

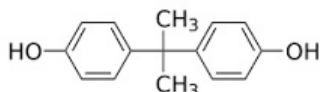
# Bisphénol A

Fiche toxicologique n°279

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ 2013

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	Nom	<b>Bisphénol A</b>
	Numéro CAS	<b>80-05-7</b>
	Numéro CE	<b>201-245-8</b>
	Numéro index	<b>604-030-00-0</b>
	Synonymes	<b>4,4'-Isopropylidènediphénol , 2,2-bis(4-hydroxyphényl)propane , Diphénylo propane , BPA (abréviation commune)</b>



## BISPHÉNOL A

### Danger

- H361f - Susceptible de nuire à la fertilité
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H318 - Provoque des lésions oculaires graves
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

201-245-8

*Selon l'annexe VI du règlement CLP.*

**ATTENTION : pour la mention de danger H361, se reporter à la section "Réglementation".**

## Caractéristiques

[1, 2, 27]

- Le bisphénol A est utilisé principalement pour la fabrication de résines polycarbonates et de résines époxydiques dont les applications sont nombreuses et très variées (bouteilles, emballages alimentaires, industries électrique et électronique, industrie du bâtiment, équipement de la maison, matériel médical, multimédia, industrie automobile, matériaux composites, produits de revêtement de surfaces, peintures, encres d'imprimerie, adhésifs...).
- Il est utilisé également pour la fabrication de phénoplastes, polyesters insaturés, polyols/polyuréthanes, revêtements intérieurs de récipients/conteneurs (can-coatings), polyamides modifiés, papiers thermiques et dans les procédés de production et d'utilisation du PVC...
- Il sert d'agent antioxydant dans la fabrication de pneus et la formulation de liquides de freins et de produit de base pour la synthèse de dérivés (notamment des dérivés alkyloxylés du bisphénol A, utilisés pour la fabrication de résines époxydiques ; le tétrabromobisphénol A, retardateur de flamme, n'est plus fabriqué dans l'Union européenne depuis les années 2000).

## Propriétés physiques

[1, 2, 7, 27 à 30]

Le bisphénol A est un solide blanc qui peut se présenter sous forme de poudre, écailles ou cristaux, de faible odeur phénolique, peu soluble dans l'eau (0,12 à 0,30 g/l à 25 °C), soluble dans l'acide acétique, les solutions aqueuses alcalines et dans certains solvants (acétone, éthanol, méthanol), insoluble dans le n-heptane ou le dichlorométhane.

Nom Substance	Détails	
Bisphénol A	Formule	<b>C<sub>15</sub> H<sub>16</sub> O<sub>2</sub></b>
	N° CAS	<b>80-05-7</b>
	Etat Physique	<b>Solide</b>
	Masse molaire	<b>228,29</b>
	Point de fusion	<b>150 - 157 °C</b>
	Point d'ébullition	<b>360 °C sous 101,3 kPa 250 - 252 °C sous 1,7 kPa</b>
	Densité	<b>1,1 - 1,2 à 25 °C</b>
	Pression de vapeur	<b>5,3.10<sup>-9</sup> kPa à 25 °C 0,009 kPa à 190 °C</b>
	Point d'éclair	<b>207 à 227 °C (coupelle fermée)</b>
	Température d'auto-inflammation	<b>510 à 570 °C</b>
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	<b>12 g/m<sup>3</sup></b>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	<b>3,4</b>

## Propriétés chimiques

[7, 28, 30]

Dans les conditions normales, le bisphénol A est un composé chimiquement stable.

À température élevée, il se décompose lentement en phénol et isopropénylphénol.

Il réagit vigoureusement avec les bases fortes ainsi que les chlorures et anhydrides d'acides ; la réaction est exothermique. Avec les oxydants puissants, la réaction peut être violente et source d'incendie et d'explosion.

## Récipients de stockage

Le bisphénol A peut être délivré dans des sacs en papier ou dans des emballages en polyéthylène.

## Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[36]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des lieux de travail ont été établies en France pour les poussières inhalables de bisphénol A (art. R4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (mg/m <sup>3</sup> )
Bisphénol A	France (VLEP réglementaire contraignante - poussières inhalables)	10
Bisphénol A	Allemagne (valeur MAK)	5

## Méthodes de détection et de détermination dans l'air

La méthode de prélèvement et de dosage du bisphénol A dans l'air est actuellement en cours de mise au point à l'INRS.

## Incendie - Explosion

[28, 30]

Le bisphénol A n'est pas considéré comme un produit inflammable (point d'éclair = 207-227 °C).

Toutefois, c'est un produit combustible solide dont les poussières peuvent, dans certaines conditions, former des mélanges explosifs avec l'air. En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont les mousses, les poudres chimiques et le dioxyde de carbone. Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et d'une combinaison de protection spéciale.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[1 à 5, 9]

**L'absorption du bisphénol A est rapide et importante après exposition orale et cutanée. Il est distribué dans les tissus, franchit la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Les métabolites sont majoritairement éliminés dans les fèces ; moins de 10 % sont éliminés sous forme inchangée.**

Chez l'animal

#### Absorption chez l'animal

Après exposition orale, l'absorption dans le tractus gastro-intestinal est rapide et importante, cependant aucune quantification n'a été réalisée. Le pic des molécules radiomarquées dans le sang est atteint 5 minutes après exposition orale au <sup>14</sup>C]-bisphénol A pour les faibles doses (10 mg/kg) et après 15 minutes pour les plus fortes (100 mg/kg) ; la concentration maximale augmente linéairement avec la dose. Les taux de bisphénol A diminuent ensuite, avec un rebond à 3 heures (100 mg/kg) ou 6 heures (10 mg/kg) en lien probablement avec un cycle entéro-hépatique.

