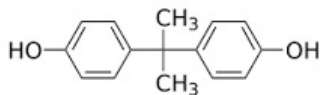


## Bisphénol A

Fiche toxicologique n°279 - Edition Juin 2022

### Généralités


Formule :



### Substance(s)

Nom	Détails	
Bisphénol A	Numéro CAS	<b>80-05-7</b>
	Famille chimique	<b>Bisphénols</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 , Diphénylopropane , BPA</b>

### Etiquette



Bisphénol A

**Danger**

- H360F - Peut nuire à la fertilité
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H318 - Provoque des graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

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.*

### Caractéristiques

### Utilisations

[1 à 4]

- 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

[2 à 7]

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), peu soluble dans le dichlorométhane et très peu soluble dans le n-heptane.

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 à 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 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>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	<b>3,4</b>

## Propriétés chimiques

[5, 6]

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.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[8]

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	VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> )	VLEP Description
Bisphénol A (poussières inhalables)	France (VLEP réglementaire contraignante - 2021)	2	
Bisphénol A	Allemagne (valeur MAK)	5	
Bisphénol A	Union Européenne (2017)	2	Fraction inhalable

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[9]

Une méthode validée a été proposée pour l'évaluation des expositions au bisphénol A dans l'air des lieux de travail. Elle comprend :

- un prélèvement par passage de l'air sur un filtre en fibre de verre (d = 37 mm),

- une désorption à l'aide d'acétonitrile
- le dosage par chromatographie en phase liquide avec détection UV.

## Incendie - Explosion

[6, 7]

Le Bisphénol A est un produit combustible, qui, lorsqu'il se présente sous forme de fines poussières, peut générer des atmosphères explosives.

Pour combattre un incendie dans lequel serait impliquée cette substance, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement l'eau pulvérisée avec additif (par exemple un AFFF, agent formant un film flottant) ou la mousse (eau avec adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires). Les poudres chimiques ou le dioxyde de carbone sont à éviter car ils peuvent remettre en suspension les particules et générer des atmosphères susceptibles d'exploser.

En raison des fumées émises lors de la combustion du bisphénol A, les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[2, 3, 10 à 12, 14]

***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

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 [11]. Les récentes études disponibles suggèrent un taux d'absorption percutanée compris entre 10 et 60 %, encadrant une valeur plus probable de 27 % [10, 11].

##### Distribution

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

*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).

##### Excrétion

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 [15].

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 l'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 [3, 12].

Chez des volontaires exposés à une faible dose par voie orale (54-88 mg/kg [ $H^3$ -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) [12].

## Surveillance biologique de l'exposition

[10, 16 à 19, 50]

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 méfiera d'une contamination lors du prélèvement, tout particulièrement lors du dosage du bisphénol A libre.

Une valeur biologique d'interprétation en population professionnellement exposée a été établie pour le BPA urinaire (voir § recommandations).

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

**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 [2]

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 [13]

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> [3].

#### Sensibilisation [13]

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

**À 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> [7]. Chez la souris de fortes concentrations provoquent faiblesse générale et difficultés respiratoires ; à l'autopsie, des lésions hépatiques et rénales sont notées [13].

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 [13]. 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 [3, 13]. 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 simple 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) [3].

*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 [3]. Les autres tests pratiqués ont donné des résultats négatifs (léthalité récessive liée au sexe chez la drosophile ; léthalité dominante chez le rat ; micronoyaux dans la moelle osseuse de la souris) [3]. 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 [14]. 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. Des effets sur la glande mammaire des petits sont observés lors d'expositions pré ou périnatales.**

Le bisphénol A n'est pas cancérogène *in vitro* pour les cellules embryonnaires de hamster syrien dans le test de transformation cellulaire [3].

*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 [3]. 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 [15].

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 [3, 15, 18, 19].

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 [20, 21].

## Effets sur la reproduction

[1, 10]

**Les effets du BPA sur les organes reproducteurs mâles et femelles, liés à une exposition à l'âge adulte des rongeurs, se traduisent notamment par une diminution de la production de spermatozoïdes, une modification des concentrations en hormones sexuelles ou de la durée des cycles œstraux.**

**De nombreux effets sur le développement, variables en fonction de la période d'exposition, ont été mis en évidence. Les effets sur le système reproducteur femelle, le développement cérébral, le métabolisme lipidique, le système immunitaire et la glande mammaire chez les petits sont avérés suite à des expositions pré- ou périnatales. Des effets sur le système reproducteur mâle, le comportement maternel, la thyroïde et l'intestin sont aussi suspectés, notamment suite à des expositions à la puberté ou à l'âge adulte. Des controverses subsistent toujours concernant par exemple les potentiels effets neurocomportementaux ou sur la prostate.**

## Fertilité

Chez le rat, le bisphénol A n'induit aucun effet sur la fertilité dans une étude sur 2 générations à faible dose (gavage, 0,2-200 µg/kg/j) ou sur 3 générations (gavage, 50 mg/kg/j). A 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 les 3 générations [3]. Dans cette même espèce, une exposition au BPA à faibles doses (0,2-2-20 µg/kg/j par voie orale) pendant 5 semaines à l'âge adulte entraîne une altération de la production spermatique. De même, chez des rats mâles exposés par gavage à 5 ou 25 mg/kg pc/j de BPA pendant 40 jours (PND\* 50 à 90), une diminution de la production de spermatozoïdes a été mise en évidence ; une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux a été observée seulement à la plus forte dose [22].

Des rats femelles âgés de 28 jours ont été exposés, pendant une semaine, à 10 - 40 ou 160 mg/kg pc/j de BPA, par injection intra-péritonéale (exposition pré-pubertaire). Une diminution à la fois du poids des ovaires et des concentrations sériques en progestérone est observée à partir de 40 mg/kg pc/j ; le nombre de follicules est quant à lui réduit dès 10 mg/kg pc/j [23].

Chez la souris, le bisphénol A (étude 2 générations, gavage, ≥ 600 mg/kg/j) provoque, en absence 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 du poids de l'épididyme, en relation avec la dose, sans conséquence pour la fertilité [3].

