaux sont ensuite sacrifiés 24h après la dernière administration, et leur utérus pesé.

Il en ressort :

- une augmentation significative du poids absolu et relatif humide et épongé de l'utérus dans les groupes traités à 20 mg/kg/j (+30% en moyenne) et 500 mg/kg/j (+67% en moyenne) par rapport au groupe témoin (0 mg/kg/j de BPS), mais pas dans le groupe 100 mg/kg/j.
- une augmentation significative du poids absolu et relatif de l'utérus dans les groupes 20 mg/kg/j de BPS + éthinyl estradiol (+20% en moyenne pour les poids humides, +13% pour les poids épongés) par rapport au groupe témoin (0 mg/kg/j de BPS + éthinyl estradiol)
- aucune modification significative des poids absolu et relatif de l'utérus dans les groupes 100 mg/kg/j de BPS + éthinyl estradiol par rapport au groupe témoin (0 mg/kg/j de BPS + éthinyl estradiol).
- une diminution significative des poids absolu et relatif de l'utérus dans les groupes 500 mg/kg/j de BPS + éthinyl estradiol (-40% en moyenne) par rapport au groupe témoin (0 mg/kg/j de BPS + éthinyl estradiol). Cette diminution des poids de l'utérus est similaire à celle observée lors de la co-administration de tamoxifène à 1 mg/kg/j avec de l'éthinyl estradiol (-30% en moyenne).

D'après cette étude, le BPS possède des propriétés utérotrophiques aux doses de 20 et 500 mg/kg/j. Co-administré à de l'éthinyl estradiol à la dose 500 mg/kg/j, le BPS présente une activité anti-oestrogénique similaire au tamoxifène à 1 mg/kg/j.

Tableau 7 : Résumé des résultats de l'essai utérotrophique (BPS)

Dosages (mg/kg per day)	Body weight (g)	Uterine wet weight		Uterine blotted weight	
		Absolute (mg)	Relative (mg/100 g)	Absolute (mg)	Relative (mg/100 g)
Vehicle control	58.3 ± 3.4	37.4 ± 6.9	64.0 ± 9.3	36.8 ± 7.0	63.0 ± 9.4
20	59.7 ± 3.8	48.8 ± 9.0 ^a	81.6 ± 13.3 ^a	48.2 ± 8.8 ^a	80.7 ± 12.8 ^a
100	57.6 ± 1.9	42.6 ± 6.2	73.8 ± 8.5	41.9 ± 6.0	72.6 ± 8.3
500	58.0 ± 2.8	62.1 ± 13.3 ^b	107.5 ± 25.0 ^b	61.0 ± 12.6 ^b	105.6 ± 23.8 ^b
Vehicle + EE	60.6 ± 2.3	148.7 ± 9.4	245.3 ± 13.8	117.5 ± 8.8	193.8 ± 13.2
20 + EE	58.9 ± 4.0	181.1 ± 23.9 ^c	307.5 ± 38.8 ^d	128.7 ± 10.7	218.4 ± 10.6 ^d
100 + EE	59.0 ± 2.8	151.6 ± 43.3	257.0 ± 73.7	118.6 ± 12.2	201.4 ± 21.2
500 + EE	58.2 ± 3.8	79.9 ± 10.5 ^d	137.7 ± 20.8 ^d	78.5 ± 10.4 ^d	135.4 ± 20.3 ^d
TMX + EE	57.5 ± 3.6	91.1 ± 9.8 ^d	158.5 ± 15.2 ^d	90.0 ± 9.7 ^d	156.6 ± 15.0 ^d

E2, 17β-estradiol; EE, ethinyl estradiol; TMX, tamoxifène.

^a Significantly different from vehicle control at $P < 0.05$.

^b Significantly different from vehicle control at $P < 0.01$.

^c Significantly different from vehicle control plus EE at $P < 0.05$.

^d Significantly different from vehicle control plus EE at $P < 0.01$.

Tableau extrait de Yamasaki *et al.*, 2004

2.10.1.2 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

2.10.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

2.10.2.1 Données animales

Une étude datant de 1999 (source : site ECHA, étude « Repeated dose toxicity ») réalisée chez le rat (6 animaux/sexe/dose) à des doses de 0, 40, 200 ou 1000 mg/kg/j de BPS par voie orale pendant 28 jours n'a pas retrouvé d'atteinte des organes reproducteurs. Deux mâles du groupe 1000 mg/kg/j sont morts d'une hémorragie digestive localisée dans le caecum durant la période d'administration.

Parmi les effets observés, il a été décrit une augmentation de la taille des glandes surrénales avec hypertrophie des cellules corticales de la zone fasciculée chez les mâles ayant reçus 1000 mg/kg/j de BPS.

Les effets observés sont :

- Une diminution de la consommation de nourriture et du gain de poids des femelles traitées par 200 et 1000 mg/kg/j de BPS et des mâles traités par 1000 mg/kg/j de BPS.
- Une anémie chez les 2 sexes du groupe 1000 mg/kg/j.
- Une diminution du cholestérol total chez les 2 sexes, une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline chez les mâles et une hyperalbuminémie chez les femelles dans le groupe 1000 mg/kg/j.
- Une augmentation de l'incidence de protéinurie chez les 2 sexes et de la présence d'urobilinogène dans les urines chez les mâles dans les groupes 200 et 1000 mg/kg/j, ainsi qu'une acidification des urines chez les mâles du groupe 200 et 1000 mg/kg/j et chez les femelles du groupe 1000 mg/kg/j.
- Une augmentation du poids (absolu ou relatif ? non précisé) du thymus et du foie chez les 2 sexes et des glandes surrénales chez les mâles dans le groupe 1000 mg/kg/j, et une augmentation du poids des reins chez les mâles des groupes 200 et 1000 mg/kg/j.
- Une distension abdominale chez les femelles et une dilatation caecale chez les 2 sexes dans le groupe 1000 mg/kg/j.

Après analyse histologique, des anomalies non-néoplasiques ont été observées :

- Une hyperplasie de la muqueuse caecale et une nécrose cellulaire dans la muqueuse épithéliale chez les 2 sexes des groupes 200 et 1000 mg/kg/j.
- Une hypertrophie des cellules corticales de la zone fasciculée des glandes surrénales chez les mâles du groupe 1000 mg/kg/j.
- Une atrophie du thymus chez les 2 sexes du groupe 1000 mg/kg/j. Ce résultat est cependant en contradiction avec l'augmentation du poids du thymus observée.
- Une hypertrophie centrolobulaire des hépatocytes et une hématopoïèse extra-médullaire localisée dans le foie chez les 2 sexes du groupe 1000 mg/kg/j.
- Une augmentation de l'hématopoïèse observée dans le fémur et dans la rate chez les mâles du groupe 1000 mg/kg/j.

Les auteurs proposent un NOAEL à 40 mg/kg/j (effets critiques : perte de gain de poids, atteinte rénale (augmentation du poids rénal, protéinurie, acidification et présence d'urobilinogène dans les urines), hyperplasie et distension caecale).

Aucune atteinte des organes de la reproduction n'a été observée.

Cette étude conforme aux BPL a un degré de fiabilité de 2 (fiable avec restrictions) du fait d'une description minimale de la méthode et des résultats. La méthodologie de cette étude est similaire à celle de la ligne directrice 407 de l'OCDE.

2.10.2.2 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

2.10.3 Toxicité chronique

Pas de données animales ou humaines identifiées à ce jour.

2.10.4 Cancérogénicité

Pas de données identifiées à ce jour.

2.10.4.1 Sensibilisation

Pas de données identifiées à ce jour.

2.10.4.2 Génotoxicité

Plusieurs études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ont été réalisées (cf Tableau 8 : Synthèse des données sur la génotoxicité du BPS). Aucun effet mutagène n'a été observé *in vitro* avec le BPS. Un test des micronoyaux réalisé *in vivo* n'a pas démontré de génotoxicité du BPS. Les tests d'aberration chromosomique indiquent un effet clastogène du BPS sans activation métabolique *in vitro* sur cellules CHO et CHL/IU.

Tableau 8 : Synthèse des données sur la génotoxicité du BPS

Etude de génotoxicité <i>in vitro</i>		
Test de mutation génique sur procaryote	Négatif : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 avec et sans activation métabolique. Gène : opéron histidine Doses : 0,32-1,6-8-40-200-1000 µg/plate	(European CHemical Agency 1989)
	Négatif : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 et TA100 avec et sans activation métabolique. Gène : opéron histidine Doses : 30-60-120-240-480-960 µg/plate	(European CHemical Agency 1991)
	Négatif : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 avec et sans activation métabolique. Gène : opéron histidine Doses : 10 doses de 0,1 à 3333 µg/plate	(Seifried, Seifried <i>et al.</i> 2006)
	Négatif : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 et TA100 (Doses : 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate), <i>E. coli</i> WP2 uvr A (Doses : 0-156-313-625-1250-2500-5000 µg/plate), avec et sans activation métabolique.	(Office of Environmental Chemicals Safety Environmental Health 1999)
	Négatif : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 avec et sans activation métabolique. Doses : 20-80-320-1280-5120 µg/plate	(European CHemical Agency 1987)
	Négatif : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 et TA100, <i>E. coli</i> WP2 uvr A avec et sans activation métabolique. Doses : 20-39-78-156-313-625-1250-2500-5000 µg/plate	(European CHemical Agency 1996)
Test de mutation génique sur cellules de mammifères	Négatif : cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) avec et sans activation métabolique. Gène : HGPRT Doses : 62,5-125-250-500-750-1000 µg/mL	(European CHemical Agency 1990)
Test d'aberration chromosomique	Cellules CHO avec et sans activation métabolique. Positif sans activation métabolique à 500 et 600 µg/ml. Cytotoxicité à 700 µg/ml.	(European CHemical Agency 1991)

	Négatif avec activation métabolique à 125, 250, 500, 750 et 1000 µg/ml. Cytotoxicité à 750 et 1000 µg/ml.	
Test d'aberration chromosomique	Cellules de poumon de hamster chinois (CHL/IU) avec et sans activation métabolique. Légèrement positif sans activation métabolique à 400 µg/ml en traitement continu de 24h.	(Office of Environmental Chemicals Safety Environmental Health 1999)
Inhibition de la polymérisation des microtubules	Négatif : Système sans cellules, sans activation métabolique. Doses : 50-200 µM	(Pfeiffer, Rosenberg <i>et al.</i> 1997b)
Etude de génotoxicité <i>in vivo</i>		
Test du micronoyau	Négatif : Souris NMRI mâles exposés par gavage (500, 1000, 2000 mg/kg), puis sacrifiés 24h après (et 48h après dans le groupe à 2000 mg/kg). Test réalisé sur moelle osseuse.	(European CHemical Agency 2010)

2.10.5 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs

2.10.5.1 Données *in vitro*

Plusieurs études *in vitro* ont été réalisées pour estimer l'activité endocrine du BPS (cf Tableau 9 : synthèse des données sur l'activité endocrine *in vitro* du BPS).

Trois études (Chen, Ike *et al.* 2002; Hashimoto, Moriguchi *et al.* 2001b; Hashimoto, Moriguchi *et al.* 2000a) ont mesuré l'activité oestrogénique du BPS sur des levures hybrides. Les 2 études de Hashimoto ont montré une absence d'activité oestrogénique du BPS sans activation métabolique, mais une légère activité oestrogénique après activation métabolique. Cependant, cette activité reste très faible. De plus, aucun métabolite du BPB n'a été étudié afin d'étayer cette hypothèse.

L'étude de Chen montre une légère activité oestrogénique du BPS obtenue avec une concentration élevée (200 mg/l, soit $8 \cdot 10^{-4}$ M). A cette même concentration, l'activité oestrogénique du BPA est environ 7 à 9 fois plus importante.

Plusieurs études réalisées sur cellules de mammifères font ressortir une activité oestrogénique du BPS. Il y est montré que le BPS est un agoniste des récepteurs aux œstrogènes (ER) et qu'il induit la prolifération de cellules MCF-7 (lignée cellulaire issue de carcinomes mammaires). Deux études de 2005 de Kitamura et Kuruto-Niwa ont montré une activité oestrogénique du BPS similaire à celle du BPA (CE50 du BPS : 1,75 et $1,1 \cdot 10^{-6}$ M, CE50 du BPA : 1,09 et $0,63 \cdot 10^{-6}$ M). Cependant, une autre étude (Blair Rm, Fang *et al.*) a montré une affinité du BPS environ 10 fois plus faible que le BPA lors de tests de compétition avec l'estradiol (CI50 du BPS : $1,05 \cdot 10^{-4}$ M et CI50 du BPA : $1,17 \cdot 10^{-5}$ M).

Deux études calculant l'affinité du BPS pour des récepteurs aux œstrogènes issus d'utérus de rates (Blair Rm, Fang *et al.*) ou d'origine humaine (Yamasaki, Noda *et al.* 2004a) montrent des résultats différents, avec des valeurs de RBA [Relative Binding Affinity = (CE50 E2 / CE50 BPS)*100] variant de 0,0009 % (ER d'utérus de rate, Blair *et al.*, 2000) à 0,0055 % (ER recombinants humains (Yamasaki, Noda *et al.* 2004a)).

A cela s'ajoute une faible activité anti-androgénique du BPS (CI50 : 17 µM) relativement proche de celle du BPA (CI50 : 4,3 µM) (Kitamura, Suzuki *et al.* 2005).

Tableau 9 : synthèse des données sur l'activité endocrine *in vitro* du BPS

Principe de l'étude	Tests utilisés	Type de cellules / Ligands utilisés	Doses	Résultats	Référence
Evaluation de l'activité oestrogénique	<p>1) Etude de l'activité de la β-galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER, sans S9mix</p> <p>2) Test de compétition sur ERα avec un ligand fluorescent</p> <p>3) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires</p>	<p>1) levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ERα+</p> <p>2) ligand fluorescent : ES1</p> <p>3) cellules MCF-7</p> <p>Témoin : 17β-estradiol</p>	10 ⁻⁷ à 10 ⁻³ M dans du DMSO	<p>1) Pas d'augmentation significative de l'activité β-galactosidase de 10⁻⁷ à 10⁻³ M</p> <p>2) Compétition avec ES1 sur ERα à 10⁻³ et 10⁻⁴ M</p> <p>3) Augmentation de la prolifération (de 2 à 3 fois) des cellules MCF-7 à des concentrations de 10⁻⁷ à 10⁻⁴ M. Cytotoxicité observée pour des concentrations entre 10⁻⁴ et 10⁻³ M.</p>	(Hashimoto, Moriguchi <i>et al.</i> 2000a)
Evaluation de l'activité oestrogénique	<p>1) Etude de l'activité de la β-galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER, avec ou sans S9mix</p> <p>2) Test de compétition avec un ligand fluorescent sur récepteurs ER</p> <p>3) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires</p>	<p>1) levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ERα+</p> <p>2) ER recombinants humains. Ligand fluorescent : FES</p> <p>3) cellules MCF-7</p> <p>Témoin : 17β-estradiol</p>	10 ⁻⁹ à 10 ⁻³ M dans du DMSO	<p>1) Pas d'augmentation de l'activité β-galactosidase sans S9mix, mais augmentation observée avec S9mix à 10⁻³ M (valeurs exactes et intervalles de confiance non-précisés)</p> <p>2) Compétition avec FES sur ER à 10⁻³ et 10⁻⁴ M</p> <p>3) Augmentation de la prolifération (de 3 à 3.5 fois) des cellules MCF-7 à des concentrations de 10⁻⁶ à 10⁻⁵ M. Légère prolifération (x1.5) à 10⁻⁷ à 10⁻⁴ M</p>	(Hashimoto, Moriguchi <i>et al.</i> 2001b)
Evaluation de l'activité oestrogénique	Test de compétition sur les récepteurs ER avec un ligand radiomarqué	<p>ER d'utérus de rate.</p> <p>Ligand : 17β-estradiol radiomarqué</p>	Utilisation de doses variables (valeurs inconnues) dans	<p>Faible affinité pour les ER</p> <p>CI50 : 1,05.10⁻⁴ M +/- 0,35.10⁻⁴</p> <p>RBA : 0,0009 % (BPA : RBA à</p>	(Blair Rm, Fang <i>et al.</i>)

			de l'éthanol	0,008 %)	
Evaluation de l'activité oestrogénique	Etude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER	levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ER α + Témoin : 17 β -estradiol	0,01-0,1-1-10-100 et 200 mg/l (soit de 4.10^{-8} M à 8.10^{-4} M) dans du DMSO	Légère activité oestrogénique à 200 mg/l (environ 7-9 fois moins importante que le BPA à 200 mg/l)	(Chen, Ike <i>et al.</i> 2002)
Evaluation de l'activité oestrogénique	Test de compétition sur les récepteurs ER avec un ligand radiomarqué	ER recombinants humains. Ligand : 17 β -estradiol radiomarqué	10^{-11} à 10^{-4} M dans du DMSO	RBA : 0,0055 %	(Yamasaki, Noda <i>et al.</i> 2004a)
Evaluation de l'activité oestrogénique	Etude de l'expression de la protéine GFP (Green fluorescence protein) associée aux récepteurs ER	cellules MCF-7 transfectées par un gène ERE-GFP (rendant la synthèse de GFP dépendante d'une activation oestrogénique) Témoin : 17 β -estradiol	10^{-7} à 10^{-4} M dans du DMSO	CE50 : $1,75.10^{-6}$ M (BPA : $1,09. 10^{-6}$ M) Estradiol equivalency factor EEF (CE50E2/CE50BPS) : $5,54.10^{-6}$ (BPA : $8,86.10^{-6}$) Maximum concentration effect : 10 μ M (BPA : 5 μ M)	(Kuruto-Niwa, Nozawa <i>et al.</i> 2005)
Evaluation de l'activité oestrogénique	Test de compétition sur les récepteurs ER avec un ligand radiomarqué	ER d'utérus de rate. Ligand : 17 β -estradiol radiomarqué	10^{-7} à 10^{-4} M dans de l'éthanol	CI50 : $6,4.10^{-5}$ M	(Laws, Yavanhxay <i>et al.</i> 2006)

<p>Evaluation de l'activité oestrogénique, androgénique et thyroïdienne</p>	<p>1) Activité oestrogénique : étude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs ER.</p> <p>2) Activité androgénique : étude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs aux androgènes. Test de compétition avec un agoniste androgénique.</p> <p>3) Activité thyroïdienne : induction de la production de GH. Test de compétition avec un agoniste thyroïdien.</p>	<p>1) cellules MCF-7 Témoin : 17β-estradiol</p> <p>2) cellules NIH3T3 Compétiteur : DHT</p> <p>3) cellules GH3 Compétiteur : T3</p>	<p>1) 10⁻⁹ à 10⁻⁴ M</p> <p>2) 10⁻⁸ à 10⁻⁴ M</p> <p>3) inconnu</p> <p>Solvant inconnu</p>	<p>1) Activité oestrogénique. CE50 : 1,1.10⁻⁶ M (BPA : 0,63.10⁻⁶ M)</p> <p>2) Activité anti-androgénique. CI50 : 1,7.10⁻⁵ M (BPA : 4,3.10⁻⁶ M)</p> <p>3) Pas d'activité sur la fonction thyroïdienne</p>	<p>(Kitamura, Suzuki <i>et al.</i> 2005)</p>
---	--	---	--	--	--

2.10.5.2 Données in silico

Une étude (Klopman and Chakravarti 2003) utilise un modèle informatique (MultiCASE) pour estimer l'activité oestrogénique d'une molécule d'après sa structure. Une RBA de 0,0006% a été estimée, avec une probabilité de résultat correct de 87%. Cette RBA est proche de l'étude de Blair *et al* (2000) qui était de 0,0009%. Pour comparaison, la RBA du BPA est estimée à 0,0014% avec la même probabilité de résultat correct.

D'après les études *in vitro* et *in silico*, le BPS est un agoniste des récepteurs aux œstrogènes. Le BPS aurait également une activité anti-androgénique.

2.11 Résumé du profil toxicologique

In vitro, le BPS possède des propriétés oestrogéniques. Il induit la prolifération des cellules humaines cancéreuses mammaires MCF-7 et possède une affinité pour les récepteurs aux œstrogènes. Sur test des levures associées à un gène rapporteur, le BPS est très peu (voire pas du tout) oestrogénique. Cependant, après activation métabolique par du S9mix, l'activité oestrogénique du BPS augmente, ce qui semble indiquer que ses métabolites possèdent des propriétés oestrogéniques. *In vitro*, l'activité oestrogénique du BPS est légèrement inférieure à celle du BPA (d'un facteur de 2 à 10). Une activité anti-androgénique est également observée dans une étude.

In vivo, un effet utéro-trophique du BPS est observé sur la rate immature. Cette même étude montre une diminution de l'effet utéro-trophique de l'éthinyl estradiol lorsque le BPS est co-administré à forte dose (500 mg/kg/j).

Une étude sur la reproduction et le développement réalisée chez le rat montre une augmentation de la durée du cycle œstral, une diminution de l'indice de fertilité et une diminution du nombre de naissances vivantes et de nouveau-nés vivants à PND4 après exposition maternelle de 300 mg/kg/j de BPS. Cette dose est cependant toxique pour la mère. Aucune atteinte du développement et de la reproduction n'a été mise en évidence à des doses non-toxiques pour la mère.

Une étude de toxicité subaiguë de 28 jours ne montre pas d'atteinte des fonctions reproductrices, ni de perturbation endocrinienne pour des doses de BPS allant jusqu'à 1000 mg/kg/j.

Il faut cependant noter que les données complètes de l'étude sur la reproduction et le développement ainsi que de l'étude de toxicité aiguë de 28 jours ne sont pas disponibles, car étant de propriété industrielle. Les résultats décrits dans ce profil toxicologique proviennent de résumés d'études mises à disposition sur Internet par l'ECHA.

Les tests de génotoxicité *in vitro* s'avèrent tous négatifs, sauf les 2 tests d'aberration chromosomique qui sont positifs sans activation métabolique. Le test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris est négatif.

Tableau 10 : Résumé des NOAEL/LOAEL observés pour le BPS

Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction Données expérimentales rongeurs		
	NOAEL ou LOAEL/ voie d'exposition/ espèce	Effet observé, type d'étude
NOAEL <i>dvpt in-utero</i>	60 mg/kg/j po/rat	Diminution du nombre de naissances vivantes et du nombre de nouveau-nés vivants à PND4 (ECHA*, 2001)
NOAEL post-natale précoce	ND	ND
NOAEL péri-natale	ND	ND
NOAEL post-natale tardif	ND	ND
NOAEL pré-pubertaire	ND	ND
NOAEL reprotox (adulte)	60 mg/kg/j po/rat	augmentation de la durée du cycle œstral, diminution de l'indice de fertilité (ECHA, 2001).
LOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne	20 mg/kg/j sc/rat	augmentation du poids absolu et relatif de l'utérus (Yamasaki, Noda <i>et al.</i> 2004a)

2.12 Conclusion

Devant le peu d'études *in vivo* et l'absence de données humaines, il est difficile de conclure sur la reprotoxicité du BPS. Le test utérotrophique et les études *in vitro* tendent à démontrer que le BPS possède une activité endocrine *via* les récepteurs aux œstrogènes.

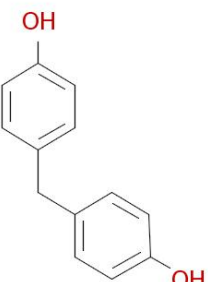
Des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont indispensables afin de compléter ce profil toxicologique et d'évaluer son danger pour l'Homme. Les études *in vivo* devront inclure une grande étendue de doses afin de tenir compte d'éventuelles relations dose-effet non-monotones, avec des effets observables à faible dose. De plus, il paraît nécessaire de connaître l'exposition réelle chez l'Homme et de pouvoir modéliser son apport quotidien en BPS.

3 Bisphénol F

3.1 Présentation de la substance

3.1.1 Identité

Tableau 11 : Identité de la substance

N° CAS	620-92-8
Etiquetage CE (EINECS)	210-658-2
Noms	Bisphenol F 4,4'-Methylenediphenol Bis(p-hydroxyphenyl)methane p,p'-Bisphenol F p,p'-Methylenediphenol 4,4'-methylenediphenol 4,4'-methylenebisphenol p-(p-Hydroxybenzyl)phenol
Formule brute	C ₁₃ H ₁₂ O ₂
Formule semi développée	

3.1.2 Propriétés physico chimiques

Tableau 12 : Propriétés physico-chimiques du BPF

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Source ⁴²
Masse moléculaire (g/mol)	200,23	Non précisé	
Point d'ébullition (°C)	390°C à 760 mmHg	Non précisé	[1]
Point de fusion (°C)	162-164	Non précisé	[2]

⁴² [1] ChemNet : http://www.chemnet.com/Products/supplier.cgi?f=pclist;lang=en;site=chemnet;region=;skey=620-92-8%20bis%28p-hydroxyphenyl%29methane;use_cas=1;rand_id=

[2] Chemical Book http://www.chemicalbook.com/Search_EN.aspx?keyword=620-92-8

3) <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=12111>

Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non documenté		
Point éclair coupelle fermée (°C)	Non documenté		
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté		
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non documenté		
Pression de vapeur saturante (Pa)	1,22X10 ⁻⁶ mmHg à 25°C	Non précisé	[3]
Densité	1,208	Non précisé	[1]
Facteur de conversion	Non documenté		
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	1.1	Non précisé	[4]
logKow	2,91	Non précisé	Hansch, 1995
Koc (L/kg)	Non documenté		
Point éclair (°C)	192,9	Non précisé	[1]

3.1.3 Réglementation et classification

Le BPF n'est pas classé par la Commission Européenne.

Le BPF est pré-enregistré dans REACH.

3.2 Résultat de l'enquête de filières

Le Bisphénol F ne faisant pas partie de la saisine, aucune enquête de filière n'a été réalisée.

3.3 Résultat de l'extraction de bases de données

Le Bisphénol F ne faisant pas partie de la saisine, aucune enquête de filière n'a été réalisée.

3.4 Identification des données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

Le Bisphénol F ne faisant pas partie de la saisine, aucune recherche bibliographique n'a été menée sur la contamination environnementale.

3.5 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Il n'existe pas à ce jour de valeur toxicologique de référence existante.

3.6 Evaluations européennes ou internationales

➤ Un rapport de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique 2007) présente des résultats d'un test utéroprothique réalisé en 2002 (référence exacte inconnue). Il y est observé un effet utéroprothique du BPF aux doses de 100, 300 et 1000 mg/kg/j, avec une augmentation dose-dépendante du poids relatif et absolu humide et épongé de l'utérus (c'est-à-dire avec ou sans sécrétions utérines).

➤ Dans un rapport de la commission européenne (European Commission 2003), il est spécifié que « Le BPF n'est pas mutagène chez la bactérie et n'est pas clastogène sur cellules de mammifère *in vitro*. Des résultats équivoques sont obtenus avec le test *in vitro* de mutation sur cellules de mammifère pour des concentrations élevées associées à un bas taux de survie. Le test *in vitro/in vivo* UDS sur foie de rat montre des résultats négatifs. En conclusion, le BPF n'est pas génotoxique ».

Le rapport reprend l'étude de Perez *et al.* (1998) qui montre que le BPF possède une faible activité oestrogénique *in vitro* sur des cellules cancéreuses mammaires humaines.

Le rapport conclut en classant le BPF en catégorie 7 sur la liste du Scientific Committee on Food.

3.7 Toxicocinétique

3.7.1 Absorption

Après administration unique par gavage de ³H-BPF aux doses de 7 mg/kg ou 100 mg/kg chez des rates Sprague-Dawley, un passage systémique est observé. Les niveaux de radioactivité retrouvés dans l'urine et les fèces au cours des 4 jours suivant l'administration de la dose (cf 3.7.4) suggèrent que la presque totalité du BPF est absorbée par voie orale (Cabaton, Chagnon *et al.* 2006). Aucune autre donnée sur l'absorption du BPF par voie orale, cutanée ou respiratoire n'a été retrouvée dans la littérature.

3.7.2 Distribution

Une étude a été réalisée chez des rates Sprague-Dawley gravides ou non, gavées avec du BPF radiomarké à la dose de 7 mg/kg ou 100 mg/kg (Cabaton, Chagnon *et al.* 2006). Il a été retrouvé 96 h après administration :

- Chez les rates non-gravides : 0,5% de la dose initiale de BPF dans les tissus (0,4% dans le foie, moins de 0,05% dans les autres tissus) et 6-8% dans la carcasse.
- Chez les rates gravides : 0,8% de la dose initiale de BPF dans les tissus (0,5-0,7% dans le foie, 0,1-0,2% dans l'utérus, moins de 0,05% dans les autres tissus) et 6,7-8,4% dans la carcasse.

La dose ne semble pas avoir d'incidence sur la répartition tissulaire.

Le BPF traverse la barrière foeto-placentaire. Environ 1% du BPF total est retrouvé dans le fœtus, réparti en quantités équitables dans le foie, la tête et le reste du corps.

3.7.3 Métabolisme

Dans l'étude de Cabaton *et al.* (2006) réalisée chez des rates Sprague-Dawley, 6 métabolites du BPF ont été détectés dans les urines au temps 96h. Le métabolite principal (>50%) correspond à un sulfoconjugué du BPF. Un glucuronocconjugué du BPF est également détecté.

Dans une étude *in vitro* (Cabaton, Zalko *et al.* 2008) réalisée avec des fractions cellulaires (S9 et microsomes) d'hépatocytes humains et de rats, l'hydroxylation *via* les cytochromes P450 est la principale voie de métabolisation, avec formation de BPF *ortho*- ou *meta*-hydroxylé (métabolites majoritaires), de BPF di-hydroxylé, et de dimères de BPF. Des dérivés conjugués BPF-glucuronide et BPF-sulfate sont également détectés.

Une autre étude *in vitro* (Audebert, Dolo *et al.* 2011) a étudié le métabolisme du BPF sur des lignées cellulaires intestinales (LS174T), hépatiques (HepG2) et rénales (ACHN). Aucun métabolite n'a été détecté dans les cellules ACHN. Dans les cellules HepG2, la majorité du BPF est métabolisé en sulfoconjugué. Dans les cellules LS174T, le BPF est totalement métabolisé,

principalement en glucuronoconjugué, mais aussi en sulfoconjugué et en un autre métabolite non identifié.

Dans l'étude de Dumont *et al.* (Dumont, Perdu *et al.* 2011) le BPF est métabolisé en sulfoconjugué dans des cellules d'hépatome humain HepG2, ainsi qu'en glucuronoconjugué dans des hépatocytes humains isolés de 3 individus différents. Il y est montré que le métabolisme de phase II du BPF diffère entre les individus ainsi qu'entre les 2 modèles cellulaires étudiés (sulfatation plus importante dans la lignée d'hépatome humain HepG2 que dans les hépatocytes humains isolés). Après 24h d'incubation, le métabolisme est total dans les hépatocytes humains isolés pour des concentrations de BPF à 5, 10 et 25 µM, mais est partiel dans les cellules HepG2 pour des concentrations de BPF de 5 à 100 µM.

En résumé, si le BPF est capable de subir *in vitro* une hydroxylation *via* les cytochromes P450 pour former principalement des dérivés mono- et di-hydroxylés et des dimères, ce sont principalement des glucuro- et des sulfo-conjugaisons qui sont observées *in vivo*.

3.7.4 Elimination

Dans l'étude de Cabaton *et al.* (2006) réalisée chez des rates Sprague-Dawley, 96h après administration par gavage de BPF radiomarké à la dose de 7 mg/kg/j ou 100 mg/kg/j, environ 44% de la radioactivité est retrouvée dans les urines des rates non gravides, contre 14 à 18% dans les fèces. Dans le même article, une analyse de l'élimination biliaire a été réalisée pendant les 6 heures qui ont suivi l'administration par gavage de 1,5 mg/kg de ³H-BPF. Les valeurs cumulées indiquent une excrétion biliaire proche de 50% de la dose administrée. Ce pourcentage, comparé aux valeurs retrouvées dans les fèces, suggère l'existence d'un cycle entéro-hépatique pour le BPF.

3.8 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

3.8.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

3.8.1.1 Données animales

Un essai de Hershberger a été réalisé sur des rats castrés Brl Han: WIST Jcl (GALAS) âgés de 56 jours (Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2003b) par administration orale quotidienne pendant 10 jours *via* un tube stomacal de BPF dilué dans de l'huile d'olive à différentes concentrations : 0, 50, 200 ou 1000 mg/kg/j. L'administration de BPF était associée ou non à une injection sous-cutanée de 0.2 mg/kg/j de propionate de testostérone. Il a été observé :

- Une diminution du gain de poids (-7,3%) et de la locomotion spontanée dans le groupe BPF 1000 mg/kg/j.
- Aucune modification du poids relatif des organes cibles étudiés (prostate, vésicules séminales, gland, glandes de Cowper, muscles élévateurs de l'anus et bulbocaverneux) dans les groupes BPF avec ou sans co-administration de propionate de testostérone (hormis une augmentation isolée du poids des glandes de Cowper dans le groupe BPF 200 mg/kg/j + propionate de testostérone). Les poids absolus de ces organes ne sont pas précisés.

Il ressort de cette étude que le BPF ne semble pas posséder de propriétés androgéniques ou anti-androgéniques pour des doses de 50 à 1000 mg/kg/j.

Tableau 13 : Résumé des résultats de l'essai de Hershberger (BPF)

Doses (mg/kg per day)	Body weight (g)	Ventral prostate (mg/100 g bw)	Seminal vesicle (mg/100 g bw)	BC/LA (mg/100 g bw)	Glans penis (mg/100 g bw)	Cowper's gland (mg/100 g bw)
Vehicle control	273.3±9.8	5.2±0.9	9.7±0.8	47.3±3.8	10.7±2.0	1.2±0.3
50	268.5±10.1	5.2±1.3	10.9±1.1	47.7±7.9	11.8±1.5	1.2±0.3
200	265.5±9.9	4.7±1.6	10.6±1.8	48.2±6.7	11.0±2.5	1.3±0.5
1000	253.2±12.4*	5.7±0.4	10.7±1.3	47.9±4.6	10.9±2.4	1.4±0.3
Vehicle +TP	282.1±13.1	31.3±6.4	75.9±21.1	115.3±19.6	23.2±1.8	5.8±1.4
50+TP	276.9±8.2	33.6±4.7	76.7±22.4	105.3±19.2	23.6±1.1	6.9±0.9
200+TP	266.0±11.2*	35.9±7.3	81.2±13.1	123.7±7.0	24.9±1.2	8.0±1.2*
1000+TP	263.3±11.5*	34.9±4.8	85.9±23.1	114.6±14.5	23.2±2.8	7.6±2.3
Flutamide+TP	282.2±7.9	6.4±0.9**	10.1±1.1**	51.4±9.8**	11.0±1.6**	1.1±0.3**

Tableau extrait de Yamasaki et al, 2003

Un essai utéro-trophique a été réalisé chez 2 types de rates Wistar par gavage pendant 4 jours de BPF (dilué dans du PEG) et/ou de 17 β -estradiol (17 β -E2) (dilué dans de l'huile de maïs) (Stroheker, Chagnon *et al.* 2003):

- Des rates immatures âgées de 22 jours, divisées en 3 groupes :
 - Un groupe traité par 17 β -E2 à différentes concentrations (de 15 à 200 μ g/kg/j).
 - Un groupe traité par du BPF à différentes concentrations (0, 25, 50, 100 ou 200 mg/kg/j).
 - Un groupe traité par 17 β -E2 45 μ g/kg/j + BPF 100 mg/kg/j.
- Des rates ovariectomisées à l'âge de 6 semaines, divisées en 3 groupes :
 - Un groupe traité par 17 β -E2 à différentes concentrations (de 75 à 400 μ g/kg/j).
 - Un groupe traité par BPF 100 mg/kg/j.
 - Un groupe traité par 17 β -E2 100 μ g/kg/j + BPF 100 mg/kg/j.

Il a été observé :

- Chez les rates immatures :
 - Une augmentation dose-dépendante du poids vif relatif de l'utérus dans les groupes BPF 100 et 200 mg/kg/j et une augmentation du poids sec relatif de l'utérus dans le groupe BPF 200 mg/kg/j.
 - Une augmentation des cellules cornées vaginales dans le groupe BPF 100 mg/kg/j (test non effectué dans les autres groupes).
 - Une augmentation de l'effet du 17 β -E2 sur le taux de cellules cornées vaginales en cas de co-administration avec du BPF 100 mg/kg/j.
 - Une absence de modification de l'augmentation du poids relatif de l'utérus lié à la prise de 17 β -E2 en cas de co-administration avec du BPF 100 mg/kg/j.
- Chez les rates ovariectomisées :
 - Une absence d'augmentation du poids relatif de l'utérus dans le groupe BPF 100 mg/kg/j.
 - Une absence d'augmentation des cellules cornées vaginales dans le groupe BPF 100 mg/kg/j.
 - Une absence de modification de l'effet utéro-trophique (augmentation du poids relatif de l'utérus et du taux de cellules cornées vaginales) du 17 β -E2 en cas de co-administration avec du BPF 100 mg/kg/j.

Au final, le BPF semble posséder des propriétés utéro-trophiques à 100 mg/kg/j, mais uniquement chez les rates immatures.

3.8.1.2 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

3.8.1.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Un test d'immobilisation de *Daphnia magna* (Chen, Ike *et al.* 2002) a retrouvé une CE50 (concentration induisant une immobilisation de 50% de la population de daphnies) à 24h de 80 mg/L et une CE50 à 48h de 56 mg/L.

3.8.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

3.8.2.1 Données animales

Une étude a été réalisée chez des rats Crj:CD (SD) âgés de 8 semaines par gavage de BPF dilué dans de l'huile d'olive aux doses de 0, 20, 100 ou 500 mg/kg/j quotidiennement pendant 28 jours (Higashihara *et al.*, 2007). Il a été observé à J28 :

- Une diminution du poids à la dose de 500 mg/kg/j chez les 2 sexes (-13% en moyenne).
- Une atteinte hématologique (anémie) chez les femelles du groupe 500 mg/kg/j.
- Une diminution de certains paramètres biochimiques (cholestérolémie, glycémie, albuminémie, urémie, taux de cholinestérase et de glutamic-oxaloacetic transaminase) variant selon la dose et le sexe.
- Une augmentation de certains paramètres biochimiques (taux de γ GT et de phosphatase alcaline, bilirubinémie totale) variant selon le sexe dans le groupe 500 mg/kg/j.
- Une diminution des taux d'hormone thyroïdienne T3 (-17% en moyenne) et une augmentation des taux de T4 (+20% en moyenne) dans le groupe 500 mg/kg/j, sans modification du taux de TSH. Une altération de la conversion des hormones T4 en T3 est suspectée.
- Une augmentation du poids relatif de certains organes (foie, testicules, cerveau, reins et thyroïde) variant selon la dose et le sexe. L'augmentation du poids relatif des testicules est de 16%. Les poids absolus de ces organes ne sont pas précisés.

