

**Évaluation préalable finale pour le Défi concernant le**

**Phénol, 4,4' -(1-méthyléthylidène)bis  
(Bisphénol-A)**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service  
80-05-7**

**Environnement Canada  
Santé Canada**

**Octobre 2008**

## Synopsis

Conformément à l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable sur le 4,4'-isopropylidènediphénol, aussi appelé « bisphénol-A », dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 80-05-7. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard de cette substance lors de la catégorisation visant la *Liste intérieure* dans le cadre du Défi ministériel, car on considère que le bisphénol-A présente un risque d'exposition élevé pour les particuliers au Canada et qu'il a été classé par la Commission européenne sur la base de sa toxicité sur la reproduction. Également, le bisphénol-A répondait au critère environnemental de la catégorisation relatif à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques, mais ne répondait pas aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance ou la bioaccumulation.

Le bisphénol-A est une substance chimique produite en grandes quantités, avec une production mondiale de 4 milliards de kilogrammes en 2006. Les quantités produites aux États-Unis ont augmenté de 521 millions de kilogrammes en 1990 à 736 millions de kilogrammes en 1995. La production estimée en 2007 aux États-Unis était d'un milliard de kilogrammes. Le marché canadien n'a vraisemblablement pas la dimension du marché américain; néanmoins, d'après les chiffres déclarés, quelque 12 millions de kilogrammes de bisphénol-A auraient été fabriqués, importés ou commercialisés au Canada au cours de l'année civile 1986. En 2006, aucune quantité égale ou supérieure au seuil de déclaration de 100 kg n'aurait été fabriquée par les entreprises canadiennes. Toutefois, le bisphénol-A a été utilisé au pays en une quantité qui se situerait entre 100 000 et 1 000 000 kilogrammes et il y a été importé, soit environ un demi-million de kilogrammes de la substance seule ou comprise dans un mélange, un produit ou un article manufacturé.

Selon les données disponibles, le bisphénol-A n'est pas significativement persistant en conditions aérobies. En revanche, en l'absence d'oxygène ou en présence d'une faible teneur en oxygène, il ne se dégraderait pas ou ne se dégraderait que lentement. Le bisphénol-A a été décelé dans l'eau de surface, l'eau souterraine et les sédiments et le sol à de nombreux endroits au Canada et aux États-Unis, ainsi que dans des produits de systèmes de traitement des déchets industriels et municipaux. Des études menées en Amérique du Nord, en Europe et au Japon font état de concentrations mesurables chez plusieurs espèces de biote aquatique. Les données montrent que le bisphénol-A est présent dans des milieux très variés.

La majorité des données indiquent un relativement faible potentiel de bioaccumulation du bisphénol-A et une capacité chez certaines espèces de le métaboliser. La majorité des mesures des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration s'échelonnent jusqu'à environ 150 L/kg, mais une étude reporte un facteur de bioaccumulation atteignant 650 L/kg pour les organismes de niveau trophique inférieur. Ces études confirment la biodisponibilité de la substance et sa capacité de s'accumuler dans les tissus, dans une certaine mesure. Le bisphénol-A a des effets toxiques aigus chez les organismes aquatiques et peut avoir une incidence défavorable sur le développement et la croissance

de certains organismes terrestres et aquatiques. Des données indiquent que l'exposition à faible dose de bisphénol-A, en particulier à des stades sensibles du cycle biologique, peut entraîner des modifications permanentes des capacités hormonales, développementales ou reproductives. Dans des essais en laboratoire, de tels effets ont été observés à des concentrations qui sont dans la plage de celles qui ont été mesurées au Canada, ce qui indique la possibilité d'effets nocifs dans les populations d'organismes, vivant à proximité des sources ponctuelles de rejets.