Dans le rapport d'expertise collective de l'ANSES de 2011 [1], il est mentionné que les effets sur le système reproducteur femelle 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 pour établir sa DJT (i.e. 5 mg/kg pc/j). Toutefois, des études publiées depuis mettent en évidence l'apparition d'effets pour des concentrations inférieures :

- Des rats femelles adultes ont été exposés à 0,001 ou 0,1 mg de BPA/kg pc/j, pendant 90 jours, par gavage. Une diminution des concentrations sériques en œstradiol (E2) est mesurée pour ces 2 doses, accompagnée d'une dégénérescence des cellules ovariennes (atrésie folliculaire accrue et régression lutéale). Les concentrations sériques de testostérone sont diminuées alors que celles de l'hormone lutéinisante (LH) sont augmentées. La durée du cycle est aussi augmentée aux 2 doses [24]. Ces résultats démontrent une altération de l'activité stéroïdogène ovarienne, à l'origine d'une perturbation du cycle œstral chez les rongeurs adultes [25].
- A la suite d'une exposition de souris femelles durant leurs trois 1<sup>ers</sup> cycles (50 µg/kg pc/j, gavage), aucun des paramètres étudiés liés à l'ovulation n'est altéré. Par contre, le pourcentage d'ovocytes fécondés est diminué [26].

\* PND : Post Natal Day

## Développement

Les informations relatives aux effets sur le développement présentées ici sont issues des 2 rapports d'expertise collective de l'ANSES datant de 2011 et 2013 [1, 10]. Les effets sont classés par organe ou par système et selon le niveau de preuve relatif à chaque effet (avéré, suspecté, controversé) d'après les résultats des évaluations de l'ANSES. Les études publiées postérieurement aux travaux de l'ANSES ont été ajoutées pour chaque type d'effet, à l'exception de celles se rapportant aux effets déjà identifiés comme avérés. D'autres effets nouvellement documentés font l'objet d'un paragraphe séparé, mais n'ont pas fait l'objet d'une évaluation du niveau de preuve.

Les dernières évaluations de l'ANSES recensent l'ensemble des effets sur les organismes en développement (allant jusqu'à la période pubertaire), et sont rapportés le plus souvent à des doses inférieures au NOAEL de 5 mg/kg pc/j.

Le BPA peut affecter plusieurs fonctions physiologiques et systèmes (altérations de la fonction reproductive, du développement de la glande mammaire, des fonctions cognitives et du métabolisme,...) chez les rongeurs, par l'intermédiaire de perturbations endocriniennes. Bien que les étapes touchées soient spécifiques à chaque effet, la perturbation des voies œstrogéniques entraînant une activité œstrogène-mimétique est commune et semble impliquée dans chacun des effets listés [27]. Quelques rares études ont aussi mis en évidence la capacité du BPA à se lier aux récepteurs nucléaires aux androgènes, avec pour effet une activité anti-androgénique modérée. Par ailleurs, de nombreux autres récepteurs semblent pouvoir être activés par le BPA [27 ; 28].

### Effets sur le système reproducteur mâle

- **Effets suspectés** : effets sur le système reproducteur mâle (diminution des concentrations plasmatiques de testostérone, modification du comportement sexuel), consécutifs à une exposition pendant la période pubertaire.
  - Des rats âgés de 4 - 5 semaines ont été exposés à 125 et 250 mg/kg pc/j de BPA, par gavage pendant 90 jours. Les atteintes testiculaires suivantes ont été rapportées : augmentation du poids des testicules à 125 mg/kg pc/j, diminution du nombre de spermatozoïdes à 250 mg/kg pc/j, diminution des concentrations sériques de testostérone et augmentation de celles de LH aux 2 doses, concomitante avec des dommages cellulaires au niveau des tubes séminifères (atrophie, congestion, vacuolisation des cellules de Sertoli, présence de débris cellulaires dans la lumière et dégénérescence) [29].
  - Chez des souris mâles âgés de 4 semaines exposées par gavage à 100 - 300 ou 600 mg/kg pc/j de BPA pendant 56 jours, le poids des testicules est diminué à la plus forte dose et des effets sur la spermatogénèse sont observés au microscope dès 100 mg/kg pc/j (irrégularité de la lame basale des tubes séminifères, dommages au niveau des jonctions entre les cellules de Sertoli) [30].
- **Effets controversés** : effets sur le système reproducteur mâle suite à une exposition pendant les périodes d'exposition prénatale, néonatale et postnatale (lactation).
  - A la suite d'une exposition durant toute la gestation (souris, 50-500-2500 mg/kg pc/j, gavage), les mâles de la génération F1 présentent, à l'âge adulte, une diminution des taux de testostérone sérique dès 50 mg/kg. A cette dose, les testicules présentent une diminution du nombre de cellules de Leydig et une vacuolisation des cellules de Sertoli ; les tubes séminifères sont plus irréguliers, avec une lumière plus importante [31].
  - Des rates gestantes ont été exposées à 0-1-10 et 100 mg/kg pc/j de BPA, du 14<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de gestation, par gavage. Chez leurs descendants mâles âgés de 21 jours, ont été observées : une diminution significative des taux sériques de testostérone (dès 1 mg/kg) et des hormones folliculo-stimulante (FSH) et lutéinisante (LH) (uniquement à 100 mg/kg pc/j), des atteintes des tubes séminifères (désorganisation aux 3 doses, atrophie à la plus forte dose), la présence d'un stress oxydatif (avec augmentation des espèces réactives de l'oxygène à 10 et 100 mg/kg pc/j) et une apoptose accrue aux 3 doses. A la plus faible dose, la densité spermatique et la motilité des spermatozoïdes sont diminuées et le taux de spermatozoïdes anormaux augmente [32].

### Effets sur le système reproducteur femelle

- **Effets avérés**, à la suite d'expositions pré et postnatales : 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 postnatale, allongement des cycles œstraux, effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope (variations des taux d'hormones sexuelles et de l'expression des récepteurs de ces hormones).