Aucune anomalie du sperme (morphologie, numération, résistance à une solution de NaCl 0.9% + Triton-X100) et du cycle œstral n'a été observé. Un LOAEL de 500 mg/kg/j pour les effets reprotoxiques (augmentation du poids relatif des testicules) ou de perturbation endocrine (modification des taux d'hormones T3 et T4) peut être estimé.

Tableau 14 : Effets hématologiques et biochimiques observés (BPF)

Items	Male				Female			
	Control (n = 10)	20 mg/kg per (n = 10)	100 mg/kg per (n = 10)	500 mg/kg per (n = 10)	Control (n = 10)	20 mg/kg per (n = 10)	100 mg/kg per (n = 10)	500 mg/kg per (n = 10)
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	843 \pm 46	838 \pm 30	831 \pm 33	856 \pm 34	779 \pm 28	780 \pm 28	771 \pm 28	748 \pm 25*
Hb (g/dl)	15.8 \pm 0.6	15.5 \pm 0.7	15.6 \pm 0.5	15.7 \pm 0.5	14.7 \pm 0.5	14.7 \pm 0.4	14.3 \pm 0.7	13.8 \pm 0.4*
Ht (%)	46.9 \pm 1.8	46.3 \pm 2.3	46.4 \pm 1.7	46.9 \pm 1.4	43.8 \pm 1.7	43.6 \pm 1.1	42.4 \pm 2.2	41.3 \pm 1.4*
GOT (IU/l)	61 \pm 6	59 \pm 4	63 \pm 7	53 \pm 7*	62 \pm 8	65 \pm 16	62 \pm 15	57 \pm 10
ALP (IU/l)	688 \pm 121	550 \pm 128	610 \pm 136	782 \pm 200	325 \pm 134	373 \pm 67	353 \pm 99	525 \pm 174*
ChE (IU/l)	57 \pm 9	50 \pm 16	44 \pm 12	46 \pm 10	507 \pm 148	280 \pm 57	218 \pm 53*	146 \pm 45*
γ -GTP (IU/l)	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.1	0.5 \pm 0.2	0.9 \pm 0.4*	1.1 \pm 0.3	1.5 \pm 0.6	1.6 \pm 0.4	2.9 \pm 0.7*
T-Cho (mg/dl)	67 \pm 5	64 \pm 7	56 \pm 8*	52 \pm 6*	65 \pm 7	51 \pm 7*	45 \pm 6*	41 \pm 8*
Glucose (mg/dl)	202 \pm 19	203 \pm 16	205 \pm 15	196 \pm 26	200 \pm 19	179 \pm 14*	180 \pm 12*	175 \pm 11*
Albumine (g/dl)	2.9 \pm 0.1	2.8 \pm 0.1	2.9 \pm 0.1	2.9 \pm 0.2	3.2 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1*	2.9 \pm 0.1*	2.9 \pm 0.2*
A/G ratio	1.01 \pm 0.05	1.04 \pm 0.09	1.04 \pm 0.08	0.99 \pm 0.07	1.10 \pm 0.08	1.07 \pm 0.10	0.99 \pm 0.08*	0.89 \pm 0.08*
BUN (mg/dl)	14.6 \pm 1.8	13.7 \pm 2.0	12.3 \pm 2.1*	12.1 \pm 2.0*	17.3 \pm 3.1	15.6 \pm 3.3	16.4 \pm 3.0	18.1 \pm 2.2
T-Bil (mg/dl)	0.07 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02	0.10 \pm 0.02*	0.06 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02

RBC Red blood cell, Hb hemoglobin concentration, Ht hematocrit value, GOT glutamic-oxaloacetic transaminase, ALP alkaline phosphatase, ChE cholinesterase, γ -GTP γ -glutamyl transpeptidase, T-Cho total cholesterol, A/G ratio albumin-globulin ratio, BUN blood urea nitrogen, T-Bi; total bilirubin

* Significantly different from control at $P < 0.05$

Tableau extrait de Higashihara *et al*, 2007

Tableau 15 : Poids relatifs mesurés des différents organes (BPF)

	Control (n = 10)	20 mg/kg per (n = 10)	100 mg/kg per (n = 10)	500 mg/kg per (n = 10)
Male				
Testes (g/100 g)	0.76 ± 0.08	0.78 ± 0.06	0.81 ± 0.09	0.88 ± 0.06*
Epididymes (g/100 g)	0.27 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.28 ± 0.02	0.30 ± 0.03
Prostate (g/100 g) ^a	0.27 ± 0.05	0.26 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.26 ± 0.04
Ventral prostate (g/100 g)	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.02
Dorsolateral prostate (g/100 g)	0.10 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.11 ± 0.03
Seminal vesicle (g/100 g)	0.34 ± 0.06	0.38 ± 0.07	0.36 ± 0.06	0.34 ± 0.08
Pituitary gland (mg/100 g)	2.7 ± 0.3	2.7 ± 0.1	2.9 ± 0.3	3.0 ± 0.4
Liver (g/100 g)	3.65 ± 0.17	3.58 ± 0.27	3.71 ± 0.20	4.15 ± 0.18*
Kidney (g/100 g)	0.63 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.67 ± 0.04	0.69 ± 0.03
Heart (g/100 g)	0.29 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.32 ± 0.02
Spleen (g/100 g)	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.02
Adrenals (mg/100 g)	13.5 ± 2.5	13.1 ± 1.2	12.7 ± 1.8	14.4 ± 1.9
Thymus (mg/100 g)	84.6 ± 14.7	89.3 ± 22.3	76.4 ± 11.3	82.2 ± 19.0
Thyroid (mg/100 g)	4.9 ± 0.8	5.0 ± 0.6	5.3 ± 0.5	6.2 ± 1.1*
Brain (g/100 g)	0.50 ± 0.05	0.50 ± 0.05	0.52 ± 0.03	0.57 ± 0.03*
Female				
Ovary (mg/100 g)	30.4 ± 3.8	29.8 ± 4.6	34.0 ± 6.5	34.8 ± 6.9
Uterus (g/100 g)	0.15 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.03	0.18 ± 0.04
Pituitary gland (mg/100 g)	5.4 ± 0.7	5.7 ± 0.5	5.4 ± 1.0	5.9 ± 0.4
Liver (g/100 g)	3.67 ± 0.17	3.41 ± 0.20	3.51 ± 0.18	4.46 ± 0.21*
Kidney (g/100 g)	0.62 ± 0.03	0.63 ± 0.04	0.67 ± 0.05*	0.67 ± 0.04*
Heart (g/100 g)	0.32 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.35 ± 0.03
Spleen (g/100 g)	0.21 ± 0.11	0.18 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.02
Adrenals (mg/100 g)	24.0 ± 2.1	24.3 ± 2.5	25.8 ± 2.7	26.1 ± 3.6
Thymus (mg/100 g)	144.4 ± 18.9	134.9 ± 21.4	132.9 ± 18.4	135.3 ± 20.1
Thyroid (mg/100 g)	6.8 ± 1.3	7.5 ± 1.4	6.9 ± 0.8	7.9 ± 1.4
Brain (g/100 g)	0.71 ± 0.06	0.80 ± 0.05*	0.83 ± 0.07*	0.81 ± 0.05*

Tableau extrait de Higashihara *et al*, 2007

3.8.2.2 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

3.8.3 Toxicité chronique

3.8.3.1 Données animales

Pas de données animales de toxicologie chronique identifiées à ce jour.

3.8.3.2 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

3.8.4 Cancérogénicité

Pas de données identifiées à ce jour.

3.8.5 Autres données

3.8.5.1 Sensibilisation cutanée

Une étude réalisée sur le cobaye (Bruze 1986) ; données complètes non accessibles, seul le résumé est disponible) n'a pas montré de capacité sensibilisante du BPF.

3.8.5.2 Génotoxicité

Deux études évaluant le potentiel mutagène du BPF par test d'Ames (Cabaton, Dumont *et al.* 2009) et test d'*umu* (Chen, Ike *et al.* 2002) n'ont retrouvé aucun effet mutagène avec ou sans activation métabolique. L'étude de (Tsutsui, Tamura *et al.* 2000b) n'a pas retrouvé d'atteinte chromosomique ni d'effet mutagène (Na¹/K¹ ATPase ou *hprt* loci) du BPF sur des cellules SHE (Syrian hamster embryo). L'étude de Cabaton *et al.* n'a pas retrouvé non plus d'effet génotoxique du BPF dans un test *in vitro* du micronoyau. Cependant, dans cette même étude, le test des comètes s'est avéré positif sur cellules HepG2 (cellules d'hépatoblastome).

Une autre étude retrouve également un effet d'endommagement de l'ADN (test γ H2AX, non-validé par l'OCDE) par le BPF (Audebert, Dolo *et al.* 2011). Cet effet génotoxique est retrouvé avec des concentrations de 10, 50 et 100 μ M sur des cellules HepG2 et ACHN, et avec des concentrations de 50 et 100 μ M sur des cellules LS174T. Cependant, le BPF est cytotoxique sur les cellules HepG2 à la concentration de 100 μ M, et sur les cellules ACHN et LS174T aux concentrations de 50 et 100 μ M. Dans cette étude, le BPF n'est pas métabolisé dans les cellules ACHN, mais l'est dans les cellules HepG2 et LS174T. Ceci suggère un effet génotoxique du BPF par cassure de l'ADN, dépendant des capacités métaboliques des cellules.

Tableau 16 : Génotoxicité et cytotoxicité (BPF)

Compounds (µM)	HepG2		ACHN		LS174T	
	γH2AX induction	% Viability	γH2AX induction	% Viability	γH2AX induction	% Viability
BPF 1	1.11 ± 0.05	99 ± 4	1.08 ± 0.03	89 ± 4	1.02 ± 0.05	105 ± 9
BPF 5	1.21 ± 0.09	97 ± 2	1.12 ± 0.06	81 ± 1	1.07 ± 0.05	90 ± 10
BPF 10	1.15 ± 0.06*	97 ± 2	1.17 ± 0.04**	84 ± 4	1.09 ± 0.07	94 ± 10
BPF 50	1.34 ± 0.06*	88 ± 3	1.63 ± 0.06**	63 ± 4	1.55 ± 0.09**	71 ± 5
BPF 100	1.90 ± 0.14**	70 ± 2	2.15 ± 0.05**	47 ± 2	2.00 ± 0.08**	46 ± 3

Tableau extrait d'Audebert *et al*, 2011

Tableau 17 : Résumé des tests de génotoxicité (BPF)

Type de test	Cellules ou souches utilisées	Doses	S9 mix	Résultats	Références
<u>Test de mutation génique</u>	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, <i>E. coli</i> WP2 uvrA pKM101	0,5, 5, 50, 250, 500 µg/puits dilué dans DMSO	Avec et sans	Négatif	(Cabaton, Dumont <i>et al.</i> 2009)
	<i>S. typhimurium</i> 1335	0.1 à 100 mg/l dilué dans éthanol	Avec et sans	Négatif	(Chen, Ike <i>et al.</i> 2002)
	Cellules SHE (Syrian hamster embryo)	50, 100, 200 µM dans DMSO	Sans	Négatif	(Tsutsui, Tamura <i>et al.</i> 2000b)
<u>Test du micronoyau</u>	Cellules HepG2	36,4 - 53,5 - 78,7 - 115,7 et 170 µM dilué dans DMSO	Sans objet. Métabolisation partielle dans cellules HepG2	Négatif	(Cabaton, Dumont <i>et al.</i> 2009)
<u>Test de cassure des brins d'ADN (test des</u>	Cellules HepG2	36,4 - 53,5 - 78,7, 115,7 et 170 µM dilué dans DMSO	Sans objet. Métabolisation partielle dans cellules HepG2	Positif à 78,7 - 115,7 et 170 µM	(Cabaton, Dumont <i>et al.</i> 2009)

<u>comètes)</u>					
<u>Test γH2AX (détection des cassures des doubles brins d'ADN)</u>	Cellules HepG2 (hépatoblastome humain), ACHN (adénocarcinome rénal humain) et LS174T (adénocarcinome colorectal)	1, 5, 10, 50, 100 μ M dans DMSO	Sans objet. Métabolisation partielle dans HepG2 et totale dans LS174T. Aucune métabolisation dans ACHN.	Positif sur cellules HepG2 à 10 et 50 μ M (cytotoxicité à 100 μ M) et ACHN à 10 μ M (cytotoxicité à 50 et 100 μ M).	(Audebert, Dolo <i>et al.</i> 2011)
<u>Test d'aberrations chromosomiques</u>	Cellules SHE (Syrian hamster embryo)	50, 100, 200 μ M dans DMSO	Sans	Négatif	(Tsutsui, Tamura <i>et al.</i> 2000b)

Aucun essai de génotoxicité *in vivo* n'a été identifié.

3.8.6 Mécanisme d'action – Interactions avec récepteurs

Huit études évaluant le potentiel oestrogénique *in vitro* du BPF ont été trouvées. Toutes retrouvent un effet oestrogénique du BPF s'expliquant par son affinité aux récepteurs aux œstrogènes (ER), et donnant lieu à une action proliférative sur les cellules cancéreuses mammaires MCF-7. Parmi ces études, 5 études (Chen, Ike *et al.* 2002; Hashimoto, Moriguchi *et al.* 2001; Hashimoto, Moriguchi *et al.* 2000b; Kitamura, Suzuki *et al.* 2005; Stroheker, Chagnon *et al.* 2003) retrouvent une activité oestrogénique à peu près similaire à celle du BPA. Une autre étude (Okada, Tokunaga *et al.* 2008) retrouve une affinité du BPF pour le récepteur ERR γ (Estrogen-Related Receptor gamma).

Dans une étude (Hashimoto, Moriguchi *et al.* 2001), l'activité oestrogénique (corrélée à l'activité de la β -galactosidase associée aux récepteurs aux œstrogènes) est plus élevée après activation métabolique, ce qui suggère un rôle des métabolites dans le potentiel oestrogénique du BPF.

Quatre études (Cabaton, Dumont *et al.* 2009; Kitamura, Suzuki *et al.* 2005; Satoh, Ohyama *et al.* 2004a; Stroheker, Chagnon *et al.* 2003) ont évalué le potentiel androgénique du BPF. Toutes ces études trouvent un effet anti-androgénique du BPF.

Une étude (Kitamura, Suzuki *et al.* 2005) n'a pas retrouvé d'activité du BPF sur la fonction thyroïdienne.

Tableau 18 : Résumé des études *in vitro* (BPF)

Principe de l'étude	Tests utilisés	Type de cellules / Ligands utilisés	Doses	Résultats	Référence
Evaluation de l'activité oestrogénique	1) Etude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER 2) Test de compétition sur ER α avec un ligand fluorescent 3) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires	1) levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ER α + 2) ligand fluorescent : ES1 3) cellules MCF-7	De 10^{-7} à 10^{-3} M dans du DMSO	1) Augmentation de l'activité β -galactosidase à 10^{-4} et 10^{-3} M. Effet oestrogénique supérieur au BPA à 10^{-3} M 2) Compétition à 10^{-4} et 10^{-3} M. Affinité pour ER α similaire au BPA 3) Augmentation x2 à x3 de la prolifération des cellules MCF-7 pour des doses de 10^{-7} à 10^{-4} M	(Hashimoto, Moriguchi <i>et al.</i> 2000b)
Evaluation de l'activité oestrogénique	1) Etude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER, avec ou sans S9 2) Test de compétition avec un ligand fluorescent sur récepteurs ER 3) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires	1) levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ER α + 2) ligand fluorescent : FES 3) cellules MCF-7	De 10^{-9} à 10^{-3} M dans du DMSO	1) S9- : Augmentation de l'activité β -galactosidase à 10^{-4} et 10^{-3} M S9+ : Augmentation de l'activité β -galactosidase à 10^{-5} , 10^{-4} et 10^{-3} M 2) Compétition à 10^{-5} , 10^{-4} et 10^{-3} M. Affinité similaire au BPA 3) Augmentation x2 à x3 de la prolifération des cellules MCF-7 pour des doses de 10^{-8} à 10^{-4} M	(Hashimoto, Moriguchi <i>et al.</i> 2001)
Evaluation de l'activité oestrogénique	1) E-Screen : essai de prolifération de cellules cancéreuses mammaires 2) Mesure de l'induction de la synthèse de récepteur à la progestérone (PgR) et de la protéine pS2 3) Test de compétition sur récepteurs ER avec un ligand radiomarqué	1) Cellules MCF-7 2) Cellules MCF-7 3) Pas de cellules. Récepteurs issus d'utérus de rate immature. Compétiteur : [3 H]-17 β -estradiol ([3 H]E2)	De 10^{-8} à 10^{-5} M dans de l'éthanol	1) Augmentation de la prolifération cellulaire de 10^{-8} (x2) à 10^{-5} (x7) 2) Induction de la synthèse de PgR à 10^{-6} M (x3) et 10^{-5} M (x10) et de pS2 à 10^{-5} M (x3) 3) Affinité pour les récepteurs ER	(Perez, Pulgar <i>et al.</i> 1998)

Evaluation de l'activité oestrogénique	Etude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER	levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ER α +	De 0,01 mg/l à 1000 mg/l (soit de $5 \cdot 10^{-8}$ à $5 \cdot 10^{-3}$ M) dans du DMSO	Augmentation de l'activité β -galactosidase. Activité oestrogénique similaire au BPA.	(Chen, Ike <i>et al.</i> 2002)
Evaluation de l'activité oestrogénique et anti-androgénique	1) Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs ER α ou ER β 2) Test de compétition sur récepteurs AR associés à la luciférase. Etude de l'activité de la luciférase	1) cellules HepG2 (hépatocarcinome) 2) cellules MDA-kb ₂ (AR+) (cancer du sein) Compétiteur : Dihydrotestostérone (DHT) 0.4nM	De 10^{-11} à 10^{-5} M dans du DMSO	1) Augmentation de l'activité luciférase sur ER α et ER β . Effet oestrogénique. CE50 = $2,39 \times 10^{-6}$ M (sur ER α) et $6,04 \times 10^{-6}$ M (sur ER β) 2) Diminution de 41% de l'activité de la luciférase à 10^{-5} M. Effet anti-androgénique à 10^{-5} M	(Cabaton, Dumont <i>et al.</i> 2009)
Evaluation de l'activité oestrogénique et anti-androgénique	1) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires 2) Test de compétition avec un ligand radiomarqué sur récepteurs ER 3) Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs AR. Test de compétition avec un agoniste androgénique	1) cellules MCF-7 2) cellules MCF-7 compétiteur : [³ H]E2 3) cellules MDA-MB453 (AR+) (cancer du sein) compétiteur : DHT	De 10^{-10} à 10^{-3} M dans du DMSO	1) Augmentation de la prolifération des cellules MCF-7 x7,7 à 10^{-6} M. CE50 : 84.8 nM (CE50 BPA : 410 nM, CE50 E2 : 0,0045 nM). Activité oestrogénique. 2) Compétition à 10^{-5} , 10^{-4} et 10^{-3} M. Affinité similaire au BPA (RBA BPF : 0,04%, RBA BPA : 0,03%) 3) Diminution de 50% environ de l'activité de la luciférase de 10^{-10} à 10^{-5} M. Activité anti-androgénique similaire au BPA.	(Stroheker, Chagnon <i>et al.</i> 2003)
Evaluation de l'activité oestrogénique et anti-androgénique	1) Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs AR. Test de compétition avec un agoniste androgénique	1) CHO-K1 AR+ Compétiteur : DHT 2) MCF-7 Témoin : 17 β -œstradiol	De 10^{-9} à 10^{-4} M dans du DMSO	1) Activité antagoniste des récepteurs aux androgènes, similaire à celle du BPA. CI50 : $9 \cdot 10^{-6}$ M 2) Affinité des récepteurs ER α	(Satoh, Ohyama <i>et al.</i> 2004a)

	<p>2) Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs ERα.</p> <p>3) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires</p>	3) MCF-7		<p>CI50 : $1,7 \cdot 10^{-5}$ M (BPA : $7,8 \cdot 10^{-6}$ M)</p> <p>3) Augmentation de la prolifération des cellules MCF-7</p>	
Evaluation de l'activité oestrogénique, androgénique et thyroïdienne	<p>1) Activité oestrogénique : Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs ER</p> <p>2) Activité androgénique : Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs AR. Test de compétition avec un agoniste androgénique</p> <p>3) Activité thyroïdienne : induction de la production de GH. Test de compétition avec un agoniste thyroïdien</p>	<p>1) cellules MCF-7 Témoin : 17β-estradiol</p> <p>2) cellules NIH3T3 Compétiteur : DHT</p> <p>3) cellules GH3 Compétiteur : T3</p>	<p>1) De 10^{-9} à 10^{-4} M</p> <p>2) De 10^{-8} à 10^{-4} M</p> <p>3) inconnu solvant inconnu</p>	<p>1) Activité oestrogénique. CE50 : 1 μM (BPA : 0,63 μM)</p> <p>2) Activité anti-androgénique. CI50 : 12 μM (BPA : 4,3 μM)</p> <p>3) Pas d'activité thyroïdienne</p>	(Kitamura, Suzuki <i>et al.</i> 2005)
Evaluation de l'affinité pour les récepteurs ERR γ	Test de compétition avec un ligand radiomarqué	Compétiteur : [3 H]BPA	de 10^{-9} à 10^{-6} M dans du DMSO	Affinité pour ERR γ CI50 : 131 nM (CI50 BPA : 9,8 nM)	(Okada, Tokunaga <i>et al.</i> 2008)

3.9 Résumé du profil toxicologique

Chez le rat, les données de distribution et d'élimination après administration d'une dose unique de 7 mg/kg/j ou 100 mg/kg/j suggèrent que la quasi-totalité du BPF est absorbée par voie orale. Le BPF traverse la barrière foeto-placentaire (1% de la dose initiale est retrouvée dans le fœtus). Le BPF est capable de subir *in vitro* une hydroxylation *via* les cytochromes P450 pour former principalement des dérivés mono- et di-hydroxylés et des dimères. Cependant, une étude chez le rat observe principalement des glucuro- et des sulfo-conjugaisons. Quatre vingt seize heures après administration par voie orale chez le rat, environ 44% de la dose initiale est retrouvée dans les urines, contre 14 à 18% dans les fèces.

In vitro, le BPF est un agoniste des récepteurs aux oestrogènes. Il induit la prolifération de cellules cancéreuses mammaires humaines et entre en compétition avec le 17 β -œstradiol sur ses récepteurs. Son activité oestrogénique est proche de celle du BPA. Le BPF est également un ligand des récepteurs ERR γ , avec une affinité environ 13 fois inférieure à celle du BPA. D'après une étude (Hashimoto et al, 2001) les métabolites du BPF semblent également posséder une activité oestrogénique. Une activité anti-androgénique a également été trouvée.

In vivo, un effet utéro-trophique du BPF est observé sur la rate immature pour des doses \geq 100 mg/kg/j. Un essai de Hershberger n'a pas mis en évidence de propriété androgénique ou anti-androgénique à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/j.

Une étude de toxicité subaiguë ne montre pas d'atteinte des fonctions reproductrices pour des doses de 20 et 100 mg/kg/j. Une augmentation du poids relatif des testicules est observée à 500 mg/kg/j. Au niveau de la perturbation endocrinienne, une altération de la conversion des hormones T4 en T3 (augmentation du taux de T4, diminution du taux de T3, pas de modification du taux de TSH) est observée avec des doses de BPF de 500 mg/kg/j.

Deux études récentes de génotoxicité du BPF *in vitro* s'avèrent positives sans activation métabolique : test des comètes et test de détection des cassures de doubles brins d'ADN (test γ H2AX). Les tests de mutagénicité (test d'Ames) sont négatifs. Ceci suggère un effet génotoxique direct du BPF par cassure de l'ADN.

Tableau 19 : Résumé des NOAEL observés du BPF

Tableau récapitulatif des NOAELs - toxicité sur la reproduction Données expérimentales rongeurs		
	NOAEL ou LOAEL/ voie d'exposition/ espèce	Effet observé, type d'étude
NOAEL <i>dvpt in-utero</i>	ND	ND
NOAEL post-natale précoce	ND	ND
NOAEL péri-natale	ND	ND
NOAEL post-natale tardif	ND	ND
NOAEL pré-pubertaire	ND	ND
NOAEL reprotox (adulte)	100 mg/kg/j pendant 28 jours po/rat	Augmentation du poids relatif des testicules (Higashihara, Shiraishi <i>et al.</i> 2007)
NOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne	50 mg/kg/j pendant 4 jours po/rat	Augmentation du poids relatif humide et épongé de l'utérus (Yamasaki, Takeyoshi <i>et al.</i> 2003a)
	100 mg/kg/j pendant 28 jours po/rat	Diminution du taux de T3, augmentation du taux de T4 (Higashihara, Shiraishi <i>et al.</i> 2007)

ND : Non déterminé

3.10 Conclusion

Devant le peu d'études *in vivo* et l'absence de données humaines, il est difficile de conclure sur la reprotoxicité du BPF. Les études de toxicité sur la reproduction faites sur l'animal et les études *in vitro* tendent à démontrer que le BPF possède une activité de perturbation endocrine *via* les récepteurs aux œstrogènes.

Deux études récentes de génotoxicité du BPF *in vitro* s'avèrent positives sans activation métabolique. Ceci suggère un effet génotoxique direct du BPF par cassure de l'ADN. Cependant, aucun test de génotoxicité *in vivo* n'a été réalisé.

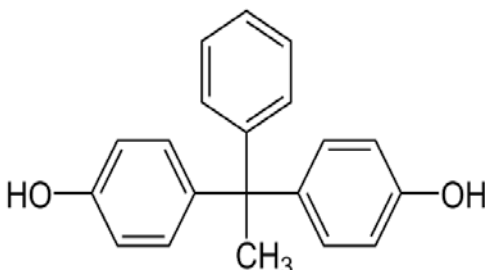
Des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont indispensables afin de compléter ce profil toxicologique et d'évaluer son danger pour l'Homme. Ces études devront inclure une grande étendue de doses afin de tenir compte d'éventuelles relations dose-effet non-monotones, avec des effets observables à faible dose. De plus, il paraît nécessaire de connaître l'exposition réelle chez l'Homme et de pouvoir modéliser son apport quotidien en BPF.

4 Bisphénol AP

4.1 Présentation de la substance

4.1.1 Identité

Tableau 20 : Identité de la substance

N° CAS	1571-75-1
Etiquetage CE (EINECS)	433-130-5
Nom	1,1-bis(4-hydroxyphenyl)-1-phenylethane
Synonymes ⁴³	Bisphénol AP 4,4'-(1-Phenylethylidene)bisphenol 1,1-bis(4-hydroxyphenyl)-1-phenylethane 4,4'-(1- α -Methyl-benzylidene)bisphenol
Formule brute	C ₂₀ H ₁₈ O ₂
Formule semi développée	

4.1.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 21 : Propriétés physico-chimiques du BPAP

Paramètre	Valeur	Valeur modélisée ou expérimentale	Sources ⁴⁴
Forme physique (à T° ambiante)	Non documenté		
Poids moléculaire (g/mol)	290,36	Non précisé	[2]
Point d'ébullition (°C)	Non documenté		
Point de fusion (°C)	188-191	Non précisé	[1]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non documenté		
Point éclair coupelle fermée (°C)	Non documenté		

⁴³ La terminologie française des synonymes a été employée

⁴⁴ [1] Site internet ChemBlink <http://www.chemblink.com/products/1571-75-1.htm>


[2] : Base de données GESTIS <http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=templates&fn=default.htm&vid=gestiseng:sdbeng>

Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non documenté
Pression de vapeur saturante (Pa)	Non documenté
Densité	Non documenté
Facteur de conversion	Non documenté
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	Non documenté
logKow	Non documenté
Koc (L/kg)	Non documenté
Température d'auto-inflammation	Non documenté

4.1.3 Réglementation et classification

Le Bisphénol AP est concerné par :

- la directive 67/548/CEE et règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP

	Classification	Limites de concentrations spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n°1272/2008	H400 H410	-	
Directive 67/548/CEE	N; R50-53	-	

Concernant la perturbation endocrinienne, le BPAP n'est pas classé par le rapport du DHI (D. H. I. Water Environment 2007). Le BPAP est classé en groupe 3 (absence ou insuffisance de données pour être listé) par le rapport de la Commission Européenne (Commission européenne 2002). Le BPAP est pré-enregistré dans REACH.

4.2 Résultats de l'enquête de filières

Le bisphénol AP ne faisant pas partie de la DGS, aucune enquête de filières n'a été menée pour l'identification des préparations et /articles susceptibles de contenir cette substance.

4.3 Résultats de l'extraction de bases de données

Le bisphénol AP ne faisant pas partie de la DGS, aucune extraction de bases de données n'a été menée pour l'identification des préparations et /articles susceptibles de contenir cette substance.

4.4 Identification des données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

Le Bisphénol AP ne faisant pas partie de la saisine, aucune recherche bibliographique n'a été menée sur la contamination environnementale.

4.5 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Il n'y a pas de valeurs toxicologiques de référence identifiées à ce jour.

4.6 Evaluations européennes ou internationales

Aucune évaluation européenne ou internationale n'a été identifiée à ce jour.

4.7 Toxicocinétique

Aucune donnée de toxicocinétique (absorption, distribution, métabolisation ou élimination) n'a été identifiée dans la littérature.

4.8 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

4.8.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucunes données issues d'études *in vitro*, animales, humaines, par doses répétées ou chroniques, de toxicologie de la reproduction ou de cancérogénicité, de génotoxicité ou de sensibilisation, écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage n'ont été identifiées à ce jour.

4.8.2 Mécanisme d'action – Interaction avec les récepteurs

Une étude (Zhang, Chen *et al.* 2009) compare l'activité oestrogénique de 4 bisphénols (BPA, BPF, BPAF et BPAP) par un test des levures recombinantes (étude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs aux œstrogènes). Les résultats sont les suivants :

Activité oestrogénique : BPAF (CE50 : $7,44 \cdot 10^{-7}$ M) > BPA (CE50 : $6,81 \cdot 10^{-6}$ M) > BPF (CE50 : $7,52 \cdot 10^{-6}$ M) > BPAP (CE50 : $1,43 \cdot 10^{-5}$ M).

4.9 Résumé du profil toxicologique

In vitro, le BPAP est un agoniste des récepteurs aux œstrogènes. Son potentiel oestrogénique est environ 2 fois plus faible que celui du BPA.

4.10 Conclusion du profil toxicologique

Une étude mécanistique semble montrer que le BPAP possède une activité oestrogénique. Cependant, devant l'absence de données humaines et animales, il n'est pas possible de conclure sur l'activité de perturbation endocrinienne du BPAP.

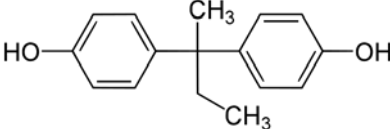
Des études mécanistiques supplémentaires, des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont indispensables afin de compléter ce profil toxicologique et d'évaluer son danger pour l'Homme. De plus, il paraît nécessaire de connaître l'exposition réelle chez l'Homme et de pouvoir modéliser son apport quotidien en BPAP.

5 Bisphénol B

5.1 Présentation de la substance

5.1.1 Identité

Tableau 22 : Identité de la substance

N° CAS	77-40-7
Etiquetage CE (EINECS)	201-025-1
Noms	Bisphénol B
Synonymes ⁴⁵	2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)butane 4,4'-(1-methylpropylidene)bisphenol bis-hydroxyphenylbutane p,p'-sec-butylidenediphenol p,p'-Dihydroxy-2,2-diphenylbutane 4,4'-(1-Methylpropylidene)diphenol 4,4'-(2,2-Butanediyl)bisphenol 4,4'-(Methylethylmethylene)bisphenol
Formule brute	C ₁₆ H ₁₈ O ₂
Formule semi développée	

5.1.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 23 : Propriétés physico-chimiques du BPB

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources ⁴⁶
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux ou granulés	Valeur expérimentale	[1]
Masse moléculaire (g/mol)	242,31	Non précisé	[1] [3]
Point d'ébullition (°C)	Non documenté		
Point de fusion (°C)	120,5		[2]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non documenté		

⁴⁵ La terminologie française des synonymes a été employées

⁴⁶ [1] TMI The Merck Index - Fourteenth edition. Maryadele J. O'Neil. Merck. 2006.

⁴⁶ [2] Site internet ChemIDplus. United States National Library of Medicine.

[3] Site internet PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=66166>

Point éclair coupelle fermée (°C)	Non documenté		
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté		
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non documenté		
Pression de vapeur saturante (Pa)	Non documenté		
Densité vapeur (air =1)	Non documenté		
Densité	Non documenté		
Facteur de conversion	Non documenté		
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	<0,1g/100g	Valeur expérimentale	[1]
Log Kow	4,13	Valeur estimée	[2]
Koc (L/kg)	Non documenté		

5.1.3 Synthèse du bisphénol B

Le Bisphénol B peut être préparé à partir de phénol et de méthyléthylcétone (ou butanone). Aucune autre voie de synthèse n'a été identifiée au cours des recherches bibliographiques.

5.1.4 Réglementation et classification

Concernant la perturbation endocrinienne, le BPB est classé en catégorie 3 (absence ou insuffisance de données collectées) par le rapport de la Commission Européenne et en catégorie 1 (au moins 1 étude mettant en évidence un effet de perturbation endocrinienne sur un organisme intact) par le rapport du DHI (Water and Environment 2007). Le Bisphénol B est concerné par le règlement REACH. Il figure dans la liste des substances pré-enregistrées par les fabricants et importateurs publiée par l'ECHA en janvier 2009.

Cependant il n'est concerné par aucune autre réglementation ni par aucune classification harmonisée.

5.1.5 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le bisphénol B et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire adressé aux industriels situés sur le territoire français en 2010-2011.

5.1.5.1 Production, distribution et importation du bisphénol B

5.1.5.1.1 *Informations issues de la bibliographie*

Aucune donnée concernant les quantités de Bisphénol B produites en France ou en Europe n'a été trouvée au cours des recherches bibliographiques. Cependant plusieurs distributeurs/importateurs identifiés en Europe ont été identifiés.

5.1.5.2 Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

L'enquête de filières, menée auprès des industriels, a permis d'obtenir une liste non exhaustive d'entreprises concernées par le bisphénol B.

Ainsi une seule entreprise a répondu, *via* le questionnaire en ligne⁴⁷, être concernée par le bisphénol B, mais n'a pas clairement indiqué les quantités distribuées (fabriquées, utilisées, distribuées, importées).

5.1.6 Identification des secteurs d'activité

15 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le bisphénol B en France. Le Tableau 24 liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels).

⁴⁷ Les entreprises ayant répondu au questionnaire ne sont pas obligatoirement celles ayant été contactées pour vérifier les informations issues de la bibliographie.

Tableau 24 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre total d'entreprises s'étant déclarées concernées par le bisphénol B	Fabricant	Distributeur	Utilisateur aval	Importateur	« Autre »
20.14Z : Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base	x							
20.16Z : Fabrication de matières plastiques de base	x							
20.42Z : Fabrication de parfums et de produits pour la toilette	x							
20.52Z : Fabrication de colles	x							
20.59Z : Fabrication d'autres produits chimiques	x							
22.23Z : Fabrication d'éléments en matières plastiques pour la construction	x							
22.29A : Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques		x	1					Non précisé
26.11Z : Fabrication de composants électroniques	x							
26.30Z : Fabrication d'équipements de communication	x							
26.40Z : Fabrication de produits électroniques grand public	x							
27.51Z : Fabrication d'appareils électroménagers	x							
29.10Z : Construction de véhicules automobiles	x							
30.20Z : Construction de locomotives et d'autre matériel ferroviaire roulant	x							
30.30z : Construction aéronautiques et spatiale	x							
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques	x							
46.75Z : Commerce de gros(commerce interentreprises) de produits chimiques	x							

5.1.6.1 Usages identifiés dans la bibliographie

Les recherches bibliographiques n'ont permis d'identifier aucune source française détaillant les utilisations potentielles du Bisphénol B. Seules des sources étrangères ont été trouvées.

Très peu d'indications sur les utilisations du Bisphénol B ont été trouvées au cours des recherches bibliographiques. Les références bibliographiques concernant cette substance sont peu nombreuses, et les informations trouvées, peu détaillées.

5.1.6.1.1 Industrie chimique

5.1.6.1.1.1 Résines phénoliques

Le Bisphénol B est utilisé dans la fabrication de résines phénoliques. La seule source faisant état de cette utilisation est le Merck Index (Maryadele J O'Neil 2006) Il n'est pas indiqué si le Bisphénol B joue le rôle de matière première dans cette fabrication et aucune autre précision supplémentaire n'est apportée. Cette utilisation n'a été confirmée par aucune autre source.

Les résines phénoliques sont des résines thermodurcissables et sont le plus couramment fabriquées à partir de phénol et de formaldéhyde, par une réaction de polycondensation.

Les applications des résines phénoliques sont très variées, les principales étant : les applications automobiles, les applications électriques/électroniques (pièces d'appareils, des installations de fils électriques, des standards téléphoniques), les appareils ménagers, les applications aérospatiales et aéronautiques, les boîtiers électriques, les emballages...

Les résines phénoliques sont très utilisées dans l'industrie du transport et du bâtiment de par leur grande thermostabilité.

Il n'est toutefois précisé dans aucune source si les applications décrites ci-avant concernent des résines phénoliques préparées à partir de Bisphénol B.

5.1.6.1.1.2 Adhésifs et revêtements

Le Bisphénol B est également utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication d'adhésifs et de revêtements. Aucun détail supplémentaire concernant les types de revêtements concernés n'a pu être trouvé lors des recherches bibliographiques.

5.1.6.1.2 Industrie cosmétique

Une demande de brevet européen indique que le Bisphénol B peut intervenir dans la composition de produits cosmétiques:

- Les compositions selon l'invention du brevet en question peuvent avoir la forme d'un produit de soin ou de maquillage, d'un produit capillaire, d'un produit solaire ou d'un produit d'hygiène corporelle et être conditionnées par exemple sous forme de crème en pot ou de fluide en tube ou en flacon pompe.
- Les compositions décrites dans le brevet ou utilisées pour le procédé selon l'invention peuvent se présenter sous la forme d'une composition de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps (par exemple crèmes de jour, crème de nuit, crème démaquillante, composition anti-solaire, laits corporels de protection ou de soin, laits après-solaire, lotion, gel ou mousse pour le soin de la peau, composition de bronzage artificiel); une composition après-rasage.
- Le kit selon l'invention peut notamment être utile à titre de composition de revêtement de la peau du corps ou du visage, et plus particulièrement de composition de maquillage et /ou de soin de la peau du corps ou du visage.
- En particulier, la ou les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'un fond de teint, d'un bâton ou d'une pâte de rouge à lèvres, de produit anti-

cernes ou contour des yeux, d'eye-liner, d'ombre à paupières, de produit du maquillage du corps ou encore un produit de coloration de la peau.