Étant donné l'exposition continue ou croissante prévue du biote et les données indiquant la possibilité d'effets nocifs à long terme chez les organismes à des concentrations dans la plage de celles qui sont actuellement mesurées dans l'environnement, il convient d'appliquer le principe de prudence dans la caractérisation du risque. En conséquence, il est proposé de considérer que le bisphénol-A pénètre dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique.

Au Canada, les humains peuvent être exposés au bisphénol-A, notamment par les aliments (contaminés par migration de la substance à partir de l'emballage ou des contenants de polycarbonate réutilisables), les milieux naturels (air ambiant, air intérieur, eau potable, sol, poussières, etc.) et certains produits de consommation et d'autres sources. L'apport alimentaire est la principale source d'exposition. Les estimations de l'exposition de la population générale canadienne varient de 0,08 à 4,30 µg/kg p.c. (poids corporel) par jour. Pour la sous-population la plus fortement exposée, c'est-à-dire les jeunes enfants, l'exposition varierait, en moyenne, de 0,50 µg/kg p.c. par jour (maximum de 4,30 µg/kg p.c. par jour), pour les nouveau-nés de 0 à 1 mois, à 0,27 µg/kg p.c. par jour (maximum de 1,75 µg/kg p.c. par jour), pour les enfants de 12 à 18 mois. Un effet critique pour la caractérisation du risque pour la santé humaine est la toxicité à l'égard des fonctions de reproduction et de développement. Les données concernant les effets sur le développement neurologique et le comportement chez les rongeurs, bien que comportant beaucoup d'incertitudes, indiquent des effets possibles à des doses du même ordre de grandeur et jusqu'à deux ordres de grandeur plus élevés que l'exposition. Comme les données sur la toxicocinétique et le métabolisme provenant d'études menées sur les animaux de laboratoire et de quelques autres portant sur les êtres humains font craindre une sensibilité des unités materno-foetales et des jeunes et que les études sur les animaux tendent à montrer une sensibilité accrue pendant le développement chez les rongeurs, il convient d'appliquer le principe de prudence dans la caractérisation du risque. En conséquence, il est proposé de considérer le bisphénol-A comme une substance qui peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

De plus, s'il y a lieu, des activités de recherche et de surveillance viendront appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des possibles mesures de contrôle définies à l'étape de la gestion des risques.

D'après les renseignements disponibles, il est proposé de conclure que le bisphénol-A remplit un ou plusieurs critères de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999).

## Table des matières

Introduction.....	1
Identité de la substance.....	4
Propriétés physiques et chimiques.....	5
Sources.....	6
Utilisations.....	7
Rejets dans l'environnement.....	9
Devenir dans l'environnement.....	11
Persistence et potentiel de bioaccumulation.....	13
Persistence dans l'environnement.....	13
Potentiel de bioaccumulation.....	17
Potentiel d'effets écologiques nocifs.....	19
Évaluation des effets écologiques.....	19
A - Dans le milieu aquatique.....	19
B - Dans d'autres milieux.....	24
Évaluation de l'exposition environnementale.....	26
Caractérisation du risque écologique.....	30
Incertitudes de l'évaluation du risque écologique.....	39
Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine.....	40
Évaluation de l'exposition.....	40
Absorption alimentaire.....	40
Milieux naturels.....	51
Autres sources d'exposition.....	55
Exposition globale - sources alimentaires et autres.....	59
Évaluation des effets sur la santé.....	63
Toxicocinétique et métabolisme.....	63
Cancérogénicité.....	66
Génotoxicité.....	67
Toxicité pour la reproduction et le développement.....	68
Toxicité pour le développement neurologique.....	72
Poids de la preuve fondé sur la toxicité pour le développement neurologique.....	78
Études épidémiologiques.....	81
Caractérisation du risque pour la santé humaine.....	82
Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine et.....	83
besoins en matière de recherche.....	83
Conclusion.....	86
Références.....	88
Annexe B. Sommaire de rigueur d'étude : Toxicité intrinsèque.....	112
Annexe C. Sommaire de rigueur d'étude : Toxicité intrinsèque.....	113
Annexe D. Résumé des études sur les effets neurocomportementaux chez les rongeurs.....	114

## Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l' environnement (1999)* [LCPE (1999)], (Canada, 1999), exige que les ministres de l' Environnement et de la Santé procèdent à des évaluations préalables des substances qui répondent aux critères de catégorisation énoncés, afin de déterminer si ces substances présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l' environnement ou pour la santé humaine. Selon les résultats de cette évaluation, les ministres peuvent proposer de ne rien faire à l' égard de la substance, de l' inscrire dans la Liste des substances d' intérêt prioritaire en vue d' une évaluation plus détaillée ou de recommander son inscription dans la Liste des substances toxiques de l' annexe 1 de la *Loi* et, s' il y a lieu, sa quasi-élimination.

En se fondant sur l' information obtenue dans le cadre de catégorisation, les ministres ont jugé qu' une attention hautement prioritaire doit être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- Les substances qui répondent à tous les critères environnementaux de catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque (Ti) pour les organismes aquatiques et qui l' on estime commercialisées;
- Les substances qui répondent aux critères de catégorisation du plus fort risque d' exposition (PFRE), qui présentent un risque d' exposition intermédiaire (REI) et qui sont jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu du classement qui leur est attribué par d' autres organismes nationaux ou internationaux quant à leur cancérogénicité, génotoxicité ou toxicité développementale ou reproductive.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d' intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), qui exigeait de l' industrie et des autres intervenants de fournir, dans des délais précis, des renseignements spécifiques qui pourraient servir à étayer l' évaluation des risques, à préciser et à élaborer des bonnes pratiques en gestion des risques et en intendance des produits des substances jugées hautement prioritaires.

Une priorité élevée a été donnée à l' évaluation du risque que comporte le phénol 4,4' -(1-méthyléthylidène) bis ou bisphénol-A pour la santé humaine étant donné le risque d' exposition humaine qui a été jugé le plus fort (PFRE) et étant donné la classification de la substance par d' autres organismes en ce qui a trait à sa toxicité pour la reproduction. Le Défi relatif au bisphénol-A a été publié dans la *Gazette du Canada* le 12 mai 2007 (Canada 2007). Le profil de la substance présentait l' information technique obtenue avant décembre 2005 qui a servi de base à sa catégorisation (Canada, 2007). De nouveaux renseignements sur la substance ont été communiqués en réponse au Défi.

Malgré qu' il a été jugé hautement prioritaire d' évaluer les risques que présente le bisphénol-A pour la santé humaine et malgré le fait que ladite substance satisfait aux critères environnementaux de catégorisation vu sa toxicité intrinsèque pour les

organismes aquatiques, le bisphénol-A ne répondait pas aux critères de catégorisation quant à son éventuelle persistance ou bioaccumulation. La présente évaluation est donc principalement axée sur les renseignements qui ont trait à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) mettent l'accent sur les renseignements essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de toxicité chimique en vertu de l'article 64 de la *Loi* :

“64. [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :

- a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
- b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
- c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. »

Les évaluations préalables étudient les renseignements scientifiques et élaborent des conclusions fondées sur la méthode préventive et sur celle du poids de la preuve.

La présente évaluation préalable se penche sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition au bisphénol-A et elle comporte de l'information supplémentaire présentée en vertu du Défi. Les données qui ont trait à l'évaluation préalable de cette substance proviennent de documents originaux, de rapports de synthèse et d'évaluation, de rapports de recherche faits par les intervenants et de recherches documentaires récentes qui vont jusqu'en septembre 2008 et qui ont servi de base aux sections du présent document qui portent sur l'exposition et les incidences sur la santé humaine. Les études les plus importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique. Il est possible que les résultats de modélisation aient servi à formuler des conclusions.