### Effets sur le cerveau et le comportement

- **Effets avérés** : modifications du profil de neurodifférenciation, altérations des systèmes aminergique et glutamatergique, modifications de l'expression des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , et du nombre de neurones sensibles à l'ocytocine et à la sérotonine ; effets sur le développement cérébral en lien avec une exposition pré ou périnatale.
- **Effets suspectés** : modifications du comportement maternel en lien avec une exposition pré ou postnatale au BPA.
  - Des rates gestantes ont été exposées par gavage à 5 µg/kg pc/j de BPA du 1<sup>er</sup> jour de la gestation jusqu'à la fin de la lactation, les nouveau-nés étant ensuite exposés de leur sevrage (PND21) à l'âge adulte (PND100). Une diminution du temps passé à s'occuper des nouveau-nés est rapportée chez les femelles de la génération F1 [33].
- **Effets controversés** : effets sur l'anxiété, le comportement exploratoire et le dimorphisme sexuel comportemental (i.e. féminisation comportemental des mâles issus de mères traitées), suite à une exposition pré ou périnatale.
  - Aucun effet sur l'anxiété ou le comportement exploratoire n'est rapporté chez des rats, à la suite d'une exposition des mères, pendant la gestation et la lactation, à 2,5-25 ou 2500 µg/kg pc/j de BPA [34].
  - Les activités motrices (reptation, retournement, redressement ou tremblement) ont été évaluées chez les nouveau-nés, à la suite d'une exposition au cours de la gestation (souris, gavage, du 5 au 18<sup>ème</sup> jour de gestation) à 2 - 20 ou 200 µg/kg pc/j de BPA. Pour toutes les doses, une augmentation des tremblements est observée, pour les 2 sexes, signe d'une hyperactivité motrice [35].
  - Des effets anxiogènes et des modifications du comportement exploratoire sont observés, à la suite de l'exposition des mères pendant la gestation et/ou la lactation, à de faibles doses de BPA (< 120 µg/kg pc/j, méta-analyse de 12 études par gavage, chez le rat et la souris) [36].

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

- **Effets avérés** : augmentation de la lipidémie, tendance à la surcharge pondérale et une activation de la lipogenèse, suite à une exposition pré, périnatale ou à l'âge adulte.
- **Effets controversés** : effets sur le métabolisme du glucose suite à une exposition pré ou périnatale.
  - L'exposition de rates à 40 µg/mg pc/j de BPA par gavage, pendant la gestation et la lactation (génération F0), (les générations F1 et F2 n'ayant plus été exposées par la suite), a entraîné une intolérance au glucose chez les nouveau-nés mâles de la génération F2, plus marquée que chez les nouveau-nés femelles.
  - Une exposition au BPA pré pubertaire (voie orale, PND 21 à 35 ; 0,25 – 2,5 – 25 ou 250 µg/kg pc/j), en plus d'une exposition périnatale (sous cutanée, à partir du 8<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la fin de la lactation), exacerbe les effets du BPA sur le poids corporel et la masse grasseuse des souris femelles à partir de 25 µg/kg pc/j ; chez les mâles, les différences semblent être moins importantes [37].
  - Des études récentes indiquent que ces effets peuvent impliquer les voies des œstrogènes (comme ERα ou ERβ) ou d'autres hormones impliquées dans l'insulinorésistance et la lipogenèse [25]. De plus, le pancréas apparaît désormais comme une cible potentielle du BPA, les mécanismes impliqués différant selon que l'exposition se produit *in utero* ou à l'âge adulte ; les effets morphologiques et fonctionnels rapportés étant à l'origine d'altérations de la synthèse et/ou de la sécrétion d'insuline [27, 38].

## Effets sur la thyroïde

- **Effets suspectés** : effet sur la fonction thyroïdienne en lien avec une exposition néonatale (sur une période correspondant à la maturation finale de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien).
  - Des rates gestantes ont été exposées pendant la gestation à 20 ou 40 µg/kg pc/j de BPA (gavage, de GD1 à 20). Pour les 2 groupes, les concentrations sériques fœtales en thyroxine et triiodothyronine sont diminuées et celles de thyrotropine sont augmentées. Des altérations histopathologiques sont aussi observées au niveau de la thyroïde (prolifération de fibroblastes, hyperplasie, œdème ou dégénérescence) ; ces atteintes entraînent, notamment, la suppression de la sécrétion de l'hormone de croissance ou l'augmentation des niveaux en insuline et en facteur de nécrose tumorale [39].

## Effets sur le système immunitaire

- **Effets avérés** : induction des lymphocytes T, et plus particulièrement des lymphocytes Th2, accompagnée de la surproduction des cytokines. 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 synthèse de cytokines impliquées dans l'allergie).

## Effets sur l'intestin

- **Effets suspectés** : effet pro-inflammatoire et diminution de la perméabilité intestinale dans la descendance femelle de mères traitées. Aucune nouvelle étude identifiée à la date de rédaction de la FT.

## Effets sur la prostate

- **Effets suspectés** : lésions prostatiques de type PIN (néoplasie prostatique intraépithéliale), sans l'apparition d'adénocarcinome de la prostate, suite à une exposition néonatale. Aucune nouvelle étude identifiée à la date de rédaction de la FT
- **Effets controversés** : effets sur le poids de la prostate. Aucune nouvelle étude identifiée à la date de rédaction de la FT.

## Effets sur le sein : cancérogénicité

- **Effets avérés** : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte, en lien avec une exposition pré ou périnatale ; développement de lésions hyperplasiques intracanalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale.
- **Effets suspectés** : développement de lésions de type néoplasique (CIS ; carcinomes intracanalaires) après une exposition périnatale ; augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires (lors de co-expositions avec un agent cancérogène) suite à une exposition pré ou périnatale.
  - A la suite d'une exposition du 6<sup>ème</sup> jour de gestation au PND 90 (rat, gavage, de 2,5 à 2700 µg/kg pc/j, puis 100 et 300 mg/kg pc/j), les nouveau-nés femelles présentent une hyperplasie des canaux à 2700 µg/kg pc/j et 100 mg/kg pc/j, accompagnée d'un nombre très limité d'adénocarcinomes mammaires (1 à la plus faible dose seulement) [40].

Ces modifications augmentent la susceptibilité des glandes mammaires aux substances chimiques cancérogènes et le nombre de carcinomes canaux *in situ* chez les rats exposés au BPA [25, 41]. Des récentes études épigénétiques\* (études *in vitro*) rapportent que des modifications dans l'expression de gènes dépendants des œstrogènes et de gènes impliqués dans l'embryogénèse et le développement post-natal par le BPA peuvent être associées au développement anormal de la glande mammaire et à sa susceptibilité accrue au cancer, et plus généralement aux effets sur la reproduction [25, 42].