A noter que le Bisphénol B n'est pas inscrit en annexe II de la directive 76/768 (transposée en droit français par l'arrêté du 06 février 2001 modifié) et ne fait donc pas partie des substances interdites d'utilisation dans les produits cosmétiques.

Aucun détail supplémentaire concernant les utilisations du Bisphénol B en France ou à l'étranger n'a pu être trouvé lors des recherches bibliographiques.

5.1.6.2 Usages identifiés *via* les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite en annexe 3. Une seule entreprise a déclaré mettre en œuvre le Bisphénol B dans le secteur de la fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques mais n'a pas fourni plus de précision.

5.1.7 Contact auprès des fédérations

Le Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage (CTTN) indique que les bisphénols (sans préciser lesquels) peuvent être utilisés éventuellement dans les emballages des lessives grand public, mais pas dans leur formulation.

Le Centre Technique du Cuir (CTC) indique que les bisphénols ne sont pas utilisés dans l'industrie du cuir.

Le Centre Technique Industriel de la Construction Métallique (CTICM) indique que les bisphénols peuvent être utilisés dans les durcisseurs des peintures.

5.2 Résultats de l'extraction de bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

5.2.1 Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et composition (BNPC) a été consultée en août 2010 et octobre 2012. Elle liste les préparations chimiques pour lesquelles une déclaration a été faite auprès des Centres Anti-Poison entre 2000 et 2010.

Aucune préparation n'a été recensée contenant du Bisphénol B.

5.2.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les préparations chimiques mises sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des préparations classées très toxiques, toxiques, corrosives ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010, elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

Aucune préparation n'a été recensée contenant du Bisphénol B dans la base de données Sepia.

5.3 Synthèse des préparations et articles identifiés

Le tableau ci-dessous synthétise les principales classes d'utilisation du bisphénol B en fonction des sources disponibles.

Tableau 25 : Synthèse des préparations et articles répertoriés

	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations issues de la bibliographie	Informations extraites de l'enquête de filière
Résines phénoliques			x	
Adhésifs et revêtements – intermédiaire de synthèse			x	
Produits cosmétiques				
Produit capillaire, produit soin du visage, des mains, pieds...			x	

5.4 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

Une seule étude relative à la présence de BPB dans les poussières domestiques est disponible dans la littérature (Liao et al., 2012). Le BPB a été recherché dans 156 échantillons de poussières collectés aux Etats-Unis (n = 38), en Chine (n = 55), en Corée (n = 41) et au Japon (n= 22) entre 2006 et 2012. Les poussières ont été prélevées par aspiration (récupération du sac d'aspirateur domestique) (USA, Corée, Japon) ou à l'aide de lingettes (Chine) dans les pièces les plus fréquentées de logements (maisons, appartements), de bureaux et de laboratoires. Aucune information supplémentaire sur la technique de prélèvement n'est disponible. Une fois prélevées, les poussières ont été tamisées à 2mm. Les composés ont ensuite été extraits à partir d'un échantillon de 50 à 100 mg de poussières auquel a été ajouté 5 mL de méthanol. Les extraits ont ensuite été analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Le BPB a été détectée dans 10,9% des échantillons provenant de Chine. Le BPB n'a pas été détecté dans les autres échantillons.

Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 26 : Résultats de mesure du BPB dans les poussières (Wang et al., 2012)

	Pays	Méthode analytique	LQ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	% > LD	Min ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Max ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
Liao et al., 2012 USA, Chine, Corée, Japon N = 156	USA	Récupération du sac d'aspirateur domestique désorption chimique, analyse par LC-MS/MS	0,0005	0	< LD	< LD	< LD
	Corée			0	< LD	< LD	< LD
	Japon			0	< LD	< LD	< LD
	Chine	Prélèvements par lingettes, désorption chimique, analyse par		10,9	< LD	0,03	< LQ

	Pays	Méthode analytique	LQ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	% > LD	Min ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Max ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
		LC-MS/MS					

5.5 Conclusion du profil expologie

Devant le peu d'informations obtenues aussi bien dans l'identification de préparations ou articles contenant la substance, que dans la recherche bibliographique sur la contamination environnementale ou bien dans des résultats de mesure, il apparaît impossible de réaliser des calculs de doses d'exposition.

5.6 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Il n'y a pas de valeurs toxicologiques de référence identifiées à ce jour.

5.7 Evaluations européennes ou internationales

Aucune évaluation européenne ou internationale n'a été identifiée à ce jour.

5.8 Toxicocinétique

5.8.1 Absorption

Aucune donnée n'a été identifiée dans la littérature.

5.8.2 Distribution

Aucune donnée n'a été identifiée dans la littérature.

5.8.3 Métabolisme

Dans une étude (Yoshihara, Makishima *et al.* 2001), il est mis en évidence une métabolisation du BPB par une fraction microsomale et cytosolique de S9 de rat en métabolites similaires à ceux du BPA (identité des métabolites non précisée). Il est suggéré que la voie de métabolisation du BPB est similaire à celle du BPA.

5.8.4 Elimination

Aucune donnée n'a été identifiée dans la littérature.

5.9 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

5.9.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

5.9.1.1 Données animales

➤ Un essai utéro-trophique a été réalisé chez des rates immatures Crj:CD (SD) âgées de 20 jours (Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2003b) par injection sous-cutanée pendant 3 jours de BPB dilué dans de l'huile d'olive à 2, 20 et 200 mg/kg/j. Il a été observé une augmentation significative de 257% du poids absolu épongé de l'utérus (c'est-à-dire après élimination des sécrétions utérines) dans le groupe 200 mg/kg/j. Cependant, cette étude présente certaines limites en termes statistiques (analyse uniquement deux à deux, pas d'ANOVA) et en terme de contrôle de l'exposition (utilisation de cages en polycarbonates et absence de caractérisation de composés œstrogéniques dans l'alimentation).

Tableau 27 : Résultats de l'essai utéro-trophique (BPB)

Uterotrophic assay (absolute blotted weight)			
Doses (mg/kg per day)			
Vehicle control	2	20	200
30.6 ± 3.0 (100%)	30.6 ± 6.9 (100%)	44.7 ± 4.2 (146%)	78.6 ± 29.6** (257%)

Tableau extrait de Yamasaki *et al.* (2002)(Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2002)

➤ Un essai de Hershberger a été réalisé sur des rats castrés Brl Han: WIST Jcl (GALAS) âgés de 56j (Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2003b) par administration orale pendant 10 jours de BPB dilué dans de l'huile d'olive à différentes concentrations : 0, 50, 200 ou 600 mg/kg/j. L'administration de BPB était associée ou non à une injection sous-cutanée de 0,2 mg/kg/j de propionate de testostérone. Il a été observé :

- Une diminution du gain de poids (-8,3%) et de la locomotion spontanée dans le groupe BPB 600 mg/kg/j.
- Une diminution significative (-18%) du poids relatif des muscles élévateurs de l'anus et bulbocaverneux (LA/BC) dans les groupes 200 et 600 mg/kg/j, mais qui n'est pas dose-dépendante.
- Aucune autre modification du poids relatif des organes cibles étudiés (prostate, vésicules séminales, gland, glandes de Cowper) dans les groupes 50, 200 et 600 mg/kg/j.
- Une diminution du gain de poids et une augmentation du poids relatif de tous les organes cibles étudiés (prostate, vésicules séminales, gland, glandes de Cowper, muscles LA/BC) dans le groupe BPB 600 mg/kg/j + propionate de testostérone par rapport au groupe témoin véhicule + propionate de testostérone.

Il ressort de cette étude que le BPB ne semble pas posséder de propriétés androgéniques ou anti-androgéniques pour des doses de 50 à 600 mg/kg/j. Néanmoins, en raison de l'augmentation significative de la masse des organes étudiés en présence de BPB 600 mg/kg/j + propionate de testostérone par rapport au groupe témoin propionate de testostérone, le BPB pourrait potentialiser l'activité de la testostérone,

Tableau 28 : Résultats de l'essai de Hershberger (BPB)

Doses (mg/kg per day)	Body weight (g)	Ventral prostate (mg/100 g bw)	Seminal vesicle (mg/100 g bw)	BC/LA (mg/100 g bw)	Glans penis (mg/100 g bw)	Cowper's gland (mg/100 g bw)
Vehicle control	274.4±14.6	5.5±0.9	11.2±1.7	58.6±3.2	11.6±2.4	1.5±0.5
50	263.2±9.2	5.7±0.5	10.8±1.9	48.8±9.5	11.0±1.9	1.2±0.2
200	260.1±9.4	6.1±0.8	12.9±1.3	47.8±8.0*	13.4±2.9	1.6±0.2
600	251.6±7.6*	6.1±0.8	12.4±2.3	47.8±9.8*	12.5±2.1	1.3±0.3
Vehicle+TP	281.1±12.7	29.2±3.7	72.2±20.3	112.1±11.1	23.3±2.2	6.8±0.9
50+TP	273.8±12.8	30.4±5.6	68.8±19.8	109.6±9.0	22.5±2.4	6.9±1.1
200+TP	270.5±10.4	35.3±3.8**	72.6±14.4	116.7±13.5	22.6±2.8	7.2±1.9
600+TP	259.3±18.2	45.6±5.6**	113.4±13.5**	142.8±17.0**	26.3±1.9	8.7±1.4*
Flutamide+TP	278.9±9.3	6.4±1.1**	13.7±4.8**	55.8±5.7**	12.5±2.3**	1.6±0.8**

Tableau extrait de Yamasaki *et al* (2003)

5.9.1.2 Données humaines

Une étude (Cobellis, Colacurci *et al.* 2009) réalisée chez des femmes en âge de procréer a mesuré et comparé les concentrations sériques de BPA et BPB chez des femmes atteintes d'endométriose (n = 58) par rapport à un groupe contrôle (n = 11). Les 2 groupes ne diffèrent pas statistiquement sur l'âge (32,8 +/- 6,7 ans pour le groupe endométriose, 34,5 ± 4,1 ans pour le groupe contrôle).

Aucun BPA ni BPB n'a été détecté dans le sérum des femmes du groupe contrôle. En revanche, du BPB a été détecté chez 16 femmes du groupe endométriose (27,6%). Six femmes avaient du BPB à des concentrations inférieure à la limite de quantification (0,60 ng/mL), les 10 autres femmes avaient des concentrations sériques de BPB allant de 0,88 à 11,94 ng/mL (moyenne : 5,15 +/- 4,16 ng/mL). Du BPA a été détecté chez 30 femmes du groupe endométriose (51,7 %), avec une quantification possible chez 15 d'entre elles (moyenne : 2,91 +/- 1,74 ng/mL). Les auteurs concluent à une possible relation entre la survenue d'endométriose et la présence de BPA et/ou BPB dans le sérum.

Cependant, cette étude a été écartée lors de la réalisation du profil toxicologique du BPA en raison du faible effectif (11 contrôles seulement) et de la description très limitée des résultats (pas d'analyse statistique approfondie et d'ajustement sur les facteurs confondants). Cette publication est concentrée plutôt sur les aspects analytiques.

5.9.1.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Pas de données identifiées à ce jour.

5.9.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

Pas de données animales ou humaines identifiées à ce jour.

5.9.3 Toxicité chronique

Pas de données animales ou humaines identifiées à ce jour.

5.9.4 Cancérogénicité

Pas de données identifiées à ce jour.

5.9.5 Autres données

5.9.5.1 Sensibilisation

Pas de données identifiées à ce jour.

5.9.5.2 Génotoxicité

Dans une étude (Chen, Ike *et al.* 2002) le test de mutagénicité (*umu* test) sur *Salmonella typhimurium* TA1335 s'est avéré négatif avec ou sans activation métabolique par du S9. Les concentrations utilisées étaient de 0,1 à 100 mg/l (soit de $4 \cdot 10^{-7}$ à $4 \cdot 10^{-4}$ M).

Aucune autre étude de génotoxicité n'a été identifiée.

5.9.6 Mécanisme d'action – Interactions avec récepteurs

Quatre études *in vitro* ont été identifiées dans la littérature (Chen, Ike *et al.* 2002; Hashimoto Y 2001; Kitamura, Suzuki *et al.* 2005; Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2003b). Toutes retrouvent une oestrogénicité du BPB supérieure au BPA. Les données sont très variables : des CE50 de $7 \cdot 10^{-8}$ M (cellules MCF7 ; (Kitamura, Suzuki *et al.* 2005)), de 10^{-6} M (cellules HeLa ; (Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2003b)) jusqu'à plus de 10^{-4} M (système levure bi-hybrides ; (Hashimoto Y 2001)) sont retrouvées.

Dans une étude (Hashimoto Y 2001) l'activité oestrogénique (corrélée à l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs aux œstrogènes) semble être plus élevée après activation métabolique pour des concentrations de 10^{-5} et 10^{-4} M, ce qui suggère un rôle des métabolites dans le potentiel oestrogénique du BPB. Cependant, l'absence de valeurs exactes et d'intervalles de confiance ne permet pas de confirmer cette différence. De plus, aucun métabolite du BPB n'a été étudié afin d'étayer cette hypothèse.

Une étude (Kitamura, Suzuki *et al.* 2005) trouve une activité anti-androgénique du BPB. Cette même étude n'a pas retrouvé d'activité sur la fonction thyroïdienne.

Tableau 29 : Résumé des études *in vitro* du BPB

Principe de l'étude	Tests utilisés	Type de cellules / Ligands utilisés	Doses	Résultats	Référence
Evaluation de l'activité oestrogénique	Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée au récepteur ER α	cellules HeLa229 (carcinome cervical humain)	De 10 ⁻⁵ à 10 ⁻¹¹ M dans du DMSO	Activité oestrogénique environ 15 fois supérieure au BPA à la dose de 10 ⁻⁹ M. Pas de CE50 calculée. A 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁵ M, activité oestrogénique = 0,5 fois celle de E2 à 10 ⁻⁹ M	(Yamasaki, Takeyoshi <i>et al.</i> 2003b)
Evaluation de l'activité oestrogénique	<ol style="list-style-type: none"> 1) Etude de l'activité de la β-galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs aux oestrogènes (ER), avec ou sans S9mix 2) Test de compétition avec un ligand fluorescent sur récepteurs ER 3) E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires 	<ol style="list-style-type: none"> 1) levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ERα+ 2) ligand fluorescent : FES 3) cellules MCF-7 	De 10 ⁻³ à 10 ⁻⁹ M dans du DMSO	<ol style="list-style-type: none"> 1) S9- : Légère augmentation de l'activité β-galactosidase à 10⁻⁴ M, inférieure à BPA S9+ : Augmentation de l'activité β-galactosidase à 10⁻⁵ et 10⁻⁴ M. Cette augmentation semble supérieure à celle de BPB sans S9mix (valeurs exactes et intervalles de confiance non-précisés) 2) Compétition de 10⁻⁷ à 10⁻³ M. Affinité supérieure au BPA 3) Augmentation de la prolifération x3 à x4 (sans relation dose-effet) des cellules MCF-7 pour des doses de 10⁻⁹ à 10⁻⁵ M. Cependant, pas de contrôle positif (estradiol) 	(Hashimoto Y 2001)
Evaluation de l'activité oestrogénique	Etude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs ER	levure bi-hybride <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y190 ER α +	De 0,01 mg/l à 1000 mg/l (soit de	Augmentation de l'activité β -galactosidase. Activité oestrogénique supérieure au BPA	(Chen, Ike <i>et al.</i> 2002)

		Témoin : 17 β -estradiol	4.10 ⁻³ à 4.10 ⁻⁸ M) dans du DMSO	pour une même concentration. Valeurs exactes et intervalles de confiance non-précisés	
Evaluation de l'activité oestrogénique, androgénique et thyroïdienne	<p>1) Activité oestrogénique : Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs ER</p> <p>2) Activité androgénique : Etude de l'activité de la luciférase dont l'expression est associée aux récepteurs aux androgènes. Test de compétition avec un agoniste androgénique.</p> <p>3) Activité thyroïdienne : induction de la production de GH. Test de compétition avec un agoniste thyroïdien.</p>	<p>1) cellules MCF-7 Témoin positif : 17β-estradiol</p> <p>2) cellules NIH3T3 Compétiteur : DHT</p> <p>3) cellules GH3 Compétiteur : T3</p>	<p>1) 10⁻⁴ à 10⁻⁸ M</p> <p>2) 10⁻⁴ à 10⁻⁸ M</p> <p>3) inconnu</p> <p>solvant inconnu</p>	<p>1) Activité oestrogénique. CE50 : 7.10⁻⁸ M (BPA : 6,3.10⁻⁷ M). A noter que la CE50 de l'E2 est de 8,6.10⁻¹² M, mais qu'il n'y a pas eu de réponse complète</p> <p>2) Activité anti-androgénique. C150 : 1,7.10⁻⁶ M (BPA : 4,3.10⁻⁶ M, flutamide : 2,5.10⁻⁶ M)</p> <p>3) Pas d'activité thyroïdienne</p>	(Kitamura, Suzuki <i>et al.</i> 2005)

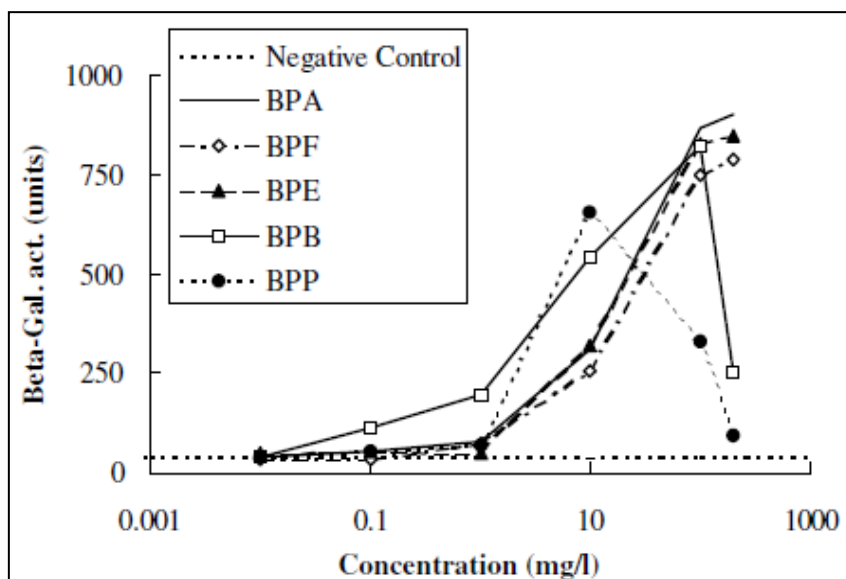


Figure extrait de Chen *et al*, 2002

Figure 3 : Evaluation de l'activité oestrogénique de différents diphenylalkanes

D'après les études *in vitro*, le BPB serait un agoniste des récepteurs aux œstrogènes. L'affinité et l'activité oestrogénique du BPB serait supérieure à celle du BPA.

5.10 Résumé du profil toxicologique

Une étude *in vitro* suggère que la voie de métabolisation du BPB est similaire à celle du BPA.

In vitro, le BPB est un agoniste des récepteurs aux œstrogènes (test de prolifération de cellules MCF7, tests sur levures et test sur des cellules HeLa avec gènes rapporteurs). Son activité oestrogénique semble être supérieure à celle du BPA. Une activité anti-androgénique peut être suspectée (compétition avec le DHT sur cellule NIH3T3 avec gène rapporteur).

In vivo, un effet utéro-trophique du BPB sur la rate immature pour des doses élevées (200 mg/kg/j) a été retrouvé. L'étude impliquant le test de Hershberger ne montre aucune autre modification du poids relatif des organes cibles étudiés (prostate, vésicules séminales, gland, glandes de Cowper) dans les groupes 50, 200 et 600 mg/kg/j.

Tableau 30: Résumé des NOAEL/LOAEL observés du BPB

Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction Données expérimentales rongeurs		
	NOAEL ou LOAEL/ voie d'exposition/ espèce	Effet observé, type d'étude
NOAEL dvpt <i>in-utero</i>	ND	ND
NOAEL post-natale précoce	ND	ND
NOAEL péri-natale	ND	ND
NOAEL post-natale tardif	ND	ND
NOAEL pré-pubertaire	ND	ND
NOAEL reprotox (adulte)	ND	ND
NOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne	20 mg/kg/j sc/rat	Augmentation du poids humide absolu de l'utérus (Yamasaki, Takeyoshi <i>et al.</i> 2003a)

5.11 Conclusion du profil toxicologique

Devant le peu d'études *in vivo* et l'absence de données humaines, il est difficile de conclure sur l'activité de perturbation endocrinienne du BPB. Cependant, les études mécanistiques concernant l'activité agoniste du BPB sur les récepteurs aux œstrogènes sont cohérentes avec les résultats du test utéro-trophique *in vivo* (effets œstrogénomimétiques à forte dose).

Des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont indispensables afin de compléter ce profil toxicologique et d'évaluer son danger pour l'Homme. Les études *in vivo* devront inclure une grande étendue de doses afin de tenir compte d'éventuelles relations dose-effet non-monotones, avec des effets observables à faible dose. De plus, il paraît nécessaire de connaître l'exposition réelle chez l'Homme et de pouvoir modéliser son apport quotidien en BPB.

6 Bisphénol M

6.1 Présentation de la substance

6.1.1 Identité

Tableau 31 : Identité du Bisphénol M

N° CAS	13595-25-0
Numéro CE (EINECS)	428-970-4
Nom	4,4'-(1,3-phenylene-bis(1-methylethylidene))bis-phenol
Noms ⁴⁸	Bisphénol M 4,4'-(1,3-Phenylene-bis(1-methylethylidene))bis-phenol 4,4'-(1,3-Phenylenediisopropylidene)bisphenol 1,3-Bis(2-(4-hydroxyphenyl)-2-propyl)benzene
Formule brute	$C_{24}H_{26}O_2$
Formule semi développée	

⁴⁸ La terminologie française des synonymes a été employée

6.1.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 32 : Propriétés physico-chimiques du BPM

Paramètre	Valeur	Valeur modélisée ou expérimentale	Sources ⁴⁹
Forme physique (à T° ambiante)	Poudre blanche solide	Non précisé	[2] [3] [4]
Poids moléculaire (g/mol)	346,46	Non précisé	[2] [5] [6]
	346.42		
Point d'ébullition (°C)	479°C à 1013 hPa	Non précisé	[6]
	495,9°C à 1013 hPa	Expérimentale	[5]
	470,9°C	Modélisée	[5]
Point de fusion (°C)	135 - 139°C	Non précisé	[2] [6]
	199,01°C	Modélisée	[5]
	137 - 141°C	Non précisé	[4]
	138°C	Non précisé	[3]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non documenté		
Point éclair coupelle fermée (°C)	Non documenté		
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté		
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non documenté		
Pression de vapeur saturante (Pa)	5,47E ⁻⁰⁷	modélisée	[5]
Densité vapeur (air =1)	Non documenté		
Densité liquide	Non documenté		
Facteur de conversion	Non documenté		
Solubilité dans l'eau (g/L)	Non documenté		

⁴⁹ [1] European chemical Substances Information System. Result for CAS#: 13595-25-0. Date de consultation: 12/2010.
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>

[2] Fiche de données de sécurité SIGMA ALDRICH – Numéro de produit : 450464. Date de mise à jour : 27/02/2010.
http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?D7=0&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&N4=450464|ALDRICH&N25=0&QS=ON&F=SPEC

[3] Fiche de données de sécurité TCI – Number product B2664. Date de mise à jour : 24/11/2010.
<http://www.tcieurope.eu/fr/catalog/B2664.html>

[4] Site internet Mitsui Chemicals. Date de consultation : 12/2010.
http://www.mitsuichemicals.com/fin_chem14.htm

[5] Site internet Chemspider. Date de consultation : 12/2010.
<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2540817.html>

Log Kow	6,25	modélisée	[5]
Koc (L/kg)	1,30E ⁺⁰⁷	modélisée	[5]
Densité	1,107 g/cm ³		PubChem

6.1.3 Synthèse du bisphénol M

Le bisphénol M se présente sous la forme d'un solide poudreux blanc.



Aucune voie de synthèse n'a pu être identifiée au cours des recherches bibliographiques.

6.1.4 Réglementation et classification

Le Bisphénol M est concerné par :

- la directive 67/548/CEE et règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP
- le règlement REACH

Le bisphénol M figurait dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres et est **classé comme toxique pour la reproduction de catégorie 3**. Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Les substances dangereuses qui figuraient dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figurent désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. Selon le règlement CLP, le bisphénol M est **classé toxique pour la reproduction de catégorie 2**.

	Classification	Limites de concentrations spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n°1272/2008	H361f*** H317 H411	-	 GHS08 GHS 09
Directive 67/548/CEE	Repr. Cat. 3; R62 R43 N; R51-53	-	

(*) classification minimum ; (***) Mention de danger concernant la toxicité pour la reproduction.

- Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Parlement Européen 2006)

Le bisphénol M figure dans la liste des substances pré-enregistrées par les fabricants et importateurs publiée par l'ECHA en janvier 2009.

Le bisphénol M fait partie des substances que les fabricants importateurs doivent enregistrer auprès de l'ECHA avant le 31 Mai 2018.

Concernant la perturbation endocrinienne, le BPM n'est pas listé par les rapports du DHI (Water and Environment 2007) et de la Commission Européenne (Commission européenne 2002)

6.2 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le Bisphénol M et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire électronique adressé aux industriels situés sur le territoire français.

6.2.1 Production, distribution et importation du bisphénol M

6.2.1.1 Informations issues de la bibliographie

Les recherches bibliographiques n'ont pas permis d'estimer les quantités de Bisphénol M produites en France ou en Europe.

Selon l'European chemical Substances Information System (ESIS), il n'y a aucun fabricant, distributeur ou importateur de bisphénol M en France. Cependant, deux distributeurs/importateurs ont toutefois été identifiés en France lors des recherches bibliographiques

Aucune de ces 2 sociétés, contactées par téléphone n'ont fourni de précisions sur la fabrication ou la distribution de Bisphénol M.

6.2.1.2 Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

La seule entreprise ayant répondu au questionnaire en ligne et étant concernée par le bisphénol M, n'a pas été en mesure de compléter les tonnages liés à cette substance.

6.2.2 Identification des usages et des secteurs d'activité

26 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le bisphénol M en France. Le tableau ci dessous liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

Les secteurs d'activité ont été recensés à partir des codes NAF (Nomenclature des activités françaises) de l'Insee.

Tableau 33 : Récapitulatif des secteurs d'activité concernés par le Bisphénol M

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre total d'entreprises s'étant déclarées concernées par le Bisphénol M	Fabricant	Distributeur	Utilisateur aval	Importateur	« Autre »
16.12Z : Fabrication de placage et de panneaux de bois	x							
20.16Z : Fabrication de matières plastiques de base	x							
20.30Z : Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	x							
20.52Z : Fabrication de colles	x							
22.22Z : Fabrication d'emballages en matières plastiques	x							
22.23Z : Fabrication d'éléments en matières plastiques pour la construction	x							
22.29A : Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques		x	1					X (pas de précision)
22.29B : Fabrication d'emballages métalliques légers	x							
25.92Z : Fabrication d'emballages métalliques légers	x							
26.11Z : Fabrication de composants électroniques	x							
26.12Z : Fabrication de cartes électroniques assemblées	x							
26.20Z : Fabrication d'ordinateurs et d'équipements périphériques	x							
26.30Z : Fabrication d'équipements de communication	x							
26.40Z : Fabrication de produits électroniques grand public	x							
26.70Z : Fabrication de matériels optique et photographique	x							
26.80Z : Fabrication de supports magnétiques et optiques	x							

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre total d'entreprises s'étant déclarées concernées par le Bisphénol M	Fabricant	Distributeur	Utilisateur aval	Importateur	« Autre »
27.33Z : Fabrication de matériel d'installation électrique	x							
27.40Z : Fabrication d'appareils d'éclairage électrique	x							
27.51Z : Fabrication d'appareils électroménagers	x							
29.10Z : Construction de véhicules automobiles	x							
29.32Z : Fabrication d'autres équipements automobiles	x							
30.11Z : Construction de navires et de structures flottantes	x							
32.50A : Fabrication de matériel médico chirurgical et dentaire	x							
32.50B : Fabrication de lunettes	x							
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux et minéraux et produits chimiques	x							
46.75Z : Commerce de gros (commerce interentreprises) de produits chimiques	x							

6.2.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie

Aucune utilisation en France n'a pu être identifiée lors des recherches bibliographiques. Aucun produit commercial mentionnant explicitement la présence de bisphénol M dans sa composition n'a été identifié lors des recherches bibliographiques.

6.2.2.1.1 Industrie des plastiques : Résines epoxy

Seul le site de la société Momentive (source non scientifique (Momentive 2012)) indique que le bisphénol M est utilisé comme intermédiaire de synthèse des résines époxy ou dans la fabrication des esters de cyanate. Il est notamment utilisé en tant que matière première dans la fabrication de résines thermodurcissables telles que le Bisphénol M Dicyanate Ester (BMDC).

Aucune précision n'est donnée quant aux utilisations qui peuvent être faites des résines préparées à partir de Bisphénol M. De manière générale, les résines époxy sont largement utilisées, notamment pour leurs propriétés adhésives, dans les secteurs suivants (INERIS 2010) :

- Composites (5%),
- Electrique et électronique (16%),
- Revêtement isolant (18%),
- Revêtement de canettes, de boîtes de conserve et de bobines (11%),
- Revêtement dans le secteur automobile (9%),
- Adhésifs (4%) (utilisés notamment dans les panneaux de contreplaqués),
- Photocure (2%),
- Génie civil (15%),
- Secteur de la marine (20%).

6.2.2.1.2 Industrie des plastiques : Résines polycarbonates

Tout comme le bisphénol A, le bisphénol M est également utilisé pour la fabrication de polycarbonates.

Aucune précision n'est donnée quant aux utilisations qui peuvent être faites des polycarbonates préparés à partir de Bisphénol M. De manière générale, les polycarbonates sont utilisés dans les secteurs suivants (INERIS 2010) :

- Média optique (32%),
- Electrique et électronique (23%),
- Assemblage (15%),
- Construction (13%),
- Automobile (9%),
- Bouteilles et emballages (3%),
- Médical et Santé (3%),
- Autres (2%).

Pour l'ensemble des utilisations citées, aucun produit commercial contenant du bisphénol M n'a été identifié lors des recherches bibliographiques.

6.2.2.2 Usages identifiés *via* les industriels

Les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite en annexe 3. Une seule entreprise a déclaré mettre en œuvre le Bisphénol M dans le secteur de la fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques.

6.2.3 Contact auprès des fédérations

Le Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage (CTTN) indique que les bisphénols peuvent être utilisés éventuellement dans les emballages des lessives grand public, mais pas dans leur formulation.

Le Centre Technique du Cuir (CTC) indique que les bisphénols ne sont pas utilisés dans l'industrie du cuir.

Le Centre Technique Industriel de la Construction Métallique (CTICM) indique que les bisphénols peuvent être utilisés dans les durcisseurs des peintures.

6.3 Résultats de l'extraction d'autres bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

6.3.1 Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et composition (BNPC) a été consultée en août 2010 et octobre 2012. Elle liste les préparations chimiques pour lesquelles une déclaration a été faite auprès des Centres Anti-Poison entre 2000 et 2010. Aucune préparation contenant du BPM n'a été recensée dans la BNPC.

6.3.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les préparations chimiques mises sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des préparations classées très toxiques, toxiques, corrosives ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010, elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

Le bisphénol M n'a pas été recherché.

6.4 Synthèse des préparations et articles identifiés

Le tableau ci-dessous synthétise les principales classes d'utilisation du bisphénol M en fonction des sources disponibles.

Tableau 34 : Synthèse des préparations et articles répertoriés

	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations issues de la bibliographie	Informations extraites de l'enquête de filière
Résine epoxy			x	
- Peintures/vernis/lasure			x	
- Placage panneaux de bois			x	
- Colles/adhésif/scellant/produits connexes			x	
- Revêtements en matière plastique/inoléum/revêtement de sols durs			x	
- Contenant et emballage alimentaire			x	
- Bonbonnes, bouteilles, flacons, articles similaires en matières plastiques			x	
Polycarbonate			x	

6.5 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'éléments pertinents relatifs à cette substance pour les différents milieux d'exposition concernés.

6.5.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur

Afin de disposer de données françaises de concentration en composés organiques semi-volatils (COSV) dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées), l'Anses a commandité une étude spécifique (Blanchard, Glorennec *et al.* 2011) visant à documenter les concentrations de 35 composés, dont le BPM, pour un échantillon de 30 logements français.

6.5.1.1 Matériel et méthode

Les logements ont été sélectionnés dans le département de l'Ille-et-Vilaine (35) au sein de la cohorte Pélagie⁵⁰ (2002-2005), incluant environ 3500 femmes au premier trimestre de leur grossesse. Ces 30 logements sont séparés en 2 zones afin d'obtenir des situations contrastées en termes de typologie et de localisation des logements : 12 se situent en zone dite « urbaine ou périurbaine » (population > 20000 habitants) et 18 en zone dite « rurale » (population < 20000 habitants).

Le prélèvement de l'air a été réalisé à l'aide d'un échantillonneur actif URG. 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 quartz, et la fraction gazeuse est piégée sur une mousse en polyuréthane (PUF). L'échantillonneur URG est relié à une pompe dont le débit est fixé à 2 L.min⁻¹ et placé dans la pièce de vie principale

⁵⁰ La cohorte Pélagie a été mise en place spécifiquement pour l'étude des conséquences des expositions environnementales prénatales sur la grossesse et le développement de l'enfant. Elle fait partie du réseau de cohortes européennes (www.birthcohort.net) mobilisable pour répondre aux préoccupations sur la vulnérabilité particulière du développement intra-utérin et ses conséquences à long terme.

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. Les échantillons recueillis sur la mousse PUF et sur le filtre en quartz ont été extraits et analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS).

Les paramètres d'ambiance (température, humidité, taux de renouvellement d'air, CO₂) et la fréquence d'occupation ont également été documentés.

6.5.1.2 Résultats

Les concentrations en BPM sont toutes inférieures à la limite de quantification en phase gazeuse (LQ⁵¹ = 4,5 ng.m⁻³) comme en phase particulaire (LQ⁵² = 0,6 ng.m⁻³).

6.5.2 Données de concentrations dans les poussières sédimentées des logements

Afin de disposer de données françaises de concentration en composés organiques semi-volatils (COSV) dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées), l'Anses a commandité une étude spécifique (Blanchard, Glorennec *et al.* 2011) visant à documenter les concentrations de 35 composés, dont le BPM, pour un échantillon de 30 logements français.

6.5.2.1 Matériel et méthode

Les prélèvements de poussières ont été effectués à l'aide d'un aspirateur spécifiquement modifié (cartouche d'extraction en cellulose insérée à l'extrémité du tube de l'aspirateur). Les mesures ont été réalisées en priorité dans le salon/séjour et étendues à d'autres pièces du logement pour atteindre une quantité de poussières optimale nécessaire pour les analyses (200 mg). Dans 7 des 30 logements investigués, cette quantité optimale n'a pas pu être atteinte. Les poussières ainsi prélevées ont ensuite été tamisées à 100 µm et analysées par GC/MS.

6.5.2.2 Résultats

Les concentrations en BPM dans les poussières au sol sont toutes inférieures à la limite de quantification (LQ⁵³ = 1500 ng.g⁻¹).

6.6 Conclusion sur le profil expologie

Devant le peu d'informations obtenues aussi bien dans l'identification de préparations ou articles contenant la substance, que dans la recherche bibliographique sur la contamination environnementale ou bien dans des résultats de mesure, il apparaît impossible de réaliser des calculs de doses d'exposition.

6.7 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Il n'y a pas de valeurs toxicologiques de référence identifiées à ce jour.

6.8 Evaluations européennes ou internationales

Aucune évaluation européenne ou internationale n'a été identifiée à ce jour.

⁵¹ Moyenne des limites de quantification des logements où le BPM a été mesuré.

⁵² Moyenne des limites de quantification des logements où le BPM a été mesuré.

⁵³ Moyenne des limites de quantification des logements où le BPM a été mesuré.

6.9 Toxicocinétique

Aucune donnée de toxicocinétique (absorption, distribution, métabolisation ou élimination) n'a été identifiée dans la littérature.

6.10 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

6.10.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

6.10.1.1 Données animales

Un essai utéroprolifératif (Yamasaki, Noda *et al.* 2004b) a été réalisé chez des rattes Crj:CD (SD) immatures (prépubères âgées de 20j). Du BPM a été administré par injection sous-cutanée aux doses de 0, 2, 10 ou 50 mg/kg/j pendant 3 jours, dilué dans de l'huile d'olive, associé ou non à 0,6 µg/kg/j d'éthinyl estradiol (EE).

Cette étude présente certaines limites :

- Avant l'expérience, les animaux ont été élevés dans des cages en polycarbonate (i.e. probablement exposés au BPA). Aucune indication n'est donnée quant à la présence éventuelle de substances oestrogéniques dans l'alimentation. Ces deux critiques n'invalident toutefois pas l'étude du fait de la présence de contrôles négatifs et positifs indiquant que les animaux sont bien sensibles à l'effet des œstrogènes.
- Du point de vue statistique, l'analyse est limitée et ne prend pas en compte le facteur dose puisque les comparaisons sont faites deux à deux par rapport à un seul groupe contrôle (pas d'ANOVA avec un facteur dose).