Il n'y a pas d'étude de la toxicocinétique du bisphénol A après exposition par inhalation ; toutefois, compte tenu du coefficient de partage et de certains signes de toxicité systémique, une forte absorption du bisphénol A est également attendue par voie inhalatoire.

Après exposition cutanée *in vitro* (peau humaine dermatomée), le bisphénol A pénètre rapidement dans la peau [4]. Les récentes études disponibles suggèrent un taux d'absorption percutanée compris entre 10 et 60 %, encadrant une valeur plus probable de 27 % [3, 4].

#### Distribution chez l'animal

La distribution du bisphénol A dans l'organisme n'a pas été étudiée spécifiquement. Chez des rates exposées 14 jours après la mise bas, on retrouve, 8 heures après l'exposition, 77 % de la dose administrée dans le lait, le sang, le plasma, les tissus et la carcasse, et le reste dans le foie, les reins et les poumons ; le transfert vers les petits par le lait est limité (moins de 0,01 % dans les carcasses des petits après 2 à 24 heures). 10 minutes après l'exposition des rates gestantes, le bisphénol A est détecté dans le foie et les reins des fœtus, il atteint sa concentration maximale en 20 minutes puis diminue en 6 heures jusqu'à 5 % de son maximum en suivant la baisse de concentration dans le sang maternel.

#### Métabolisme chez l'animal

*In vitro*, des hépatocytes de rat en culture, incubés avec du bisphénol A pendant 2 heures, produisent un métabolite majeur identifié comme du bisphénol A-glucuronide et deux métabolites mineurs, le 5-hydroxybisphénol A et le bisphénol A-sulfate, formés uniquement à forte dose et suggérant une saturation métabolique.

*In vivo*, le taux de bisphénol A-glucuronide sanguin est inversement proportionnel à la dose (96 à 76 % pour des doses orales de 10 à 100 mg/kg) dans les 10 premières minutes suivant l'exposition ; le composé parental représente 2 à 8 %. Après un temps plus long (45 minutes pour les mâles et 18 heures pour les femelles), 100 % du bisphénol A est sous forme glucuronide pour la faible dose dans les 2 sexes comparé à 68 % (mâles) et 98 % (femelles) à la forte dose. Le composé parental représente 11 % (mâles) et 2 % (femelles) ; sa présence dans le sang longtemps après l'exposition peut être due soit au cycle entéro-hépatique soit à un clivage intestinal du conjugué (après exposition sous-cutanée le composé parental n'est pas détecté).

#### Élimination chez l'animal

Le bisphénol A, après exposition orale du rat, est éliminé essentiellement sous forme glucurono-conjuguée (simple ou double), majoritairement dans les fèces (61-63 % et 71-75 % de la dose respectivement) et dans une moindre mesure dans les urines, plus par les femelles que par les mâles (19-20 % et 8-10 % de la dose respectivement). Le composé parental éliminé dans les urines représente 2 à 10 % de la dose selon la souche de rat. Un métabolite mineur, le bisphénol A-sulfate a été détecté dans les fèces (4-5 % de la dose (mâles) et 2-4 % (femelles)). Une excrétion dans le lait maternel du bisphénol A et/ou de ses métabolites a également été montrée. L'élimination est rapide, la majorité de la dose absorbée est éliminée en 72 heures. La demi-vie d'élimination est de 9,7 heures après exposition orale. Dans la carcasse, on retrouve après 7 jours entre 0,03 % et 0,35 % de la dose orale ; dans les tissus (foie et reins), il reste moins de 0,02 %.

Chez le singe, exposé par voie orale à 100 µg/kg de [<sup>14</sup>C]-bisphénol A, les molécules radiomarquées sont éliminées dans l'urine (82-84 % de la dose après 7 jours) et dans les fèces (2,14 % mâles et 3,08 % femelles). L'excrétion urinaire est maximale pendant les 12 premières heures et complète en 24 heures [9].

De nombreux métabolites, formés par oxydation, ont été mis en évidence *in vitro* en présence d'activateurs métaboliques (4-méthyl-2,4-bis(p-hydroxyphényl)pent-1-ène, isopropyl-hydroxyphénol, glutathionyl-phénol, glutathionyl 4-isopropylphénol, et bisphénol A dimères) ; cependant, à ce jour, ils n'ont pas été retrouvés *in vivo*.

#### Chez homme

Les études de toxicocinétique chez l'homme, par voie orale, indiquent une absorption importante, une biotransformation au premier passage et une élimination rapide du bisphénol A via les urines [2, 5].

Chez des volontaires exposés à une faible dose par voie orale (54-88 mg/kg [<sup>3</sup>H]-bisphénol A), seul le bisphénol A-glucuronide est mesuré dans le plasma. Le pic plasmatique de la molécule conjuguée est atteint en 80 minutes et sa concentration plasmatique diminue de façon exponentielle avec une demi-vie de 89 minutes. Son volume de distribution suit celui de l'eau intra- et extracellulaire, sans fixation évidente aux protéines plasmatiques. Le glucuronide est libéré par le foie dans la circulation systémique et excrété dans l'urine ; il n'a pas été mis en évidence de cycle entéro-hépatique comme chez les rongeurs. La concentration urinaire atteint un pic 6 heures après administration puis diminue rapidement avec une demi-vie de 5 heures. Il n'y a pas de différence d'excrétion entre les sexes. Quelques études montrent la présence, chez l'homme, d'une sulfatation du bisphénol A.

Cette substance exerce une faible activité œstrogénique, son dérivé glucurono-conjugué aucune. Après administration orale chez l'homme, la conjugaison et l'élimination sont rapides et quasiment totales ; la concentration sanguine de bisphénol A libre disponible pour une fixation aux récepteurs œstrogéniques est donc très faible (< 1,25 µg/L) [5].