## Autres effets nouvellement documentés

- Dans une étude récente, des rates gestantes ont été exposées à 2,5 - 25 - 250 - 2500 et 25 000 µg/kg pc/j de BPA par gavage, du 6<sup>ème</sup> jour de gestation à la délivrance, par gavage ; leurs portées ont ensuite été exposées aux mêmes doses pendant 6 mois. La descendance femelle présente, à 21 jours, une augmentation de l'incidence des cardiomyopathies et de leur gravité dès 25 µg/kg pc/j [43].
- Des tumeurs hépatiques sont rapportées chez des souris exposées en période périnatale, *via* la nourriture, à 50 ng, 50 µg ou 50 mg/kg de nourriture (avec une relation dose réponse) [44].
- Des rates gestantes ont été exposées à 50 µg/kg pc/j de BPA, par gavage, durant toute la gestation et la lactation. Une augmentation des taux sériques d'ALAT est observée chez les descendants âgés de 15 et 21 semaines, de même qu'une augmentation du nombre d'hépatocytes en apoptose [45].
- Le BPA semble aussi être un facteur de risque neurodégénératif *via* une perturbation des voies de signalisation de l'insuline (100 µg/kg/j, injection sous-cutanée, du 6<sup>ème</sup> jour de gestation au PND 21), en contribuant à augmenter la présence de protéine tau et de protéine précurseur de l'amyloïde dans le cortex cérébral de souris exposées, [46].
- Des rates gestantes ont été exposées à 0-0,025-0,25-5 ou 50 mg/kg pc/j de BPA, du 7<sup>ème</sup> jour de gestation au 22<sup>ème</sup> jour après la naissance, par gavage. Un effet sur le développement sexuel prénatal a été observé, caractérisé par une diminution de la distance ano-génitale mesurée chez les nouveau-nés mâles à partir de 0,250 mg/kg, et chez les nouveau-nés femelles dès 0,025 mg/kg [47].
- Des rates gestantes ont été exposées à 0,1 et 1,2 mg/kg pc/j de BPA dans l'eau de boisson, du 6<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au sevrage des petits. Aucune différence d'âge à la puberté ou de distance anogénitale à la naissance n'est observée, dans ces conditions d'exposition [48].

\* Epigénétique : ensemble des modifications réversibles et héréditaires impliquées dans la modulation de l'expression des gènes, sans altération de la séquence nucléotidique.

## Effets perturbateurs endocriniens

*Le BPA peut affecter de nombreuses fonctions physiologiques et systèmes par l'intermédiaire de perturbations endocriniennes, principalement oestrogénomimétiques voire anti-androgéniques. Par ailleurs, de nombreux autres récepteurs semblent pouvoir être activés par le BPA. Ces effets sont détaillés au niveau des rubriques « Effets sur la reproduction chez l'animal et chez l'homme ».*

*Le BPA a été identifié en 2017 comme substance très préoccupante par le Comité des états membres de l'Agence européenne des produits chimiques en raison de ses propriétés « perturbateur endocrinien » pour la santé humaine et l'environnement (voir la rubrique « Réglementation »).*

## Toxicité sur l'Homme

Les données sur les effets du bisphénol A chez l'Homme sont insuffisantes pour conclure de manière définitive. Des effets irritatifs ainsi que des cas de sensibilisation cutanée ont été rapportés. En cas d'exposition chronique, des effets cardiovasculaires, notamment coronariens sont suspectés, de même que des risques de survenue d'un diabète de type 2 et d'une atteinte des fonctions hépatique et thyroïdienne. Par ailleurs, en cohérence avec les données issues de l'expérimentation animale, des préoccupations concernent d'éventuels effets sur la reproduction, en particulier sur la fertilité, ainsi que la survenue de cancers hormonodépendants.

## Toxicité aiguë

[2, 3, 6]

On ne dispose pas d'information sur la toxicité aiguë chez l'Homme. Au vu de la faible toxicité du BPA chez l'animal, il est probable que les effets soient limités et uniquement à forte dose.

Des rapports anciens indiquent la possibilité d'une irritation cutanée 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

Les études concernant les effets du bisphénol A dans le cadre d'expositions chroniques en milieu professionnel sont peu nombreuses.

Dans une étude chinoise publiée en 2012 [49], réalisée sur 28 salariés d'une entreprise de production de résine époxydique, une corrélation a été mise en évidence entre les concentrations urinaires de BPA total (libre et conjugué) et les taux sériques de T3 libre. Les concentrations de BPA les plus élevées étaient associées aux taux de T3 libre les plus élevés (relation dose-réponse linéaire,  $p < 0,001$ ). La moyenne géométrique des concentrations urinaires de BPA était de 31,96 µg/g créatinine (4,61 à 1253,69), ce qui constitue un niveau élevé au regard des valeurs de Bisphénol A total urinaire publiées en population générale (valeur au 95<sup>ème</sup> percentile < 9,3 µg/L soit < 7,7 µg/g de créatinine [50]). Ceci suggère une atteinte de la fonction thyroïdienne chez les salariés exposés à de fortes doses de BPA.

Dans une étude cas-témoins américaine publiée en 2014 [51], réalisée chez 1154 infirmières (cas : 577 salariées diabétiques ; témoins : 577 salariées non diabétiques ; âge moyen : 45,6 ans), les concentrations urinaires de bisphénol A total (libre et conjugué) les plus élevées étaient associées à l'existence d'un diabète de type 2, après ajustement sur l'index de masse corporelle. Cette association n'était pas observée dans une cohorte de 787 infirmières (394 diabétiques et 393 non diabétiques) plus âgées (âge moyen : 65,6 ans). Ces données sont à interpréter avec prudence en raison notamment de potentiels biais liés à l'évaluation de l'exposition au bisphénol A à l'aide d'un prélèvement urinaire unique. Par ailleurs, aucune information concernant l'origine (professionnelle et/ou environnementale) de la contamination des infirmières par le bisphénol A n'est disponible dans cette publication.

Par ailleurs, certaines études en population générale ont mis en évidence une relation entre les taux urinaires de bisphénol A des sujets et le risque de survenue de diabète de type 2, d'obésité, d'atteintes de la fonction hépatique ou d'affections cardio-vasculaires (maladies coronariennes, hypertension artérielle) [10, 52]. Les résultats de ces études devront être confirmés, notamment par des études de cohorte.

## Effets génotoxiques

Aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence chez l'homme à la date de publication de cette fiche.

## Effets cancérogènes

Dans un article de 2007, Keri [53] indique qu'il est vraisemblable que les substances qui, comme le bisphénol A, possèdent un potentiel oestrogénomimétique puissent induire une augmentation du risque de certains cancers hormonodépendants (seins, prostate) en cas d'exposition durant la période néonatale.