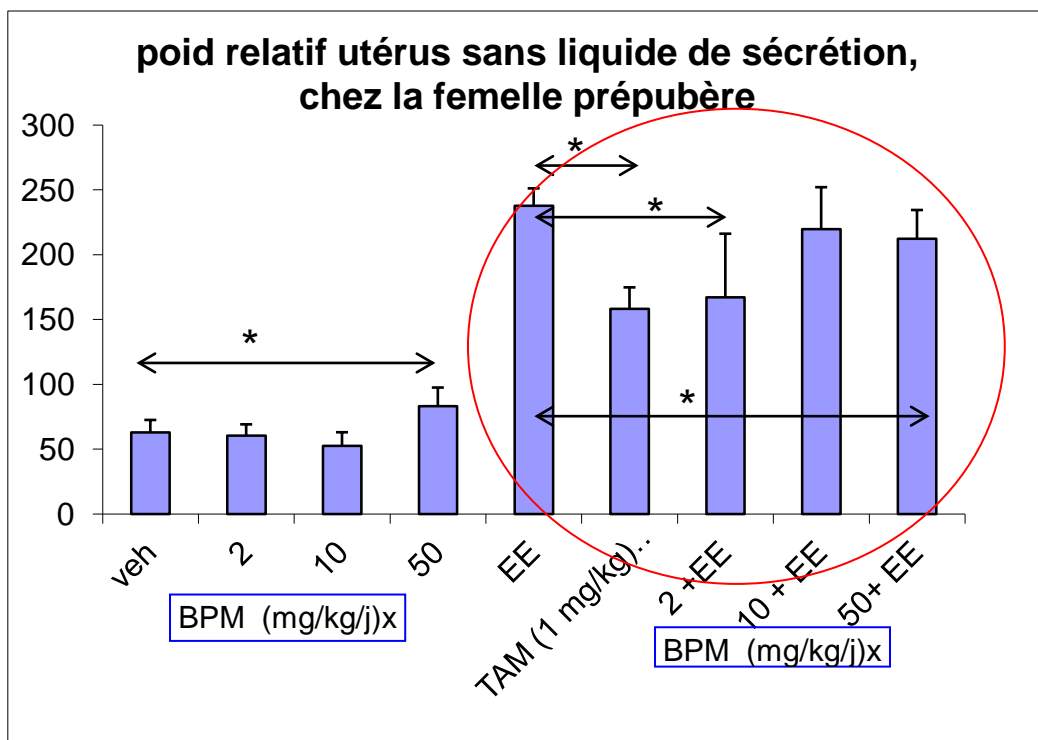


Figure 4 : Poids relatifs de l'utérus (BPM)

Tableau 35: Résultats du test utéroprolifératif (BPM)

Dosages (mg/kg per day)	Body weight (g)	Uterine wet weight		Uterine blotted weight	
		Absolute (mg)	Relative (mg/100 g)	Absolute (mg)	Relative (mg/100 g)
Véhicule control	59.6 ± 3.3	38.6 ± 6.8	64.6 ± 10.4	37.4 ± 6.4	62.8 ± 9.6
2	59.8 ± 2.3	37.2 ± 4.5	62.4 ± 8.9	36.0 ± 4.4	60.3 ± 8.7
10	60.6 ± 5.2	32.3 ± 4.3	54.0 ± 10.4	31.5 ± 4.3	52.6 ± 10.3
50	59.2 ± 3.2	50.8 ± 9.2 ^a	85.7 ± 14.8 ^a	49.3 ± 8.8 ^a	83.2 ± 14.2 ^a
Véhicule + EE	60.0 ± 2.8	178.8 ± 25.9	298.0 ± 37.9	142.6 ± 11.9	237.8 ± 13.3
2 + EE	61.3 ± 2.8	116.1 ± 46.0 ^c	190.5 ± 80.7 ^c	102.2 ± 28.3 ^c	167.1 ± 49.0 ^c
10 + EE	60.9 ± 3.9	166.4 ± 21.3	275.8 ± 49.9	132.9 ± 12.8	219.7 ± 32.3
50 + EE	60.2 ± 2.8	163.1 ± 41.0	269.8 ± 58.4	128.0 ± 17.5	212.4 ± 22.0 ^c
TMX + EE	59.3 ± 3.4	95.6 ± 6.3 ^d	161.8 ± 17.3 ^d	93.5 ± 6.2 ^d	158.2 ± 16.5 ^d

D'après Yamasaki *et al* (2004)

Les poids absolus et relatifs humides et épongés de l'utérus (c'est-à-dire avec ou sans sécrétions utérines) sont augmentés à la dose de 50 mg/kg/j (~144 µmol/kg/j) par rapport au groupe contrôle (+32% en moyenne). L'effet est qualitativement similaire (oestrogénomimétique) à celui de EE (~2 nmol/kg/j) mais beaucoup plus faible en tenant compte des différences de doses molaires.

En présence d'EE, le BPM atténue ses effets sur les poids utérins à la dose de 2 mg/kg/j (~6 µmol/kg/j) (-30% en moyenne), mais pas de façon significative aux doses de 10 mg/kg/j (~30 µmol/kg/j) et 50 mg/kg/j. L'effet obtenu à la plus faible dose est comparable à l'effet obtenu avec l'anti-estrogène tamoxifène à une dose molaire comparable (~2,7 µmol/kg/j).

En conclusion, les effets oestrogénomimétiques à fortes doses sont cohérents avec la faible affinité du BPM pour les récepteurs « classiques » des œstrogènes. Des effets antioestrogéniques sont observés à des doses beaucoup plus faibles et sont comparables à ceux du tamoxifène.

6.10.1.2 Données humaines

Pas de données identifiées à ce jour.

6.10.1.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Pas de données identifiées à ce jour.

6.10.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

Aucunes études par doses répétées, animales ou humaines n'ont été identifiées à ce jour

En toxicité chronique, aucunes études chroniques, animales ou humaines n'ont été identifiées à ce jour.

6.10.3 Cancérogénicité

Pas de données identifiées à ce jour.

6.10.4 Autres données

6.10.4.1 Sensibilisation

Pas de données identifiées à ce jour. Cependant, ce composé est classé sensibilisant pour la peau.

6.10.4.2 Génotoxicité

Pas de données identifiées à ce jour.

6.10.5 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs

Un essai de compétition sur des récepteurs aux œstrogènes humains avec du 17 β -œstradiol radiomarqué a été réalisé (Yamasaki, Noda *et al.* 2004b). Un RBA [Relative Binding Affinity = (CE50 Œstradiol / CE50 Molécule testée)*100] de 0,175 a été calculé (RBA du BPS : 0,0055).

Le BPM est donc un ligand des récepteurs aux œstrogènes de très faible affinité

6.11 Résumé du profil toxicologique

In vitro, le BPM est un ligand des récepteurs aux œstrogènes. Son affinité est environ 32 fois supérieure à celle du BPS, mais très inférieure à celle du ligand endogène 17 β -œstradiol. Co-administré à l'éthinyl œstradiol, le BPM possède à faible dose (2 mg/kg/j) une activité anti-œstrogénique similaire au tamoxifène.

In vivo, il semble exister à forte dose (50 mg/kg/j) un effet utéro-trophique du BPM sur la rate immature.

Tableau 36 : Résumé des NOAEL observés du BPM

Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction Données expérimentales rongeurs		
	NOAEL ou LOAEL/ voie d'exposition/ espèce	Effet observé, type d'étude
NOAEL dvpt <i>in-utero</i>	ND	ND
NOAEL post-natale précoce	ND	ND
NOAEL péri-natale	ND	ND
NOAEL post-natale tardif	ND	ND
NOAEL pré-pubertaire	ND	ND
NOAEL reprotox (adulte)	ND	ND
NOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne	10 mg/kg/j pendant 3 jours sc/rat	Augmentation du poids absolu et relatif de l'utérus (Yamasaki <i>et al.</i> , 2004)

6.12 Conclusion

Devant le peu d'études *in vitro* et *in vivo* et l'absence de données humaines, il est difficile de conclure sur l'activité de perturbation endocrinienne du BPM. La seule étude disponible, regroupant un essai utéro-trophique et un essai d'affinité aux récepteurs aux œstrogènes, tend à montrer que le BPM est un ligand de faible affinité aux récepteurs aux œstrogènes.

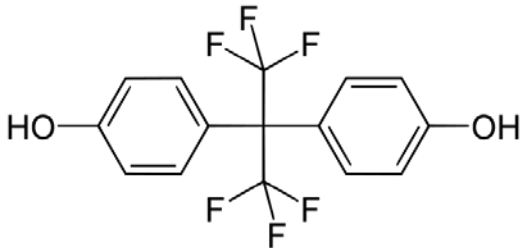
Des études complémentaires *in vitro* sont nécessaires afin de déterminer les voies de signalisation induites par la liaison aux récepteurs. Ceci permettrait de mieux cerner l'apparente divergence des résultats obtenus *in vivo* sur le test utéro-trophique (effet œstrogénomimétique à forte dose en absence d'œstrogène vs effets « anti-œstrogène » à faible dose en présence d'œstrogène). Des études de toxicocinétique, de génotoxicité et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont indispensables afin de compléter ce profil toxicologique et d'évaluer son danger pour l'Homme. Les études *in vivo* devront inclure une grande étendue de doses afin de tenir compte d'éventuelles relations dose-effet non-monotones, avec des effets observables à faible dose. De plus, il paraît nécessaire de connaître l'exposition réelle chez l'Homme et de pouvoir modéliser son apport quotidien en BPM.

7 Bisphénol AF

7.1 Présentation de la substance

7.1.1 Identité

Tableau 37 : Identité de la substance

N° CAS	1478-61-1
Etiquetage CE (EINECS)	216-036-7
Nom chimique	Bisphénol AF
Synonymes⁵⁴	<p>BIS-AF</p> <p>1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane</p> <p>2,2-Bis(4'-hydroxyphenyl)hexafluoropropane; 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane</p> <p>2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)hexafluoropropane</p> <p>2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)perfluoropropane</p> <p>2,2-Bis(<i>p</i>-hydroxyphenyl)hexafluoropropane</p> <p>4,4'-[2,2,2-Trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]bisphénol</p> <p>4,4'-(Hexafluoroisopropylidène)diphénol</p> <p>4,4'-[Trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]diphénol</p> <p>Hexafluoroacétone bisphénol A</p> <p>Hexafluorobisphénol A</p> <p>Hexafluorodiphénylopropane</p> <p>Hexafluoroisopropylidènebis(4-hydroxybenzène)</p> <p>NSC 152522</p> <p>Phénol, 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]bis- (9Cl)</p> <p>Phénol, 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]di- (6Cl, 7Cl)</p> <p>Phénol, 4,4'-[trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]di- (8Cl)</p>
Formule brute	$C_{15}H_{10}F_6O_2$
Formule semi développée	

⁵⁴ La terminologie française des synonymes a été employée

7.1.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 38 : Propriétés physico-chimiques du BPAF

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources ⁵⁵
Forme physique (à T° ambiante)	Non documenté		
Poids moléculaire (g/mol)	336,23	Non précisé	[1]
Point d'ébullition (°C)	400	Non précisé	[1]
Point de fusion (°C)	158-162	Non précisé	[2]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non documenté		
Point éclair coupelle fermée (°C)	161,9	Non précisé	[2]
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté		
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	3,38E ⁻⁰⁵ mmHg à 25°C	Non précisé	[2]
Pression de vapeur saturante (Pa)	1,447±0.06	Non précisé	[1]
Densité	Non documenté		
Facteur de conversion	Non documenté		
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	Non documenté		
logKow	2,818±0,771 à 25°C, pH 5,5	Non précisé	[1]
Koc (L/kg)	Non documenté		
Température d'auto-inflammation	Non documenté		

7.1.3 Réglementation et classification

Le BPAF n'est pas classé par la Commission Européenne.

Concernant la perturbation endocrinienne, le BPAF n'est pas listé par les rapports du DHI (D. H. I. Water Environment 2007) et de la Commission Européenne (Commission européenne 2002). Le BPAF est pré-enregistré sous REACH.

7.2 Résultats de l'enquête de filières

Le Bisphénol AF n'a pas fait l'objet d'une enquête de filières car il ne fait pas partie de la saisine initiale.

⁵⁵ [1] NTP

[2] : PubChem : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=73864>

7.3 Résultats de l'extraction de bases de données

Le Bisphénol AF n'a pas fait l'objet d'une extraction de base de données car il ne fait pas partie de la saisine initiale.

7.4 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

Aucune recherche bibliographique n'a été effectuée concernant des données d'exposition au Bisphénol AF dans les environnements intérieurs et/ou extérieurs.

7.5 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Le rapport du NTP propose une DL50 par voie orale chez le rat de 3400 mg/kg.

7.6 Evaluations européennes ou internationales

Le National Toxicology Program (NTP)(National Toxicology Program and Human 2008) a réalisé en septembre 2008 un profil toxicologique du BPAF. Cependant, il n'y figure aucune conclusion.

De plus, toujours d'après le NTP, plusieurs études de toxicologie (dont certaines concernant le développement et la fertilité) semblent être en cours.

7.7 Toxicocinétique

Aucune donnée de toxicocinétique (absorption, distribution, métabolisation ou élimination) n'a été identifiée dans la littérature.

7.8 Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

7.8.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

7.8.1.1 Données in vitro

Pas de données identifiées à ce jour

7.8.1.2 Données animales

➤ Une étude (Yamasaki, Takeyoshi *et al.* 2003a) évalue l'activité oestrogénique et androgénique du BPAF par un test utéro-trophique et un test de Hersberger. Ces tests suivent les bonnes pratiques de laboratoires (BPL) et ont été réalisés selon les lignes directrices de l'OCDE :

- Test utéro-trophique : du BPAF (pureté : 98,8%) a été administré par injection sous-cutanée (véhicule : huile d'olive) à des rats SD femelles âgées de 19 jours aux doses de 0, 8, 40 et 100 mg/kg/j pendant 3 jours ± associé à 0,6 µg/kg/j d'éthinyl estradiol (EE) pendant 3 jours (6 rats/groupe). Il a été observé une augmentation du poids sec absolu et relatif de l'utérus avec toutes les doses testées (augmentation de 67% à 8 mg/kg/j, augmentation x1,3 à 40 mg/kg/j et x2,5 à 100 mg/kg/j). Seule l'augmentation du poids sec relatif de l'utérus avec la dose de 100 mg/kg/j n'est pas significative au seuil de 5%. Associé à l'EE, le poids sec relatif de l'utérus est diminué significativement avec les doses de BPAF de 8 et 40 mg/kg/j (diminution de 14% et de 31% respectivement) par rapport au groupe contrôle « véhicule + EE », mais pas avec la dose de 100 mg/kg/j.

Tableau 39 : Test utéroprolifératif (BPAF)

Chemicals	PC10 values for ER alpha	Groups (mg/kg per day)	Body weight (g)	Uterus blotted weight	
				Absolute (mg)	Relative (mg/100 g)
4,4'-(Hexafluoro isopropylidene) diphenol	6906	Vehicle	56.1±4.3	28.6±4.9	50.9±7.4
		8	55.0±4.5	47.2±9.9**	85.1±11.9**
		40	56.6±4.0	65.9±9.8**	116.0±11.7**
		100	54.7±4.2	96.4±9.0**	177.2±22.2
		Vehicle+EE	56.5±3.8	110.3±15.7	195.4±25.0
		8+EE	56.7±3.8	95.1±6.1	168.0±9.4*
		40+EE	55.5±2.1	74.5±9.1**	134.2±15.4**
		100+EE	55.9±3.2	99.3±11.9	177.8±18.9
		Tamoxifen+EE	54.7±3.4	79.5±5.2**	145.9±14.4**

* Significantly different from vehicle control or vehicle control plus EE at $P < 0.05$.

** Significantly different from vehicle control or vehicle control plus EE at $P < 0.01$.

Tableau extrait de Yamasaki et al, 2003

Le BPAF possède donc un effet utéroprolifératif à partir d'une dose de 8 mg/kg/j. Associé à l'EE, il diminue l'effet utéroprolifératif de ce dernier aux doses de 8 et 40 mg/kg/j, mais pas à 100 mg/kg/j.

- Test de Hershberger : du BPAF (pureté : 98,8%) a été administré par voie orale *via* un tube stomacal (véhicule : huile d'olive) à des rats GALAS mâles castrés âgés de 56 jours aux doses de 0, 50, 200 et 600 mg/kg/j pendant 10 jours ± associé à 0,2 mg/kg/j de propionate de testostérone pendant 10 jours (6 rats/groupe). En raison de signes de toxicité systémique apparus durant l'étude avec les 2 doses maximales (diminution du gain de poids et de la locomotion spontanée), la dose de 600 mg/kg/j a été diminuée à 400 mg/kg/j. Il a été observé une diminution significative du poids relatif des muscles bulbo-caverneux/élevateur de l'anus (BC/LA) de 17% à la dose de 200 mg/kg/j, mais pas à 400 mg/kg/j, et une augmentation significative du poids relatif du gland de 20% à la dose de 400 mg/kg/j.

Tableau 40 : Test de Hershberger (BPAF)

Chemicals	Doses (mg/kg per day)	Body weight (g)	Ventral prostate (mg/100 g bw)	Seminal vesicle (mg/100 g bw)	BC/LA (mg/100 g bw)	Glans penis (mg/100 g bw)	Cowper's gland (mg/100 g bw)
4,4'-(Hexafluoroisopropylidene)diphenol	Vehicle control	275.1±9.7	5.8±0.9	11.3±2.1	53.2±6.3	12.6±1.0	1.5±0.5
	50	257.0±18.2	5.5±1.5	12.0±1.8	55.9±8.4	12.8±1.1	1.7±0.5
	200	259.9±12.8*	5.7±1.4	13.2±2.3	44.2±4.7*	12.2±2.0	1.3±0.4
	600(400) ^a	219.6±30.9*	6.2±1.6	13.6±1.2	48.9±3.5	15.1±1.8*	1.7±0.3
	Vehicle+TP	283.3±9.2	34.5±7.3	73.0±11.6	119.6±7.6	22.8±1.5	6.8±1.1
	50+TP	277.0±14.4	42.4±6.1	99.4±19.7*	120.2±13.4	25.5±1.7*	6.0±3.0
	200+TP	260.6±14.9*	39.3±10.2	109.0±37.8	118.7±20.1	25.3±2.6	8.4±1.6
	600(400)+TP	209.4±33.1*	37.1±2.5	126.7±27.7*	115.3±17.6	30.6±5.0*	8.5±0.8*
	Flutamide+TP	275.3±12.8	6.1±0.5**	13.2±1.0**	51.9±4.2**	13.0±1.4**	1.3±0.3**

^a Numbers in parenthesis are reduced dose because toxic signs were observed during the study.

* Significantly different from vehicle control or vehicle plus TP at $P < 0.05$.

** Significantly different from vehicle control or vehicle plus TP at $P < 0.01$.

D'après Yamasaki et al, 2003

Ces données ne permettent pas de conclure sur les propriétés androgéniques du BPAF.

7.8.1.3 Données humaines

Pas de données identifiées à ce jour

7.8.1.4 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Pas de données identifiées à ce jour.

7.8.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

Aucunes études par doses répétées, animales ou humaines n'ont été identifiées à ce jour.

7.8.3 Toxicité chronique

Aucunes études chroniques, animales ou humaines n'ont été identifiées à ce jour.

7.8.4 Cancérogénicité

Pas de données identifiées à ce jour.

7.8.5 Autres données

7.8.5.1 Sensibilisation

Pas de données identifiées à ce jour.

7.8.5.2 Génotoxicité

- Une étude (Pfeiffer, Rosenberg *et al.* 1997a) réalisée sur des fibroblastes pulmonaires V79 d'hamster chinois montre que le BPAF inhibe la polymérisation des microtubules (CE50 : 30 µM) et bloque les cellules en métaphase. Le test des micronoyaux s'avère positif à 50 µM.
- Une étude (Tsutsui, Tamura *et al.* 2000a) réalisée sur cellules embryonnaire d'hamster SHE montre que le BPAF n'est pas mutagène sur les gènes de la Na⁺/K⁺ ATPase et *hprt*, mais augmente le pourcentage de cellules hétéropléïdes aux concentrations de 25 et 50 µM.
- Une étude (Kanai, Barrett *et al.* 2001) montre une augmentation du pourcentage de cellules SHE de morphologie modifiée après exposition à 25 et 50 µM de BPAF.

7.8.6 Mécanisme d'action – Interaction avec les récepteurs

- Une étude ((Zhang, Chen *et al.* 2009) ; article en chinois, seul le résumé en anglais est disponible) compare l'activité oestrogénique de 4 bisphénols (BPA, BPF, BPAF et BPAP) par un test des levures recombinantes (étude de l'activité de la β-galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs aux œstrogènes). Les résultats sont les suivants :
Activité oestrogénique observée : BPAF (CE50 : 7,44.10⁻⁷ M) > BPA (CE50 : 6,81.10⁻⁶ M) > BPF (CE50 : 7,52.10⁻⁶ M) > BPAP (CE50 : 1,43.10⁻⁵ M).
- Une étude (Perez, Pulgar *et al.* 1998) compare l'activité oestrogénique de plusieurs dérivés bisphénols, dont la BPAF. Plusieurs tests réalisés sur des cellules cancéreuses mammaires MCF-7 ont montrés :
 - Une augmentation de la prolifération cellulaire de 2 à 3 fois la valeur contrôle à la concentration de 10⁻⁸ M et de 5 à 6 fois la valeur contrôle aux concentrations de 10⁻⁷ à 10⁻⁵ M. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues avec le BPA aux mêmes concentrations. Le 17β-estradiol (E2) induit une augmentation de la prolifération de 4 à 7 fois la valeur contrôle aux concentrations de 10⁻¹² à 10⁻⁹ M.
 - Une augmentation de la synthèse de récepteurs à la progestérone (PgR) d'environ 7 fois la valeur contrôle à la concentration de 10⁻⁷ M et d'environ 10 à 12 fois la valeur contrôle aux concentrations de 10⁻⁶ et 10⁻⁵ M. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues avec le BPA aux mêmes concentrations. L'E2 induit une augmentation de la synthèse de PgR d'environ 10 à 12 fois la valeur contrôle aux concentrations de 10⁻⁹ à 10⁻⁸ M.
 - Une augmentation de la synthèse de protéines pS2 (dont l'expression est régulée par les œstrogènes) de 3 à 4 fois la valeur contrôle aux concentrations de 10⁻⁶ et 10⁻⁵ M. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues avec le BPA aux mêmes concentrations. L'E2 induit

une augmentation de la synthèse de pS2 d'environ 2 fois la valeur contrôle à la concentration de 10^{-10} M et d'environ 4 fois la valeur contrôle aux concentrations de 10^{-9} à 10^{-8} M.

Dans un test de compétition sur des récepteurs aux œstrogènes (ER) issus d'utérus de rate immature, il est calculé un RBA (Relative Binding Affinity = (CE50 Estradiol / CE50 Molécule testée)*100) du BPAF de 1, et un RBA du BPA de 0,056.

➤ Une étude (Kanai, Barrett *et al.* 2001) compare l'activité oestrogénique de plusieurs bisphénols, dont le BPAF, par un test de prolifération de cellules cancéreuses mammaires MCF-7. Après 6 jours d'exposition à la concentration de 10^{-7} M, le BPAF augmente la prolifération cellulaire d'un facteur 5. A la même concentration, le BPA augmente la prolifération cellulaire d'un facteur 8.

➤ Une étude (Hashimoto, Moriguchi *et al.* 2001a) compare l'activité oestrogénique de plusieurs dérivés bisphénols, dont la BPAF. Plusieurs tests sont réalisés :

- Test des levures recombinantes (étude de l'activité de la β -galactosidase dont l'expression est associée aux récepteurs aux œstrogènes) : Aux concentrations de 10^{-5} M et 10^{-4} M, il est observé une augmentation de l'activité β -galactosidase, plus faible sans activation métabolique qu'avec activation métabolique par du S9mix. Aucun effet n'est observé à 10^{-6} M. Ces résultats sont similaires à ceux observés avec le BPA.

- Test de compétition avec un ligand fluorescent (FES) sur ER : Aux concentrations de 10^{-5} M et 10^{-4} M, 100% de la liaison FES-ER est inhibée par le BPAF, contre 20% et 60% avec le BPA.

- Test de prolifération de cellules cancéreuses mammaires MCF-7 : A des concentrations de 10^{-7} M à 10^{-5} M, une augmentation de la prolifération cellulaire d'un facteur 3 est observé avec le BPAF, et également avec le BPA.

➤ Une étude (Rivas, Lacroix *et al.* 2002) compare l'activité oestrogénique de plusieurs dérivés bisphénols, dont la BPAF. Plusieurs tests réalisés sur des cellules cancéreuses mammaires MCF-7 ont montrés :

- Une augmentation maximale de la prolifération cellulaire de 5,5 fois la valeur contrôle. La LOEC de ce test est de 10^{-7} M.

- Une augmentation maximale de la synthèse de PgR de 10 fois la valeur contrôle. La LOEC de ce test est de 10^{-6} M.

- Une augmentation maximale de l'expression et la sécrétion de protéines pS2 respectivement de 8 fois et 3,2 fois la valeur contrôle. La LOEC de ce test est de 10^{-6} M.

- Une augmentation maximale de l'activité de la luciférase (test réalisé sur des cellules transfectées, dont l'activité transcriptionnelle des ER est associée au gène rapporteur de la luciférase) de 2,2 fois la valeur contrôle. La LOEC de ce test est de 10^{-6} M.

➤ Une étude (Kitamura, Suzuki *et al.* 2005) compare par plusieurs tests l'activité oestrogénique, androgénique et thyroïdienne de plusieurs bisphénols, dont le BPAF :

- Test de détection de l'activité oestrogénique agoniste sur cellules cancéreuses mammaires MCF-7, par mesure de l'activité transcriptionnelle des ER associés au gène rapporteur de la luciférase. L'activité de la luciférase est associée à l'activité oestrogénique.

Activité oestrogénique observée : BPAF (CE50 : $5 \cdot 10^{-8}$ M) \geq BPB (CE50 : $7 \cdot 10^{-8}$ M) > BPA (CE50 : $6,3 \cdot 10^{-7}$ M) > BPF (CE50 : $1 \cdot 10^{-6}$ M).

- Test de détection de l'activité anti-androgénique sur fibroblastes NIH3T3, par mesure de l'activité transcriptionnelle des récepteurs aux androgènes (AR) associés au gène rapporteur de la luciférase. L'activité anti-androgénique des composés est mesurée par l'inhibition de l'activité de la luciférase induite par $1,1 \cdot 10^{-11}$ M de dihydrotestostérone (DHT).

Activité anti-androgénique : BPAF (CI50 : $1,3 \cdot 10^{-6}$ M) \geq BPB (CI50 : $1,7 \cdot 10^{-6}$ M) > BPA (CI50 : $4,3 \cdot 10^{-6}$ M) > BPF (CI50 : $1,2 \cdot 10^{-5}$ M) \geq BPS (CI50 : $1,7 \cdot 10^{-5}$ M).

- Test de détection de l'activité thyroïdienne sur cellules pituitaires de rat GH3, par mesure de la production d'hormone de croissance par les cellules. Aucune activité thyroïdienne n'a été retrouvée.

➤ Une étude (Laws, Yavanhxay *et al.* 2006) de compétition avec de l'E2 radiomarqué a été réalisée sur des récepteurs ER α et ER β d'utérus de rate ovariectomisée. La CI50 du BPAF est de $1,2 \cdot 10^{-6}$ M, contre une CI50 de $1,36 \cdot 10^{-5}$ M pour le BPA.

➤ Une étude (Matsushima *et al.*, 2010) compare l'activité du BPAF et du BPA sur les récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β , et sur ERR γ .

- Un test de compétition avec de l'E2 radiomarqué montre les caractéristiques suivantes :

Pour ER α , BPAF (CI50 : $5,34 \cdot 10^{-8}$ M) > BPA (CI50 : $1,03 \cdot 10^{-6}$ M)

Pour ER β , BPAF (CI50 : $1,89 \cdot 10^{-8}$ M) > BPA (CI50 : $9 \cdot 10^{-7}$ M)

Pour ERR γ , BPAF (CI50 : $3,58 \cdot 10^{-7}$ M) < BPA (CI50 : $9,7 \cdot 10^{-9}$ M)

- Un test de mesure de l'activité oestrogénique sur cellules HeLa, par mesure de l'activité transcriptionnelle des récepteurs ER α et ER β associés au gène rapporteur de la luciférase, montre que le BPAF est agoniste d'ER α (CE50 : $5,87 \cdot 10^{-8}$ M) mais antagoniste d'ER β (aucune activité du récepteur pour des concentrations de BPAF allant jusqu'à 10^{-5} M). Pour comparaison, le BPA a un potentiel d'activation d'ER α plus faible (CE50 : $3,17 \cdot 10^{-7}$ M), mais est agoniste d'ER β (CE50 : $3,93 \cdot 10^{-7}$ M).

- Un test de compétition montre que le BPAF diminue l'activité de l'E2 sur ER β .

➤ Une étude (Bermudez, Gray *et al.* 2010) étudie l'activité oestrogénique de l'E2, du BPA, du BPAF et de mélanges binaires et tertiaires de ces molécules. L'activité oestrogénique est mesurée sur des cellules transfectées T47D-KBluc dont l'activité transcriptionnelle des récepteurs ER α et ER β est associés au gène rapporteur de la luciférase.

Activité oestrogénique observée : BPAF (CE50 : $2,248 \cdot 10^{-8}$ M) > BPA (CE50 : $2,092 \cdot 10^{-7}$ M).

7.9 Résumé du profil toxicologique

In vitro, le BPAF possède une activité oestrogénique :

- 6 tests montrent une activité oestrogénique similaire au BPA (3 tests de prolifération cellulaire MCF-7, 2 tests mesurant l'augmentation de la synthèse de PgR et de pS2, 1 test de levures recombinantes).

- 8 tests montrent une activité oestrogénique supérieure au BPA d'un facteur 10 environ (1 test de levures recombinantes, 4 tests de compétition sur ER, 3 tests de cellules transfectées avec gène rapporteur).

D'après une étude réalisée sur cellules cancéreuses humaines HeLa, Le BPAF est un agoniste d'ER α , mais un antagoniste d'ER β .

Le BPAF possède également une activité anti-androgénique similaire au BPA sur fibroblastes de souris NIH3T3. Il ne possède pas d'activité thyroïdienne sur des cellules pituitaires de rat.

Le BPAF n'entraîne pas de mutation génique, mais entraîne des anomalies chromosomiques : il inhibe la polymérisation des microtubules, bloque les cellules en métaphase, et altère les chromosomes (test des micronoyaux positif, augmentation du pourcentage de cellules hétéropléides). Compte tenu de ces résultats, le BPAF peut être considéré comme génotoxique *in vitro*.

In vivo, le BPAF possède des propriétés oestrogéniques, avec un effet utéro-trophique sur des rates à partir de 8 mg/kg/j. Un test de Hershberger montre une diminution du poids relatif des muscles BC/LA à 200 mg/kg/j mais pas à 400 mg/kg/j, et une augmentation du poids relatif du gland à 400 mg/kg/j. Il est cependant difficile de conclure sur les propriétés androgéniques *in vivo* du BPAF.

Tableau 41 : Résumé des NOAEL/LOAEL observés du BPAF

Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction		
Données expérimentales rongeurs		
	NOAEL ou LOAEL/ voie d'exposition/ espèce	Effet observé, type d'étude
NOAEL dvpt <i>in-utero</i>	ND	ND
NOAEL post-natale précoce	ND	ND
NOAEL péri-natale	ND	ND
NOAEL post-natale tardif	ND	ND
NOAEL pré-pubertaire	ND	ND
NOAEL reprotox (adulte)	ND	ND
LOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne	8 mg/kg/j sc/rat	Augmentation du poids sec absolu et relatif de l'utérus (Yamasaki <i>et al</i> , 2003)

ND : Non déterminé

7.10 Conclusion du profil toxicologique

Devant l'unique étude *in vivo* et l'absence de données humaines, il est difficile de conclure sur l'activité de perturbation endocrinienne du BPAF. Cependant, les études mécanistiques concernant l'activité oestrogénique du BPAF sont cohérentes avec les résultats du test utéro-trophique *in vivo*. Le potentiel oestrogénique du BPAF est supérieur ou égal au BPA.

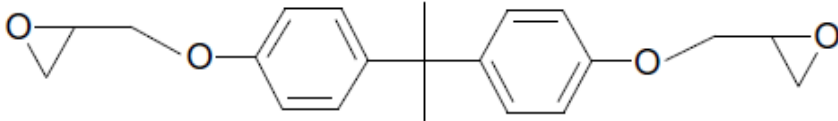
Des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont indispensables afin de compléter ce profil toxicologique et d'évaluer son danger pour l'Homme. De plus, il paraît nécessaire de connaître l'exposition réelle chez l'Homme et de pouvoir modéliser son apport quotidien en BPAF. Cependant, plusieurs études de toxicologie *in vivo*, dont des études de reprotoxicité, sont en cours de réalisation d'après le NTP.

8 Bisphénol A diglycidyl ether

8.1 Présentation de la substance

8.1.1 Identité

Tableau 42 : Identité de la substance

N° CAS	1675-54-3
Etiquetage CE(EINECS)	216-823-5
Nom	Bis-[4-(2,3-epoxipropoxy)phenyl]propane
Synonymes ⁵⁶	<p>Bisphenol A diglycidyl ether</p> <p>BADGE</p> <p>DGEBPA</p> <p>2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane bis(2,3-epoxypropyl)ether</p> <p>2,2'-[(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxymethylene)]bisoxirane</p> <p>Bis-[4-(2,3-epoxipropoxy)phenyl]propane</p> <p>Bis(<i>p</i>-2,3-epoxy)phenyl)propane</p> <p>Ether de bisphénol A diglycidyle</p> <p>2,2-bis(4-glycidyloxyphenyl)propane</p> <p>4,4'-Isopropylidenediphenol diglycidyl ether</p> <p>Bis(4-glycidyloxyphenyl)dimethylmethane</p> <p>2,2-Bis(<i>p</i>-glycidyloxyphenyl)propane</p> <p>Diglycidyl ether of 2,2-bis(<i>p</i>-hydroxyphenyl)propane</p> <p>Diglycidylether of 4,4`-isopropylidenediphenol</p> <p>4,4`-dihydroxydiphenyldimethylmethane, diglycidyl ether</p>
Formule brute	C ₂₁ H ₂₄ O ₄
Formule semi développée	

⁵⁶ La terminologie française des synonymes a été utilisée

8.1.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 43 : Propriétés physico-chimiques du BADGE

Paramètre	Valeur	Valeurs modélisées ou expérimentales	Sources ⁵⁷
Forme physique (à T° ambiante)	Solide blanc (monohydraté)	Non précisé	[1]
	Liquide incolore	Non précisé	[2]
	Liquide visqueux, jaunâtre à brun, inodore	Donnée expérimentale	[4]
	Liquide gluant et collant, inodore	Non précisé	[8]
Poids moléculaire (g/mol)	340,41 -340,5	Non précisé	[1] [2] [5] [6] [4] [8]
Point d'ébullition (°C)	Non documenté		
Point de fusion (°C)	40°C	Non précisé	[1]
	8 - 12°C	Non précisé	[4] [6] [7]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	79°C	Non précisé	[4]
	> 93°C	Non précisé	[7]
Point éclair coupelle fermée (°C)	250°C		[10]
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non documenté		
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non documenté		
Pression de vapeur saturante (Pa)	1,47x10 ⁻⁵ Pa	Valeur estimée	[6]
Densité vapeur (air =1)	11,7	Non précisé	[4]
Densité liquide	1,17 -1,16 à 20°C	Non précisé	[2] [6] [7] [4]

[1] : TMI The Merck Index - Fourteenth edition. Maryadele J. O'Neil. Merck. 2006.

[2] Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals. Robert D. Ashford. Wavelength Publications Ltd; 2nd edition. 2001

[3] INERIS. Portail des substances chimiques. Date de mise à jour: 02/03/10
<http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/1482>

[4] Fiches Internationales de Sécurité Chimique . ICSC: 0151. Ether diglycidique du Bisphénol A. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 09.10.1997. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0151.html>

[5] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans – Volume 71 – Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. p 1292: Bisphenol A Diglycidyl Ether. IARC Lyon France. 1999.

[6] HSDB (Hazardous Substance Data Bank) - BISPENOL A DIGLYCIDYL ETHER - Chemical/Physical Properties. Dernière révision : 5/11/2006.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+1675-54-3>

[7] Cameo Chemicals - Database of Hazardous Materials. BISPENOL A DIGLYCIDYL ETHER. Date de consultation: Octobre 2010.
<http://cameochemicals.noaa.gov/chemical/8332#section1>

[8] Commission de la santé et de la sécurité du travail - Service du répertoire toxicologique. Éther de diglycidyle et de bisphénol A. Date de consultation: Octobre 2010.
http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=193938&nom=%C9ther+de+diglycidyle+et+de+ bisphe%E9nol+A

[9] Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions. European Commission. WRc-NSF Ref : UC 6052. Novembre 2002.

[10] : GESTIS : ⁵⁷ <http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=templates&fn=default.htm&vid=gestiseng:sdbeng>

Facteur de conversion	Non documenté		
Solubilité dans l'eau (mg.L ⁻¹)	0,7	Valeur estimée	[6]
	< 1	Non précisé	[7]
	< 0,5	Non précisé	[9]
Log Kow	3,84	Valeur estimée	[6]
	3,7 - 3,9	Non précisé	[9]
Koc (L.kg ⁻¹)	Non documenté		

8.1.3 Synthèse du BADGE

Il est préparé à partir de Bisphénol A et d'épichlorhydrine, en présence d'hydroxyde de sodium, par une réaction de déshydrochlorination.

La réaction mise en œuvre est présentée dans la Figure 5 ci-dessous : (Goodman Sydney 1998)

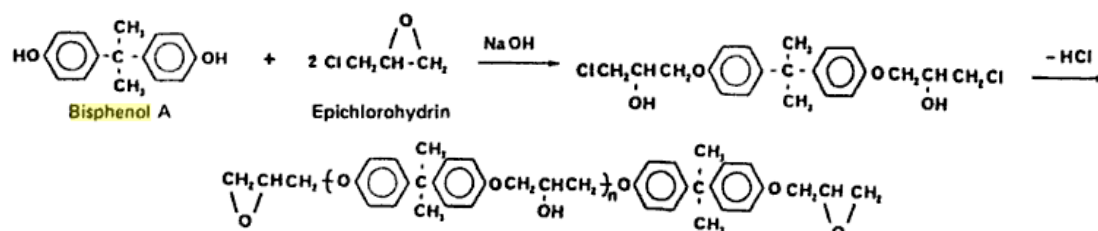


Figure 5 : Réaction de formation du BADGE

Dans la préparation de BADGE pur, l'épichlorhydrine est amenée en excès afin de minimiser la polymérisation et la formation de molécules plus lourdes (European Union 2010).

8.1.4 Réglementation et classification

Le BADGE est concerné par :



- le règlement CLP n°1272/2008
- le règlement REACH.
-

De plus, le BADGE entre dans le champ :

- du règlement (CE) n°1895/2005
- du règlement (UE) n°10/2011
- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

Le BADGE figurait dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats Membres. Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/EEC figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Tableau 44 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du BADGE selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008

	Classification	Limites de concentration spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n°1272/2008	H319 H315 H317 H411	Eye Irrit. 2 ; H319 : C≥5% Skin irrit.2 : H315 ; C≥5%	 GHS07
Directive 67/548/CEE	Xi ; R36/38 R43	Xi, R48/20 : C ≥ 5 %	

- Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le BADGE fait partie de la liste des substances pré-enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH.

- Le règlement (CE) n°1895/2005 de la Commission du 18 novembre 2005 concernant la limitation de l'utilisation de certains dérivés époxydiques dans les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires fixe une limite spécifique de migration pour le BADGE et certains de ses dérivés. Il indique que les matériaux et objets ne peuvent libérer de BADGE et certains de ses dérivés dans une quantité excédant au total 9 mg/kg dans les denrées alimentaires ou les simulateurs d'aliments. Ce règlement est applicable depuis le 1^{er} janvier 2006.
- Le BADGE est inscrit en annexe I du Règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires, comme substance pouvant être utilisée comme monomère ou autre substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne. Ce règlement, qui est applicable depuis le 1^{er} mai 2011, abroge la Directive 2002/72/CE concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires. Le BADGE ne peut être utilisé comme additif ou auxiliaire de production de polymères, mais peut être utilisé comme monomère ou autre substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne.