## Surveillance biologique de l'exposition

[3, 37 à 40]

Le dosage du bisphénol A libre et conjugué dans les urines, en fin de journée de travail, paraît être le paramètre à privilégier pour la surveillance biologique des salariés exposés. Ce paramètre reflèterait l'exposition des heures précédant le prélèvement. Certains auteurs ont montré une corrélation entre les taux de bisphénol A urinaire avant et/ou après le poste et les concentrations atmosphériques de bisphénol A. Il existe de grandes variabilités inter- et intra-individuelles des taux de bisphénol A urinaires ; c'est pourquoi le recueil des urines de 24 heures est préconisé par certains.

Le dosage du bisphénol A libre ou total dans le sang a pu être proposé mais il existe très peu de données pour ce paramètre ; de plus, étant donnée la demi-vie sanguine très courte et la très faible quantité retrouvée dans le sang, ce paramètre n'est pas utilisable en milieu professionnel.

On se méfierait d'une contamination lors du prélèvement, tout particulièrement lors du dosage du bisphénol A libre.

Le 95<sup>e</sup> percentile des taux de bisphénol A urinaire dans la population américaine de plus de 20 ans est de 9,6 µg/L (ou 8 µg/g.c) [38].

En Allemagne, la Commission nationale de biosurveillance a fixé pour le BPA urinaire une HBM-I (human biomonitoring value) adultes à 2,5 mg/L (HBM-I : valeur en dessous de laquelle d'après les connaissances du moment, il n'y a pas de risques d'effets défavorables pour la santé) [41].

Pour la population professionnellement exposée, la Commission allemande a fixé une valeur BLW (biologische Leitwerte) pour le bisphénol A urinaire après hydrolyse, à 80 mg/L (en fin de poste) ; cette valeur correspondrait à un niveau d'exposition atmosphérique de l'ordre de 5 mg/m<sup>3</sup> [37].

L'INRS mène actuellement une étude en milieu professionnel afin de mesurer l'excrétion urinaire des bisphénols A et S.

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aigüe

**Le bisphénol A est peu toxique pour l'animal en exposition aiguë. Il provoque une irritation sévère des yeux et des muqueuses du tractus respiratoire supérieur mais n'est ni irritant ni sensibilisant pour la peau.**

Le bisphénol A n'induit, chez l'animal, des effets aigus qu'à très forte dose (voir tableau I).

Voie	Espèce	DL50/CL50
Inhalatoire	Rat	> 170 mg/m <sup>3</sup>
Orale	Rat	3200-5660 mg/kg
	Souris	5200 mg/kg mâles 4100 mg/kg femelles
	Lapin	2230 mg/kg
Cutanée	Lapin	3600 mg/kg

Tableau I. DL50/CL50 du bisphénol A [1]

Après exposition par inhalation, les animaux ne présentent aucun signe de toxicité ; à l'autopsie, une légère inflammation de l'épithélium nasal et une légère ulcération du conduit oro-nasal ont été observées, réversibles en 14 jours. Après exposition par voie orale à des doses proches de la DL50, les animaux sont léthargiques et prostrés. À l'autopsie, on observe une congestion du foie, des reins, des poumons et du cerveau ainsi qu'un tractus gastro-intestinal hémorragique.

#### Irritation [6]

Le bisphénol A est sévèrement irritant pour l'œil du lapin et n'est pas irritant pour la peau. Les effets sur l'œil (opacité cornéenne, irritation de la conjonctive et de l'iris, chémosis), observés dès la première heure, persistent jusqu'à 28 jours après l'exposition.

De légers et passagers effets inflammatoires locaux sont observés dans le tractus respiratoire supérieur du rat après exposition à 170 mg/m<sup>3</sup> pendant 6 heures.

Le bisphénol A est un irritant sensoriel fort pour la souris et le rat ; la RD50 est respectivement de 684 et 959 mg/m<sup>3</sup> [2].

#### Sensibilisation [6]

Un test de sensibilisation réalisé chez la souris (LLNA) ne met en évidence aucun potentiel sensibilisant, après application de 3, 10 ou 30 % de bisphénol A. De plus, aucune photosensibilisation aux UV-A n'est rapportée.

### Toxicité subchronique, chronique

**A la suite d'une exposition répétée par voie orale au bisphénol A, le foie et les reins sont les principaux organes cibles. Lors d'une exposition par voie inhalatoire, de l'hyperplasie et une inflammation sont rapportées au niveau des épithéliums du tractus respiratoire.**

Chez le rat, à la suite d'une exposition répétée par inhalation (corps entier), sont observées une inflammation de l'épithélium olfactif nasal et une hyperplasie de l'épithélium du tractus respiratoire. Inflammation et hyperplasie sont légères à 50 mg/m<sup>3</sup> (6h/j, 5j/sem pendant 13 semaines), n'augmentent pas en sévérité avec la concentration et sont totalement réversibles en 12 semaines. À partir de ces résultats, la NOAEL est de 10 mg/m<sup>3</sup> [6]. Chez la souris de fortes concentrations provoquent faiblesse générale et difficultés respiratoires ; à l'autopsie, des lésions hépatiques et rénales sont notées [7].

Par voie orale, chez le rat, on observe une baisse de poids corporel et une diminution du poids absolu de certains organes (foie, reins, glandes surrénales, rate, cerveau) après une exposition des animaux sur 3 générations à 0,001-0,02-0,3-5-50 et 500 mg/kg/j [6]. Une dégénérescence des tubules rénaux est par ailleurs observée chez les femelles exposées à la plus forte dose. La NOAEL a été fixée à 50 mg/kg/j, bien que les effets sur les poids absolus des organes n'ont pas été retrouvés dans les 3 générations et ne suivent aucune relation dose-réponse. Chez la souris, la cible du bisphénol A est le foie (hypertrophie centrolobulaire, hépatocytes géants multi nucléés, surtout chez le mâle) à partir de 50 mg/kg/j pendant 13 semaines. Chez les animaux exposés à la plus forte dose (600 mg/kg/j), sont rapportées une diminution de poids corporel, une augmentation du poids absolu des reins et du foie ainsi qu'une néphropathie (uniquement chez les mâles). À partir de ces résultats, la NOEL a été fixée à 30 mg/kg/j. Chez le chien, la seule modification est une augmentation du poids relatif du foie ; la NOAEL est de 80 mg/kg/j, après 90 jours d'exposition.