Les quelques données actuellement disponibles chez l'Homme en population générale (ne concernant pas spécifiquement des sujets exposés professionnellement) sont insuffisantes pour corroborer cette affirmation :

Dans une étude clinique transversale américaine publiée en 2014 [54], réalisée chez 60 patients (27 patients atteints d'un cancer de la prostate et 33 patients ne présentant pas de cancer de la prostate) ayant consulté dans une clinique d'urologie, les patients atteints d'un cancer de la prostate avaient des concentrations urinaires de bisphénol A total significativement ( $p < 0,012$ ) plus élevées que les patients du groupe témoin. Les moyennes géométriques des taux de bisphénol A urinaire étaient de 5,74 µg/g créatinine (IC 95 % : 2,63-12,51) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et de 1,43 µg/g créatinine (IC 95 % : 0,70-2,88) chez les patients appartenant au groupe témoin. Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu notamment du faible effectif de l'étude et doivent être confirmés par d'autres travaux.

Une autre étude américaine [55] publiée en 2017 dans le cadre du programme de surveillance NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), réalisée chez 2828 femmes (97 femmes atteintes d'un cancer du sein et 2731 témoins) âgées de 20 ans et plus, n'a pas mis en évidence d'association entre les taux urinaires de bisphénol A total (libre et conjugué) et la survenue de cancers du sein. De même, une étude cas-témoins coréenne plus ancienne et présentant des limites méthodologiques importantes [56], réalisée chez 70 femmes atteintes d'un cancer du sein et 82 témoins, n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les taux de bisphénol A sanguin entre les cas et les témoins.



## Effets sur la reproduction

### ■ Fertilité

Une étude réalisée en Chine [57, 58] 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.

Trois études chinoises publiées en 2015, réalisées dans le secteur de la production de résines époxy ont cherché à déterminer l'influence de l'exposition professionnelle au bisphénol A sur les taux de certaines hormones sexuelles. La première [59], réalisée chez 281 salariés exposés à des poussières de bisphénol A (concentrations dans l'atmosphère de travail > 20 mg/m<sup>3</sup>, soit > 2 fois la VLEP 8h) et 278 non exposés, a mis en évidence une concentration sérique médiane de bisphénol A (libre et conjugué) significativement plus élevée chez les salariés exposés que chez les non exposés (18,75 µg/L [ND-98,5] versus 3,37 µg/L [ND-28,4], p<0,001). La concentration sérique de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) était significativement augmentée et la concentration sérique d'androstènedione significativement diminuée chez les salariés présentant un taux de bisphénol A supérieur à 18,75 µg/L comparativement aux salariés dont le taux sériques de bisphénol A était inférieur ou égal à 18,75 µg/L. Aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les taux sériques de bisphénol A et ceux de testostérone et d'inhibine B. La seconde étude [60], réalisée chez 165 salariés exposés au bisphénol A et 427 non exposés, a mis en évidence une concentration urinaire médiane de bisphénol A (libre et conjugué) significativement plus élevée chez les salariés exposés que chez les non exposés (685,9 µg/g créatinine [43,7-3671,8] versus 4,2 µg/g créatinine [ND-15,9], p<0,001). Il existait une association positive entre la concentration urinaire de bisphénol A et les taux sériques de prolactine, d'œstradiol et de SHBG, ainsi qu'une association négative entre la concentration urinaire de bisphénol A et les taux sériques d'inhibine B. La troisième étude [61], réalisée chez 106 salariées exposées au bisphénol A et 250 non exposées a mis en évidence une concentration urinaire médiane géométrique de bisphénol A (libre et conjugué) significativement plus élevée chez les salariées exposées que chez les non exposées (22,2 µg/g créatinine [12,4-39,8] versus 0,9 µg/g créatinine [0,7-1,1], p<0,0001). Les salariées les plus exposées par voie respiratoire (> 5 mg/m<sup>3</sup>) au bisphénol A présentaient des taux sériques d'œstradiol significativement plus élevés (3,87 +/- 0,41 µg/L versus 3,5 +/- 0,43 µg/L, p<0,05) et de LH sérique significativement diminués (1,27 +/- 0,84 UI/L versus 1,75 +/- 0,93 UI/L, p<0,05) par rapport aux salariées les moins exposées (<5 mg/m<sup>3</sup>). Il existait une association positive entre la concentration urinaire de bisphénol A et, d'une part les taux sériques de prolactine et de progestérone chez les exposées et les non exposées (statistiquement significative), et d'autre part les taux sériques d'œstradiol chez les exposées (limite de la significativité). Les auteurs de ces 3 dernières études émettent l'hypothèse d'un lien entre l'exposition au bisphénol A et l'infertilité masculine et féminine, par un mécanisme de perturbation endocrinienne. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Dans une étude américaine publiée en 2013 [62], réalisée chez 154 patientes traitées pour infertilité, une association significative entre les concentrations urinaires de bisphénol A (moyenne géométrique : 1,6 +/- 2 µg/L ; la nature de la fraction de bisphénol A dosée, totale, libre ou conjuguée n'est pas précisée) et la diminution de la réserve folliculaire ovarienne a été mise en évidence (diminution du nombre de follicules antraux de 12, 22 et 17 % pour les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles de bisphénol A urinaire respectivement, comparativement au 1<sup>er</sup> quartile). Une autre étude publiée en 2010 [63] avait mis en évidence des troubles de la maturation ovocytaire (diminution du nombre d'ovocytes après stimulation ovarienne et altération de la qualité des ovocytes collectés) chez la femme dans un contexte de procréation médicalement assistée. Aucune information n'était disponible concernant les expositions professionnelles des participantes à cette étude [10].

Dans une étude cas-témoins italienne récente [64], réalisée chez 128 femmes dont 68 patientes atteintes d'endométriome, la concentration urinaire moyenne de bisphénol A total (libre et conjugué) était significativement plus élevée chez les patientes atteintes d'endométriome que dans le groupe témoin (5,31 µg/L +/- 3,36 [1,17-12,68] versus 1,64 µg/L +/- 0,49 [1,28-2,35], p=0,001). Toutefois, la prise en compte de l'activité professionnelle des participantes a permis de mettre en évidence une proportion plus faible de femmes souffrant d'endométriome dans le groupe des femmes exposées professionnellement au bisphénol A. Aucune analyse statistique par type d'activité professionnelle n'a pu être réalisée compte tenu du faible effectif de l'étude. Cette étude n'est pas suffisante pour affirmer le lien entre l'exposition au bisphénol A et la survenue d'une endométriome.