8.2 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le BADGE et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire adressé aux industriels situés sur le territoire français en 2010-2011.

8.2.1 Production, distribution et importation du BADGE

8.2.1.1 Informations issues de la bibliographie

Les recherches bibliographiques n'ont pas permis d'estimer les quantités de BADGE produites en France ou en Europe. Cependant selon la directive 57/548/CE, le BADGE est classé comme produit chimique HPV (High Production Volume) (European Commission 2012a): il est donc produit ou importé à raison d'au moins 1 000 tonnes par an dans l'Union Européenne, et ce par au moins un état membre.

Aucun fabricant de BADGE n'a été identifié en France. Les recherches bibliographiques n'ont permis d'identifier qu'un seul distributeur/importateur de BADGE en France (Sigma Aldrich 2011). Celui ci a été contacté par téléphone. Il a confirmé distribuer du BADGE pour des industries (sans plus de précision sur les secteurs d'activité) et les laboratoires.

Enfin, plusieurs fabricants/distributeurs/importateurs ont été identifiés en Europe (Allemagne, Royaume Uni..) sans pour autant posséder de site sur le sol français (Buyers Guide 2012; Chemical Book 2012b; European Commission 2012a).

8.2.1.2 Tonnage de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

L'enquête de filières, menée auprès des industriels, a permis d'obtenir une liste non exhaustive d'entreprises⁵⁸ concernées par le BADGE.

6 entreprises ont répondu, *via* le questionnaire en ligne, être concernées par le BADGE et 3 d'entre elles ont clairement indiqué les quantités mises en œuvre (fabriquées, utilisées, distribuées, importées) sur les 5 dernières années.

Ces tonnages sont reportés dans le Tableau 45 : Quantité annuelles de BADGE mises en oeuvre en France déclarées lors de l'enquête en ligne ci-dessous.

Tableau 45 : Quantité annuelles de BADGE mises en oeuvre en France déclarées lors de l'enquête en ligne

Tonnes				
2005	2006	2007	2008	2009
1798	2104	2252	2521	2401

Tableau 46 : Quantité de BADGE fabriquées, importées ou distribuées en France déclarées lors de l'enquête en ligne

Activité	2005	2006	2007	2008	2009
Fabricant	/	/	/	/	/
Distributeur	/	/	/	/	/
Importateur	/	/	/	/	/
Utilisateur aval + R&D	1798 t	2104 t	2252 t	2521 t	2401 t

⁵⁸ Ayant au moins une entité sur le sol français.

Comme indiqué précédemment, trois entreprises n'ont pas été en mesure de répondre à cette question de manière précise ; une seule a déclaré une tendance d'utilisation sur le déclin.

8.2.2 Identification des usages et des secteurs d'activité

Trente deux secteurs d'activité ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le BADGE en France. Le Tableau 47 liste ces secteurs identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

Tableau 47: Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le BADGE ⁵⁹	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autres »
14.12Z : Fabrication de vêtements de travail	x							
14.13Z : fabrication de vêtements de dessus	x							
14.14Z : Fabrication de vêtements de dessous	x							
14.19Z : Fabrication d'autres vêtements et accessoires	x							
16.21Z : Fabrication de placage et de panneaux de bois	x							
17.12Z : Fabrication de papier et carton	x							
17.21A : fabrication de carton ondulé	x							
20.16Z : Fabrication de matières plastiques de base	x							
20.30Z : Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	x	x	1		1			
20.52Z : Fabrication de colles	x							
22.22Z : fabrication d'emballages en matières plastiques	x	x	1		1			
22.23Z : Fabrication d'éléments en matières plastiques pour la construction	x							
23.14Z : Fabrication de fibres de verre	x							
25.29Z : Fabrication d'autres réservoirs, citernes et conteneurs métalliques	x							

⁵⁹ Une entreprise peut se considérer comme ayant plusieurs activités.

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le BADGE ⁵⁹	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autres »
25.92Z : Fabrication d'emballages métalliques légers	x							
26.11Z : Fabrication de composants électroniques	x							
26.12Z : Fabrication de cartes électroniques grand public	x							
26.40Z : Fabrication de produits électroniques grand public	x							
27.11Z : Fabrication de moteurs, génératrices et transformateurs électriques	x							
27.32Z : Fabrication d'autres fils et câbles électroniques ou électriques	x							
27.51Z : Fabrication d'appareils électroménagers	x							
29.10Z : Construction de véhicules automobiles	x							
29.32Z : Fabrication d'autres équipements automobiles	x							
30.11Z : Construction de navires et de structures flottantes	x							
30.30Z : Construction aéronautique et spatiale	x							
32.50A : Fabrication de matériel médico chirurgical et dentaire	x							
32.99Z : Autres activités manufacturières n.c.a	x							
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques	x							
46.75Z : Commerce de gros (commerce interentreprises) de produits chimiques	x	x	1			1		
22.29A : Fabrication de pièces techniques à base		x	1					1(Non

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le BADGE ⁵⁹	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autres »
de matières plastiques								précisé)
29.20Z : Fabrication de carrosseries et remorques		x	1			1		
32.13Z : Fabrication d'articles de bijouterie fantaisie et articles similaires		x	1			1		

8.2.3 Usages identifiés dans la bibliographie

Aucune utilisation en France n'a pu être identifiée lors des recherches bibliographiques⁶⁰.

8.2.3.1 Utilisations à l'étranger ou sans localisation identifiée : Industrie des plastiques : Résines epoxy

Les utilisations suivantes ont pour sources des références d'autres pays, qui ne précisent pas spécifiquement quelles zones géographiques dans le monde sont concernées par les usages décrits.

8.2.3.1.1 *Résines époxy*

Les éthers glycidiques sont des composants de base des résines époxy qui sont commercialisées depuis la fin des années 40. Le BADGE et ses oligomères sont des composants majeurs de certaines résines époxy. (IARC 1999) Les résines époxy sont largement utilisées, notamment pour leurs propriétés adhésives (European Commission 2012a; Hazardous Substance Data Bank 2006; IARC 1999) :

- Dans les revêtements de protection, incluant les peintures,
- Dans les stratifiés et composites renforcés (dont toile en fibre de verre),
- Comme liants dans la préparation de stratifié de papiers,
- Dans les contreplaqués de bois,
- Dans les résines usinées, coulées ou moulées,
- Dans les liants et les adhésifs,
- Dans les revêtements de sols et ciments,
- Dans les revêtements des canalisations de distribution d'eau potable,
- Dans la fabrication de vêtements en polyester,
- Dans les circuits imprimés et l'encapsulation électronique.

Les résines époxy sont également utilisées dans la fabrication de laques pour le revêtement intérieur des boîtes de conserve et canettes de boissons. Le BADGE est également l'un des composants principaux des résines époxy liquides. Ces résines époxy liquides peuvent être utilisées dans les colles époxy à deux composants disponibles pour le grand public (HSDB 2006; European Commission*, 2002). Enfin, plus généralement ces résines peuvent être utilisées pour le packaging alimentaire (Maryadele J O'Neil 2006).

8.2.3.1.2 *Polycarbonates*

Tout comme le Bisphénol A, le BADGE serait également utilisé pour la fabrication de polycarbonates utilisés dans les emballages alimentaires (Maryadele J O'Neil 2006).

8.2.3.1.3 *PVC*

Le BADGE est cité par l'Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals en 2001 comme co-stabilisant à la chaleur du PVC.

⁶⁰ Lorsqu'il est noté qu'aucune utilisation n'a été identifiée en France, cela signifie qu'aucune source bibliographique française n'a indiqué une utilisation de la substance étudiée.

8.2.3.1.4 Autres produits dérivés

D'autres produits dérivés du BADGE ont été identifiés. Les différentes utilisations associées à ces produits sont assorties de peu de détails dans les sources consultées. Elles sont donc récapitulées ci-après sous la forme d'un tableau :

Tableau 48 : Produits dérivés du BADGE

Produits dérivés du BADGE	Utilisations
Prépolymères de bisphenol A glycidyl ether(Ashford Robert 2001)	Adhésifs (ménagers, de bureau, à usage industriel) Revêtements de sols Composés de jonction de câbles Isolation de moteurs électriques Encapsulation électrique et électronique Stratifiés renforcés de fibres (avions, usines...) Composant utilisé dans la synthèse d'autres résines Circuits imprimés Peintures (anticorrosion, avions, marine, revêtements de canalisations acier)
Polyols (Ashford Robert 2001; European Union 2010)	Production de polyuréthane
Résines Vinylester(Ashford Robert 2001; Ides 2012)	Adhésifs Applications aérospatiales Composants d'appareils électroménagers Applications automobiles Revêtements Construction Applications électriques et électroniques Applications marines Casques de sécurité Matériaux d'étanchéité Cuves de stockage, conduites...

8.2.3.2 Autres utilisations (à l'étranger ou sans localisation identifiée) : Secteur dentaire

Le BADGE est un composant de la résine BOWEN, composite utilisé dans les applications dentaires (European Commission 2012a).

8.2.4 Usages identifiés via les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ; dans la bibliographie au paragraphe 4.2 ; ont été interrogés selon la méthodologie décrite en annexe 3. 6 entreprises se sont déclarées, *via* l'enquête en ligne, comme étant concernées par le BADGE, qu'elles soient productrices ou utilisatrices de la substance, d'un sous ensemble d'articles ou de préparations contenant du BADGE ou bien d'un article ou d'une préparation. Un industriel a déclaré un sous ensemble d'articles contenant du BADGE. Ce sous

ensemble d'articles interviendrait dans la fabrication d'un film d'emballage destiné denrées alimentaires. Aucune autre précision n'a été apportée.

8.3 Contact auprès des fédérations

Le Comité de coordination des activités dentaires (COMIDENT) confirme que le Bisphénol A Diglycidyl Ether est bien utilisé dans la résine de BOWEN.

Le Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage (CTTN) indique que les bisphénols (sans préciser lesquels) peuvent être utilisés éventuellement dans les emballages des lessives grand public, mais pas dans leur formulation.

Le Centre Technique du Cuir (CTC) indique que les bisphénols ne sont pas utilisés dans l'industrie du cuir.

Le Centre Technique Industriel de la Construction Métallique (CTICM) indique que les bisphénols peuvent être utilisés dans les durcisseurs des peintures.

8.4 Résultats de l'extraction de bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

8.4.1 Extraction de la base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et composition (BNPC) a été consultée en août 2010. Elle liste les préparations chimiques pour lesquelles une déclaration a été faite auprès des Centres Anti-Poison entre 2000 et 2010.

Tableau 49 : Synthèse des produits contenant du BADGE à destination du grand public et/ou de la population professionnelle

Caoutchouc et plastiques	2
Produits d'entretien de véhicules	1
Peinture, vernis, émail, lasures et associés	3
Colles, adhésifs, scellant, produits connexes	3
Total	9

L'annexe 2 détaille les caractéristiques des produits recensés en fonction des populations auxquelles ils sont destinés à l'exception des produits qui n'entrent pas dans le champ de la saisine.

8.4.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les préparations chimiques mises sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des préparations classées très toxiques, toxiques, corrosives ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010, elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

Tableau 50 : Synthèse des produits contenant du BADGE à destination de la population générale et/ou professionnelle

Catégorie de préparations ou articles	Nombre de références
Colles et produits connexes	2
Biocides	1
Total	3

Pour 3 préparations, la catégorie n'a pas été renseignée.

Tableau 51 : Pourcentages et nombre de préparations de la base Sépia contenant du BADGE par intervalle de concentration

Intervalles de concentration	<1%	[1-5%]	[5-20%]]20-50%]]50-100%]	% non précisé
Nombre de préparations contenant du BADGE N= 6	-	1 (16,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	3 (50%)	-

8.5 Synthèse des préparations et articles identifiés

Le tableau ci-dessous synthétise les principales classes d'utilisation du toluène en fonction des sources disponibles.

Tableau 52 : Synthèse des préparations et articles répertoriés

	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations issues de la bibliographie	Informations extraites de l'enquête de filière
Résines epoxy				
Résines	x		x	
Peintures/vernis/email/lasurs et associés			x	
Bois contreplaqués, bois plaqués et bois stratifiés similaires en bambou			x	
Placage et panneaux de bois			x	
Colles/adhésifs/scellant/produits connexes		x	x	
Revêtements de sols			x	
Vêtements en polyester			x	
Emballages alimentaires			x	x
Résines composites				
Applications dentaires			x	
Prépolymères				

Fils et câbles électroniques ou électriques			x	
Isolation de moteurs électrique			x	
Matériel d'installation électrique			x	
Applications électriques et électroniques			x	
Résines			x	
Résines vinylester				
Applications aérospatiales			x	
Applications électroménagers			x	
Automobiles	x		x	
Applications marines			x	
Articles de sport			x	
Conteneurs métalliques			x	
Matériaux d'étanchéité			x	
Production polyuréthane			x	
Biocide		x		

8.6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

8.6.1 Revue de la littérature scientifique

Une seule étude relative à la présence de BADGE dans les poussières domestiques est disponible dans la littérature (Lei, Chunyang *et al.* 2012). Le BADGE a été recherché dans 158 échantillons de poussières collectés aux Etats-Unis (n = 40), en Chine (n = 55), en Corée (n = 41) et au Japon (n= 22) entre 2006 et 2012. Les poussières ont été prélevées par aspiration (USA, Corée, Japon) ou à l'aide de lingettes (Chine) dans les pièces les plus fréquentées de logements (maisons, appartements), de bureaux et de laboratoires. Aucune information supplémentaire sur la technique de prélèvement n'est disponible. Une fois prélevées, les poussières ont été tamisées à 2 mm. Les composés ont ensuite été extraits à partir d'un échantillon de 50 à 100 mg de poussières auquel a été ajouté 5 mL de méthanol. Les extraits ont ensuite été analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Le BADGE a été détectée dans 100% des échantillons provenant de Chine et de Corée et dans 77,5% et 77,3% des échantillons provenant respectivement des USA et du Japon.

Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 53 : Résultats de mesure du BADGE dans les poussières (Wang et al., 2012)

	Pays	Méthode analytique	LQ (ng.g ⁻¹)	% > LD	Min (ng.g ⁻¹)	Max (ng.g ⁻¹)	Médiane (ng.g ⁻¹)
Wang et al., 2012 USA, Chine, Corée,	USA	Aspiration, désorption chimique, analyse par LC-MS/MS	0,2	77,5	< LQ	12	2,4
	Corée			100	0,1	98	18

	Pays	Méthode analytique	LQ (ng.g ⁻¹)	% > LD	Min (ng.g ⁻¹)	Max (ng.g ⁻¹)	Médiane (ng.g ⁻¹)
Japon N = 158	Japon			77,3	< LQ	8,2	2,6
	Chine	Prélèvements par lingettes, désorption chimique, analyse par LC-MS/MS		100	0,9	7750	51

8.6.2 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur

Afin de disposer de données françaises de concentration en composés organiques semi-volatils (COSV) dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées), l'Anses a commandité une étude spécifique (Blanchard, Glorennec *et al.* 2011) visant à documenter les concentrations de 35 composés, dont le BADGE, pour un échantillon de 30 logements français.

8.6.2.1 Matériel et méthode

Les logements ont été sélectionnés dans le département de l'Ille-et-Vilaine (35) au sein de la cohorte Pélagie⁶¹ (2002-2005), incluant environ 3500 femmes au premier trimestre de leur grossesse. Ces 30 logements sont séparés en 2 zones afin d'obtenir des situations contrastées en termes de typologie et de localisation des logements : 12 se situent en zone dite « urbaine ou périurbaine » (population > 20000 habitants) et 18 en zone dite « rurale » (population < 20000 habitants).

Le prélèvement de l'air a été réalisé à l'aide d'un échantillonneur actif URG. 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 quartz, et la fraction gazeuse est piégée sur une mousse en polyuréthane (PUF). L'échantillonneur URG est relié à une pompe dont le débit est fixé à 2 L.min⁻¹ et 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. Les échantillons recueillis sur la mousse PUF et sur le filtre en quartz ont été extraits et analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS).

Les paramètres d'ambiance (température, humidité, taux de renouvellement d'air, CO₂) et la fréquence d'occupation ont également été documentés.

8.6.2.2 Résultats

Dans la phase particulaire de l'air, les concentrations en BADGE sont toutes inférieures à la limite de quantification (2,0 ng/m³).

Dans la phase gazeuse de l'air, le BADGE est quantifié dans 3 % des échantillons (ce qui correspond à 1 logement sur 30). La concentration médiane est inférieure à la limite de

⁶¹ La cohorte Pélagie a été mise en place spécifiquement pour l'étude des conséquences des expositions environnementales prénatales sur la grossesse et le développement de l'enfant. Elle fait partie du réseau de cohortes européennes (www.birthcohort.net) mobilisable pour répondre aux préoccupations sur la vulnérabilité particulière du développement intra-utérin et ses conséquences à long terme.

quantification et la concentration maximale mesurée est égale à 2,8 ng.m⁻³. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 54.

Tableau 54 : Concentration en BADGE dans l'air des logements

Logements	BADGE dans l'air (phase particulaire et phase gazeuse) (ng.m ⁻³)	
	Phase particulaire	Phase gazeuse
n	30	
LQ	2,0	0,6
Min	< LQ	< LQ
Max	< LQ	2,8
Moyenne	< LQ	< LQ
Médiane	< LQ	< LQ

8.6.3 Données de concentrations dans les poussières sédimentées des logements

Afin de disposer de données françaises de concentration en composés organiques semi-volatils (COSV) dans les environnements intérieurs (air intérieur et poussières sédimentées).

8.6.3.1 Matériel et méthode

Les prélèvements de poussières ont été effectués à l'aide d'un aspirateur spécifiquement modifié (cartouche d'extraction en cellulose insérée à l'extrémité du tube de l'aspirateur). Les mesures ont été réalisées en priorité dans le salon/séjour et étendues à d'autres pièces du logement pour atteindre une quantité de poussières optimale nécessaire pour les analyses (200 mg). Dans 7 des 30 logements investigués, cette quantité optimale n'a pas pu être atteinte. Les poussières ainsi prélevées ont ensuite été tamisées à 100 µm et analysées par GC/MS.

8.6.3.2 Résultats

Dans les poussières sédimentées, la fréquence de quantification est de 4% (ce qui correspond à 1 logement sur 23). La concentration médiane en BADGE est inférieure à la limite de quantification (LQ) et la concentration maximale est de 374 ng.g⁻¹ de poussières.

Tableau 55 : Concentration en BADGE dans les poussières sédimentées des logements

Logements	BADGE dans les poussières sédimentées (ng.g ⁻¹)
n	23
LQ	250
Min	< LQ ⁶²
Max	374
Moyenne	< LQ
Médiane	< LQ

⁶² Moyenne des limites de quantification des logements où le BADGE a été mesuré.

8.7 Conclusion du profil expologie

Devant le peu d'informations obtenues aussi bien dans l'identification de préparations ou articles contenant la substance, que dans la recherche bibliographique sur la contamination environnementale ou bien dans des résultats de mesure, il apparaît difficile de réaliser des calculs de doses d'exposition.

8.8 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Une dose journalière tolérable (TDI, Tolerable Daily Intake) de 0,15 mg/kg/j a été proposée en 2004 par l'European Food Safety Authority (EFSA, 2004) (Cf chapitre 2.5). Cette valeur, qui concerne le BADGE et ses métabolites mono- et bis-diols en raison de leur formation en quantité non négligeable par rapport à la molécule mère, se base sur un NOAEL de 15 mg/kg/j observé dans une étude⁶³ de toxicité chronique chez le rat citée dans le rapport de l'EFSA auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100.

8.9 Evaluations européennes ou internationales

- Rapport de l'European Food Safety Authority (EFSA) en 2004 (EFSA-Q-2003-178) (EFSA, 2004) :

Concernant les études de toxicité sur la fonction de reproduction effectuées chez le rat, l'EFSA conclut qu'aucun effet délétère n'a été décelé sur la fertilité, sur les paramètres généraux de la reproduction, sur les portées et le développement post-natal. Les études de toxicité sur le développement réalisées par voie orale et cutanée chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet tératogène et aucune atteinte de l'embryon et du fœtus. Les NOAEL des effets systémiques (diminution du poids des organes et du poids corporel) observés dans toutes ces études se situent entre 20 et 60 mg/kg/j.

Sur la base des études de toxicité subchronique par voie orale, l'EFSA conclut que des altérations des paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires (indiquant une néphrotoxicité), ainsi qu'une atteinte du poids de certains organes, ont été observées à des doses supérieures ou égales à 250 mg/kg/j. Aucune atteinte tissulaire n'a été observée en histologie dans les études par voie orale ou cutanée chez le rat et le lapin.

L'EFSA conclut que le BADGE et ses dérivés hydrochlorés ne sont pas responsables, respectivement, d'effets cancérogènes ou génotoxiques *in vivo*.

Un NOAEL de 15 mg/kg/j a été déterminé dans des études de toxicité chronique par voie orale et de cancérogénicité chez le rat pour des effets systémiques (diminution du poids corporel total et du poids de la rate, augmentation du poids du caecum). En appliquant un facteur d'incertitude de 100, une DJT de 0,15 mg/kg a été proposée, incluant le BADGE et ses dérivés mono- et bis-diols.

L'EFSA considère qu'une limite de 1 mg/kg de métabolites chlorés du BADGE (BADGE-HCl, BADGE-2HCl et BADGE-HCl-H₂O) dans la nourriture reste adéquate en raison de l'absence de réponse génotoxique *in vivo* établie sur la base d'un seul test du micronoyau *in vivo*.

⁶³ Stebbins, K. E. and Dryzga, M. D. (2003). Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE): Two-Year Gavage Chronic Toxicity/Oncogenicity Study In Fischer 344 Rats. The Dow Chemical Company, Midland, Michigan. Study ID: 011134.

L'EFSA note la possibilité de formation d'autres produits de réaction du BADGE au contact avec l'alimentation. Ces produits de réaction ont été retrouvés dans des aliments dont les contenants étaient recouverts de résine époxy (*epoxy coating*) à base de BADGE. La nature, les propriétés toxicologiques et les conditions de formation de ces composés ne sont pas connues.

- Rapport de la Commission Européenne en Novembre 2002 « Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions » (Ref : UC 6052) (European Commission, 2002) :

Le BADGE n'induit pas d'effets toxiques sur la reproduction et le développement à des doses auxquelles sont habituellement observés des effets toxiques systémiques (valeurs non précisées).

Un NOAEL de 250 mg/kg/j a été déterminé *in vivo* chez des mammifères pour des effets histopathologiques sur des glandes endocrines (testicules et glandes surrénales) et des tissus hormono-sensibles. Ces effets peuvent être la conséquence d'une toxicité directe.

La Commission Européenne considère que les seuils d'exposition actuels (valeurs non précisées) ne représentent pas de risque pour les travailleurs et les consommateurs.

- Rapport de la Food Safety Division du Federal Office of Public Health (FOPH) de la confédération Suisse le 31/01/2011 sur le cyclo-dimère de BADGE (cyclo-di-BADGE) :

Le cyclo-di-BADGE est un produit de réaction des résines époxy à base de BADGE. En 2010, l'Official Food Control Authority of the Canton of Zürich a retrouvé dans des aliments en conserve des concentrations de cyclo-di-BADGE allant jusqu'à 2 mg/kg. Il n'existe actuellement aucune étude de toxicocinétique et de toxicologie expérimentale de cette substance. Des études *in silico* de relation structure-activité (VirtualToxLab) suggèrent que le cyclo-di-BADGE pourrait être un ligand des récepteurs aux œstrogènes α et β .

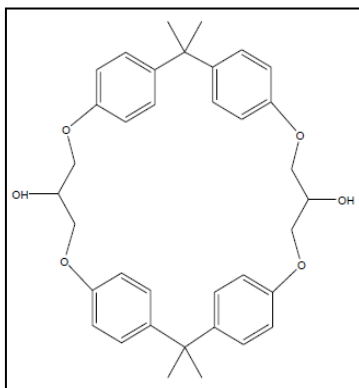


Figure 6 : cyclo-dimère de BADGE

8.10 Considérations générales

8.10.1 Pureté

Le BADGE est synthétisé par réaction de 2 molécules d'épichlorhydrine avec 1 molécule de bisphénol A. Ces 2 molécules peuvent donc se retrouver comme impuretés de synthèse. Les études qui vont être présentées dans ce profil toxicologique ont été réalisées à partir de BADGE « pur » (de pureté > 99% lorsqu'elle est précisée) ou de formulations techniques composées principalement de BADGE (80-85% en moyenne lorsque la composition exacte était connue, avec des traces de BPA inférieures à 5 ppm, soit 0,0005%, pour le TK 10490 et l'Araldite CY250, et des traces d'épichlorhydrine pouvant aller jusqu'à 29 ppm selon la

formulation technique). Dans tous les cas, il convient de tenir compte du fait que la composition de BADGE utilisée puisse contenir de faibles quantités de BPA.

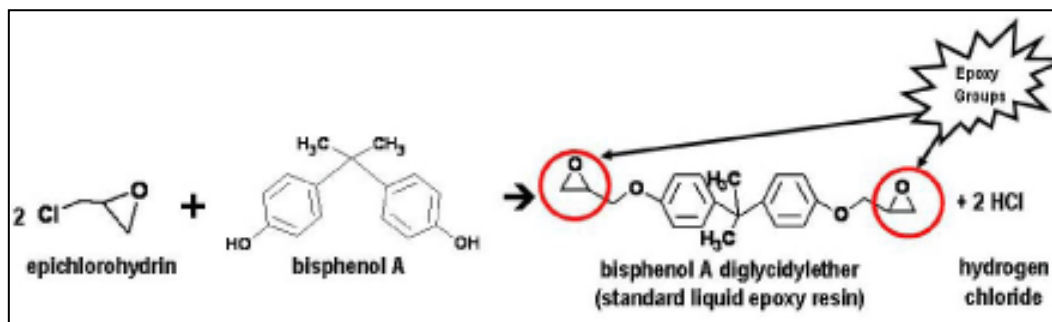


Figure 7 : synthèse du BADGE

8.10.2 Etudes analysées

Le BADGE a déjà fait l'objet de plusieurs évaluations européennes. L'évaluation de l'EFSA (basée sur des études de toxicité *in vivo*) est la plus récente et date de 2004.

Concernant les études *in vivo* de toxicité pour la reproduction et le développement, il convient de distinguer les études toxicologiques analysées et utilisées par l'EFSA des études postérieures à cette évaluation. Seules ces dernières seront relatées dans ce profil toxicologique.

8.11 Toxicocinétique

8.11.1 Absorption

- Voie orale :

D'après une étude⁶⁴ chez le rat F344 citée dans le rapport de l'EFSA de 2004, la demi-vie d'absorption digestive du BADGE est de 0,7h, avec un pic plasmatique obtenu 4h après administration d'une dose de 2,7 mg/kg. Le ratio des aires sous la courbe (AUCs) orale versus intraveineuse a conduit à une estimation de 13% d'absorption de la dose administrée. A noter que cette étude a été conduite chez un seul animal.

Dans une autre étude ((Yamauchi, Waki *et al.* 2001)) réalisée chez la souris C57 (nombre d'animaux non-précisé), un pic plasmatique (T_{max}) a été observé 9h après administration d'une dose unique élevée de 3 g/kg par voie orale. La concentration maximale (C_{max}) et l'AUC étaient respectivement de 0,45 µg/ml et 8,2 µg.h/ml.

- Voie cutanée :

Une étude chez la souris CF1(Climie, Hutson *et al.* 1981a) a montré, après application cutanée d'une dose de 56 mg/kg de BADGE radiomarqué dissous dans de l'acétone, une absorption cutanée lente et incomplète : après 24 heures, entre 2,8% et 4,3% de la radioactivité est retrouvé dans les fécès et les urines, entre 15,2% et 21,7% 3 jours après, et entre 45,3% et 46,5% après 8 jours. Cependant, l'acétone utilisée pour la dissolution facilite l'absorption cutanée du BADGE.

⁶⁴ Nolan,R.J.,Unger,E.,Chatterton,L.S. (1981) Diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA). Fate in male Fischer 344 rats (Probe).Unpublished report submitted by Dow Chemical Co. to APME.

Une étude ((Boogaard, Denneman *et al.* 2000)) a été réalisée sur de la peau humaine (issue de réduction mammaire de patientes Caucasiennes), de rat Fisher 344 et de souris C3H. 24 heures après application cutanée de BADGE dissous dans de l'acétone (concentration finale : $5 \mu\text{mol}/\text{cm}^2$), les résultats suivants ont été retrouvés :

	Constante de perméabilité ($\times 10^{-6} \text{ cm/h}$)	Pénétration percutanée 24h après application (% de la dose initiale)	Temps de latence (h)
Humain	$0,48 \pm 0,22$	$0,137 \pm 0,055$	$6,1 \pm 1,7$
Rat	$5,5 \pm 1,5$	$1,57 \pm 0,41$	$1,8 \pm 0,5$
Souris	$8,6 \pm 1,6$	$2,98 \pm 0,80$	$2,3 \pm 1,0$

Il existe une grande différence de cinétique d'absorption cutanée entre les modèles animaux (rat et souris) et humain, sans doute en relation avec une absorption au travers des follicules pileux.

Chez l'Homme, la pénétration percutanée semble être extrêmement faible (environ 0,14% de la dose initiale en 24 heures).

8.11.2 Distribution

Dans une étude⁶⁵ conduite chez un seul rat citée dans le rapport de l'EFSA de 2004, il est mis en évidence des quantités de BADGE dans le foie, les reins, les intestins et les poumons correspondant à 2% d'une dose unique de 2,7 mg/kg administrée par voie orale, et à 1% d'une dose unique de 0,43 mg/kg administrée par voie intraveineuse. A noter que la durée entre l'administration et le sacrifice n'est pas précisée.

Une étude réalisée chez la souris (Climie, Hutson *et al.* 1981a) après une administration unique de BADGE radiomarké par voie orale (55 mg/kg) ou par application cutanée (56 mg/kg dissous dans de l'acétone) a retrouvé :

- Pour la voie orale, moins de 1% de la dose initiale dans le foie, les intestins, les reins, le sang, la peau et la carcasse 3 jours après administration.
- Pour la voie cutanée, 67% de la radioactivité au niveau du site d'application 24h après application, et 11% 8 jours après.

Aucune étude chez l'Homme n'a été trouvée.

8.11.3 Métabolisme

Une étude ((Climie, Hutson *et al.* 1981b)) a été réalisée chez des souris CF1 par administration orale de 55, 215 et 715 mg/kg de BADGE (pureté >99%) radiomarké au niveau du pont carbone entre les 2 groupements phénols, et de dérivé radiomarké bis-diol du BADGE à 88 mg/kg. Cette étude montre que la voie majeure de métabolisation du BADGE est l'hydrolyse des groupements époxydes, *via* des époxydes hydrolases, pour former des dérivés d'oxydation mono- et bis-diol. Une faible partie de ces dérivés seront directement éliminés dans les fèces et les urines sous forme libre (6% de la dose initiale de BADGE) ou conjuguée (2%). Cependant, la majorité de ces dérivés hydrolysés est métabolisée en acides carboxyliques par oxydation et/ou décarboxylation oxydative, représentant environ 51% de la dose initiale. Ces acides carboxyliques sont ensuite éliminés

⁶⁵ Nolan, R.J., Unger, E., Chatterton, L.S. (1981) Diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA). Fate in male Fischer 344 rats (Probe). Unpublished report submitted by Dow Chemical Co. to APME.

dans les fécès directement sous forme libre (38% de la dose initiale de BADGE) ou après glucurono- ou sulfo-conjugaison (13%). Environ 5% de la dose initiale de BADGE est convertie en phénoldiol avec libération de glycéraldéhyde. Cette voie de métabolisation est également proposée dans une autre étude (Bentley, Bieri *et al.* 1989) faite sur des souris C3H et C57BL6.

En cas d'inhibition ou de saturation de l'époxyde hydrolase, une désalkylation oxydative directe du BADGE survient, avec formation de glycidaldéhyde (Bentley, Bieri *et al.* 1989; Climie, Hutson *et al.* 1981b). Une étude *in vitro* concernant le métabolisme cutané du BADGE sur de la peau de rats Fisher 344, de souris C3H, et sur de la peau humaine a été réalisée (Boogaard, Denneman *et al.* 2000). 24 heures après application, il a été observé que la majorité du BADGE absorbé est métabolisée en dérivés bis-diol (79% sur la peau humaine, 93% sur la peau de rat, 96% sur la peau de souris). Une faible quantité de dérivés mono-diol (10% sur la peau humaine, 3.8% sur la peau de rat, 2% sur la peau de souris) a également été retrouvée.

La suite de cette étude (Boogaard, De Kloe *et al.* 2000), effectuée sur des cellules hépatiques et pulmonaires humaines et animales (rats Fisher 344 et souris C3H), confirme que la principale voie de métabolisation du BADGE se fait *via* des époxydes hydrolases et désalkylation oxydative. De plus, l'activité des époxydes hydrolases étant plus importante chez l'homme que chez la souris et le rat (Boogaard, De Kloe *et al.* 2000), il est probable que la voie de métabolisation principale chez l'homme soit similaire à celle décrite par Climie *et al.*

Théoriquement, le phénoldiol de BADGE pourrait subir une désalkylation oxydative pour former du bisphénol A (BPA). Dans l'étude de (Climie, Hutson *et al.* 1981b) des traces (< 0,1% de la dose administrée) d'un métabolite pouvant être identifié comme du BPA ont été retrouvées. Cependant, si une telle voie de métabolisation existe, elle serait très minoritaire et la quantité de BPA formé serait très faible, voire indétectable (Hutson 1998a; Hutson 1998b). De plus, des études *in vitro* réalisées à partir de fractions cytosoliques et microsomiales hépatiques, cutanées et/ou pulmonaires de souris (Bentley, Bieri *et al.* 1989), de rats et d'origine humaine (Boogaard, De Kloe *et al.* 2000; Boogaard, Denneman *et al.* 2000) ne retrouvent pas de BPA parmi les métabolites.

Dans une étude effectuée sur des travailleurs exposés à du BADGE (Hanaoka, Kawamura *et al.* 2002), la concentration urinaire en BPA est supérieure à celle du groupe témoin (1,06 contre 0,52 $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine, $p = 0,002$). Cependant, il n'est pas exclu que le BPA puisse être une impureté de la synthèse du BADGE. Cette étude ne permet donc pas de conclure sur une métabolisation du BADGE en BPA.

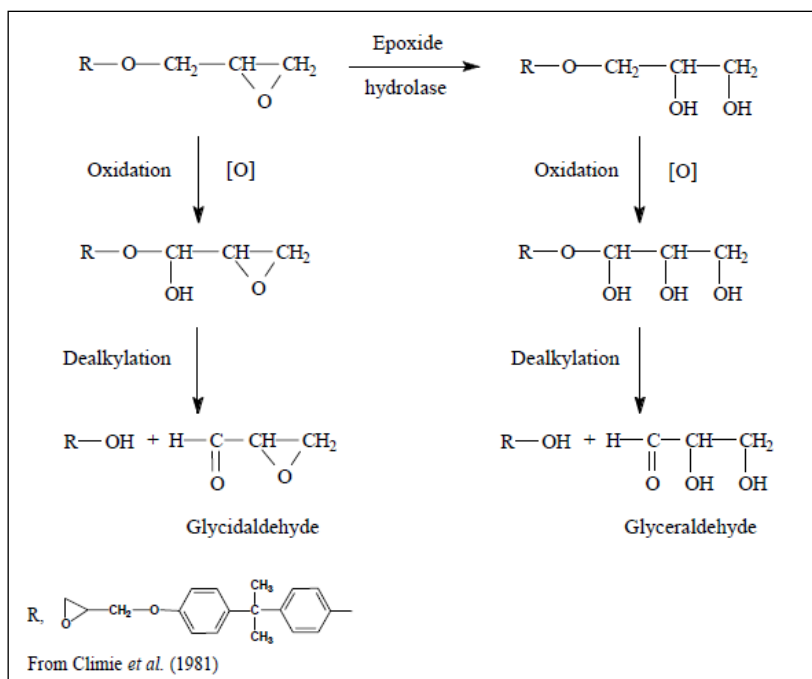


Figure 8 : Métabolisme du BADGE

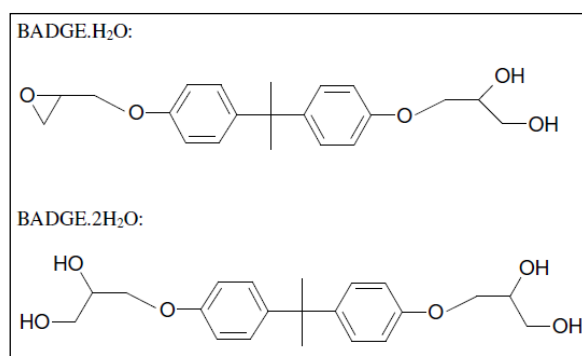


Figure 9 : Dérivés hydrolysés mono- et bis-diols du BADGE

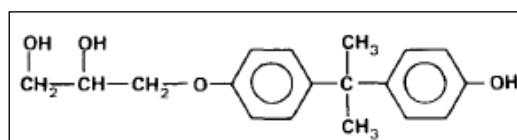


Figure 10 : Dérivé phénoldiol du BADGE

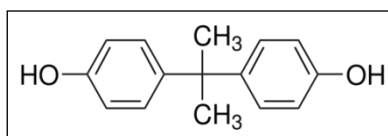


Figure 11 : Bisphénol A

La molécule de BADGE peut réagir avec des ions Cl^- contenus dans le liquide gastrique pour former des dérivés hydrochlorés BADGE-HCl et BADGE-2HCl. Cette réaction chimique peut se produire également dans l'environnement et l'alimentation au contact de substances salées et de processus de fumage/salage (EFSA, 2004). Cette réaction est réversible, contrairement aux réactions d'hydrolyse des groupements époxy.

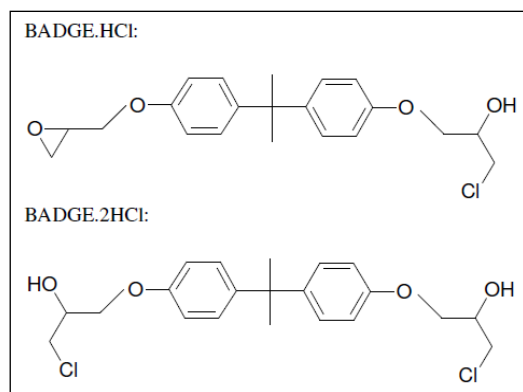


Figure 12 : Dérivés hydrochlorés du BADGE

8.11.4 Elimination

Les différentes études montrent une faible élimination par voie rénale, de l'ordre de 10% de la dose administrée. La majorité du BADGE et de ses métabolites est retrouvée dans les fécès.