## Effets génotoxiques

**Le bisphénol A n'est ni mutagène ni clastogène in vitro ou in vivo . Cependant, il perturbe le fuseau mitotique ou méiotique, induit une aneuploïdie et engendre des adduits à l'ADN. In vivo , une augmentation du nombre de micronoyaux, d'aberrations structurales et de dommages à l'ADN a été mise en évidence dans les cellules de moelle osseuse de souris.**

*In vitro* , le bisphénol A n'est ni mutagène ni clastogène pour les cellules en culture. Des résultats négatifs sont obtenus dans les différents tests d'Ames réalisés, les essais d'échanges de chromatides sœurs ou d'aberration chromosomique, avec ou sans activation métabolique [2, 6]. En revanche, il produit 1 ou 2 adduits majeurs et plusieurs adduits mineurs avec l'ADN purifié (en présence de peroxydase) ou cellulaire (cellules embryonnaires de hamster syrien), provoque des cassures simples brin de l'ADN d'hépatocytes de rat en culture, induit une aneuploïdie (cellules avec 2 à 6N chromosomes) dans les cellules embryonnaires de hamster syrien, des effets sur le fuseau mitotique et des micronoyaux (cellules V79 hamster chinois) [2].

*In vivo* , deux adduits majeurs à l'ADN et plusieurs adduits mineurs ont été mis en évidence dans le foie du rat mais pas identifiés. Le bisphénol A provoque des perturbations dans la méiose des oocytes chez la souris (mauvais alignement des chromosomes sur le fuseau au cours de la métaphase de la 1<sup>re</sup> méiose) et une augmentation de l'aneuploïdie [2]. Les autres tests pratiqués ont donné des résultats négatifs (léthalité récessive liée au sexe chez la drosophile ; létalité dominante chez le rat ; micronoyaux dans la moelle osseuse de la souris) [2]. Dans une étude récente, des rats ont été exposés à des concentrations croissantes de bisphénol A (de 2,4 µg/kg pc à 50 mg/kg pc), par voie orale, quotidiennement pendant 6 jours. Des augmentations significatives du nombre de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse, d'aberrations structurales des chromosomes et de dommages à l'ADN dans les lymphocytes sanguins ont été mesurées [8]. De plus, sont mis en évidence une augmentation du taux d'adduits à l'ADN (8-OHdG) dans le plasma, signe d'un stress oxydant, une hausse de la peroxydation lipidique ainsi qu'une diminution de l'activité GSH dans le foie. À partir de ces résultats, les auteurs concluent quant à l'activité génotoxique du bisphénol A, dont le stress oxydatif pourrait être un des mécanismes menant à la toxicité génétique.

## Effets cancérogènes

**Le bisphénol A n'est pas cancérogène par voie orale chez le rat et la souris ; toutefois, il induit une légère augmentation, non significative statistiquement, des cancers du système hématopoïétique et des glandes mammaires.**

Le bisphénol A n'est pas cancérogène *in vitro* pour les cellules embryonnaires de hamster syrien dans le test de transformation cellulaire [2].

*In vivo* , le bisphénol A n'a pas montré d'activité cancérogène significative par voie orale chez le rat (0-1000-2000 ppm dans la nourriture soit 0-74-135 à 148 mg/kg/j pendant 103 semaines). On note une baisse de la prise de poids et de nourriture, une légère augmentation, non significative statistiquement, des leucémies dans les 2 sexes et de la fréquence des fibroadénomes de la glande mammaire chez les mâles. Chez la souris (0-1000-5000 ppm dans la nourriture soit 0-120-600 mg/kg/j chez le mâle et 0-5000-10000 ppm soit 0-650-1300 mg/kg/j chez la femelle pendant 103 semaines), seules sont observées une baisse de poids et une légère augmentation, non significative statistiquement, de l'incidence des lymphomes chez les mâles [2]. Aucune étude n'est disponible par inhalation ou par voie cutanée.

L'exposition des rates, pendant la gestation et la lactation, jusqu'à 120 mg/kg/j ne prédispose pas leur descendance à développer un cancer de la prostate [9].

Les études par voie orale, chez le rat, montrent que le bisphénol A n'exerce pas d'activité promotrice, jusqu'à des taux d'exposition relativement élevés, sur les cancers de la prostate, l'utérus, la thyroïde, les poumons, le foie, le thymus et l'œsophage [2, 9 à 11].

Dans des études qui, cependant, comportent certaines faiblesses méthodologiques, de relativement faibles doses de bisphénol A (administré en sous-cutané) augmentent l'incidence des lésions pré-néoplasiques et néoplasiques de la prostate induites par des hormones (œstradiol + testostérone) ainsi que le taux de lésions hyperplasiques et de carcinomes cribriformes de la glande mammaire induits par la N-nitroso-N-méthyle urée [12, 13].