Dans une étude cas-témoins iranienne publiée en 2016, réalisée chez 124 vendeuses en hypermarchés [65] (groupe des cas : 62 femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques exposées au bisphénol A via la manipulation de tickets thermiques ; groupe des témoins : 62 femmes en bonne santé non exposées professionnellement au bisphénol A). Les taux sériques moyens de bisphénol A (concentrations très faibles) étaient significativement plus élevés dans le groupe des salariées exposées professionnellement au bisphénol A que dans le groupe des témoins (0,48 µg/L +/- 0,08 versus 0,16 µg/L +/- 0,04, p<0,001) et étaient associés à une augmentation des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et du rapport LH/FSH, ainsi qu'à une diminution de taux sériques de TSH. La responsabilité de l'exposition au bisphénol A dans la survenue du syndrome des ovaires polykystiques ne peut être affirmée sur ces seules données.

### ■ Développement

Une étude publiée en 2005 [66], réalisée sur un groupe de 45 femmes présentant des antécédents 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 ± 5,23 µg/L, alors que celui des 32 femmes du groupe témoin était de 0,77 ± 0,38 µg/L. Cette étude présente des faiblesses méthodologiques qui rendent très difficile l'interprétation des résultats. Aucune information n'est disponible concernant les éventuelles expositions professionnelles des participantes à l'étude.

Une méta-analyse récente [67] a été réalisée à partir des données individuelles concernant près de 134 000 couples mère-enfant issus de 13 cohortes européennes. L'objectif de cette étude était d'identifier d'éventuelles associations entre les expositions professionnelles de salariées enceintes à diverses substances et la durée de gestation et/ou le poids de naissance. Concernant les femmes potentiellement exposées professionnellement au bisphénol A (à partir des emplois déclarés par les salariées et l'utilisation d'une matrice emplois-expositions, aucun dosage réalisé), seule une augmentation significative de la durée de la gestation (augmentation moyenne de 3,9 jours, IC 95 % : 0,7-7,1, p<0,05) a été mise en évidence. La portée de ces résultats est cependant limitée compte tenu du fait que l'analyse ne porte que sur 59 couples mère-enfant.

Plusieurs études réalisées en population générale sur des couples mère-enfant [68 à 71] suggèrent un lien entre l'exposition environnementale au bisphénol A, évaluée sur la base de l'analyse de la concentration maternelle urinaire de bisphénol A total (libre et conjugué) au cours de la grossesse, et la survenue de troubles neurocomportementaux (troubles anxio-dépressifs, hyperactivité, inattention) chez l'enfant à différents stades du développement postnatal. Ces études sont à interpréter avec prudence compte tenu de la présence de nombreux biais méthodologiques, relatifs notamment à l'évaluation de l'exposition et à l'absence de prise en compte de facteurs confondants.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Juin 2022.

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 cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

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

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail 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.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

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

- Article R. 4412-149 du Code du travail (Décret n° 2021-434 du 12 avril 2021) fixant des VLEP contraignantes.

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

- Directive (UE) 2017/164 de la Commission du 31 janvier 2017 (JOUE du 1<sup>er</sup> février 2017).

### 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.

### Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

### Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

### Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

### 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 figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Selon le règlement (UE) 2022/692 de la Commission du 16 février 2022 (applicable au plus tard le 1<sup>er</sup> décembre 2023), la classification est :
  - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
  - Lésions oculaires graves, catégorie 1 ; H318
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 (Irritation des voies respiratoires) ; H335
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360F
  - Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400
  - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410

#### b) **mélanges** contenant du bisphénol A :

- Règlement (CE) n° 1272/2008.

### Interdiction / Limitations d'emploi

- **Produits CMR** : Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1A ou 1B).
- **Restriction - Annexe XVII du règlement REACH** (UE 2016/2235 du 12 décembre 2016) : Le BPA ne peut être mis sur le marché dans le papier thermique à une concentration égale ou supérieure à 0,02 % en poids après le 2 janvier 2020.
- **SVHC (substance très préoccupante) - Comité des états membres de l'agence européenne ECHA (ED/30/2017 et ED/01/2018)** : Le BPA a été inclus comme substance très préoccupante au titre de ses propriétés "perturbateur endocrinien" pour la santé humaine et l'environnement.

### Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

### Protection de l'environnement

Installations classées pour la 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 consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et 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 (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

### Au point de vue technique

#### Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [72].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

#### Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, poussières, aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [73].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au Bisphénol A.
- Éviter tout rejet atmosphérique de Bisphénol A.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés au Bisphénol A présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de la substance Bisphénol A doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [74].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant la substance Bisphénol A doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [75].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [76].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du Bisphénol A sans prendre les précautions d'usage [77].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail, **à l'humide** ou en utilisant un **système d'aspiration adapté** aux poussières combustibles.

#### Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d'**électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [78, 79]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [80 à 83].

- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P2 lors de la manipulation de la substance [84].

- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont en butyle et fluoroélastomère. D'autres matériaux peuvent également être recommandés pour des **contacts intermittents** ou en cas d'**éclaboussure** : le latex. Certains matériaux sont à éviter : le néoprène [85 à 86].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [87].
- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [88].

## Stockage

- Stocker le Bisphénol A dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Prendre toutes les dispositions pour s'assurer de la compatibilité des matériaux des récipients de stockage avec la substance Bisphénol A (en contactant par exemple le fournisseur de la substance ou celui du matériau envisagé).
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **impermeable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique et non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** la substance Bisphénol A des produits combustibles. Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux (oxydants puissants, bases fortes, chlorures d'acides, anhydrides d'acides).

## Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le Bisphénol A.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

## En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de poudre ou de poussières, **le balayage et l'utilisation de la soufflette sont à proscrire**. Récupérer le produit en l'aspirant avec un aspirateur adapté à l'aspiration de poussières combustibles. N'utiliser qu'un **aspirateur adapté** à l'aspiration de poussières combustibles.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité**.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

## Au point de vue médical

- **Éviter d'exposer** les sujets atteints d'une maladie respiratoire, d'une dermatose chronique ou d'une pathologie oculaire, d'une cardiopathie ischémique, d'un diabète ou d'une affection hépatique ou thyroïdienne.
- **Lors des visites initiales et périodiques :**
  - **Examen clinique :** Rechercher particulièrement des signes d'intolérance cutanée, oculaire et respiratoire et d'atteintes hépatique et thyroïdienne.
  - **Examens complémentaires :** L'examen clinique peut être complété par un bilan hépatique et thyroïdien, une glycémie à jeun, un bilan lipidique, ainsi qu'un électrocardiogramme qui serviront d'examens de référence. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (bilan hépatique,...) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Fertilité/femmes enceintes et/ou allaitantes :**
  - L'exposition à cette substance des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
  - Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
  - Informer les salarié(e)s exposé(e)s des dangers de cette substance sur la fertilité et la grossesse, et de l'importance du respect des mesures de prévention.
  - Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.
- **Surveillance biologique :** Le dosage du **BPA total (libre et conjugué) et libre dans les urines**, en fin de journée de travail est à privilégier. Des taux de BPA urinaire peuvent être retrouvés dans les urines de la population générale non professionnellement exposée. Pour la population professionnellement exposée, la Commission allemande a fixé une valeur BLW (biologische Leitwerte) pour le bisphénol A total urinaire, après hydrolyse, à 80 mg/L (en fin de poste) [50].