Suite à l'administration de BADGE radiomarqué par voie orale chez la souris (Climie *et al.*, 1981a), il a été retrouvé (en pourcentages cumulés) :

- 61% de la radioactivité dans les fécès et 8,8% dans les urines 24 heures après administration.
- 79,9% de la radioactivité dans les fécès, 11,2% dans les urines 3 jours après administration.
- 80,6% de la radioactivité dans les fécès, 9,7% dans les urines 8 jours après administration.

Chez le rat, une étude⁶⁶ citée dans rapport de l'EFSA de 2004 retrouve 53% de la dose de BADGE dans les fécès et 9% dans les urines après administration par voie orale. Après administration par voie intraveineuse, 43% de la dose de BADGE est retrouvée dans les fécès et 8% dans les urines. Cette même étude observe une élimination plasmatique plus rapide de la radioactivité après administration orale de BADGE radiomarqué ($T_{1/2}$ plasmatique = 4,8h) que par voie intraveineuse ($T_{1/2}$ plasmatique = 7,7h).

Une étude chez la souris (Yamauchi, Waki *et al.* 2001) a retrouvé une demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) de 6,4h après administration par voie orale de 3 g/kg de BADGE.

Aucune étude chez l'Homme n'a été trouvée.

8.12 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs

8.12.1 Données relatives au BADGE

Plusieurs études *in vitro* n'ont pas retrouvé d'affinité du BADGE pour les récepteurs aux œstrogènes (ERs) à des concentrations $\leq 10^{-4}$ M. Les récepteurs aux œstrogènes utilisés pour ces études sont : des récepteurs issus d'utérus de rate immature (Olea, Pulgar *et al.* 1996; Perez, Pulgar *et al.* 1998), des récepteurs de cellules cancéreuses mammaires

⁶⁶ Nolan, R.J., Unger, E., Chatterton, L.S. (1981) Diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA). Fate in male Fischer 344 rats (Probe). Unpublished report submitted by Dow Chemical Co. to APME.

humaines MCF-7 (Satoh, Ohyama *et al.* 2004b; Stroheker, Picard *et al.* 2004), ou des récepteurs d'hépatocytes de carpe CARP-HEP (Letcher, Sanderson *et al.* 2005).

Une étude (Letcher, Sanderson *et al.* 2005) a cependant retrouvé sur des hépatocytes de carpe une action anti-oestrogénique du BADGE, en observant une diminution de la synthèse de vitellogénine, dont la synthèse est liée à l'activation de récepteurs ERs par l'estradiol (E2). Le potentiel anti-oestrogénique serait environ 10 fois plus faible que celui du tamoxifène (CI50 à 5,5 μM pour le BADGE, CI50 à 0,6 μM pour le tamoxifène).

L'effet prolifératif du BADGE sur les cellules cancéreuses mammaires MCF-7 est controversé car une légère augmentation de la prolifération est retrouvée dans deux études (Olea, Pulgar *et al.* 1996; Parez, Pulgar *et al.* 1998) avec des concentrations de 10^{-5} M, mais n'est pas retrouvé dans deux autres études (Satoh, Ohyama *et al.* 2004b; Stroheker, Picard *et al.* 2004) avec des concentrations supérieures (10^{-4} M).

Une étude (Satoh, Ohyama *et al.* 2004b) a retrouvé une affinité du BADGE pour les récepteurs androgéniques. Cette affinité est similaire à celle du BPA : CI50 à $6,4 \cdot 10^{-6}$ M pour le BADGE, CI50 à $7,9 \cdot 10^{-6}$ M pour le BPA. Le BADGE aurait à fortes concentrations (10^{-4} M) un léger effet antagoniste sur ces récepteurs androgéniques, en inhibant partiellement (52%) la liaison de la 5α -dihydrotestostérone (DHT) sur son récepteur.

Le BADGE est un inhibiteur des récepteurs gamma activant la prolifération des peroxysomes (peroxisome proliferator-activated receptors gamma – PPAR γ). Il est utilisé dans de nombreuses études s'intéressant à ces récepteurs, principalement en tant que témoin d'inhibition de l'activité PPAR γ . Dans un test de compétition avec la rosiglitazone réalisé sur des pré-adipocytes humains (cellules 3T3-L1 et 3T3-F442A), le Kd du BADGE a été estimé à 100 μM (Wright, Clish *et al.* 2000). Pour comparaison, le Kd des agonistes naturels des PPAR γ (acides gras, prostaglandines, leucotriènes) se situe entre 2 et 50 μM .

Une étude a cependant montré que le BADGE a une activité agoniste des PPAR γ sur la lignée cellulaire ECV304 (Bishop-Bailey, Hla *et al.* 2001). Il est donc probable que l'activité des PPAR γ soit régulée de façon différente selon le type cellulaire, et que l'activité du BADGE soit dépendante du type cellulaire.

8.12.2 Données relatives aux dérivés hydrolysés et hydrochlorés du BADGE

- **Etudes sur cellules transfectées en vue de la détection d'une activité estrogénique ou androgénique :**

Deux études (Nakazawa, Yamaguchi *et al.* 2002; Satoh, Ohyama *et al.* 2004b) se sont intéressées à l'activité oestrogénique et androgénique des dérivés hydrolysés et hydrochlorés du BADGE. L'étude de Nakazawa *et al.* a retrouvé un effet prolifératif du BADGE-2H₂O et du BADGE-2HCl sur des cellules cancéreuses mammaires humaines T47D supérieur au BPA. Cependant, l'étude de Satoh *et al.* n'a pas été retrouvé d'effet prolifératif sur des cellules cancéreuses mammaires MCF-7. Les 2 études n'ont retrouvé aucune affinité du BADGE-2H₂O et du BADGE-2HCl pour le récepteur ER α .

L'étude de Satoh *et al.* a retrouvé une affinité de ces 2 molécules pour les récepteurs androgéniques, avec une activité antagoniste à forte concentration (10^{-4} M). L'affinité pour les récepteurs androgéniques a été estimée par compétition avec la 5α -dihydrotestostérone sur ses récepteurs. L'affinité du BADGE-2HCl (CI50 à $1,9 \cdot 10^{-5}$ M) est supérieure à celle du BADGE-2H₂O (CI50 à $1,9 \cdot 10^{-4}$ M) mais inférieure à celle du BADGE (CI50 à $6,4 \cdot 10^{-6}$ M).

- **Etudes sur cellules stéroïdogènes :**

Une étude a retrouvé une augmentation de l'expression génique et de l'activité du récepteur nucléaire Nur77 sur des cellules tumorales de Leydig de souris (lignée K28) exposées au BADGE-2H₂O (Ahn, Nedumaran *et al.* 2008), associée à une augmentation de la synthèse de progestérone. Il convient de noter que cette lignée cellulaire ne produit pas de testostérone. Nur77 est impliqué dans la régulation de la stéroïdogénèse. Une induction du

gène Nur77 provoque une augmentation de l'expression de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse (dont la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD)), et augmente par conséquence la synthèse endogène de stéroïdes (progestérone, testostérone).

8.12.3 Résumé

Tableau 56 : Résumé des études *in vitro* du BADGE (hors interaction avec PPAR γ)

Principe de l'étude	Test utilisé	Doses	Type de cellules / Ligands utilisés	Résultats	Référence
Evaluation de l'activité oestrogénique du BADGE	1) E-Screen : essai de prolifération de cellules cancéreuses mammaires 2) test de compétition sur récepteurs ERs avec un ligand radiomarqué	De 10 ⁻⁸ à 10 ⁻⁵ M dans de l'éthanol	1) Cellules MCF-7 2) Pas de cellules. Récepteurs issus d'utérus de rate immature. Compétiteur : [³ H]-17 β -estradiol	1) Pas d'induction de la prolifération à 10 ⁻⁶ M. Légère augmentation de la prolifération x2 à 10 ⁻⁵ M. 2) Pas d'affinité aux récepteurs ERs à 10 ⁻⁵ M	(Olea, Pulgar <i>et al.</i> 1996)
Evaluation de l'activité oestrogénique du BADGE	1) E-Screen : essai de prolifération de cellules cancéreuses mammaires 2) mesure de l'induction de la synthèse de récepteur à la progestérone (PgR) et de la protéine pS2 3) test de compétition sur récepteurs ERs avec un ligand radiomarqué	De 10 ⁻⁸ à 10 ⁻⁵ M dans de l'éthanol	1) Cellules MCF-7 2) Cellules MCF-7 3) Pas de cellules. Récepteurs issus d'utérus de rate immature. Compétiteur : [³ H]-17 β -estradiol	1) Pas d'induction de la prolifération à 10 ⁻⁶ M. Légère augmentation de la prolifération x2 à 10 ⁻⁵ M (BPA : augmentation x6 à 10 ⁻⁷ -10 ⁻⁵ M). RPP* BADGE =0.0001 (RPP BPA = 0.01, RPP E2 = 100) *RPP: <i>Relative Proliferative Potency</i> 2) Pas d'induction de synthèse de PgR et pS2 à 10 ⁻⁵ M (BPA : augmentation x10-15 de la synthèse de PgR et x3-4 de la synthèse de pS2 à 10 ⁻⁶ -10 ⁻⁵ M) 3) pas d'affinité aux récepteurs ERs à 10 ⁻⁵ M	(Parez, Pulgar <i>et al.</i> 1998)
Evaluation de l'activité oestrogénique du BADGE	1) E-Screen : essai de prolifération de cellules cancéreuses mammaires 2) test de compétition sur récepteurs ERs avec un ligand radiomarqué	De 10 ⁻¹⁰ à 10 ⁻³ M dans DMSO	1) Cellules MCF-7 2) Cellules MCF-7 Compétiteur : [³ H]-17 β -estradiol	Pas d'activité oestrogénique	(Stroheker, Picard <i>et al.</i> 2004)
Evaluation de	1) test de compétition sur	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵	1) Hépatocytes de carpe	1) Pas d'augmentation de la	(Letcher,

l'activité oestrogénique et anti-aromatase du BADGE	récepteurs ERs induisant la production de vitellogénine (vtg). 2) mesure de l'activité de l'aromatase par mesure de la radioactivité libérée lors du métabolisme d'un substrat radiomarqué	et 10^{-4} M dans DMSO	(CARP-HEP). Compétiteurs : Agoniste : 17 β -estradiol; Antagoniste : Tamoxifène 2) Cellules H295R de carcinome adrénocortical humain Substrat : [1 β - ³ H(N)]-androst-4-ene-3,17-dione	production de vtg. Effet anti-oestrogène (diminution de la production de vtg induite par E2). CI50 = 5,5 μ M (CI50 Tamoxifène = 0,6 μ M) 2) Pas d'inhibition de l'aromatase.	Sanderson <i>et al.</i> 2005)
Evaluation de l'activité oestrogénique et androgénique du BADGE et de ses dérivés BADGE-2H ₂ O et BADGE-2HCl	- Etude de l'activité androgénique : Test de compétition sur récepteurs AR dont l'expression est associée à la luciférase. - Etude de l'activité oestrogénique : 1) Test de compétition sur récepteurs ER α dont l'expression est associée à la luciférase. 2) Test de prolifération de cellules cancéreuses mammaire	De 10^{-11} à 10^{-4} M dans DMSO	- Activité androgénique : Cellules CHO-K1 Compétiteurs : Agoniste : 5 α -DHT ; Antagoniste : Acétate de cyprotérone - Activité oestrogénique : 1) Cellules MCF-7. Agoniste : 17 β -estradiol; Antagoniste : Diethylstilbestrol 2) Cellules MCF-7	- BADGE : Liaison aux récepteurs AR (CI50=6,4.10 ⁻⁶ M, similaire au BPA). Légère activité antagoniste des récepteurs AR à forte concentration (10 ⁻⁴ M). Pas de liaison au récepteur ER α . Pas de prolifération des cellules MCF-7. - BADGE-2H ₂ O: Faible liaison aux récepteurs AR (IC50=1,9.10 ⁻⁴ M). Légère activité antagoniste des récepteurs AR à forte concentration (10 ⁻⁴ M). Pas de liaison au récepteur ER α . Pas de prolifération des cellules MCF-7. - BADGE-2HCl : Liaison aux récepteurs AR (IC50=1,9.10 ⁻⁵ M). Activité antagoniste des récepteurs AR à 6,7.10 ⁻⁶ M, similaire au BPA (2,5.10 ⁻⁶ M). Pas de liaison au récepteur ER α . Pas de prolifération des cellules MCF-7.	(Sato, Ohyama <i>et al.</i> 2004b)
Evaluation de l'activité	1) Essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires	De 10^{-14} à 10^{-4} M	1) Cellules T47D 2) Pas de cellules. ER α	1) BADGE-2H ₂ O et BADGE-2HCl ont un effet prolifératif légèrement	(Nakazawa, Yamaguchi <i>et al.</i>

oestrogénique du BADGE-2H ₂ O et BADGE-2HCl	avec et sans antagoniste oestrogénique 2) Test de compétition sur récepteurs ER α avec un ligand fluorescent	dans DMSO	humains (kit commercial). Compétiteur : 17 β -estradiol marqué à une molécule fluorescente.	supérieur au BPA. Effet prolifératif maximum à 10 ⁻⁹ M après 4j 2) Pas de compétition avec E2	2002)
Evaluation de l'activité du BADGE-2H ₂ O sur la stéroïdogénèse	1) Etude de l'expression de Nur77 (impliqué dans la stéroïdogénèse) par Northern blot et Western blot 2) Etude de l'expression d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse par Northern blot 3) Dosage de la progestérone	10 ⁻⁶ M (solvant inconnu)	Cellules K28 (cellules de Leydig tumorales de souris)	1) Augmentation de l'expression et de l'activité Nur77 2) Augmentation de l'expression de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) 3) Augmentation de la synthèse de progestérone	(Ahn, Nedumaran <i>et al.</i> 2008)

D'après les études *in vitro*, le BADGE ne se lierait pas aux récepteurs aux œstrogènes (ERs) et sa capacité d'induire un effet oestrogénique est variable (absente ou variant avec la dose). Un léger effet prolifératif sur des cellules cancéreuses mammaires a été retrouvé dans 2 études sur 4 et son affinité pour les récepteurs aux œstrogènes n'est pas certaine. Si un effet oestrogénique existe, il devrait être faible. Une activité antagoniste des récepteurs aux androgènes a également été retrouvée avec le BADGE et certains dérivés (BADGE-2HCl et BADGE-2H₂O).

Le BADGE-2H₂O pourrait induire la synthèse de progestérone *via* l'activation du récepteur nucléaire Nur77 et, par conséquent, une augmentation de la synthèse de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse.

Le BADGE est un inhibiteur des PPAR γ (Wright, Clish *et al.* 2000). Ces récepteurs agissent comme facteurs de transcription pour moduler l'expression de gènes impliqués dans la différenciation et la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'immunité et le métabolisme lipidique et glucidique. Les PPAR γ se trouvent principalement dans les tissus adipeux, où ils jouent un rôle crucial dans la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes.

8.13 Effets sur la santé

8.13.1 Apport des études épidémiologiques

Une étude a été réalisée au Japon chez 42 travailleurs masculins exposés au BADGE (vaporisation de résines époxy à base de BADGE) (Hanaoka, Kawamura *et al.* 2002). Le groupe contrôle est constitué de 42 travailleurs masculins de la même industrie, d'âge et de tabagisme similaire, mais non exposés professionnellement au BADGE. Cette étude montre un taux urinaire de BPA significativement supérieur dans le groupe exposé au BADGE (1,06 $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine) que dans le groupe contrôle (0,52 $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine). Aucune différence des taux plasmatiques de LH et de testostérone libre n'a été retrouvée entre les 2 groupes. En revanche, une diminution significative du taux plasmatique de FSH a été retrouvée dans le groupe exposé (5,3 vs 7,6 mUI/ml). Cette concentration plasmatique de FSH est significativement corrélée au taux urinaire de BPA, mais pas aux taux urinaires de métabolites de solvants organiques (ortho-cresol, acide méthylhippurique, acide 2-butoxyacétique). Les auteurs concluent à un lien entre exposition au BADGE et contamination des travailleurs par le BPA, et entre contamination par le BPA et diminution des concentrations plasmatiques en FSH.

Il convient de préciser que cette étude n'a pas été retenue par l'Anses pour l'évaluation des dangers du BPA (ANSES 2011).

8.13.2 Effets sur le système reproducteur mâle

8.13.2.1 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

8.13.2.2 Données animales

8.13.2.2.1 *Exposition pendant la gestation et la lactation*

Depuis l'évaluation de l'EFSA en 2004, 3 études ont été réalisées par le même groupe de recherche de l'Université Coréenne de Chung-Ang, par administration de BADGE « pur » (par opposition aux formulations techniques à base de BAGDE, cf chapitre « Considérations générales – Pureté ») mais de pureté exacte inconnue, par gavage chez des rates Sprague-Dawley du 6^{ème} jour de gestation jusqu'au 21^{ème} jour post-natal :

➤ Une étude chez des rates de 8 semaines (Hyoung, Yang *et al.* 2007) a été réalisée par gavage aux doses de 0, 375, 1500 ou 3000 mg/kg/j de BADGE (pureté inconnue) administré dans de l'huile de maïs. Toutes les mères du groupe 3000 mg/kg/j sont décédées avant la parturition, ainsi que 8 mères sur 12 dans le groupe 1500 mg/kg/j avec une seule portée constituée de 3 mâles de faible poids et de température corporelle basse. Dans le groupe 375 mg/kg/j, aucune toxicité maternelle n'a été rapportée (pas de perte de poids).

Il a été observé chez la descendance mâle du groupe 375 mg/kg/j :

- Une diminution du gain de poids des nouveau-nés.
- Une augmentation du poids relatif des glandes surrénales (+20%) et des poumons (+14%) à PND42, ainsi que des testicules (+7%), de l'épididyme (+7%), de la prostate (+14%) et du cerveau (+6%) à PND63. Cependant, il n'y a aucune information sur les poids absolus.
- Une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les tubules séminifères à J63. Cette observation est uniquement visuelle (par analyse histologique des tissus).
- Un taux de testostérone post-natal plus élevé à PND21, similaire à PND42, et plus bas à PND63 par rapport au groupe contrôle. Il n'y a pas de différence des taux d'œstrogène entre les animaux contrôles et traités.

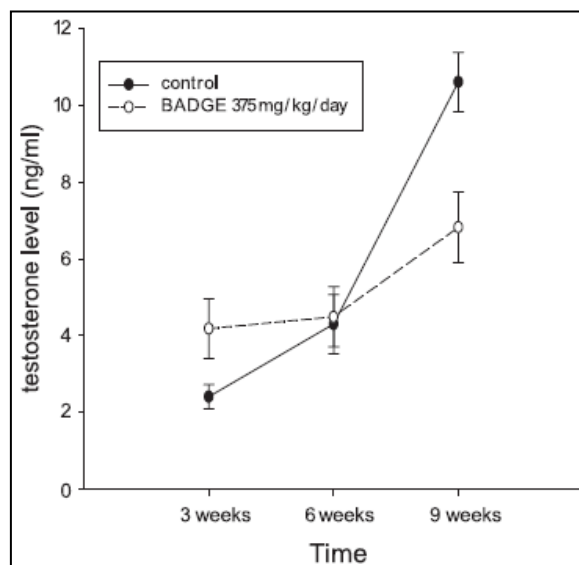


Schéma extrait de Hyoung *et al* (2007)

Figure 13: Concentrations plasmatiques de testostérone chez les nouveau-nés

A noter que la diminution du taux de testostérone à PND63 est en contradiction avec l'activation du récepteur nucléaire Nur77 observée dans une étude *in vitro* (Ahn, Nedumaran *et al.* 2008), cf chapitre 3.3.2) qui induirait une augmentation de la synthèse de testostérone.

La dose de 375 mg/kg/j a été retenue comme LOAEL (augmentation du poids relatif des glandes surrénales et des poumons à PND42, ainsi que des testicules, de l'épididyme, de la prostate et du cerveau à PND63 ; diminution du taux plasmatique de testostérone à PND63).

➤ Une étude chez des rates âgées de 9 semaines (Kang *et al.*, 2008) a été réalisée par gavage aux doses de 0 ou 375 mg/kg/j de BADGE (pureté inconnue) administré dans de l'huile de maïs. Les auteurs se sont intéressés chez la descendance à l'épididyme des rats : poids, histologie et expression tissulaire de la clusterine. Il s'agit d'une glycoprotéine, non-

spécifique de l'épididyme, impliquée dans de nombreux mécanismes cellulaires et physiologiques, dont la maturation du sperme (Rizzi and Bettuzzi 2010). Aucune toxicité maternelle n'est rapportée.

Il a été observé chez la descendance mâle issue du groupe traité :

- Un gain de poids moins important à partir du 21^{ème} jour post-natal.
- Une augmentation de la distance ano-génitale ajustée au poids au 7^{ème} et 14^{ème} jour, mais pas au 21^{ème} jour.
- Une diminution de la synthèse des ARNm du gène de la clusterine dans l'épididyme à partir du 21^{ème} jour (baisse de 57% à PND21 et PND42, baisse de 86% à PND63).
- Aucune modification du poids et de la structure histologique de l'épididyme.

La dose de 375 mg/kg/j a été retenue comme LOAEL (diminution du gain de poids des nouveau-nés, diminution de l'expression de la clusterine dans l'épididyme).

➤ Une étude chez des rates âgées de 8 semaines (Kwon, Yang *et al.* 2010) a été réalisée par gavage aux doses de 0, 50, 200 ou 400 mg/kg/j de BADGE (pureté inconnue) administré dans de l'huile de maïs. Les effets sur l'épididyme de la descendance mâle (poids, histologie et expression tissulaire de la clusterine) ont également été étudiés.

Il a été observé chez la descendance mâle :

- Une augmentation de la distance ano-génitale ajustée au poids au 4^{ème} et 14^{ème} jour post-natal (mais pas au 21^{ème} jour) pour le groupe 400 mg/kg/j.
- Une modification de l'expression du gène de la clusterine, avec une diminution significative de l'expression au 42^{ème} et 56^{ème} jour post-natal dans les groupes 200 mg/kg/j (respectivement -57% et -82%) et 400 mg/kg/j (respectivement -67% et -87%). Ces évènements sont confirmés au niveau protéique par Western blot. A noter un doublement non-significatif des quantités d'ARNm de clusterine au 21^{ème} jour post-natal dans le groupe 50 mg/kg/j.
- Aucune modification du poids et de l'histologie de l'épididyme dans les 3 groupes. De plus, aucune variation de poids n'a été observée dans la descendance, contrairement aux 2 études précédentes.

La dose de 200 mg/kg/j a été retenue comme LOAEL (diminution de l'expression de la clusterine dans l'épididyme).

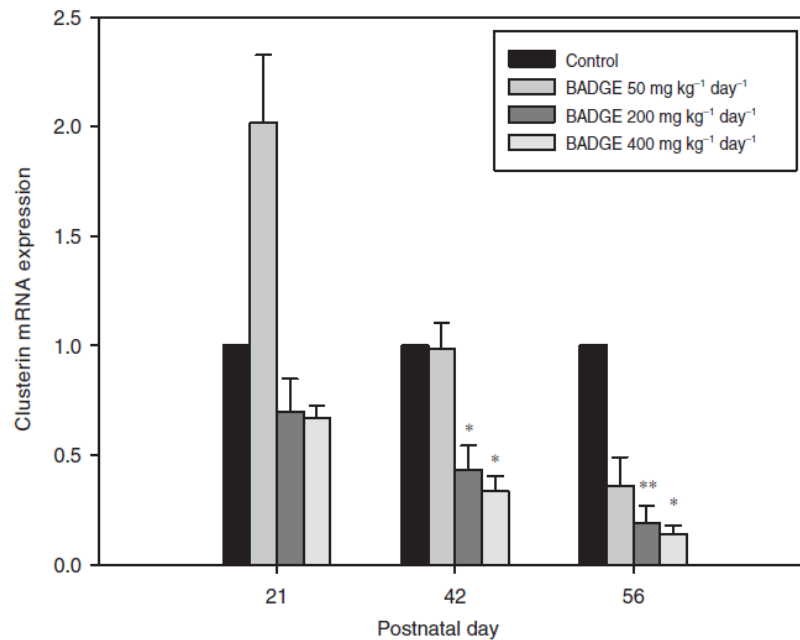


Schéma extrait de Kwon *et al* (2010)

Figure 14 : Expression de l'ARNm de clusterine dans l'épididyme dans les différents groupes

8.13.2.2 Exposition à l'âge adulte

➤ Depuis l'évaluation de l'EFSA en 2004, une étude de toxicité aiguë chez le rat Sprague-Dawley (Yang, Lee *et al.* 2010) a été réalisée par administration d'une dose unique de 0, 500, 750, 1000 ou 2000 mg/kg de BADGE (pureté inconnue) par gavage dans de l'huile de maïs. Il a été observé :

- Une augmentation dose-dépendante statistiquement significative de la proportion de tubules séminifères immatures par rapport aux tubules séminifères matures.
- Une diminution de la mobilité du sperme et une augmentation des anomalies des spermatozoïdes à 2000 mg/kg/j.

Une toxicité systémique (diminution de la consommation de nourriture et d'eau) a été observée dans les groupes 1000 et 2000 mg/kg/j.

Les doses de 500 mg/kg/j et 750 mg/kg/j ont été retenues respectivement comme NOAEL et LOAEL en administration aiguë (augmentation des tubules séminifères immatures).

Tableau 57: Maturation des tubules séminifères en fonction de la dose d'exposition au BADGE

Stage of generation	control	BADGE (mg/kg/d)			
		500	750	1000	2000
Full-mature	61	51	49	48	31
Maturing	84	91	86	85	47
Immature	5	8	15	17	72
χ^2		1.865	6.333	8.012	78.533
p-value		0.39	0.04	0.02	<0.001

Tableau 58 : Nombre, mobilité et anomalie des spermatozoïdes

Group (mg/kg/d)	Sperm head count		Sperm motility positive (%)	Sperm abnormality (%)
	Testis ($\times 10^6$ /testis)	Epi. ($\times 10^6$ /epi)		
Control	200.4 \pm 27.6	80.6 \pm 6.5	93.1 \pm 3.1	4.4 \pm 4.5
BADGE 500	199.6 \pm 14.0	86.2 \pm 18.1	84.8 \pm 16.3	4.5 \pm 2.4
BADGE 750	199.7 \pm 40.8	92.5 \pm 13.2	91.7 \pm 8.9	4.0 \pm 1.4
BADGE 1000	201.6 \pm 10.6	84.5 \pm 18.3	90.3 \pm 7.2	5.0 \pm 2.7
BADGE 2000	164.4 \pm 88.8	58.3 \pm 28.3	60.5 \pm 41.0	18.8 \pm 22.5

Tableaux extraits de Yang *et al* (2010)

8.13.2.2.3 Résumé des données animales

Tableau 59 : Résumé des études *in vivo* de toxicité sur l'appareil reproducteur mâle (BADGE)

Exposition pendant gestation et allaitement							
Type de BADGE/ pureté	Voie	Animal/ souche	Dose	Période d'exposition	Reprotoxicité	LOAEL reprotoxicité	Référence
BADGE « pur » pureté inconnue	orale	Rat SD	0, 375, 1500, 3000 mg/kg/j	J6 de gestation à J21 post-partum	<ul style="list-style-type: none"> - Perte de poids - T° corporelle basse - Diminution du nombre de spermatozoïdes dans les tubules séminifères - Augmentation du poids relatif de certains organes (surrénales, poumons, testicules, épидидyme, prostate, rate, cerveau). Pas d'info sur les poids absolus. - Modification des taux de testostérone 	375 mg/kg/j	(Hyoung, Yang <i>et al.</i> 2007)
BADGE « pur » pureté inconnue	orale	Rat SD	0, 375 mg/kg/j	J6 de gestation à J21 post-partum	<ul style="list-style-type: none"> - Gain de poids moins important - Augmentation de la distance ano-génitale ajustée - Diminution de l'expression de la clusterine dans l'épididyme 	375 mg/kg/j	(Kang, Kwon <i>et al.</i> 2008)
BADGE « pur » pureté inconnue	orale	Rat SD	0, 50, 200, 400 mg/kg/j	J6 de gestation à J21 post-partum	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la distance ano-génitale ajustée - Diminution de l'expression de la clusterine dans l'épididyme 	200 mg/kg/j	(Kwon, Yang <i>et al.</i> 2010)
Exposition à l'âge adulte							
Type de BADGE	Voie	Animal/ souche	Dose	Période d'exposition	Reprotoxicité	LOAEL reprotoxicité	Référence

BADGE « pur » pureté inconnue	orale	Rat SD	Dose unique : 0, 500, 750, 1000 ou 2000 mg/kg	Mâles âgés de 8 semaines	- Augmentation des tubules séminifères immatures	750 mg/kg	(Yang, Lee <i>et al.</i> 2010)
--	-------	--------	---	-----------------------------	---	-----------	-----------------------------------

Une atteinte des tubules séminifères et une diminution de l'expression de la clusterine, protéine impliquée entre autre dans la maturation du sperme, sont des effets retrouvés dans ces 4 nouvelles études. Il est à noter que ces études ont été réalisées par la même équipe ; il convient donc d'être prudent quand à l'interprétation de ces résultats.

8.13.2.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Une étude a été réalisée selon la ligne directrice OCDE 211 concernant les effets du BADGE sur la reproduction de la Daphnie (*Daphnia magna*). En raison d'une diminution de la croissance des adultes, de la survie et de la reproduction, une NOEC est définie à 0,3 mg/L. Les mécanismes donnant lieu à ces effets n'ont pas été identifiés (Thorpe 1984).

8.13.3 Effets sur le système reproducteur femelle

Depuis l'évaluation de l'EFSA en 2004, aucune nouvelle donnée n'a été identifiée à ce jour.

8.13.4 Effets sur le cerveau et le comportement

Pas de données identifiées à ce jour.

8.13.5 Effets sur le métabolisme

Par son mode d'action inhibiteur sur les récepteurs PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors gamma ou PPAR γ) (Wright *et al.*, 2000), le BADGE peut moduler divers processus biologiques, dont la différenciation et la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'immunité, le métabolisme lipidique et glucidique, et participer au développement de certaines pathologies comme le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose, l'hypertension, l'inflammation ou le cancer.

8.13.5.1 Données humaines

Pas de données humaines identifiées à ce jour.

8.13.5.2 Données animales

➤ Une étude a été réalisée chez des souris mâles C57BL/6J âgées de 7 semaines (Yun, Shin *et al.* 2008). Ces souris étaient soumises à un régime alimentaire classique (groupe contrôle) ou riche en graisses (groupe HFD). Leur nourriture était supplémentée ou non par 0,03% de BADGE (pureté inconnue), ce qui représente environ 30 mg/kg/j pour une consommation moyenne de 3 g de nourriture par jour chez une souris de 30 g. Après 8 semaines de traitement, la comparaison du groupe HFD supplémenté en BADGE avec le groupe HFD témoin montre :

- Un poids corporel total plus bas, non significativement différent du groupe contrôle (souris avec régime alimentaire classique).
- Une glycémie plus basse (d'environ 20%), non significativement différente du groupe contrôle.
- Un poids absolu du tissu adipeux blanc de l'épididyme plus bas (-44%). Un poids relatif du tissu adipeux blanc de l'épididyme plus bas mais non statistiquement significatif ($1,213 \pm 0,863$ g/100g pc contre $1,870 \pm 0,402$ g/100g pc).
- Une stéatose hépatique diminuée (observation histologique).
- Un taux d'expression d'adiponectine (hormone du métabolisme lipidique et glucidique, augmentant l'oxydation des acides gras) dans les tissus adipeux blancs de l'épididyme plus élevé (d'environ 60%), non significativement différent du groupe contrôle. A noter que 1 semaine et 2 semaines après le début de l'administration de

BADGE, le taux d'expression d'adiponectine est significativement plus élevé que dans le groupe contrôle.

- Aucune différence de l'expression hépatique de CPT1 et de pACC (enzymes de l'oxydation lipidique). Cependant, ces taux d'expression sont plus élevés à la 2^{ème} semaine de traitement.
- Aucune différence de concentration plasmatique de cholestérol total, de cholestérol LDL et HDL, et d'acides gras libres.
- Aucune différence de consommation de nourriture entre les groupes.

Cette étude semble montrer un effet du BADGE sur la glycémie et l'adipogenèse en cas de régime associé riche en graisses. Ceci peut être lié au fait que le BADGE est un antagoniste des PPAR γ .

➤ Une étude a été réalisée chez des souris KKAy (modèle de souris obèses diabétiques) âgées de 6 semaines (Yamauchi, Waki *et al.* 2001). Ces souris étaient soumises à un régime alimentaire classique (groupe contrôle) ou riche en graisses (groupe HFD). Leur nourriture était supplémentée ou non par 3% de BADGE (pureté inconnue), ce qui représente environ 3000 mg/kg/j pour une consommation moyenne de 3 g de nourriture par jour chez une souris de 30 g. Après 2 semaines de traitement, la comparaison du groupe HFD supplémenté en BADGE avec le groupe HFD témoin montre de façon significative :

- Un poids corporel total plus bas.
- Une glycémie et une insulïnémie plus basses.
- Un poids absolu du tissu adipeux blanc de l'épididyme plus bas.
- Une concentration sérique d'acides gras libres diminuée.
- Un taux d'expression de TNF α et de résistine (hormone impliquée dans l'insulino-résistance) diminué.

Aucun signe de toxicité n'a été décelé.

Cette étude semble montrer un effet protecteur de fortes doses de BADGE contre l'hyperglycémie, l'insulino-résistance et l'adipogenèse chez un modèle de souris diabétique soumis à un régime riche en graisse. Cependant, cette étude ne permet pas de conclure quand à l'effet du BADGE chez des souris soumises à un régime alimentaire normal.

➤ Une étude a été réalisée chez des souris mâles BALB/c âgées de 15 semaines traitées ou non par des injections intra-péritonéales de streptozotocine (une cytotoxine des cellules β pancréatiques) pendant 5 jours, induisant ainsi un diabète de type I (Botolin and McCabe 2006). La souris est considérée diabétique en cas de glycémie > 3 g/L. Chacun des 2 groupes principaux (groupe contrôle et groupe diabétique) a ensuite été traité par 30 mg/kg/j de BADGE (dilué dans du DMSO ; pureté inconnue) par injection intra-péritonéale, à des périodes et des durées de traitement différents, créant ainsi les sous-groupes suivants (constitués de 8 à 11 animaux) :

- du 1^{er} au 28^{ème} jour après confirmation du diabète (ayant lieu 12 jours après la 1^{ère} injection de streptozotocine) (= sous-groupe 1).
- du 1^{er} au 7^{ème} jour après confirmation du diabète (= sous-groupe 2).
- du 21^{ème} au 28^{ème} jour après confirmation du diabète (= sous-groupe 3).
- du 1^{er} jour d'injection de streptozotocine au 28^{ème} jour après confirmation de diabète (= sous-groupe 4).

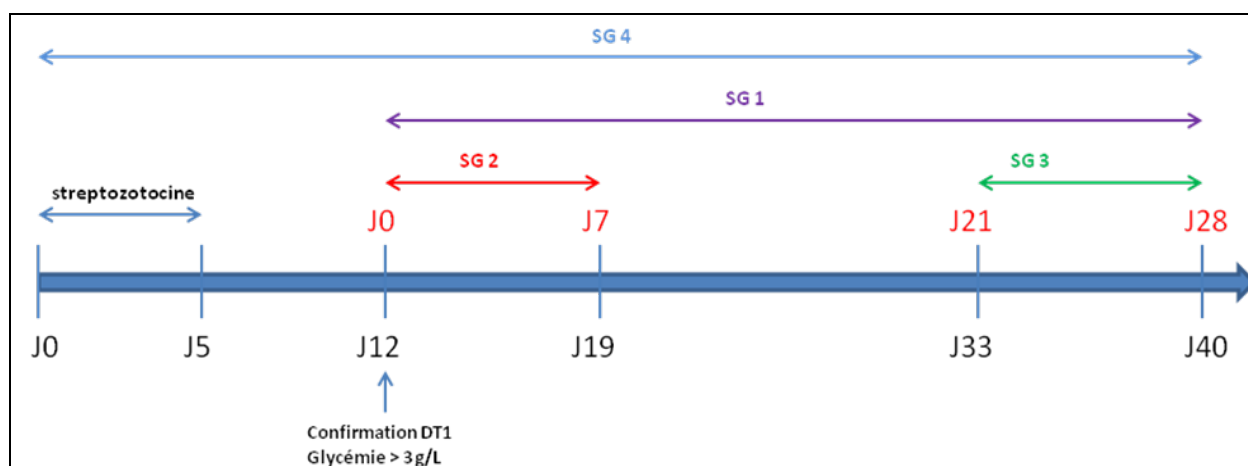


Figure 15: Schéma d'administration (Bolotin *et al.*, 2006)

Dans le sous-groupe 1, entre les souris diabétiques traitées et non-traitées, il n'a pas été observé de différence de poids et de glycémie. En revanche, il a été observé dans le sous-groupe traité :

- Une réduction significative du taux de triglycérides à J5, J14 et J28.
- Une réduction significative du taux d'acides gras libres à J5, J21 et J28.
- Une diminution significative de l'expression de marqueurs adipocytaires (PPAR γ -2, aP2) à J5, J14, J21 et J28.
- Une diminution significative du taux d'adipocytes présents dans la moëlle osseuse.

Dans ce même sous-groupe, l'administration de BADGE chez les souris diabétiques n'a eu aucun effet sur la perte osseuse induite par le diabète de type I.

Dans les sous-groupes 2 et 3, aucune différence de glycémie, de triglycéridémie et de l'expression d'ostéocalcine n'a été observée à J28 entre les souris diabétiques traitées et non-traitées. Il a cependant été observé une légère diminution de l'expression de protéine aP2 (marqueur adipocytaire) dans ces deux sous-groupes.

Dans le sous-groupe 4, les mêmes effets que dans le sous-groupe 1 ont été observés entre souris diabétiques traitées et non-traitées.

Cette étude semble montrer qu'une administration chronique de BADGE chez des souris diabétiques limite l'adipogenèse mais pas la perte osseuse.

➤ Une étude réalisée chez des souris A-ZIP/F1 irradiées (Naveiras *et al.*, 2009) a montré que l'administration de 30 mg/kg/j de BADGE en intra-péritonéal pendant 14j (dilué dans du DMSO, pureté inconnue) diminue la présence d'adipocytes dans la moëlle osseuse et favorise la greffe de moëlle osseuse.

8.13.5.3 Données *in vitro*

Des études *in vitro* montrent que le BADGE inhibe la différenciation adipocytaire (Wright, Clish *et al.* 2000). Ces études sont en accord avec les activités identifiées du BADGE en tant qu'antagoniste des PPAR γ .