## Effets sur la reproduction

**Le bisphénol A exerce une activité œstrogène-mimétique. A la suite d'expositions à de faibles doses, non toxiques pour les mères, aucun effet sur la fertilité n'est observé ; à l'inverse, des doses plus importantes, toxiques pour les mères, entraînent une diminution de la taille des portées et du nombre de petits vivants. De nombreux effets sur le développement ont été mis en évidence et confirmés, touchant le système reproducteur femelle, le développement cérébral, le métabolisme lipidique et la glande mammaire. Des effets sur le système reproducteur mâle, le comportement maternel, la thyroïde et l'intestin sont aussi suspectés. Des controverses subsistent toujours, concernant par exemple les potentiels effets neurocomportementaux ou sur la prostate.**

Le bisphénol A exerce une activité œstrogène-mimétique, 3 à 5 fois moindre que celle de l'œstradiol, dans un certain nombre de tests *in vitro* et *in vivo* . Aucune activité n'a été montrée avec le glucurono-conjugué *in vitro* . Il existe une différence notable de réponse entre les différentes souches de rats [2].

## Fertilité

Le bisphénol A n'induit aucun effet sur la fertilité chez le rat dans une étude sur 2 générations à faible dose (0,2-200 µg/kg/j) ou sur 3 générations à 50 mg/kg/j ; à plus forte dose (500 mg/kg/j), toxique pour les mères (perte de gain pondéral de 13 % et dégénérescence tubulaire rénale), il réduit la taille des portées pour 3 générations [2]. Chez la souris, le bisphénol A (≥ 600 mg/kg/j) provoque, en présence de toxicité parentale, une baisse de la taille des portées et du nombre de petits vivants par portée. Les mâles de cette génération présentent une baisse en relation avec la dose du poids de l'épididyme sans conséquence pour la fertilité. La NOAEL pour la fertilité est de 50 mg/kg/j.

## Développement

Dans une étude sur 3 générations par voie orale, avec un grand éventail de doses allant de 0,015 ppm (1 µg/kg pc/j) à 7500 ppm (500 mg/kg pc/j), le bisphénol A ne provoque aucune modification du développement du rat aux doses non toxiques pour les mères, après une exposition 10 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'âge adulte [14]. Seule une diminution du poids absolu de la prostate est rapportée pour la plus forte dose d'exposition.

La très récente évaluation de l'ANSES recense l'ensemble des effets sur les organismes en développement. Ils ont été catégorisés en effets avérés, effets suspectés, effets controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure [3].

Au niveau du système reproducteur femelle, l'augmentation de la survenue de kystes ovariens et l'apparition d'hyperplasies de l'endomètre sont considérées comme des effets avérés, et ont été démontrées dans plusieurs études [15 à 17]. Ainsi, des souris Balb-C ont été exposées par voie sous-cutanée à 100 et 1000 µg/kg pc/j, du 1<sup>er</sup> jour de gestation jusqu'au 7<sup>e</sup> jour des nouveau-nés (PND7 (Post Natal Day), exposition *in utero* et avant sevrage). Chez les petits âgés de 3 mois, une augmentation de la fréquence d'apparition de structures de type endométriose est observée dans le tissu adipeux entourant le tractus génital, de même que des hyperplasies endométriales, à la dose la plus élevée, et des ovaires kystiques, aux deux doses testées [15]. Des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope sont aussi observés tels que l'augmentation des taux de testostérone et d'œstradiol sériques et la diminution du taux de progestérone à l'âge adulte (rat, exposition sous-cutanée à 0,25-2,5 et 25 mg/kg pc/j, de PND1 à PND10) [18].

Le bisphénol A est aussi à l'origine d'une augmentation de la durée des cycles œstraux et de la fréquence des cycles irréguliers [16, 19]. Des rats ont été exposés à 0,1 et 1,2 mg/kg pc/j de bisphénol A dans l'eau de boisson, du 6<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au sevrage des petits. Une augmentation de la durée des cycles œstraux est observée chez les femelles F1 exposées à 1,2 mg/kg pc/j, avec seulement 21 % des animaux ayant des cycles réguliers. Aucune différence d'âge à la puberté ou de distance anogénitale à la naissance n'est observée, dans ces conditions d'exposition [19]. Une NOEL de 100 µg/kg pc/j a été déterminée pour les effets sur l'appareil reproducteur femelle. Les mêmes effets sont rapportés suite à des expositions par voie sous-cutanée.

Les effets en lien avec une exposition au bisphénol A pré ou périnatale sur le développement cérébral sont confirmés par plusieurs études [10 à 22]. Des souris ont été exposées à 0,05-0,5-5 et 50 mg/kg pc/j, par gavage, du 7<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour après la mise bas (PND21). Une diminution du poids corporel des souris mâles F1 est observée à PND21, à la dose de 0,05 mg/kg pc/j, et une légère augmentation à la plus forte dose. À PND21, une altération de la fonction de mémoire spatiale et d'apprentissage est observée chez les mâles F1 exposés aux deux plus fortes doses ; à PND56, la mémoire spatiale des mâles F1 est affectée dès 0,5 mg/kg pc/j alors que les facultés d'apprentissage ne sont atteintes que chez les animaux exposés à la plus forte dose. Au niveau tissulaire, une diminution statistiquement significative et dose-dépendante de l'expression des récepteurs NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique) hippocampaux est observée à partir de 50 µg/kg pc/j à PND21 et PND56. Enfin une baisse significative de l'expression des récepteurs ERβ est mise en évidence aux doses de 0,5-5 et 50 mg/kg pc/j à PND21 et PND56 [20]. À partir de ces résultats, une NOEL de 50 µg/kg pc/j a été déterminée par les auteurs pour les effets sur le cerveau et le comportement.