L'évaluation des risques pour la santé humaine tient compte des données qui ont trait à l'exposition (non professionnelle) de la population générale et sur l'information quant aux dangers pour la santé (information fondée surtout sur des évaluations réalisées par d'autres organismes qui ont utilisé la méthode du poids de la preuve afin de prioriser la substance). Les décisions quant à la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique et sur les écarts entre les niveaux d'incidence modérée et l'estimation de l'exposition. Elles tiennent compte de la confiance accordée quand à l'exhaustivité des bases de données identifiées qui portent en même temps sur l'exposition et sur les incidences dans le contexte d'une évaluation préalable. Cette évaluation préalable n'est pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire de l'information la plus importante afin d'appuyer la conclusion.

L'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes de ces ministères. L'ébauche de cette évaluation a fait l'objet d'une période d'observation du public de 60 jours. Par ailleurs, cette évaluation préalable a fait l'objet d'une consultation et d'une étude consignée par des pairs. Les commentaires sur les parties techniques pertinentes à la santé humaine viennent de la Toxicologie

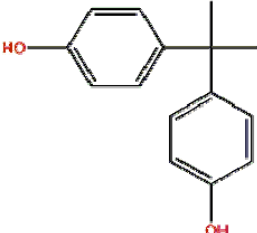
Excellence for Ris Assissent (TERA), de M. Sergio Paillis de la Université of Lethbridge (Alberta) et de M. Alfonso Abimai de la Carleton Université (Ottawa). Bien que l'on ait tenu compte des commentaires externes, Santé Canada et Environnement Canada sont responsables du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable. L'information essentielle et les facteurs sur lesquels repose la présente évaluation sont résumés ci-après.



## Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance est appelée « bisphénol-A ».

**Tableau 1. Identité de la substance**

<b>Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)</b>	<b>80-05-7</b>
<b>Nom dans la Liste intérieure des substances</b>	<b>4,4'-isopropylidènediphénol</b>
<b>Noms relevés dans les National Chemical Inventories (NCI)<sup>1</sup></b>	<i>Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- (TSCA, PICCS, ASIA-PAC)</i> <i>4,4'-isopropylidenediphenol (EINECS, PICCS)</i> <i>2,2-bis(4'-hydroxyphenyl) propane (ENCS)</i> <i>Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- (AICS, PICCS)</i> <i>4,4'-(1-methylethylidene)bisphenol (ECL)</i> <i>4,4'-bisphenol A (ECL)</i> <i>Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- (SWISS)</i> <i>Bisphenol A (SWISS, PICCS)</i> <i>p,p'-isopropylidene diphenol (PICCS)</i> <i>Diphenol methylethylidene (PICCS)</i> <i>bis[phenol], 4,4'-(1-methylethylidene)- (PICCS)</i> <i>Bisphenol-A (PICCS)</i> <i>Bisphenol, 4,4'-(1-methylethylidene)- (PICCS)</i> <i>4,4-isopropylidene diphenyl (PICCS)</i> <i>4,4'-dihydroxyphenyl-2,2-propane (PICCS)</i> <i>2,2-di(4-hydroxyphenyl)propane (PICCS)</i> <i>2,2-di(4-hydroxyphenyl) propane (PICCS)</i> <i>2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-propane (PICCS)</i>
<b>Autres noms</b>	<i>bisphénol-A; diphénylolpropane; diphenylolpropane; BPA; bis(hydroxy-4 phényl)-2,2 propane; isopropylidène diphénol-4,4'</i>
<b>Groupe chimique</b>	produits chimiques organiques définis
<b>Sous-groupe chimique</b>	phénols
<b>Formule chimique</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
<b>Structure chimique</b>	
<b>SMILES</b>	<chem>Oc(cc(c1)C(c(ccc(O)c2)c2)(C)C)c1</chem>
<b>Masse moléculaire</b>	228,29 g/mole

<sup>1</sup> National Chemical Inventories (NCI), 2006 : AICS (inventaire australien des substances chimiques), ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique), ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée), EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes), ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon), PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines), SWISS (inventaire des nouvelles substances notifiées et liste 1 des toxiques de la Suisse) et TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis).

## Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physicochimiques (valeurs expérimentales et modélisées) du bisphénol-A qui se rapportent à son devenir dans l'environnement.

**Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du bisphénol-A**

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Références
Point de fusion (°C)	expérimental	150 - 157		Howard, 1989; Dow Europe, 1993.
	modélisé	132		MPBPWIN, 2000.
Point d'ébullition (°C)	expérimental	220 - 398		Howard, 1989; Dow Europe, 1993.
	modélisé	364		MPBPWIN, 2000.
Masse volumique (kg/m <sup>3</sup> )	expérimental	1 195	25	Sax et Lewis, 1996.
Pression de vapeur (Pa)	expérimental	$5,3 \times 10^{-6}$	25	Bayer AG, 1988.
	modélisé	$3,0 \times 10^{-5}$ ( $2,27 \times 10^{-7}$ mm Hg)	25	MPBPWIN, 2000.
Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mole)	expérimental	$1,0 \times 10^{-6}$ ( $1,0 \times 10^{-11}$ atm·m <sup>3</sup> /mole)		Hine et Mookerjee, 1975.
	modélisé	$9,3 \times 10^{-7}$ ( $9,16 \times 10^{-12}$ atm·m <sup>3</sup> /mole)  Solubilité dans l'eau 120 mg/L : $4,0 \times 10^{-5}$ ( $3,95 \times 10^{-10}$ atm·m <sup>3</sup> /mole)  Solubilité dans l'eau 257 mg/L : $4,7 \times 10^{-6}$ ( $4,7 \times 10^{-11}$ atm·m <sup>3</sup> /mole)	25	HENRYWIN, 2000. Estimation basée sur les liaisons.  HENRYWIN, 2000. Estimation basée sur la pression de vapeur et la solubilité dans l'eau.
Log K <sub>oc</sub> (coefficient de partage octanol/eau) [sans dimension]	expérimental	3,32		Howard, 1989; Hansch <i>et al.</i> , 1995.
	modélisé	3,64		KOWWIN, 2000.
Log K <sub>co</sub> (coefficient de partage carbone organique/eau – L/kg) [sans dimension]	expérimental	2,53-2,85 (pH 4,5 à 5,9)		Loffredo et Senesi, 2006.
	calculé	2,85		BESC, 2003.
	modélisé	4,88		PCKOCWIN, 2000.

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Références
<b>Log K<sub>oa</sub></b> (coefficient de partage carbone organique/air) [sans dimension]	modélisé	12,7		KOAWIN, 2000.
<b>Solubilité dans l'eau</b> (mg/L)	expérimental	253 - 257	22 - 24	Lee et Peart, 2000b.
		301	température ambiante	Bayer AG, 1988.
		120	25	Dorn <i>et al.</i> , 1987.
	modélisé	173	25	WSKOWWIN, 2000.
<b>Solubilité dans d'autres solvants</b> (g/L)	expérimental (alcool)	soluble		Lewis, 2000.
<b>pK<sub>a</sub> (constante de dissociation acide)</b> [sans dimension]	expérimental	9,59 – 11,30		Staples <i>et al.</i> , 1998.
	modélisé	9,73 – 10,48		ACD, 2005.

Le bisphénol-A se caractérise par une faible pression de vapeur, une solubilité modérée dans l'eau et un coefficient de partage carbone organique/eau (log K<sub>co</sub>) modéré. EPIWIN (2000) indique que le K<sub>co</sub> du bisphénol-A, d'après sa structure chimique, peut varier considérablement en fonction du pH, auquel il peut être sensible. Le pK<sub>a</sub> élevé (9,59 à 11,30; voir le tableau 2) révèle un très faible acide. La substance serait ionisable à un pH élevé, mais l'ionisation ne devrait pas être appréciable aux pH de 7 ou moins de l'environnement (Cousins *et al.*, 2002). D'après Cousins *et al.* (2002), les substances chimiques qui ont une pression de vapeur, une solubilité dans l'eau et un coefficient de partage octanol-eau (K<sub>oe</sub>) mesurables, comme le bisphénol-A, devraient se répartir dans une certaine mesure dans tous les milieux naturels.