8.13.6 Effets sur la thyroïde

➤ Une étude épidémiologique (Edinboro, Scott-Moncrieff *et al.* 2004) réalisée chez le chat montre une relation entre la consommation de nourriture en boîte de conserve et l'augmentation du risque d'hyperthyroïdie. Les auteurs suggèrent un rôle du BADGE (présent dans les résines époxy recouvrant l'intérieur des boîtes de conserve, et pouvant migrer dans la nourriture) et/ou du BPA (utilisé dans la synthèse du BADGE et déjà retrouvé

dans de la nourriture en conserve d'après plusieurs études) dans la survenue d'hyperthyroïdie chez le chat. Cependant, certains facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte dans l'étude, telle que l'exposition aux polybromodiphényléthers (PBDE) de l'habitat.

Si le BADGE a bien un effet sur la thyroïde, cela pourrait être la conséquence de l'effet antagoniste sur les PPAR γ . Divers mécanismes pourraient être impliqués :

- une réduction de la production des enzymes de dégradation des hormones thyroïdiennes (desiodases notamment) au niveau du foie.
- une compensation par la thyroïde de l'inhibition des PPAR γ , les deux systèmes ayant une action combinée sur plusieurs métabolismes, dont l'adipogenèse.

8.13.7 Effets sur le système immunitaire

En raison de l'activité antagoniste du BADGE sur les PPAR γ , une modulation du système immunitaire pourrait être attendue.

➤ Une étude a été réalisée chez des souris C57BL/6 de phénotype sauvage (PPAR $\gamma^{+/+}$) ou hétérozygotes (PPAR $\gamma^{+/-}$) chez lesquelles une encéphalomyélite allergique expérimentale a été induite (Raikwar, Muthian *et al.* 2005). Il a été observé que l'administration de 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ de BADGE en intra-péritonéal pendant 30j (dilué dans du DMSO, pureté inconnue) exacerbe l'inflammation et la démyélinisation du système nerveux central et augmente la sévérité de l'encéphalomyélite. Le mécanisme démontré est une augmentation de la réponse antigénique des lymphocytes Th1, avec augmentation de la prolifération et de la production d'interféron gamma (INF γ).

8.13.8 Effets sur l'intestin

Pas de données identifiées à ce jour.

8.13.9 Effets cancérigènes

8.13.9.1 Génotoxicité

Depuis l'évaluation de l'EFSA en 2004, aucune nouvelle donnée n'a été identifiée à ce jour.

Plusieurs études de génotoxicité ont retrouvé un effet mutagène du BADGE *in vitro* avec ou sans activation métabolique. *In vivo*, seul 1 test d'aberration chromosomique sur 3 s'est avéré légèrement positif, tous les autres tests (adduit à l'ADN, micronoyau, dommage sur l'ADN, mutation létale dominante) étaient négatifs. L'EFSA conclut que le BADGE n'est pas génotoxique *in vivo* dans les tissus étudiés (moelle osseuse et foie).

Concernant les dérivés hydrochlorés du BADGE, une étude *in vitro* montre un effet génotoxique lors d'un test du micronoyau. Réalisé *in vivo*, ce même test s'avère négatif sur la moelle osseuse de souris.

8.13.9.2 Cancer

Depuis l'évaluation de l'EFSA en 2004, aucune nouvelle étude de toxicité chronique n'a été identifiée à ce jour.

Les études animales de toxicité chronique n'ont pas démontré d'effet cancérigène du BADGE administré par voie orale.

Par voie cutanée, il a été observé :

- Une augmentation significative du taux de tumeurs rénales chez des souris mâles traités par EPON 828 10% (composé de BADGE et contenant 29 ppm d'épichlorhydrine) et de

tumeurs lymphoréticulaires chez des souris femelles traitées par EPIKOTE 828 10% (composé de BADGE et contenant 3 ppm d'épichlorhydrine)(Peristianis, Doak *et al.* 1988).

- Une augmentation chez des rats de l'incidence de carcinomes squameux localisés au niveau de la bouche (lèvres, gencive, palais et langue) probablement liée au toilettage ((Crissmann and Jeffries 1998), cité dans rapport EFSA 2004).

Au vu de ces données, il ne peut être exclu que le BADGE possède un potentiel cancérogène. Cependant, aucun cancer cutané au niveau du site d'application n'a été observé. Si un potentiel cancérogène du BADGE existe, il doit être très faible. De plus, il est difficile d'interpréter ces études du fait de la présence d'épichlorhydrine comme impureté de synthèse, dont le potentiel cancérogène est connu (l'épichlorhydrine est classé en catégorie 2A par l'IARC).

Il est important de noter qu'un des métabolites du BADGE, le glycidaldéhyde, est cancérogène chez le rongeur et est classé 2B par l'IARC. Cependant, il s'agit d'une voie mineure de métabolisation. Chez la souris, la quantité de glycidaldéhyde produite paraît insuffisante pour avoir une action significative sur l'ADN (Steiner, Honger *et al.* 1992). De plus, l'activité enzymatique de la voie principale étant plus importante chez l'homme que chez le rongeur, il serait plus difficile de saturer cette voie et d'augmenter la synthèse de glycidaldéhyde (EFSA 2004)

L'IARC classe le BADGE en catégorie 3 (IARC 1999).

A noter que des études s'intéressant à l'activité antagoniste du BADGE sur les PPAR γ ont observé une induction de l'apoptose de cellules tumorales :

- Une étude a été réalisée sur des cellules Jurkat (cellules humaines de leucémie à cellules T). Une induction de l'apoptose a été observée aux doses de 100 et 150 μ M dilué dans du DMSO (Fehlberg, Gregel *et al.* 2003).
- Une étude a été réalisée sur des cellules HT-29 (cellules humaines d'adénocarcinome de côlon). Une induction de l'apoptose a été observée, avec une DE50 (dose induisant une apoptose de 50% des cellules) de 100 μ M (Schaefer, Takahashi *et al.* 2006).

8.13.10 Sensibilisation

Le BADGE peut entraîner une sensibilisation par contact cutané. Des dermatites ont été rapportées chez l'Homme lors de contacts cutanés avec des résines époxy à base de BADGE (Bingham 2001). Des atteintes respiratoires (crises d'asthme) et oculaires provoquées par des gouttelettes de BADGE ont également été rapportées (NTP 2010).

8.14 Résumé du profil toxicologique

Le BADGE est synthétisé à partir de BPA et d'épichlorhydrine. Il peut donc contenir ces 2 molécules comme impuretés. Le BADGE est utilisé pour la synthèse de résines époxy. Une DJT de 0,15 mg/kg/j a été établie par l'EFSA.

L'absorption par voie orale chez le rat est faible, de l'ordre de 13%, avec un pic plasmatique atteint tardivement (4 à 9h après administration).

Chez l'homme, l'absorption par voie cutanée est faible, lente et incomplète (de l'ordre de 0,1 à 0,2% en 24h, avec un temps de latence de 6h).

Chez le rongeur, une faible quantité de BADGE (moins de 2% de la dose administrée) se distribue dans divers tissus (foie, reins, poumons, intestins, peau, tissus adipeux, os).

Chez la souris et l'Homme, la principale voie de métabolisation du BADGE se fait par des époxydes hydrolases puis par oxydation et désalkylation. En cas de saturation ou d'inhibition

des époxydes hydrolases, une voie de métabolisation secondaire par désalkylation oxydative directe du BADGE survient, avec formation de glycidaldéhyde.

Chez la souris, les principaux métabolites sont des acides carboxyliques et des dérivés hydrolysés mono et bis-diol, représentant environ 50% de la dose initiale de BADGE. Ces métabolites sont éliminés principalement sous forme libre. Environ 5% de la dose initiale sont métabolisés en phénoldiol avec libération de glyceraldéhyde.

Bien que la formation de BPA à partir du phénoldiol soit théoriquement possible, cette voie de métabolisation semble être très mineure, voir inexistante.

Au contact avec des ions Cl⁻ contenus dans le liquide gastrique ou dans certains aliments, des dérivés hydrochlorés peuvent se former. De plus, l'EFSA note la possibilité de formation d'autres produits de réaction du BADGE, de nature et de propriétés toxicologiques inconnues. Ces produits de réaction ont été retrouvés dans des aliments dont les contenants étaient recouverts de résine époxy (*epoxy coating*) à base de BADGE.

Chez la souris et le rat, l'élimination du BADGE après administration orale se fait principalement par voie fécale (environ 80%) ; la voie urinaire est minoritaire (environ 10%). La demi-vie d'élimination du BADGE semble être située entre 4,8 et 7,7 h.

Le BADGE est reconnu comme étant irritant pour la peau et les yeux. Il peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

In vitro, le potentiel oestrogénique du BADGE est controversé. Le BADGE semble également être un antagoniste des récepteurs aux androgènes. De plus, le BADGE est un antagoniste des PPAR γ . Ces récepteurs sont impliqués dans de nombreuses voies cellulaires et métaboliques, et peuvent moduler notamment la différenciation et la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'immunité et le métabolisme lipidique et glucidique.

Le dérivé hydrolysé BADGE-2H₂O pourrait induire la synthèse de progestérone *via* une activation du récepteur nucléaire Nur77 qui active la synthèse de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse.

In vivo, L'EFSA rapporte en 2004 que les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat n'ont décelé aucun effet délétère sur la fertilité, sur les paramètres généraux de la reproduction, sur les portées et le développement post-natal. Les études de toxicité pour le développement réalisées par voie orale chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet tératogène et aucune atteinte de l'embryon et du fœtus. Dans ces études, les NOAEL des effets systémiques observés (diminution du poids des organes et du poids corporel) se situent entre 20 et 60 mg/kg/j.

Depuis, trois études réalisées par la même équipe rapportent après exposition au BADGE du 6^{ème} jour de gestation jusqu'au 21^{ème} jour post-partum :

- une diminution du gain de poids des nouveau-nés à 375 mg/kg/j, sans qu'aucune toxicité maternelle ne soit rapportée.
- une diminution de l'expression de la clusterine (protéine impliquée dans la maturation du sperme) à 200 mg/kg/j et à 375 mg/kg/j.
- une atteinte des spermatozoïdes à 375 mg/kg/j.

Une autre étude réalisée par la même équipe chez le rat mâle adulte montre une augmentation des tubules séminifères immatures après administration unique de BADGE à 750 mg/kg, ainsi qu'une diminution de la mobilité du sperme et une augmentation des anomalies des spermatozoïdes à 2000 mg/kg/j.

De plus, une de ces études montre une diminution des taux plasmatiques de testostérone chez la descendance âgée de 9 semaines après exposition prénatale de 375 mg/kg/j de BADGE. Cette diminution ne peut cependant être expliquée par l'activation de Nur77 (il devrait y avoir une augmentation des taux de testostérone, or une diminution est observée).

Les études de toxicité chronique analysées par l'EFSA n'ont pas démontré d'effet cancérigène du BADGE administré par voie orale. Deux études ont cependant détecté un effet cancérigène du BADGE après application cutanée. Ce potentiel cancérigène pourrait s'expliquer par une métabolisation du BADGE en dérivé époxy (glycidaldéhyde, classé en catégorie 2B par l'IARC), ou peut être lié à la présence d'épichlorhydrine (classée en catégorie 2A par l'IARC) comme impureté de synthèse.

Le BADGE et ses dérivés hydrochlorés ne sont pas considérés génotoxiques *in vivo*. Cependant, plusieurs études de génotoxicité *in vitro* ont retrouvé :

- un effet mutagène du BADGE avec ou sans activation métabolique.
- un effet génotoxique des dérivés hydrochlorés lors d'un test du micronoyau.

L'IARC classe le BADGE en catégorie 3 (IARC, 1999).

Les études animales réalisées en vue d'évaluer les implications métaboliques des PPAR γ et ayant utilisé du BADGE comme antagoniste de ces récepteurs, ont retrouvé une diminution du poids, de l'adipogenèse et de l'insulino-résistance lors de l'administration de BADGE chez des souris diabétiques et/ou soumises à un régime riche en graisses.

Une étude épidémiologique réalisée chez le chat suggère un lien entre la consommation de nourriture en boîte de conserve et la survenue d'hyperthyroïdie. Le BADGE contenu dans les résines époxy de certaines boîtes de conserves pourrait être impliqué. Si un tel effet existe, il pourrait être une des conséquences d'une action antagoniste sur les PPAR γ .

Tableau 60 : Résumé des NOAEL/LOAEL observés (BADGE)

Tableau récapitulatif des NOAELs/LOAELs de toxicité sur la reproduction		
Données expérimentales chez les rongeurs		
	NOAEL ou LOAEL/ voie d'exposition/ espèce	Effet observé, référence
NOAEL <i>dvpt in-utero</i> LOAEL <i>dvpt in-utero</i>	50 mg/kg/j 200 mg/kg/j po/rat	↓ clusterine dans l'épididyme à PND42 et 56 (Kwon, Yang <i>et al.</i> 2010)
LOAEL <i>dvpt in-utero</i>	375 mg/kg/j po/rat	↑ poids relatif des testicules, de l'épididyme, de la prostate et du cerveau à PND63, ↓ taux plasmatique de testostérone à PND63 (Hyoung, Yang <i>et al.</i> 2007)
LOAEL <i>dvpt in-utero</i>	375 mg/kg/j (seule dose testée) po/rat	↓ poids des mâles à PND21, ↓ clusterine dans l'épididyme à PND21 Kang <i>et al.</i> , 2008
NOAEL post-natale précoce	ND	ND
NOAEL péri-natale	ND	ND
NOAEL post-natale tardif	ND	ND
NOAEL pré-pubertaire	ND	ND
NOAEL reprotox (adulte) LOAEL reprotox (adulte)	500 mg/kg (dose unique) 750 mg/kg (dose unique) po/rat	↑ tubules séminifères immatures (Yang, Lee <i>et al.</i> 2010)

8.15 Conclusion

Sur la base des résultats des études *in vitro* et *in vivo*, il est difficile de conclure sur une activité de perturbateur endocrinien du BADGE *via* des études portant sur les interactions avec les récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes. Cependant, une activité anti-PPAR γ est identifiée, et des modifications métaboliques (réduction de la glycémie et de l'adipogenèse) ont été observées *in vivo* par voie orale ou par voie intra-péritonéale. Une toxicité sur l'appareil reproducteur mâle a également été observée dans plusieurs études animales, avec des divergences entre les études et des résultats (par exemple en histologie) qui devraient être quantifiés pour être plus facilement exploitables.

Il serait intéressant de réaliser d'autres études afin d'évaluer :

- la diminution de synthèse de la clusterine et ses conséquences cliniques.

- la proportion des tubules « matures » vs « immatures » (par histologie quantitative des testicules).
- l'activation du récepteur nucléaire Nur77 et ses conséquences sur la stéroïdogénèse.
- les effets du BADGE *in vitro* sur du sperme humain.
- les effets du BADGE sur le métabolisme *via* l'inhibition des récepteurs PPAR γ . Ce problème est cependant complexe du fait que le BPA (qui contamine légèrement le BADGE) a un effet inverse sur le métabolisme.
- les effets du BADGE sur la thyroïde.

De plus, des produits de réaction peuvent être retrouvés dans des aliments dont les contenants sont recouverts de résine époxy (*epoxy coating*) à base de BADGE. Une identification et une évaluation toxicologique de ces produits de réaction paraissent nécessaires.

9 Résumé des propriétés reprotoxiques et/ou de perturbation endocrinienne relatives aux composés étudiés

9.1 Synthèse des données de toxicité pour la reproduction et le développement

En ce qui concerne la toxicité pour la reproduction et le développement des composés analysés, seul le BPS, le BPF et le BADGE ont fait l'objet d'études chez l'animal.

Les données de ces études sont récapitulées ci-dessous :

- **BPS** : Aucune atteinte du développement et de la reproduction n'a été mise en évidence à des doses non-toxiques pour la mère. Une étude chez la rate conduite selon la ligne directrice 421 de l'OCDE montre une augmentation de la durée du cycle œstral, une diminution de l'indice de fertilité et une diminution du nombre de nouveau-nés vivants à la naissance et à PND4 après exposition maternelle de 300 mg/kg/j de BPS. Cette dose est cependant toxique pour la mère.
- **BPF** : Une étude de 28 jours chez le rat adulte ne montre pas d'atteinte des fonctions reproductrices pour des doses de 20 et 100 mg/kg/j. Une augmentation du poids relatif des testicules est observée à 500 mg/kg/j.
- **BADGE** : L'EFSA rapporte en 2004 que les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat n'ont décelé aucun effet délétère sur la fertilité, sur les paramètres généraux de la reproduction, sur les portées et le développement post-natal. Des études de toxicité pour le développement réalisées par voie orale chez la rate et la lapine n'ont montré aucun effet tératogène et aucune atteinte de l'embryon et du fœtus.

Plus récemment, trois études réalisées par la même équipe rapportent après exposition au BADGE du 6^{ème} jour de gestation jusqu'au 21^{ème} jour post-partum :

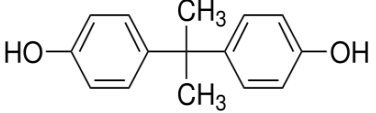
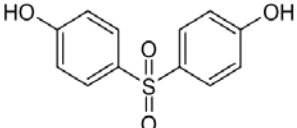
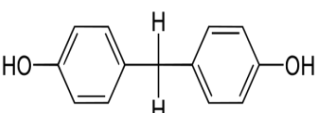
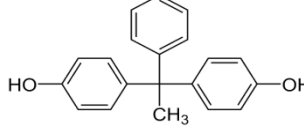
- une diminution du gain de poids des nouveau-nés à 375 mg/kg/j, sans qu'aucune toxicité maternelle ne soit rapportée.
- une diminution de l'expression de la clusterine (protéine impliquée dans la maturation du sperme) à 200 mg/kg/j et à 375 mg/kg/j.
- une atteinte des spermatides à 375 mg/kg/j.

Une autre étude réalisée par la même équipe de recherche, chez le rat mâle adulte, montre une augmentation des tubules séminifères immatures après administration unique de BADGE à 750 mg/kg, ainsi qu'une diminution de la mobilité du sperme et une augmentation des anomalies des spermatozoïdes à 2000 mg/kg/j.

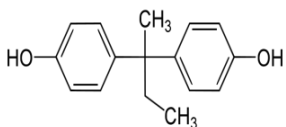
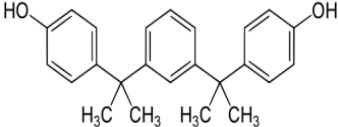
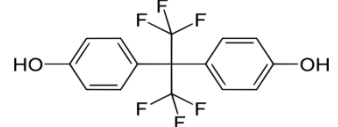
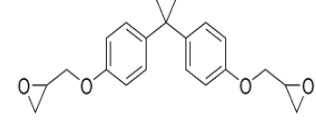
9.2 Synthèse des données relatives aux activités oestrogéniques, anti-androgéniques et autres activités

Afin d'estimer l'activité endocrinienne de ces composés, les résultats des tests utéro-trophiques, des tests de Hershberger et des tests d'interaction avec des récepteurs hormonaux sont comparés avec ceux du BPA (Tableau 61).

Tableau 61 : Résumé des caractéristiques de perturbation endocrinienne des différents bisphénols

		BPA		BPS	BPF	BPAP
Structure						
Substitut identifié du BPA				OUI	OUI	OUI
Classifications	Reprotoxicité-CLP CE-BKH DHI	R3 1 1		Non-classé Non-évalué Non-évalué	Non-classé 3 3B	Non-classé 3 Non-évalué
Test utérotophique	doses/durée Voie Animal NOAEL LOAEL Référence	8, 40, 160 mg/kg/j*3j SC rate SD immature de 18j < 8 mg/kg/j 8 mg/kg/j Yamasaki et al, 2000	40, 160, 800 mg/kg/j*3j VO rate SD immature de 18j 40 mg/kg/j 160 mg/kg/j Yamasaki et al, 2004	20, 100, 500 mg/kg/j*3j SC rate SD immature de 20j < 20 mg/kg/j 20 mg/kg/j Yamasaki et al, 2004	25, 50, 100, 200 mg/kg/j*4j VO rate Wistar immature de 22j 50 mg/kg/j 100 mg/kg/j Stroheker et al, 2003	
Test de Hershberger	doses/durée voie animal NOAEL LOAEL référence	50, 200, 600 mg/kg/j*10j VO rat Brl Han: WIST Jcl (GALAS) de 56j castrés 200 mg/kg/j 600 mg/kg/j¹ Yamasaki et al, 2003			50, 200, 1000 mg/kg/j*10j VO rat Brl Han: WIST Jcl (GALAS) de 56j castrés 1000 mg/kg/j Yamasaki et al, 2003	
Tests <i>in vitro</i> d'interaction avec récepteurs hormonaux	liaison et activité nombre d'études	agoniste ER α , ER β et ERR γ activité oestrogénique < 17 β -E2 (facteur 1000 à 10000) ²		agoniste ER activité oestrogénique < BPA (facteur 2-10)	agoniste ER activité oestrogénique similaire au BPA	agoniste ER activité oestrogénique < BPA (facteur 2)
				8	8	1

¹ Augmentation isolée du poids relatif du gland (+24%)² NTP-CERHR - Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A (2008).

	BPB	BPM	BPAF	BADGE	
Structure					
Substitut du BPA	Non-identifié	Non-identifié	Non-identifié	Non-identifié	
Classifications	Reprotoxicité-CLP CE-BKH DHI	Non-classé 3 1	R2 Non-évalué Non-évalué	Non-classé Non-évalué Non-évalué	Non-classé 2 2
Test utéroprothique	doses/durée voie animal NOAEL LOAEL référence	2, 20, 200 mg/kg/j*3j SC rate SD immature de 20j 20 mg/kg/j 200 mg/kg/j Yamasaki et al, 2002	2, 10, 50 mg/kg/j*3j SC rate SD immature de 20j 10 mg/kg/j 50 mg/kg/j ³ Yamasaki et al, 2004	8, 40, 100 mg/kg/j*3j SC rate SD immature de 19j < 8 mg/kg/j 8 mg/kg/j Yamasaki et al, 2003	
Test de Hershberger	doses/durée voie animal NOAEL LOAEL référence	50, 200, 600 mg/kg/j*10j VO rat Brl Han: WIST Jcl (GALAS) de 56j castrés 600 mg/kg/j Yamasaki et al, 2003		50, 200, 400 mg/kg/j*10j VO rat Brl Han: WIST Jcl (GALAS) de 56j castrés 50 mg/kg/j 200 mg/kg/j Yamasaki et al, 2003	
Tests in vitro d'interaction avec récepteurs hormonaux	liaison et activité nombre d'études	agoniste ER activité oestrogénique > BPA (facteur 10 environ) 4	ligand ER pas de comparaison avec BPA affinité pour ER < BPS (facteur 30) 1	agoniste ER α , antagoniste ER β activité oestrogénique \geq BPA (facteur 10) 9	controversé léger effet oestrogénique dans 2 études sur 4 pas d'affinité pour ER antagoniste PPAR γ 6

³ Egalement compétition avec l'éthinyl estradiol sur son effet utéroprothique à 2 mg/kg/j, mais pas à 10 et 50 mg/kg/j. Effet non pris en compte.

9.2.1 Activité oestrogénique

En se basant sur les résultats des tests utéro-trophiques et des tests *in vitro* d'interaction avec les récepteurs aux œstrogènes, une hiérarchisation du potentiel oestrogénique pourrait être proposée. Les données relatives au BPA issues des travaux de Yamasaki et al. (2000 et 2003) ont été intégrées à titre comparatif.

9.2.1.1 Tests utéro-trophiques

Afin de hiérarchiser leurs activités, les LOAEL ou couples de NOAEL-LOAEL de ces composés ont été représentés graphiquement. A noter que le BPAP et le BADGE n'ont pu être intégrés à ce graphique en raison de l'absence de test utéro-trophique disponible. Une distinction a été faite entre les tests utéro-trophiques réalisés après exposition par voie sous-cutanée et ceux réalisés après exposition par voie orale.

Pour l'exposition par voie sous-cutanée, les couples NOAEL-LOAEL disponibles concernent le BPA, BPAF, BPS, BPM et BPB, et sont représentés ci-dessous:

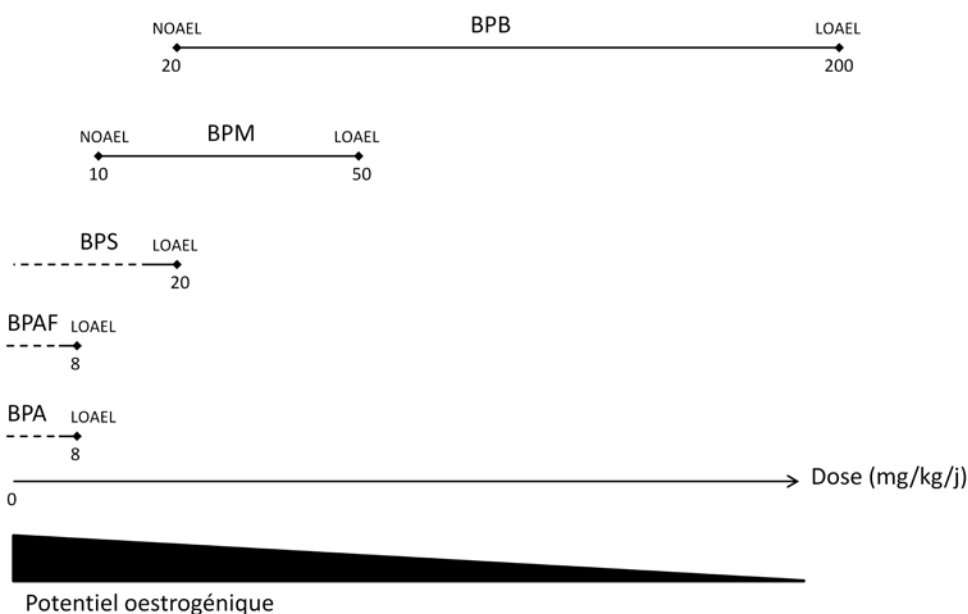


Figure 16 : Tests utéro-trophiques des différents bisphénols réalisés après exposition par voie sous-cutanée.

Pour l'exposition par voie orale, les seules couples de NOAEL-LOAEL disponibles concernent le BPA et le BPF, et sont représentés ci-dessous:

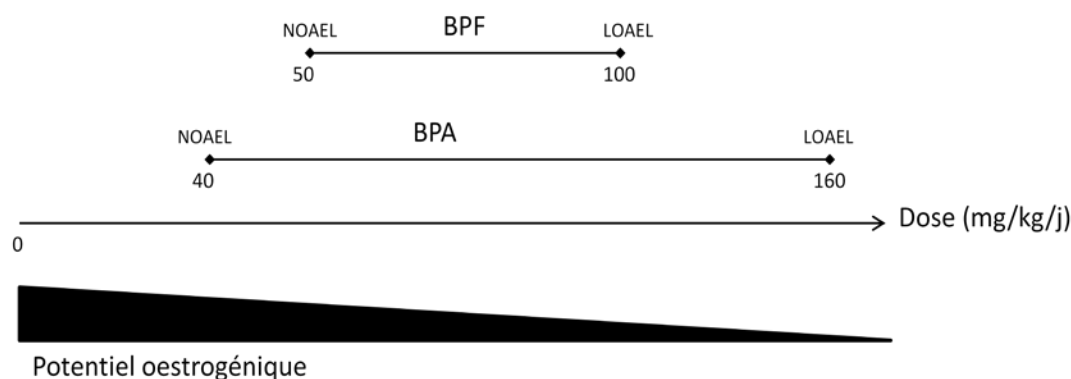


Figure 17 : Tests utéro-trophiques des différents bisphénols réalisés après exposition par voie orale.

De manière générale, les résultats des tests utéro-trophiques suggèrent une similarité des potentiels oestrogéniques du BPA, du BPAF et du BPF. Le BPM et le BPB auraient un potentiel oestrogénique plus faible. Cependant, il est difficile de conclure, en particulier pour le BPB où aucune dose intermédiaire n'a été testée entre 20 et 200 mg/kg/j.

9.2.1.2 Tests d'interaction avec les récepteurs aux œstrogènes

L'activité oestrogénique des différents composés bisphénoliques, estimée par des tests de prolifération cellulaire et d'activation des récepteurs aux œstrogènes, peut être hiérarchisée ainsi :

- 1) BPB (activité oestrogénique supérieure au BPA d'un facteur 10),
- 2) BPAF (activité oestrogénique similaire au BPA ou supérieure d'un facteur 10),
- 3) BPF (activité oestrogénique similaire au BPA),
- 4) BPAP (activité oestrogénique inférieure au BPA d'un facteur 2),
- 5) BPS (activité oestrogénique inférieure au BPA d'un facteur 2 à 10),
- 6) BADGE (activité oestrogénique très faible ou inexistante).

Aucune étude évaluant l'activité oestrogénique du BPM n'a été retrouvée. Cependant, un test de compétition sur des récepteurs aux œstrogènes humains montre une affinité du BPM pour ces récepteurs inférieure à celle du BPA d'un facteur 30.

9.2.1.3 Conclusion

Sur la base des données disponibles, une estimation de l'activité oestrogénique de ces composés bisphénoliques a été réalisée par comparaison au BPA:

- Le BPAF a une activité oestrogénique supérieure ou égale à celle du BPA.
- Le BPF et le BPA ont une activité oestrogénique similaire.
- Le BPM a une activité oestrogénique inférieure à celle du BPA.
- Le BPS a une activité oestrogénique inférieure ou égale à celle du BPA.
- Le BPAP semble posséder une activité oestrogénique inférieure ou égale à celle du BPA, mais l'absence de test utéro-trophique ne permet pas de confirmer cette hypothèse.
- L'activité oestrogénique du BADGE est très faible, voire inexistante.
- Quant au BPB, il est difficile de conclure sur l'activité oestrogénique. En effet, le test utéro-trophique montre une activité inférieure au BPA, alors que les tests d'interaction avec les récepteurs aux œstrogènes montrent une activité supérieure.

Une relation entre la structure des composés bisphénoliques et leur activité vis-à-vis des récepteurs aux œstrogènes est proposée dans le rapport d'expertise collective de l'Inserm « Reproduction et environnement » (INSERM 2011). Ce dernier précise que la présence d'un cycle aromatique porteur d'un groupement hydroxyle est indispensable à l'activité oestrogénique de la molécule. L'élimination des 2 groupements hydroxyles sur les cycles aromatiques ferait perdre à la molécule tout son potentiel oestrogénique, probablement en raison de leurs implications dans la liaison avec les récepteurs aux œstrogènes.

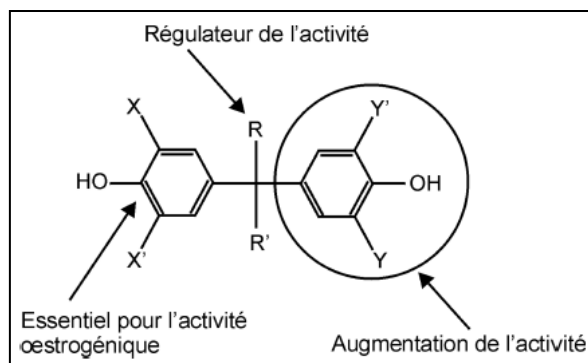


Figure 18 : Relations entre structure et activité oestrogénique pour les bisphénols (Figure extraite du rapport d'expertise collective de l'Inserm « Reproduction et environnement », 2011)

Sur la base des données analysées, la nature du substituant lié au pont carbone régule l'activité oestrogénique du bisphénol :

- Le remplacement des groupements CH_3 du BPA par des groupements CF_3 (BPAF) tend à augmenter le potentiel oestrogénique. Ceci a déjà été évoqué dans le rapport de l'Inserm, 2011.
- La suppression des 2 groupements CH_3 du BPA (BPF) n'entraîne pas de modification du potentiel oestrogénique.
- Le remplacement du pont carbone par un pont sulfone (BPS) semble légèrement diminuer le potentiel oestrogénique.
- Le remplacement d'un des 2 groupements CH_3 du BPA par un cycle aromatique (BPAP) semble également diminuer légèrement le potentiel oestrogénique.
- L'ajout d'un groupement aromatique entre les deux noyaux phénols (BPM) tend à diminuer le potentiel oestrogénique.

9.2.2 Activité (anti)androgénique

In vitro, une légère activité anti-androgénique est observée avec les composés suivants : BPS, BPF, BPB, BPAF et BADGE.

Cependant, pour le BPS et le BADGE, cette activité n'a pas été évaluée par un test de Hershberger. Pour le BPF et le BPB, le test de Hershberger s'avère négatif à la plus forte dose testée (1000 mg/kg/j pour le BPF et 600 mg/kg/j pour le BPB). Pour le BPAF, les résultats du test de Hershberger ne permettent pas de conclure.

Aucune donnée n'est disponible sur l'activité (anti)androgénique du BPAP et du BPM.

9.2.3 Autres activités

Le BADGE est un antagoniste des récepteurs $\text{PPAR}\gamma$. De plus, son dérivé hydrolysé ($\text{BADGE-2H}_2\text{O}$) pourrait induire la synthèse de progestérone *via* l'activation du récepteur nucléaire Nur77 qui active la synthèse de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse.

9.3 Récapitulatif des données disponibles

Les données disponibles concernant la reprotoxicité et la perturbation endocrinienne des différents composés analysés sont résumées ci-dessous :

Tableau 62 : Résumé des études disponibles relatives aux propriétés reprotoxiques et de perturbation endocrinienne des différents bisphénols

	BPS	BPF	BPAP	BPB	BPM	BPAF	BADGE
Etudes de reprotoxicité <i>in vivo</i>	1 étude* OCDE 421 (+)						3 études de G6 à PND21 (+) + 1 étude chez le mâle adulte (+)
Test utérothrophique	1 étude (+)	1 étude (+)		1 étude (+)	1 étude (+)	1 étude (+)	
Test de Hershberger		1 étude (-)		1 étude (-)		1 étude (+)	
Test d'interaction aux récepteurs aux œstrogènes	8 études (5 tests de compétition, 2 tests de prolifération cellulaire, 5 tests avec gène rapporteur)	8 études (5 tests de compétition, 5 tests de prolifération cellulaire, 7 tests avec gène rapporteur)	1 étude* (1 test avec gène rapporteur)	4 études (1 test de compétition, 1 test de prolifération cellulaire, 4 tests avec gène rapporteur)	1 étude (1 test de compétition)	9 études (3 tests de compétition, 4 tests de prolifération cellulaire, 7 tests avec gène rapporteur)	5 études (3 tests de compétition, 4 tests de prolifération cellulaire, 3 tests avec gène rapporteur)
Test d'interaction aux récepteurs aux androgènes	1 étude (1 test avec gène rapporteur)	4 études (4 tests avec gène rapporteur)		1 étude (1 test avec gène rapporteur)		1 étude (1 test avec gène rapporteur)	1 étude (1 test avec gène rapporteur)
Etude de toxicocinétique		4 études		1 étude (métabolisme <i>in vitro</i>)			8 études
Autres études	1 étude* OCDE 407	1 étude de toxicité répétée sur 28 jours		1 étude épidémiologique**			études évaluées par l'EFSA (2004) + 1 étude épidémiologique** + 5 études sur l'activité anti-PPARγ

* Les données disponibles correspondent à un résumé d'étude. Les données complètes n'ont pu être analysées.

** Etude non-retenue.

OCDE 407 : Toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours sur les rongeurs.

OCDE 421 : Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement.

G6 : 6^{ème} jour de gestation.

PND21 : 21^{ème} jour post-natal.

(+) : Etude positive

(-) : Etude négative

10 Conclusion

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

10.1 Concernant l'activité oestrogénique des bisphénols évalués :

L'activité oestrogénique est commune à ces composés. D'après les données disponibles, une hiérarchisation des dangers relatifs à cette activité oestrogénique peut être proposée. La figure ci-dessous illustre les tendances des activités oestrogéniques des composés analysés, en tenant compte des données disponibles *in vitro* et *in vivo*, et en comparant au BPA :

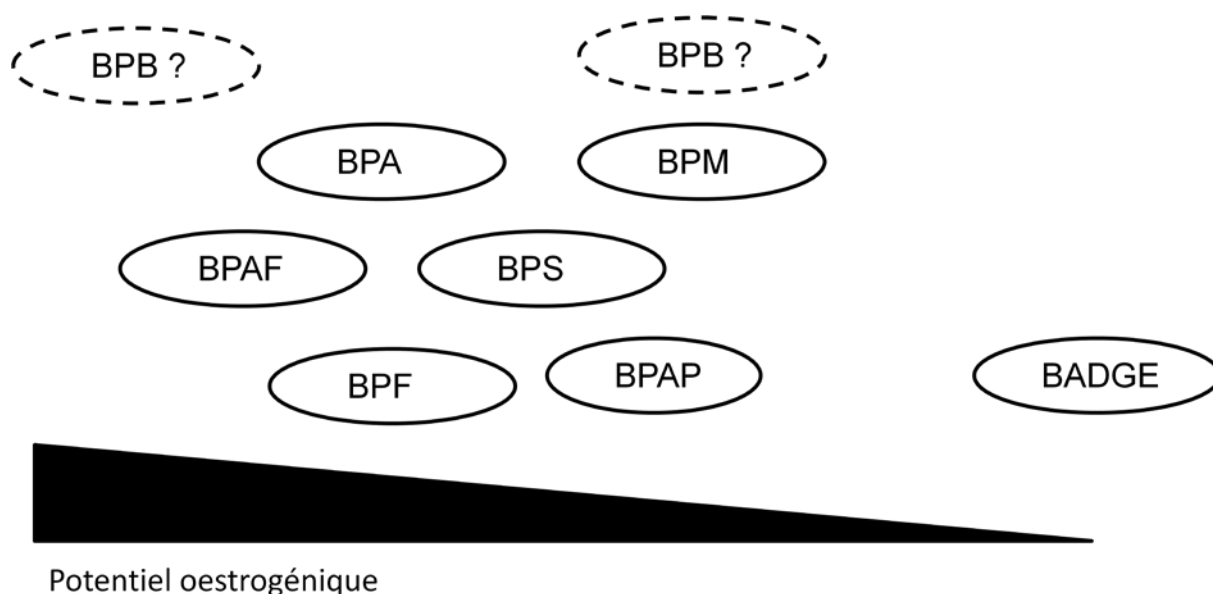


Figure 19 : Illustration de l'activité oestrogénique des différents composés de la famille des bisphénols.

Cette étude montre que la structure chimique commune aux composés de la famille des bisphénols leur confère des propriétés oestrogéniques. Une attention particulière devrait ainsi être portée lors de leur utilisation dans certains domaines. En effet, l'activité oestrogénique qui est commune à cette famille de composés pourrait s'avérer néfaste pour le consommateur.

- Concernant la toxicité de ces bisphénols

D'après les conclusions des profils toxicologiques des composés analysés, et sous réserve d'une analyse plus approfondie de leur utilisation, des études supplémentaires seraient

nécessaires pour évaluer leurs dangers dans le but d'obtenir des profils toxicologiques plus complets et comparables.