Les effets sur la lipogenèse suite à une exposition pré, périnatale ou à l'âge adulte sont aussi considérés comme avérés : le bisphénol A induit une augmentation de la lipidémie, une tendance à la surcharge pondérale et une activation de la lipogenèse [19, 23 à 25]. Des souris gestantes ont été exposées, via l'eau de boisson, à 0,26 ou 2,72 mg/kg pc/j de bisphénol A, du 10<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au sevrage. La descendance, après le sevrage, a également été traitée jusqu'à PND30, via l'eau de boisson. Les animaux ont reçu une nourriture riche en lipides (30 %). Chez les descendants mâles et femelles, une augmentation du poids corporel moyen (comprise entre 11 et 22 %) et du poids moyen du tissu adipeux est observée, pour les 2 doses testées. Par ailleurs, chez les femelles, une augmentation de la cholestérolémie et de la concentration en leptine sérique est rapportée ; chez les mâles, les concentrations en triglycérides et en acides gras non estérifiés sont augmentées. Un impact sur la glycémie n'est observé que chez les mâles, à la plus faible dose (baisse de 41 %) [23]. À partir de cette étude, une LOAEL de 260 µg/kg pc/j a été déterminée pour les effets sur le métabolisme.

Enfin, des effets sur la glande mammaire sont aussi démontrés : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte [26] et développement de lésions hyperplasiques intracanales, en lien avec une exposition pré ou périnatale au bisphénol A [13], avec une NOEL de 25 µg/kg pc/j.

Les effets suivants sont considérés comme suspectés [3] :

- effets sur le système reproducteur mâle (diminution des concentrations plasmatiques de testostérone, modification du comportement sexuel), dus à une exposition pendant la période pubertaire ;
- modifications du comportement maternel (ex. diminution du temps passé par les mères au soin porté aux petits) en lien avec une exposition post-natale ;
- effets sur la thyroïde : modifications de la T4 libre et totale, variables selon le stade de développement postnatal, suite à une exposition prénatale ou néonatale ;
- développement de lésions de type néoplasique (carcinomes canaux in situ) après une exposition périnatale ;
- effets sur l'intestin : augmentation de la réponse inflammatoire et diminution de la perméabilité intestinale à l'âge adulte, chez des femelles exposées en périnatal.

Les effets suivants sont considérés comme controversés [3] :

- effets sur le système reproducteur mâle dus à une exposition pendant les périodes d'exposition prénatale, néonatale et post-natale (lactation) : poids des organes, spermatogenèse, production spermatique, dosages hormonaux, puberté... ;
- effets sur le système reproducteur femelle (issues de gestations et expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone dans le tractus génital) suite à une exposition chez l'adulte ;
- effets sur l'anxiété chez l'animal juvénile et chez l'adulte, le comportement exploratoire et le dimorphisme sexuel comportemental en lien avec une exposition pré ou périnatale ;
- avance de l'âge d'ouverture vaginale ou de l'âge au premier œstrus (marqueurs de maturité sexuelle) suite à une exposition pré et/ou post-natale ;
- effets sur le métabolisme du glucose chez l'animal juvénile et chez l'adulte suite à une exposition pré- et périnatale ;
- augmentation du poids et du volume de la prostate suite à une exposition prénatale, périnatale ou à l'âge adulte ;
- lésions pré-néoplasiques de type PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia) suite à une exposition néonatale.

## Toxicité sur l'Homme

***On dispose de peu d'informations sur les risques du bisphénol A chez l'homme, quelques effets irritants sont rapportés. Des préoccupations liées aux résultats de l'expérimentation animale concernent d'éventuels effets sur la reproduction ainsi que la survenue de cancers.***

### Toxicité aiguë

[1, 2, 28]

On ne dispose pas d'information sur la toxicité aiguë chez l'homme ; du fait de la faible toxicité chez l'animal, les effets devraient être limités et uniquement à forte dose. Des rapports anciens indiquent la possibilité d'une irritation chez des salariés exposés de façon prolongée au bisphénol A dans des opérations d'ensachage. Les poussières de bisphénol A pourraient également entraîner une irritation des muqueuses respiratoires et oculaires.

Des salariés exposés à des résines époxydiques ou à des gants en PVC haute densité contenant du bisphénol A ont présenté des réactions allergiques cutanées avec, pour certains, des patchs tests positifs à ce composé. La responsabilité de cette seule substance dans la survenue de l'allergie n'est toutefois pas clairement établie.

### Toxicité chronique

On ne trouve pas d'étude épidémiologique contrôlée permettant d'évaluer les effets chroniques du bisphénol A, lors d'expositions professionnelles.

Dans une étude récente sur 28 salariés chinois d'une entreprise de production de résine époxydique, une relation a été mise en évidence entre les plus hautes teneurs urinaires en bisphénol A et les taux d'hormones thyroïdiennes (T3, T4 et TSH). La moyenne géométrique du bisphénol A urinaire était de  $31,96 \pm 4,42 \mu\text{g/g}$  créatinine (4,61 à 1253,69) [33]. De même, certaines études en population générale ont mis en évidence une relation entre les taux urinaires des sujets et la survenue de diabète, d'obésité ou d'affections cardio-vasculaires. Ces études devront être confirmées par des études de cohorte.

### Effets génotoxiques

Aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence chez l'homme.

### Effets cancérogènes

Dans un article de 2007, Keri [32] indique qu'il est vraisemblable que les substances qui, comme le bisphénol A, possèdent un potentiel xénoœstrogène, puissent induire une augmentation du risque de certains cancers immunodépendants (seins, prostate) en cas d'exposition durant la période néonatale. Aucune étude ne permet actuellement de corroborer cette affirmation.

### Effets sur la reproduction

Une étude réalisée en Chine [34, 35] a montré différents effets sur la fonction reproductrice masculine chez 230 salariés exposés au bisphénol A (plus de 284 témoins) dans des usines de production ou de fabrication de résines époxy. Des différences significatives par rapport à des sujets non exposés sont observées sur les fonctions sexuelles (désir, érection...); ces différences persistent après prise en compte des facteurs de confusion (tabac, alcool, autres expositions). Cette étude est basée sur des données obtenues par questionnaire et il faut noter un nombre important de refus de participation. Un autre volet de l'étude a mis en évidence (sur un nombre réduit de sujets : 218 volontaires/514 salariés) des modifications spermatiques : diminution du nombre, de la motilité et de la vitalité des spermatozoïdes. Ces anomalies apparaissent en relation avec la teneur en bisphénol A total urinaire.