### Sources

On n'a trouvé dans les publications aucune mention de la présence de bisphénol-A d'origine naturelle dans l'environnement.

La capacité mondiale de production de cette substance était de quatre milliards de kg en 2006. Aux États-Unis, la production est passée de 521 millions de kg en 1990 à 736 millions de kg en 1995. La production estimée aux États-Unis se chiffrait à un milliard de kg en 2007 (SRI Consulting, 2007).

Selon une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE 1999, la quantité de bisphénol-A fabriqué en 2006 au Canada n'atteignait pas 100 kg. Cela dit, 26 entreprises dans le pays ont déclaré l'avoir utiliser (dans un intervalle de 100 000 et 1 000 000 kg) ou l'avoir importer près de 0,5 million de kg de cette substance, sous forme pure ou sous forme d'élément, comme composante d'un produit, d'un mélange ou d'un article fabriqué (Environnement Canada, 2007a). On ignore dans quelle mesure les valeurs déclarées

rendent compte des quantités présentes dans les produits finis et semi-finis importés au Canada en provenance d'autres parties du monde, étant donné la faible probabilité que ces utilisations répondent aux critères de déclaration de l'enquête.

### Utilisations

Le bisphénol-A est utilisé principalement comme monomère dans la production de polycarbonates et comme précurseur ou matière de départ pour des monomères de certaines résines époxydes (EFSA, 2006). Les données sur la consommation du bisphénol-A aux États-Unis en 2003 indiquent qu'environ 72 % de la substance a servi à la fabrication de polycarbonates, que 21 % a été utilisé dans des résines époxydes et que 6 % a été employé dans d'autres applications (NTP, 2007).

Voici le type de mélanges, de produits ou d'articles fabriqués qui les répondants ont déclaré en 2006 dans le cadre d'une enquête menée auprès de l'industrie canadienne en vertu de l'article 71 de la LCPE 1999 : résines, agents de traitement, agents réactifs époxydes, durcisseurs, formulations de résines plastiques, monomères, cartons d'emballage, boîtes de conserve métalliques, résines phénoliques, revêtements industriels, plastifiants, adhésifs, adhésifs époxydes à deux composants, huiles pour chaîne, liquides pour freins, fluides caloporteurs et formulations de lubrifiants. Les renseignements communiqués volontairement en 2007 en réponse au questionnaire du Défi ainsi que d'autres renseignements fournis par l'industrie indiquent également d'autres utilisations dans les domaines suivants : revêtements de sol à base de polymères époxydes, adhésifs de laminage, poudres de revêtement colorées sur mesure et agents de traitement pour resurfaçage du béton.

Le polycarbonate, d'après la documentation, sert à fabriquer des disques compacts, des contenants mis en contact avec des aliments et des boissons (ex. : biberons, bouteilles d'eau réutilisables, pichets, bonbonnes d'eau, vaisselle et contenants d'entreposage), des conduites d'eau, des instruments médicaux, des vitrages et des pellicules. Les mélanges de polycarbonate ont des applications dans l'industrie de l'électricité et de l'électronique (ex. : dispositifs d'alarme, boîtiers de téléphone mobile, pièces d'ordinateurs, équipements ménagers électriques, accessoires de lampes et fiches d'alimentation électrique) et l'industrie automobile (ex. : réflecteurs pour phares avant et arrière, protège-phares, pare-chocs, grilles de radiateur et d'aération, vitrage de sécurité, éclairage intérieur, pare-brise de moto et casques protecteurs) [NTP, 2007; EFSA, 2006]. Les instruments médicaux qui contiennent du polycarbonate (ex. : hémodialyseurs, hémofiltres, oxygénateurs de sang et appareils respiratoires) ont été approuvés ou homologués au Canada conformément au *Règlement sur les instruments médicaux* de la *Loi sur les aliments et drogues* (d'après un courriel du Bureau des matériels médicaux, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, daté du 5 février 2008, non référencé).