## Conduites à tenir en cas d'urgence :

- **En cas de contact cutané,** retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- **En cas de projection oculaire,** appeler immédiatement un SAMU. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées ; En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.

- **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes respiratoires, consulter rapidement un médecin.
- **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre antipoison. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. En cas de symptômes, consulter un médecin.

## Bibliographie

- 1 | Effets sanitaires du bisphénol A – Rapport d'expertise collective. Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. ANSES, 2011 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 2 | 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). European Union Risk Assessment Report. Vol 37. European Chemicals Bureau, 2003 (<https://echa.europa.eu>).
- 3 | 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). Updated European Union Risk Assessment Report. Vol 37. European Chemicals Bureau, 2008 (<https://echa.europa.eu>).
- 4 | 4,4'-Isopropylidenediphenol. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2009 (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 5 | Bisphenol A. Update 2006. In : CHEMINFO. Hamilton : CCHST ; 2008, CD-ROM.
- 6 | Bisphenol A. Update 2008. In : HSDB. NLM, 2009 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 7 | Bisphenol A. Fiche IPCS ICSC 0634, 2011 (<https://www.inchem.org/>).
- 8 | Courtois B *et al.* – Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 9 | Bisphenol A, Diglycidyl Ether of Bisphenol A. Method 1018. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, 2013 (<https://www.osha.gov/chemicaldata/sampling-analytical-methods>).
- 10 | Évaluation des risques du Bisphenol A (BPA) pour la santé humaine, tome 1. ANSES, 2013 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 11 | 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.
- 12 | Volkel 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.
- 13 | 4,4'-isopropylidenediphenol. Dossier d'enregistrement REACH, 2013 (<https://echa.europa.eu>).
- 14 | 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.
- 15 | 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.
- 16 | 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)).
- 17 | National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, 2013 (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
- 18 | 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.
- 19 | 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.
- 20 | 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.
- 21 | 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.
- 22 | Wisniewski P, Romano RM, Kizys MML, Oliveira KC *et al.* – Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Toxicol.* 2015 ; 329 : 1-9.
- 23 | Li Y, Zhang W, Liu J, Wang W *et al.* - Prepubertal bisphenol A exposure interferes with ovarian follicle development and its relevant gene expression. *Reprod Toxicol.* 2014 ; 44 : 33-40.
- 24 | Lee SG, Kim JY, Chung JY, Kim YJ *et al.* - Bisphenol A Exposure during Adulthood Causes Augmentation of Follicular Atresia and Luteal Regression by Decreasing 17β-Estradiol Synthesis via Downregulation of Aromatase in Rat Ovary . *Environ Health Perspect.* 2013 ; 121 (6) : 663-669.
- 25 | Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC) du bisphénol A pour son caractère perturbateur endocrinien. Saisine n°2016-SA-0124. ANSES, 2017 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 26 | Moore-Ambritz TR, Acuña-Hernandez DG, Ramos-Robles B, Sanchez-Gutiérrez *et al.* – Exposure to bisphenol A in young adult mice does not alter ovulation but does alter fertilization ability of oocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015 ; 289 : 507-214.
- 27 | Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in REACH article 57 – Annex XV report for Bisphenol A. REACH, 2017 (<https://echa.europa.eu>).
- 28 | Mallozzi M, Leone C, Manurita F, Bellati F *et al.* – Endocrine disrupting chemicals and endometrial cancer : an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 ; 14 : 334.
- 29 | Abhad MA, Barlas N et Karabulut G – The toxicological effects of bisphenol A and octylphenol on the reproductive system of prepubertal male rats. *Toxicol Ind Health.* 2017 ; 33 (2) : 133-146.