Une étude publiée en 2005, réalisée sur un groupe de 45 femmes victimes d'avortements spontanés à répétition (entre 3 et 11) au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, a mis en évidence chez ces femmes un taux élevé de bisphénol A plasmatique. Leur taux était en moyenne de  $2,59 \pm 5,23 \text{ ng/mL}$ , alors que celui des 32 femmes du groupe témoin était de  $0,77 \pm 0,38 \text{ ng/mL}$  [31]. Ce résultat demande à être confirmé.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 3<sup>e</sup> trimestre 2013

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

### Classification et étiquetage

a) **substance** bisphénol A :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L. 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du bisphénol A, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifier (1<sup>re</sup> adaptation : règlement (CE) n° 790/2009 de la Commission du 10 août 2009)
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H 361f(\*\*\*)
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H 335

- o Lésions oculaires graves, catégorie 1 ; H 318
- o Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317

(\*\*\*) La classification de cette substance fait état d'effets sur la fertilité ("f"). Sauf preuves du contraire, les effets sur le développement non mentionnés dans cette classification ne peuvent néanmoins pas être exclus.

■ selon la directive 67/548/CEE (30<sup>e</sup> adaptation : directive 2008/58/CE de la Commission du 21 août 2008)

- o Toxique pour la reproduction catégorie 3 ; R 62
- o Irritant ; R 37-41
- o Sensibilisant ; R 43
- o Dangereux pour l'environnement ; R 52.

b) mélanges (préparations) contenant du bisphénol A :

- Règlement (CE) n° 1272/2008

## Protection de la population

Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
- étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;
- cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

## Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification ( [www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html](http://www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html) ). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit "Accord ADR") en vigueur au 1er janvier 2011 ( [www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html](http://www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html) ).

Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

### Au point de vue technique

#### Stockage

- Stocker le bisphénol A dans des locaux frais, bien ventilés, à l'écart des produits incompatibles (oxydants puissants, bases fortes, chlorures d'acides, anhydrides d'acides). Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le produit ne puisse se répandre au-dehors.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Conserver de préférence le produit dans son récipient d'origine. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

#### Manipulation

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.
- Éviter la formation de poussières. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail. Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P2 pour la substance sous forme solide. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Procéder à des contrôles réguliers de l'atmosphère.
- Éviter tout contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des bottes si nécessaire, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : lavage soigneux des mains après manipulation, passage à la douche et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail ; ces derniers devront rester dans l'entreprise. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail.
- Ne pas procéder à des travaux sur et dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du bisphénol A sans prendre les précautions d'usage [41].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le bisphénol A.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer le produit en évitant la formation de poussières (humidifier si nécessaire), puis laver à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et convenablement étiquetés. Dans tous les cas, les déchets seront éliminés dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération, par exemple).



## Au point de vue médical

- Il n'existe pas actuellement de données chez l'homme permettant de préciser la surveillance médicale des sujets exposés professionnellement au bisphénol A.
- Considérant l'action perturbatrice endocrinienne observée lors des expérimentations animales, on recherchera à l'embauchage des antécédents d'atteintes thyroïdiennes ou hématologiques ; l'examen clinique à l'embauche pourra utilement être complété par la réalisation d'un bilan hépatique et thyroïdien qui servira d'examen de référence.
- Lors des examens périodiques on recherchera des éventuels signes d'atteinte systémique en particulier hépatique et thyroïdienne. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction de l'importance de l'exposition.
- Le médecin du travail avertira les sujets potentiellement exposés au bisphénol A du risque éventuel d'atteinte la fertilité et recherchera systématiquement des difficultés de conception à l'interrogatoire.
- Le médecin du travail avertira les femmes en âge de procréer du danger du bisphénol A pour la reproduction. Il leur rappellera l'importance du respect des mesures de prévention et les informera de la nécessité de l'avertir dès le début de la grossesse.
- Selon les résultats des mesures individuelles d'imprégnation ou des données de la littérature à des postes similaires, il pourra être conseillé de ne pas exposer de femme enceinte ou allaitant.
- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Si des signes d'irritation oculaire apparaissent, une consultation en milieu ophtalmologique sera nécessaire.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée et la mettre au repos en position latérale de sécurité. S'il existe des signes d'irritation des voies aériennes, un examen clinique et radiologique pulmonaire sera pratiqué.
- En cas d'ingestion, si le sujet est parfaitement conscient, on pourra tenter de le faire vomir. La victime sera transportée en milieu hospitalier pour surveillance et traitement symptomatique des troubles éventuels.