- Pour le BPS, des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont recommandées.
- Pour le BPF, des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont recommandées.
- Pour le BPAP, des études mécanistiques supplémentaires *in vitro* (tests de liaisons aux récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes) et *in vivo* (test de Hershberger et test utérotrophique), des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont recommandées.
- Pour le BPB, des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont recommandées.
- Pour le BPM, des études mécanistiques supplémentaires *in vitro* (tests de liaisons aux récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes) et *in vivo* (test de Hershberger), des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont recommandées.
- Pour le BPAF, des études de toxicocinétique et des études *in vivo* de toxicité sur la reproduction sont recommandées. Cependant, plusieurs études de toxicologie *in vivo*, dont des études de reprotoxicité, sont en cours de réalisation d'après le NTP.
- Pour le BADGE, les données toxicologiques sont plus nombreuses. Au vu des résultats des études toxicologiques étudiées, il serait intéressant d'évaluer ses effets sur le système reproducteur mâle (effets sur les tubules séminifères et sur le sperme), sur la diminution de synthèse de la clusterine et ses conséquences cliniques, sur l'activation du récepteur nucléaire Nur77 et ses conséquences sur la stéroïdogénèse, sur le métabolisme glucido-lipidique *via* l'inhibition des récepteurs PPAR γ , et sur la thyroïde. De plus, une identification et une évaluation toxicologique des produits de réaction du BADGE dans les contenants alimentaires paraissent nécessaires.

Enfin, une analyse plus approfondie de la relation structure-activité des composés bisphénoliques sur les différents récepteurs aux œstrogènes (ER α , ER β , ERR γ) permettrait d'avoir une première idée de leur activité potentielle vis-à-vis de ces récepteurs.

Lors de cette analyse, les données de génotoxicité de ces composés ont également été recherchées. Pour certains d'entre eux (BPS, BPF et BPAF), des signaux d'alerte ont été identifiés à partir de tests *in vitro*, nécessitant des tests supplémentaires de génotoxicité *in vivo* afin d'évaluer leurs dangers. De plus, le BPB n'a fait l'objet que d'une seule étude de mutagénèse *in vitro*, et aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée pour le BPAP et BPM.

10.2 Concernant les usages de ces bisphénols

Parmi les 7 composés analysés dans ce rapport, 3 sont des substituts potentiels du BPA. Il s'agit du BPS, du BPF et du BPAP. D'après le rapport d'expertise collective sur les alternatives au Bisphénol A réalisé par l'Anses, ces 3 molécules sont utilisées comme substituts au BPA en tant que révélateur dans les papiers thermiques. Le BPS est également utilisé comme substitut au BPA dans la synthèse de polycarbonates. Il sert à synthétiser du polyéthersulfone, en remplacement du polycarbonate, et est notamment utilisé pour la fabrication de biberons et de vaisselle pour enfants.

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

En conclusion, il ressort de cette étude qu'à l'heure actuelle, les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer la toxicité des composés suivants : bisphénols AF, AP, B, F, S, M et le BADGE.

De même, les données concernant les préparations et/ou articles contenant les bisphénols M, B, S et BADGE ainsi que les contaminations environnementales potentielles engendrées par ces composés sont trop parcellaires pour permettre une évaluation de l'exposition de la population générale.

Au final, il n'est donc pas possible de conduire une évaluation des risques sanitaires liés à une utilisation de ces composés dans des produits de consommation.

Cependant, au regard de leurs analogies structurales avec le bisphénol A et leurs potentiels oestrogéniques, la plus grande précaution dans l'utilisation de ces composés en tant que tels et/ou comme substituts du BPA est requise. Des innovations, en termes de nouvelles alternatives sont attendues dans les différents domaines d'utilisation sous réserve de leur innocuité.

11 Bibliographie

Ahn SW, Nedumaran B, Xie Y, Kim DK, Kim YD, Choi HS (2008) Bisphenol A Bis(2,3-dihydroxypropyl) ether (BADGE.2H 2O) induces orphan nuclear receptor Nur77 gene expression and increases steroidogenesis in mouse testicular leydig cells. *Molecules and Cells* **26**(1), 74-80.

ANSES (2011) rapport d'expertise collective "Effets sanitaires du bisphénol A".

Ashford Robert D (2001) 'Ashford's dictionary of industrial chemicals.' (Wavelength Publications Ltd ; 2nd edition) 386-386

Audebert M, Dolo L, Perdu E, Cravedi JP, Zalko D (2011) Use of the γ H2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines. *Archives of Toxicology A paraitre*.

Bentley P, Bieri F, Kuster H, Muakkassah-Kelly S, Sagelsdorff P, Staubli W, Waechter F (1989) Hydrolysis of bisphenol A diglycidylether by epoxide hydrolases in cytosolic and microsomal fractions of mouse liver and skin: Inhibition by bis epoxycyclopentylether and the effects upon the covalent binding to mouse skin DNA. *Carcinogenesis* **10**(2), 321-327.

Bermudez DS, Gray LE, Jr., Wilson VS (2010) Modeling the interaction of binary and ternary mixtures of estradiol with bisphenol A and bisphenol AF in an in vitro estrogen-mediated transcriptional activation assay (T47D-KBluc). *Toxicological Sciences* **116**(2), 477-487.

Bingham E (2001) Patty's Toxicology.

Bishop-Bailey D, Hla T, Warner TD (2001) Bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) is a PPAR γ agonist in an ECV304 cell line. *British Journal of Pharmacology* **131**(4), 651-654.

Blair Rm FAU, Fang HF, *et al.* The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. (1096-6080 (Print)).

Blanchard O, Glorennec P, Mercier F, Bonvallot N, Le Bot B, Mandin C, Ramalho O (2011) Exposition à des composés organiques volatils présents dans l'air (phases gazeuse et particulaire) et dans les poussières sédimentées, potentiellement perturbateurs endocriniens et/ou reprotoxiques, à l'intérieur de 30 logements - Projet ECOS-PER.

Boogaard PJ, De Kloe KP, Bierau J, Kuiken G, Borkulo PED, VanSittert NJ (2000) Metabolic inactivation of five glycidyl ethers in lung and liver of humans, rats and mice in vitro. *Xenobiotica* **30**(5), 485-502.

Boogaard PJ, Denneman MA, Van Sittert NJ (2000) Dermal penetration and metabolism of five glycidyl ethers in human, rat and mouse skin. *Xenobiotica* **30**(5), 469-483.

Botolin S, McCabe LR (2006) Inhibition of PPAR γ prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *Journal of Cellular Physiology* **209**(3), 967-976.

Brenntag Specialties (2008) Product Data Bisphenol S. Brenntag.

Bruze M (1986) Sensitizing capacity of dihydroxydiphenyl methane (bisphenol F) in the guinea pig. *Contact.Dermatitis*. **14**(4), 228-232.

BuyersGuideChem (2012) BuyersGuideChem. Netvertise GmbH.

Cabaton N, Chagnon MC, Lhuguenot JC, Cravedi JP, Zalko D (2006) Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J.Agric.Food.Chem.* **54**(26), 10307-10314.

Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, Chagnon MC (2009) Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology* **255**(1-2), 15-24.

Cabaton N, Zalko D, Rathahao E, Canlet C, Delous G, Chagnon MC, Cravedi JP, Perdu E (2008) Biotransformation of bisphenol F by human and rat liver subcellular fractions. *Toxicol In Vitro* **22**(7), 1697-1704.

Chemical Book (2010) Chemicalbook. BisphenolB [base de données en ligne].

Chemicalland (2012) Bisphenol S.

Chen MY, Ike M, Fujita M (2002) Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol* **17**(1), 80-86.

Climie IJG, Hutson DH, Stoydin G (1981a) Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in the mouse. I. A comparison of the fate of a single dermal application and of a single oral dose of ¹⁴C-DGEBA. *Xenobiotica* **11**(6), 391-399.

Climie IJG, Hutson DH, Stoydin G (1981b) Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in the mouse. II. Identification of metabolites in urine and feces following a single oral dose of ¹⁴C-DGEBA. *Xenobiotica* **11**(6), 401-424.

Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto LD (2009) Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from endometriotic women. *Biomedical Chromatography* **23**, 1186-1190.

Commission européenne DGE (2002) Endocrine Disrupters: study on gathering information on 435 Substances with insufficient data. Final report. RPS BKH Consulting Engineers, Delft.

Commission Européenne (2011) Règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 Janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés ... entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Commission européenne DGE (2000) Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption. Final report. RPS BKH Consulting Engineers. RPS BKH Consulting Engineers, Delft.

Commission européenne DGE (2002) Endocrine Disrupters: study on gathering information on 435 Substances with insufficient data. Final report. RPS BKH Consulting Engineers, Delft.

Crissmann JW, Jeffries TK (1998) DGE/BPA. Two year chronic toxicity/oncogenicity study in female F344 rats.

D. H. I. Water Environment (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. DHI, Horsholm.

Danish Ministry of the Environment Environmental Protection Agency (Danish EPA) (2011) Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 110.

Dumont C, Perdu E, de SG, Debrauwer L, Rahmani R, Cravedi JP, Chagnon MC (2011) Bis(hydroxyphenyl)methane-bisphenol F-metabolism by the HepG2 human hepatoma cell line and cryopreserved human hepatocytes. *Drug Chem. Toxicol.* **34**(4), 445-453.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT (2004) Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **224**(6), 879-886.

EFSA (2004) Rapport d'évaluation du BADGE.

Environmental Working Group (EWG) (2010) Synthetic estrogen BPA coats cash register receipts.

European Chemical Agency (1987) Genetic toxicity in vitro.

European Chemical Agency (1989) Genetic Toxicity in vitro.

European Chemical Agency (1990) Genetic Toxicity in vitro.

European CHemical Agency (1991) Genetic Toxicity in vitro.

European CHemical Agency (1996) Genetic Toxicity in vitro.

European CHemical Agency (2010) Genetic Toxicity in vivo.

European Commission (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the 21st additional list of monomers and additives for food contact materials.

European Commission (2012a) European chemical substances information system.

European Commission (2012b) Toxicity to reproduction.

European Union (2010) Risk assessment report.4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphénol A).

Fehlberg S, Gregel CM, Göke A, Göke R (2003) Bisphenol a diglycidyl ether-induced apoptosis involves Bax/Bid-dependent mitochondrial release of apoptosis-inducing factor (AIF), cytochrome c and Smac/DIABLO. *British Journal of Pharmacology* **139**(3), 495-500.

Fink JK (2008) 'High performance polymers - Industrial Polymer Technology and Applications.'

Gestis (2012) GESTIS. IFA, Germany.

Goodman Sydney (1998) Handbook of Thermoset Plastics. Second Edition. .

Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S (2002) Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and Environmental Medicine* **59**(9), 625-628.

Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M (2001a) Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicol.In Vitro* **15**(4-5), 421-425.

Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M (2001) Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicology in Vitro* **15**(4-5), 421-425.

Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M (2001b) Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicology in Vitro* **15**(4-5), 421-425.

Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Nishikawa J, Nishihara T, Nakamura M (2000a) Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **11**(8), 465-468.

Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Nishikawa J, Nishihara T, Nakamura M (2000b) Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro. *J.Mater.Sci.Mater.Med.* **11**(8), 465-468.

Hashimoto Y MYOHKMMKNM (2001) Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicology in Vitro* **15**(4-5), 421-425.

Hazardous Substance Data Bank (2006) BISPHENOL A DIGLYCIDYL ETHER - Chemical/Physical Properties In 'Toxnet. ' Ed. UNLo Medicine). (US NAtional Library of Medicine: Bethesda)

Higashihara N, Shiraishi K, Miyata K, Oshima Y, Minobe Y, Yamasaki K (2007) Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". *Archives of Toxicology* **81**(12), 825-832.

Hutson DH (1998a) Bisphenol A diglycidyl ether as a potential metabolic source of bisphenol A. *Environmental health perspectives* **106**(10), A472-473.

Hutson DH (1998b) Bisphenol A diglycidyl ether as a potential metabolic source of bisphenol A [2]. *Environmental health perspectives* **106**(10).

Hyoung UJ, Yang YJ, Kwon SK, Yoo JH, Myoung SC, Kim SC, Hong YP (2007) Developmental toxicity by exposure to bisphenol A diglycidyl ether during gestation and lactation period in Sprague-Dawley male rats. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* **40**(2), 155-161.

IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. p 1292: Bisphenol A Diglycidyl Ether. Lyon.

Ides (2012) IDES.

INERIS (2010) Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Bisphénol A.

INERIS (2012) Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Bisphenol A, INERIS -DRC+10-102861-01251A.

INSERM (2011) Rapport d'expertise collective « Reproduction et environnement ».

Kanai H, Barrett JC, Metzler M, Tsutsui T (2001) Cell-transforming activity and estrogenicity of bisphenol-A and 4 of its analogs in mammalian cells. *International Journal of Cancer* **93**(1), 20-25.

Kang D, Kwon S, Yang Y, Chun Y, Hong Y (2008) Decrease of clusterin mRNA expression of epididymis following exposure to bisphenol A diglycidyl ether during gestation and lactation in Sprague-Dawley rats. *Journal of Environmental Toxicology*.

Kitamura S, Suzuki T, *et al.* (2005) Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicological Sciences* **84**, 249-259.

Klopman G, Chakravarti SK (2003) Screening of high production volume chemicals for estrogen receptor binding activity (II) by the MultiCASE expert system. *Chemosphere*. **51**(6), 461-468.

Kuruto-Niwa R, Nozawa R, Miyakoshi T, Shiozawa T, Terao Y (2005) Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system. *Environ.Toxicol.Pharmacol.* **19**(1), 121-130.

Kwon SK, Yang YJ, Chun YJ, Hong YP (2010) Expression of clusterin on rat epididymis exposed to bisphenol A diglycidyl during in utero and lactation. *Toxicological and Environmental Chemistry* **92**(2), 319-330.

Laws SC, Yavanxay S, Cooper RL, Eldridge JC (2006) Nature of the binding interaction for 50 structurally diverse chemicals with rat estrogen receptors. *Toxicological Sciences* **94**(1), 46-56.

Lei W, Chunyang L, Fang L, Qian W, Ying G, Hyo-Bang M, Haruhiko N, Kurunthachalam K (2012) Occurrence and Human Exposure of p-Hydroxybenzoic Acid Esters (Parabens), Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE), and Their Hydrolysis Products in Indoor Dust from the United States and Three East Asian Countries.

Letcher RJ, Sanderson JT, Bokkers A, Giesy JP, Van Den Berg M (2005) Effects of bisphenol A-related diphenylalkanes on vitellogenin production in male carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes and aromatase (CYP19) activity in human H295R adrenocortical carcinoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* **209**(2), 94-104.

Liao C. LF, Kannan K., (2012) Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues. *Environmental science and technology* **46**, 6515-6522.

Maryadele J O'Neil (2006) The Merck Index - Fourteenth edition.

Merck (2004) Fiche de donnees de securite du bis(hydroxy-4-phenyl)sulfone pour la synthese.

Momentive (2012) Bisphenol-based Novolacs.

Nakazawa H, Yamaguchi A, Inoue K, Yamazaki T, Kato K, Yoshimura Y, Makino T (2002) In vitro assay of hydrolysis and chlorohydroxy derivatives of bisphenol A diglycidyl ether for estrogenic activity. *Food and Chemical Toxicology* **40**(12), 1827-1832.

National Toxicology Program U. S. Department of Health Human Services (2008) Chemical Information Profile for bisphenol AF - Supporting Nomination for toxicological evaluation by the National Toxicology Program.

National Toxicology Program USDoH, Human S (2008) Chemical Information Profile for bisphenol AF - Supporting Nomination for toxicological evaluation by the National Toxicology Program. In. ')

Office of Environmental Chemicals Safety Environmental Health B (1999) Toxicity testing reports of environmental chemicals. Ministry of Health&Welfare, Japan.

Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y (2008) Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ.Health Perspect.* **116**(1), 32-38.

Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C (1996) Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental health perspectives* **104**(3), 298-305.

Organisation de Cooperation et de Developpement Economique (2007) Report of the validation of the uterotrophic bioassay : additional data supporting the test guideline on the uterotrophic bioassay in rodents.

Perez P, Pulgar R, Olea-Serrano F, Villalobos M, Rivas A, Metzler M, Pedraza V, Olea N (1998) The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environmental health perspectives* **106**(3), 167-174.

Parlement Européen (2006) Reglement (CE) n° 1907/2006 du Parlement Europeen et du Conseil du 18 Decembre 2006 relatif ... l'enregistrement, l'evaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions applicables ... ces susbtances, instituant une agence europeenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le reglement (CEE) n°793/93 du Conseil et les directives (CE)n°1488/94 de la Comission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CEE et 2000/21/CE de la Commission.

Perez P, Pulgar R, Olea-Serrano F, Villalobos M, Rivas A, Metzler M, Pedraza V, Olea N (1998) The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environ Health Perspect* **106**(3), 167-174.

Peristianis GC, Doak SMA, Cole PN, Hend RW (1988) Two-year carcinogenicity study on three aromatic epoxy resins applied cutaneously to CF1 mice. *Food and Chemical Toxicology* **26**(7), 611-624.

Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M (1997a) Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutation Research* **390**(1-2), 21-31.

Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M (1997b) Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutat.Res.* **390**(1-2), 21-31.

Raikwar HP, Muthian G, Rajasingh J, Johnson C, Bright JJ (2005) PPAR γ antagonists exacerbate neural antigen-specific Th1 response and experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology* **167**(1-2), 99-107.

Rivas A, Lacroix M, Olea-Serrano F, Laios I, Leclercq G, Olea N (2002) Estrogenic effect of a series of bisphenol analogues on gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.* **82**(1), 45-53.

Rizzi F, Bettuzzi S (2010) The clusterin paradigm in prostate and breast carcinogenesis. *Endocrine-Related Cancer* **17**(1), R1-R17.

Satoh K, Ohyama K, Aoki N, Iida M, Nagai F (2004a) Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem Toxicol* **42**(6), 983-993.

Satoh K, Ohyama K, Aoki N, Iida M, Nagai F (2004b) Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food and Chemical Toxicology* **42**(6), 983-993.

Schaefer K, Takahashi H, Morales V, Harris G, Barton S, Osawa E, Nakajima A, Saubermann L (2006) PPAR γ inhibitors reduce tubulin protein levels by a PPAR γ , PPAR δ and proteasome-independent mechanism, resulting in cell cycle arrest, apoptosis and reduced metastasis of colorectal carcinoma cells. *Int J Cancer* **120**, 702-713.

Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RH (2006) A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem.Res.Toxicol.* **19**(5), 627-644.

Sigma Aldrich (2010) Fiche de données de sécurité du 4,4'-sulfonyldiphénol.

Sigma Aldrich (2011) Fiche de données de sécurité Bisphénol A Diglycidyl ether liquide.

Spic (2012) Fiches techniques des produits : Polyethersulfone et polycarbonate.

Steiner S, Honger G, Sagelsdorff P (1992) Molecular dosimetry of DNA adducts in C3H mice treated with bisphenol A diglycidylether. *Carcinogenesis* **13**(6), 969-972.

Stroheker T, Chagnon MC, Pinnert MF, Berges R, Canivenc-Lavier MC (2003) Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod.Toxicol.* **17**(4), 421-432.

Stroheker T, Picard K, Lhuguenot JC, Canivenc-Lavier MC, Chagnon MC (2004) Steroid activities comparison of natural and food wrap compounds in human breast cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology* **42**(6), 887-897.

Thorpe E (1984) EPIKOTE 828: Acute and chronic Daphnia toxicity. Shell Oil Company. .

Tsutsui T, Tamura Y, Suzuki A, Hirose Y, Kobayashi M, Nishimura H, Metzler M, Barrett JC (2000a) Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *International Journal of Cancer* **86**(2), 151-154.

Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, Barrett JC (2000b) Involvement of genotoxic effects in the initiation of estrogen-induced cellular transformation: Studies using syrian hamster embryo cells treated with 17 β -estradiol and eight of its metabolites. *International Journal of Cancer* **86**(1), 8-14.

Water DHI, Environment (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. DHI, Horsholm.

Wright HM, Clish CB, Mikami T, Hauser S, Yanagi K, Hiramatsu R, Serhan CN, Spiegelman BM (2000) A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry* **275**(3), 1873-1877.

Yamasaki K, Noda S, Imatanaka N, Yakabe Y (2004a) Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. *Toxicology Letters* **146**(2), 111-120.

Yamasaki K, Noda S, Imatanaka N, Yakabe Y (2004b) Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. *Toxicol.Lett.* **146**(2), 111-120.

Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K, Takatsuki M (2003a) Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology* **183**(1-3), 93-115.

Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka N, Takatsuki M (2002) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology* **170**(1-2), 21-30.

Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Takatsuki M (2003b) Comparison of the reporter gene assay for ER-alpha antagonists with the immature rat uterotrophic assay of 10 chemicals. *Toxicol.Lett.* **142**(1-2), 119-131.

Yamauchi T, Waki H, *et al.* (2001) Inhibition of RXR and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation* **108**(7), 1001-1013.

Yang YJ, Lee SY, Kim KY, Hong YP (2010) Acute testis toxicity of bisphenol a diglycidyl ether in Sprague-Dawley rats. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* **43**(2), 131-137.

Yoshihara SI, Makishima M, Suzuki N, Ohta S (2001) Metabolic activation of bisphenol A by rat liver S9 fraction. *Toxicological Sciences* **62**(2), 221-227.

Yun JW, Shin ES, Cho SY, Kim SH, Kim CW, Lee TR, Kim BH (2008) The effects of BADGE and caffeine on the time-course response of adiponectin and lipid oxidative enzymes in high fat diet-fed C57BL/6J mice: Correlation with reduced adiposity and steatosis. *Experimental Animals* **57**(5), 461-469.

Zhang HC, Chen LY, Liu SS, Yin DQ (2009) [Jointed estrogenic activities of bisphenol A and three of its analogs]. *Huan.Jing.Ke.Xue.* **30**(1), 260-265.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens

AIMCC : Association des industries de produits de construction
ALUTEC : Association lunetière technologique
APST-BTP-RP Santé au travail
Association syndicale professionnelle minéraux industriels
ATILH : Association technique de l'industrie les liants hydrauliques
Centre technique du cuir
Chambre syndicale des fabricants de sacs en papier
CICF : Confédération des industries céramiques et France
Cimbéton
COMIDENT : Comité de coordination des activités dentaires
COPACEL : Confédération française de fabricants de papiers, cartons
CTC : Centre technique du cuir
CTICM : Centre technique industriel de la construction
CTIF : Centre technique des industries de la fonderie
CTP : Centre technique du papier
CTTN-IREN : Centre technique de la teinture et du nettoyage – Institut de recherche sur l'entretien et le nettoyage
Elipso : Les entreprises de l'emballage plastique et souple
FCBA : Institut technologique bois
Fédération de l'horlogerie
Fédération de la plasturgie
Fédération des chambres syndicales de l'industrie du verre
Fédération française des industries du jouet et de la puériculture
Fédération française du bâtiment
Fédération française du cartonnage
FFC : Fédération française de la chaussure
FICG : Fédération de l'imprimerie et de la communication graphique
FIEEC : Fédération des industries électriques, électroniques et communication
FIEV : Fédération des industries des équipements pour véhicules
FIF : Fédération des industries ferroviaires
FIPEC : Fédération des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs
GESIM : Groupement des entreprises sidérurgiques et métallurgiques
GIFAS : Groupement des industries françaises aéronautiques et spatiales
GIFO : Groupement des industriels et fabricants de l'optique
IFTH : Institut français du textile et de l'habillement
Institut du verre

ONDEF : L'emballage ondulé de France

PlasticsEurope

PROCELPAC - Association club MCAS « Matériaux pour contact alimentaire et santé » :
Filière papier- carton

SCMF : Syndicat de la construction métallique de France

SFIC : Syndicat français de l'industrie cimentière

SFP : Société française des parfumeurs

SFTAS : Syndicat français des textiles artificiels et synthétiques

SNFBM : Syndicat national des fabricants de boîtes, emballages et bouchages métalliques

SNFORES : Syndicat national des formulateurs de résines synthétiques

SNITEM : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales

Syndicat national du caoutchouc et des polymères

UCAPLAST : Union des syndicats des PME du caoutchouc et de la plasturgie

UFIP : Union française des industries pétrolières

UIB : Union des industries du bois

UIC : Union des industries chimiques

UIMM : Union des industries et métiers de la métallurgie

UIPP : Union des industries des panneaux de process

UIT : Union des industries textiles

UNFEA : Union nationale des fabricants d'étiquettes adhésives

UNIPAS : Union des industries papetières pour les affaires sociales

Annexe 2 : Résultats de l'extraction de la BNPC (octobre 2012) – préparations utilisées par la population professionnelle

Date	N	concentration (%) massique	Type de produit	Forme	Remarques FDS
Caoutchouc et plastique					
30/01/2006	1	10	Produit de base pour caoutchouc et plastique		1b
20/10/2010	1	80	Additif pour caoutchouc et plastique		
Produits d'entretien de véhicules					
24/01/2005	1	0.5	Entretien mécanique véhicule		1b
Colles, adhésifs, scellant, produits connexes					
22/08/2006	1	60	Colle, adhésif	Film	2
02/10/2006	1	5	Colle expoy		1b
20/12/2007	1	5	Composant de peinture		1b
05/05/2009	1	30	Colle		1b
Peinture, vernis, email, lasures et associés					
24/08/2009	2	3	Peinture pour route		2

(1a) Produit faisant l'objet d'une fds, la fds mentionne la présence de BADGE

(1b) Produit faisant l'objet d'une fds mais la fds ne mentionne pas la présence de BADGE

(2) FDS non disponible pour le produit

(-) information non précisé

Les Fiches de données de sécurité (FDS) postérieures aux dates d'enregistrement des produits dans la BNPC ont systématiquement été recherchées pour ces produits.

Il ressort de cette recherche que parmi les 2 préparations chacune dispose d'une FDS sans pour autant que le BADGE ne soit mentionné dans celle-ci.

Annexe 3 : Méthodologie d'enquête de filières

Afin de réaliser l'identification des produits et articles contenant une ou plusieurs des substances d'intérêt, une enquête de filières a été réalisée. Cette enquête consiste à :

- identifier l'ensemble des catégories de préparations⁶⁷ et articles, utilisés par la population générale et dans certaines situations professionnelles, susceptibles de contenir les substances d'intérêt,
- renseigner, pour chaque catégorie de préparations et articles, les informations liées à leur filière d'utilisation et aux préconisations d'emploi.

Cette étude de filières a été réalisée par un prestataire extérieur (Société Néodyme) choisi par voie d'appel d'offres public (Marché Anses (ex-Afsset) n°10_03 : Etude de la filière des substances reprotoxiques et perturbatrices endocriniennes (France et Europe). Cette étude s'est déroulée selon trois étapes successives :

- Réalisation d'une étude bibliographique (couvrant une période de 10 ans, i.e. de 2000 à 2010) par substance, afin d'identifier les différentes utilisations potentielles des substances et en déduire ainsi les secteurs d'activité concernés.
- Etablissement de la liste des entreprises établies en France, faisant partie des secteurs d'activité identifiés au préalable grâce aux annuaires professionnels.
- Envoi d'un questionnaire regroupant l'ensemble des informations nécessaires pour la suite de l'étude. Ce questionnaire a été administré par voie électronique. Chaque destinataire a été identifié grâce aux annuaires professionnels.

11.1.1 Etude bibliographique

La revue bibliographique a pour objectif, pour chacune des substances étudiées, de récolter de la manière la plus exhaustive possible des informations sur :

- Les propriétés physico-chimiques de la substance,
- Les fabricants, importateurs et distributeurs de la substance et les quantités produites en France ou à défaut en Europe,
- Les diverses utilisations de la substance en France pour la fabrication d'articles ou mélanges à destination du grand public,
- Les secteurs d'activité concernés par ces utilisations.

11.1.1.1 Sources consultées

Le but de l'étude de filière étant d'identifier les mélanges ou articles à usage du grand public dans lesquels les substances étudiées sont utilisées en France, les recherches bibliographiques sont réalisées préférentiellement auprès de sources françaises ou fournissant des informations sur l'utilisation de la substance en France.

Néanmoins, dans le cas où ces sources ne fournissent pas de précision sur les utilisations de la substance dans le secteur d'activité identifié (propriétés, concentration, consommateurs visés etc...), des recherches sont effectuées auprès de sources étrangères (en Europe et hors Europe).

⁶⁷ Dans la suite du document, le terme préparation sera remplacé par le terme mélange, puisque c'est celui-ci qui est utilisé dans le cadre de la réglementation européenne.

Compte tenu des données disponibles dans la bibliographie, les différentes utilisations de la substance pour la fabrication d'articles ou de mélanges à destination du grand public sont détaillées. Les informations sont présentées par secteur d'activité (industrie textile, industrie des cosmétiques, industrie du bois etc....).

Les utilisations de la substance en tant qu'intermédiaire de synthèse pour un composé servant ensuite à la fabrication d'un article ou mélange grand public sont également recensées. En effet, la substance peut être présente dans le produit final à l'état de traces.

Il n'est pas déterminé de seuil de concentration de la substance en dessous duquel l'article ou la préparation n'est pas retenu.

Pour certaines substances, des informations jugées pertinentes ont été identifiées sur certaines utilisations à l'étranger ou dont le lieu d'utilisation n'était pas précisé et où il existait un doute sur le fait que cette utilisation ait lieu en France. Ces informations sont citées à titre informatif dans un paragraphe dédié.

Pour les substances faisant l'objet d'évaluations de risques européennes pour l'environnement et la santé (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>), dans le cadre de la réglementation en vigueur avant l'implémentation du règlement REACH (substances agrémentées d'une astérisque dans le tableau 1), il est indiqué dans la fiche filière la date du rapport d'évaluation de risques, la date de la dernière étude bibliographique recensée dans ce rapport et le pays rapporteur.

11.1.2 Etablissement de la liste des entreprises à interroger

11.1.2.1 Liste des secteurs d'activité identifiés

Les secteurs d'activité dans lesquels la substance reprotoxique et/ou perturbatrice endocrinienne est utilisée en France ont été identifiés par le biais des codes NAF⁶⁸ (rév. 2) (groupes, classes ou sous-classes).

Sur la base des informations récoltées dans la littérature sur les utilisations de la substance en France ou sans localisation identifiée, les secteurs d'activité susceptibles d'utiliser ladite substance sont listés.

Les secteurs d'activité secondaires, définis comme les secteurs d'activité susceptibles d'utiliser une substance ou un composé fabriqué à partir de la substance étudiée, sont également pris en compte. Ainsi, dans le cas où la substance est un intermédiaire de synthèse, les secteurs d'activité retenus sont les suivants :

- Secteur utilisant la substance pour la synthèse d'un composé,
- Secteur utilisant ce composé pour la fabrication d'un article ou mélange à destination du grand public.

11.1.2.2 Identification par le biais des produits fabriqués :

La classification des produits française (révision 2) constitue la nomenclature statistique, nationale et centrale de produits. Pour chaque classification des produits française un lien avec la NAF permet de visualiser les codes et intitulés des activités associées à chaque produit et d'accéder au code NAF (rév. 2).

⁶⁸ La nomenclature des activités économiques en vigueur en France depuis le 1^{er} janvier 2008 est la nomenclature d'activités française (NAF rév. 2).

Ainsi, lorsque les recherches bibliographiques permettent d'identifier un article ou un mélange fabriqué à partir de la substance étudiée, ceux-ci sont recherchés dans la classification des produits française, et les codes NAF associés sont retenus.

11.1.2.3 Identification via la description des sous-classes des codes NAF :

La NAF (révision 2) est la nomenclature statistique nationale d'activités. Pour chaque sous-classe, sont décrites les activités comprises et celles qui ne sont pas comprises.

Ainsi, lorsque le secteur d'activité n'a pu être identifié par le biais des produits fabriqués, ou lorsque l'utilisation identifiée est « générique », le secteur d'activité a été identifié grâce à la description des sous-classes fournie par l'Insee.

Les secteurs d'activité ainsi sélectionnés sont transmis à l'Anses au fur et à mesure pour validation.

11.1.2.4 Secteurs d'activités non concernés par l'étude

Les secteurs d'activités liés aux préparations pharmaceutiques sont exclus de l'étude de filière et ne sont donc pas mentionnés dans la fiche filière, ni dans les secteurs d'activité sélectionnés.

Les produits agro-alimentaires et phytopharmaceutiques ne sont pas concernés par la présente étude ; toutefois, l'Anses souhaite voir apparaître les informations relatives à ces produits données par la littérature. Ces secteurs ne sont toutefois pas retenus dans le « fichier entreprises » constitué pour l'enquête en ligne.

11.1.2.5 Population ciblée par l'enquête

Il existe plusieurs types d'entreprises concernées par la présente étude :

1. **Les importateurs et distributeurs** de la substance, identifiés via la revue bibliographique,
2. **Les fabricants** de la substance, identifiés via la revue bibliographique,
3. **Les transformateurs** de la substance, comprenant :
 - a. Les entreprises transformant directement la substance pour la fabrication d'un article ou d'un mélange,
 - b. Les entreprises fabriquant un article ou un mélange à partir d'un composant intermédiaire⁶⁹ contenant la substance.

Les importateurs, distributeurs et fabricants de la substance, identifiés via la revue bibliographique, sont contactés directement par téléphone.

Les autres entreprises font l'objet d'une enquête par mailing via un questionnaire en ligne dont le protocole est décrit ci-après.

11.1.2.6 Entreprises non concernées

Les entreprises importatrices ou distributrices des articles et mélanges fabriqués à partir des substances étudiées ne sont pas concernées par l'étude car les articles et mélanges qu'elles mettent sur le marché ont été pris en compte au niveau des entreprises qui les fabriquent. A

⁶⁹ Exemple : un composant électronique contenant la substance, utilisé pour la fabrication de téléviseurs.

titre d'exemple, les enseignes de la grande distribution ne sont pas concernées par la présente étude.

Les entreprises utilisant des produits à destination du grand public dans le cadre de leur activité professionnelle (exemple : coiffeurs, garagistes, cordonniers...) ne font pas partie de la population ciblée par l'enquête. En effet, le questionnaire en ligne ne s'adresse pas à ce type d'entreprises.

11.1.2.7 Population source

L'enquête étant effectuée par mailing, les entreprises contactées sont les entreprises pour lesquelles une adresse mail est disponible.

11.1.2.8 Entreprises contactées

A la suite de la constitution du fichier d'entreprises par la méthode décrite ci-dessus, environ 37000 entreprises ont été contactées dans le cadre de l'étude sur un délai de 5 mois. Le taux de réponse global (c'est-à-dire, toute substance confondue) est de 10,0%.

11.1.3 Enquête auprès des entreprises

A la suite des recherches bibliographiques et en parallèle des contacts auprès des organisations professionnelles, une enquête est menée auprès d'entreprises françaises afin de déterminer les catégories de mélanges et articles à usage du grand public mis sur le marché, contenant une ou plusieurs des substances reprotoxiques de catégorie 3 et/ou potentiellement perturbatrices endocriniennes étudiées.

Le protocole élaboré pour la réalisation de cette enquête est présenté ci-après.

Les entreprises sont sollicitées sous la forme d'un questionnaire à remplir « en ligne » à l'adresse suivante : www.enquete-reprotoxiques-anses.com.

Le choix s'est porté sur un questionnaire en ligne pour les raisons suivantes :

- Possibilité de solliciter un très grand nombre d'entreprises dans un délai très court,
- Convivialité et praticité du remplissage,
- Possibilité de remplir le questionnaire en plusieurs fois,
- Possibilité d'avoir un récapitulatif et une sauvegarde des réponses, qui peuvent donc être vérifiées par le répondant, et si besoin être validées par une tierce personne de l'entreprise,
- Réponses envoyées directement vers une base de données, ce qui représente un gain de temps et de fiabilité indéniable en s'affranchissant de toute saisie papier,
- Contrôle automatisé des réponses, avec possibilité d'interagir avec le répondant en l'alertant sur des champs non remplis par exemple.

11.1.3.1 Déclaration à la CNIL – Confidentialité

L'enquête comportant un recueil d'informations nominatives, une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été effectuée. Lors du récapitulatif de l'ensemble des réponses à la fin du questionnaire, une case à cocher permet

au répondant de spécifier pour chaque réponse s'il veut que celle-ci reste confidentielle ou non.

L'engagement de confidentialité de l'Anses et de Neodyme vis-à-vis des données que l'entreprise enquêtée considère comme soumises au secret médical, industriel et/ou commercial est déclaré en page d'accueil du site internet (un lien vers l'engagement signé par Neodyme est disponible en page d'accueil).

Annexe 4 : 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. Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

▪ 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 COMITE D'EXPERT SPECIALISE

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</p>	10 octobre 2012

	Expansia PCAS 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
	1 CNRS : Directeur de recherche (depuis 1983)	
	2.3 C Nano IDF : Etude sur les effets des nanoparticules d'oxyde de métaux sur des bactéries de l'environnement (TiO ₂ , CeO ₄) (2009 à 2012) (aucune rémunération) CEA : effets des nanoparticules sur des bactéries de l'environnement (TiO ₂ , CeO ₄) (2012 à 2014) (aucune rémunération)	
	2.4 Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CHEVALIER	Anne	23 octobre 2012
	1.1 InVS : épidémiologiste (2005 à 2011)	
	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)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
EMPEREUR-BISSONNET	Pascal	12 octobre 2012
	1.1 InVS : responsable d'unité (depuis 2003)	
	2.1 Société française de santé environnement : administrateur (de 2009 à 2011) (aucune rémunération)	
	5 Laboratoire Servier	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
ENRIQUEZ	Brigitte	26 octobre 2012
	1.1 et 1.2 Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL (depuis 2011)	

2.1

Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors 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	
Analyse Anses :	<p>GUERBET Michel</p> <p>22 octobre 2012</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>	
Analyse Anses :	<p>HUYNH Cong Khanh</p> <p>22 octobre 2012</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>KRISHNAN Kannan</p> <p>02 mars 2011</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>Démission en décembre 2012</p>

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
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		

<p>MICHIELS Fabrice</p> <p>1.1 Ministère de la défense : médecin de prévention (depuis 1987)</p> <p>2.3 ASSTV 86 - étude monocentrique : investigateur coordonnateur (2011 à 2012) (Rémunération personnelle)</p> <p>2.4 Société d'hygiène et de médecine du travail dans les armées et industries d'armement (SHMTAIA) : médecin et ergonome : 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 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> <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>PRAT Odette</p> <p>1.1 CEA /DSV : chercheur (depuis 2000)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>18 octobre 2012</p>
<p>SCHROEDER Henri</p>	<p>06 décembre 2012</p>

1.1

Université de Lorraine : enseignant chercheur (depuis 1999)

2.1

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
Analyse Anses :		
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	05 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	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	28 janvier 2013
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