- 30 | Tian J, Ding Y, She R, Ma L *et al.* – Histologic study of testis injury after bisphenol A exposure in mice : Direct evidence for impairment of the genital system by endocrine disruptors. *Toxicol Ind Health*. 2017 ; 33(1) : 36-45.
- 31 | Ma S, Shi W, Wang X, Song P *et al.* – Bisphenol A exposure during pregnancy alters the mortality and levels of reproductive hormones and genes in offspring mice. *BioMed Research Intern*. 2017 ; 8 p.
- 32 | Quan C, Wang C, Duan P, Huang WT *et al.* - Prenatal Bisphenol A Exposure Leads to Reproductive Hazards on Male Offspring via the Akt/mTOR and Mitochondrial Apoptosis Pathways. *Environ Toxicol*. 2017 ; 32 : 1007-1023.
- 33 | Boudalia S, Berges R, Chabanet C, Folia M *et al.* - A multi-generational study on low-dose BPA exposure in Wistar rats : Effects on maternal behavior, flavor intake and development. *Neurotoxicol Teratol*. 2014 ; 41 : 16-26.
- 34 | Rebuli ME, Camacho L, Adonay ME, Reif DM *et al.* - Impact of Low-Dose Oral Exposure to Bisphenol A (BPA) on Juvenile and Adult Rat Exploratory and Anxiety Behavior : A CLARITY-BPA Consortium Study. *Toxicol Sci*. 2015 ; 148(2) : 341-354.
- 35 | Nagao T, Kawachi K, Kagawa N et Komada M – Neurobehavioral evaluation of mouse newborns exposed prenatally to low-dose bisphenol A. *J Toxicol Sci*. 2014 ; 39(2) : 231-235.
- 36 | Peluso MEM, Munnia A et Ceppi M – Bisphenol A exposures and behavioural aberrations : Median and linear spline and meta-regression analyses of 12 toxicity studies in rodents. *Toxicol*. 2014 ; 325 : 200-208.
- 37 | Mao Z, Xia W, Chang H, Huo W *et al.* - Paternal BPA exposure in early life alters *Igf2* epigenetic status in sperm and induces pancreatic impairment in rat offspring. *Toxicol Lett*. 2015 ; 238 : 30-38.
- 38 | Rubin BS, Paranjpe M, DaFonte T, Schaeberle C *et al.* - Perinatal BPA exposure alters body weight and composition in a dose specific and sex specific manner : The addition of peripubertal exposure exacerbates adverse effects in female mice. *Reprod Toxicol*. 2017 ; 68 : 130-144.
- 39 | Ahmed RG - Maternal bisphenol A alters fetal endocrine system : Thyroid adipokine dysfunction. *Food Chem Toxicol*. 2017 ; 95 : 168-174.
- 40 | Delclos KB, Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM *et al.* – Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicol Sci*. 2014 ; 139(1) : 174-197.
- 41 | Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, Prins GS *et al.* – A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol*. 2016 ; 59 : 167-182.
- 42 | Santangeli S, Maradonna F, Olivetto I, Piccinetti CC *et al.* – Effects of BPA on female reproductive function : the involvement of epigenetic mechanism. *Gen Comp Endocrinol*. 2017 ; 245 : 122-126.
- 43 | Gear R, Kendziorski JA et Belcher SM – Effects of bisphenol A on incidence and severity of cardiac lesions in the NCTR-Sprague Dawley rat : a CLARITY-BPA study. *Toxicol Lett*. 2017 ; 275 : 123-135.
- 44 | Weinhouse C, Anderson OS, Bergin IL, Vanderbergh DJ *et al.* - Dose-Dependent Incidence of Hepatic Tumors in Adult Mice following Perinatal Exposure to Bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2014 ; 122(5) : 485-491.
- 45 | Xia W, Jiang Y, Li Y, Wan Y *et al.* - Early-Life Exposure to Bisphenol A Induces Liver Injury in Rats Involvement of Mitochondria-Mediated Apoptosis. *PLoS ONE*. 2014 ; 9(2) : e90443.
- 46 | Fang F, Gao Y, Wang T, Chen D *et al.* - Insulin signaling disruption in male mice due to perinatal bisphenol A exposure : Role of insulin signaling in the brain. *Toxicol Lett*. 2016 ; 245 : 59-67.
- 47 | Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM *et al.* – Low-dose effects of bisphenol A on early development in male and female rats. *Reproduction*. 2014 ; 147 : 477-487.
- 48 | Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC *et al.* - 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.
- 49 | 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.
- 50 | Bisphénol A. In : BIOTOX. INRS, 2017 ( <https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 51 | Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK et al. – Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes : a prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII cohorts. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(6) : 616-23.
- 52 | Rochester JR – Bisphenol A and human health : a review of the literature. *Reprod Toxicol*, 2013, 42 : 132-55.
- 53 | 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.
- 54 | Tarapore P, Ying J, Ouyang B et al. – Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth *in vitro*. *PLoS One*, 2014, 9(3) : e90332.
- 55 | Morgan M, Deoraj A, Felty Q et al. – Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 457 : 89-102.
- 56 | Yang M, Ryu JH, Jeon R et al. – Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol*, 2009, 83(3) : 281-5.
- 57 | 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.
- 58 | 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.
- 59 | Zhuang W, Wu K, Wang Y et al. – Association of serum bisphenol-A concentration and male reproductive function among exposed workers. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2015, 68(1) : 38-45.
- 60 | Liu X, Miao M, Zhou Z et al. – Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(2) : 934-41.
- 61 | Miao M, Yuan W, Yang F et al. – Associations between bisphenol A exposure and reproductive hormones among female workers. *Int J Environ Res Public health*, 2015, 12(10) : 13240-50.
- 62 | Souter I, Smith KW, Dimitriadis I et al. – The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol*, 2013, 42 : 224-31.
- 63 | Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL et al. - Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*, 2010, 33(2) : 385-93.

- 64 | Simonelli A, Guadagni R, De Francis P et al. – Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endométriosis : urinary and peritoneal fluid concentration levels. *Int Arch Occup Environ Health*, 2017, 90(1) : 49-61.
- 65 | Vahedi M, Saeedi A, Poorbaghi SL et al. – Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environ Sci Pollut Res*, 2016, 23:23546-23550.
- 66 | 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.
- 67 | Birks L, Casas M, Garcia AM et al. – Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation : a European meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(11) : 1785-93.
- 68 | Harley KG, Gunier RB, Kogut K et al. – Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environ res*, 2013, 126 : 43-50.
- 69 | Evans SF, Kobrosly RW, Barrett ES et al. – Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *Neurotoxicology*, 2014, 45 : 91-9.
- 70 | Casas M, Fornis J, Martinez D et al. – Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA-Sabadell cohort. *Environ Res*, 2015, 142 : 671-9.
- 71 | Perera F, Roen Nolte EL, Wang Y et al. – Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10-12 years of age. *Environ Res*, 2016, 151 : 195-202.
- 72 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 73 |  
Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 74 |  
Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 75 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 76 |  
Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 77 |  
Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 ( [https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau\\_recommandations](https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations)).
- 78 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 79 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 80 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 81 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 82 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 83 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 84 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 85 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 86 | Bisphénol A. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 ( <https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 87 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 88 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS ( <https://www.inrs.fr>).

## Historique des révisions

1 <sup>re</sup> édition	2010
2 <sup>e</sup> édition (mise à jour complète)	2013
3 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Etiquetage</li> <li>■ Réglementation</li> <li>■ Recommandations médicales</li> </ul>	2017
4 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Méthodes de détection et de détermination dans l'air</li> <li>■ Pathologie-Toxicologie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Surveillance biologique de l'exposition</li> </ul> </li> </ul>	Mars 2018

<ul style="list-style-type: none"><li>○ Effets sur la reproduction (animal)</li><li>○ Toxicité sur l'homme</li><li>■ Réglementation</li><li>■ Recommandations médicales</li><li>■ Bibliographie</li></ul>	
<p>5<sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Méthodes de détection et de détermination dans l'air</li><li>■ Valeurs limites d'exposition professionnelle</li><li>■ Réglementation</li><li>■ Recommandations techniques</li><li>■ Bibliographie</li></ul>	Juillet 2021
<p>6<sup>e</sup> édition (mise à jour partielle)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Etiquette</li><li>■ Réglementation</li></ul>	Juin 2022