## Bibliographie

- 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). European Union Risk Assessment Report. Vol 37. European Chemicals Bureau, 2003 ([www.ecb.jrc.it/esis](http://www.ecb.jrc.it/esis)).
- 2 | 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). Updated European Union Risk Assessment Report. Vol 37. European Chemicals Bureau, 2008 ([www.ecb.jrc.it/esis](http://www.ecb.jrc.it/esis)).
- 3 | Évaluation des risques du Bisphenol A (BPA) pour la santé humaine, tome 1. ANSES, 2013 ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).
- 4 | Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC et Ferrari E - In vivo and ex vivo percutaneous absorption of <sup>14</sup>C]-bisphenol A in rats : A possible extrapolation to human absorption ? *Arch Toxicol*. 2001 ; 85 (9) : 1035-1043.
- 5 | Volk W, Kiranoglu M et Fromme H - Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett*. 2008 ; 179 (3) : 155-162.
- 6 | 4,4'-isopropylidenediphenol. Dossier d'enregistrement REACH, 2013 ([echa.europa.eu/](http://echa.europa.eu/)).
- 7 | Bisphenol A. Update 2006. In : CHEMINFO. Hamilton : CCHST ; 2008, CDROM.
- 8 | Tiwari D, Kamble J, Chilgunde S, Patil P et al.- Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A : An endocrine disruptor. *Mutat Res*. 2012 ; 743 : 8390.
- 9 | Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T et al. - Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats. *J Toxicol Sci*. 2003 ; 28 (3) : 165-171.
- 10 | Yoshida M, Shimamoto T, Katashima S, Watanabe G et al. - Maternal exposure to low doses of bisphenol A has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. *J Reprod Dev*. 2004 ; 50 (3) : 349-360.
- 11 | Takashima Y, Tsutsumi M, Sasaki Y et al. - Lack of effects of bisphenol A in maternal rats or treatment on response to their offspring to N-nitro-sobis(2-hydroxypropyl)amine. *J Toxicol Pathol*. 2001 ; 14 (2) : 87-98.
- 12 | Ho S-M, Tamg W-Y, de Frausto J B et Prins GS - Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006 ; 66 (11) : 5624-5632.
- 13 | Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C et Soto AM - Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol*. 2007 ; 23 (3) : 383-390.
- 14 | Tyl RW, Myers CB et al. - Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci*. 2002 ; 68 (1) : 121-146.
- 15 | Signorile PG, Spugnini EP et al. - Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *Gen Comp Endocrinol*. 2010 ; 168 (3) : 318-325.
- 16 | Mendoza-Rodriguez CA, Garcia-Guzmán M, Baranda-Avila N, Morimoto S et al. - Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring. *Reprod Toxicol*. 2011 ; 31 (2) : 177- 183.
- 17 | Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR et Patisaul HB - Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Biol Reprod*. 2009 ; 81 : 690-699.
- 18 | Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V et Libertun C - Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect*. 2010 ; 118 (9) : 1217-1222.
- 19 | Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC et Soto AM - Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect*. 2001 ; 109 (7) : 675-680.
- 20 | Xu XH, Zhang J, Wang YM, Ye YP et Luo Xu QQ - Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm Behav*. 2010 ; 58 (2) : 326-333.
- 21 | Xu X, Hong X, Xie L, Yang Y et al. - Gestational and lactational exposure to bisphenol A affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Horm Behav*. 2012 ; 62 (4) : 480-490.
- 22 | Ferguson SA, Law CD et Abshire JS - Developmental treatment with bisphenol A causes few alterations on measures of postweaning activity and learning. *Neurotoxicol Teratol*. 2012 ; 34 (6) : 598-606.

- 23 | Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H et Masuno H - Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atherosclerosis Thromb.* 2007 ; 14 (5) : 245-252.
- 24 | Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, Woods SC et al - Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology.* 2010 ; 151 (6) : 2603-2612.
- 25 | Cabaton NJ, Canlet C, Wadia PR, Tremblay-Franco M et al. - Effects of low doses of Bisphenol A on the metabolome of perinatally exposed CD-1 mice. *Environ Health Perspect.* 2013 ; 121 (5) : 586-593.
- 26 | Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA et al - Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J Endocrinol.* 2008 ; 196 (1) : 101-112.
- 27 | 4,4'-Isopropylidenediphenol. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2009 ( [www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp) )
- 28 | Bisphenol A. Update 2008. In : HSDB. NLM, 2009 (toxnet.nlm.nih.gov/).
- 29 | Bisphenol A. Fiche IPCS. ICSC 0634, 1994 ( <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html> ).
- 30 | Bisphenol A. A safety and handling guide. The Society of plastics industries and Association of plastics manufacturers in Europe. July 1997.
- 31 | Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Santa S, Makino T et al. - Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005 ; 20 (8) : 2325-9.
- 32 | Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE et al. - An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive Toxicology.* 2007 ; 24 :240-252.
- 33 | Wang F., Hua J., Chen M., Xia Y. et coll. - High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occup Environ Med.* 2012, 69 :679-684.
- 34 | Li D, Zhou Z, Qing D, He Y et al. - Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human reproduction* , 2010, 25, 2 :519-527.
- 35 | Li D., Zhou Z., Miao M., He Y. et al. - Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and sterility* , 2011, 95,2 :625-630.
- 36 | Bisphenol A (poussières inhalables). - Aide mémoire technique "Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques". ED984, INRS, 2012 ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) ).
- 37 | Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - List of MAK and BAT values 2012. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Report 48. Weinheim : Wiley-VCH ; 2012 : 292 p. ( [www.onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527666034](http://www.onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527666034) . )
- 38 | National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, 2013 ( [www.cdc.gov/exposurereport/](http://www.cdc.gov/exposurereport/) ).
- 39 | He Y, Miao M, Wu C, Yuan W Gao E et al. - Occupational exposure levels of Bisphenol A among Chinese workers. *J. Occup. Health* , 2009, 51, 432436.
- 40 | Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schroter-Kermani C, Angerer J, Brüning T. - Bisphenol A in 24h urine and plasma samples of the German environmental survey and from 1995 to 2009 : a retrospective exposure evaluation. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* , 2012, 22, 610-616.
- 41 | Substance monograph on bisphenol A (BPA) - reference and human biomonitoring (HBM) values for BPA in urine. Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA), 2012 ; 55(9) : 1215-31.\*
- 42 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAM R 435. Paris : INRS ; 2008.

## Auteurs

M. Farcy, D. Jargot, B. La Rocca, S. Miraval, F. Pillière, S. Robert, A. Simonnard.

## Historique des révisions

1 <sup>re</sup> édition	2010
2 <sup>e</sup> édition (mise à jour complète)	2013