Les résines époxydes à base de bisphénol-A sont couramment utilisées dans les revêtements protecteurs, les matériaux composites, les stratifiés électriques, les

applications électriques et les adhésifs (NTP, 2007). Les résines époxy-phénoliques sont employées comme revêtement à l'intérieur des cannettes et des boîtes de conserve pour aliments et boissons, sur les couvercles métalliques des pots et des bouteilles en verre et comme revêtement de surface des réservoirs d'eau potable résidentiels (EFSA, 2006). Les boîtes de conserve pour aliments et boissons, y compris les formules pour nourrissons prêtes à l'emploi, concentrées et en poudre, qui ont été évaluées par Santé Canada ont un revêtement interne en résine époxyde (communication personnelle de Santé Canada, Division de l'évaluation du danger des produits chimiques pour la santé, Direction générale des produits de santé et des aliments, datée du 26 février 2008, non référencée)

Les résines époxydes sont employées dans les revêtements appliqués électrolytiquement sur les automobiles et sont également utilisées industriellement dans les couches d'apprêt et de finition. Elles ont d'autres applications industrielles comme poudres de revêtement sur les barres d'armature du béton, dans les oléoducs, sur les grilles d'étagères et dans les couches d'apprêt (sur les automobiles notamment) et de finition. Les revêtements pour l'aéronautique (ex. : décalcomanies ou logos appliqués sur les côtés ou les ailes des avions) contiennent également du bisphénol-A (Environnement Canada, 2007b).

Des produits dentaires contenant des polymères à base de bisphénol-A (comme des matériaux composites de restauration et de scellement à base de résine) ont été approuvés et homologués au Canada conformément au *Règlement sur les instruments médicaux* de la *Loi sur les aliments et drogues* (communication personnelle du Bureau des matériels médicaux, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, datée du 5 février 2008, non référencé).

Le bisphénol-A sert aussi à fabriquer des résines phénoplastes, phénoliques et polyesters insaturées, des papiers thermosensibles, du poly(chlorure de vinyle) [PVC], du bisphénol-A alkoxyté et des polyols/polyuréthanes (NTP, 2007). En outre, on l'utilise pour fabriquer des liquides pour freins, des pneus, des polyamides modifiés et le tétrabromobisphénol-A (BESC, 2003). Les vitrages de protection, les matériaux de construction, les lentilles optiques et les teintures sont d'autres produits pouvant contenir du bisphénol-A (NTP 2007).

D'après la base de données sur les produits ménagers de la National Library of Medicine des États-Unis, les polymères à base de bisphénol-A sont employés dans des revêtements, des adhésifs et des mastics destinés à être utilisés par le grand public pour l'entretien ou la réparation d'automobiles ou de maisons ou pour le bricolage (NTP, 2007). Les réponses obtenues à une enquête menée en application de l'article 71 de la LCPE (1999) indiquent que ces produits sont également disponibles au Canada. Les polymères à base de bisphénol-A peuvent aussi entrer dans la fabrication de cosmétiques, comme le rouge à lèvres, le maquillage pour le visage et les yeux et les vernis à ongles (communication personnelle de la Division des cosmétiques de Santé Canada datée du 18 mars 2008, non référencée).

## Rejets dans l'environnement

On ne connaît pas de sources naturelles de bisphénol-A; les sources possibles de rejet de cette substance dans l'environnement se limitent aux activités anthropiques.

Le bisphénol-A peut être rejeté dans l'environnement au cours de sa production, de sa transformation, de son utilisation et de son élimination de même qu'au cours de la production, de la transformation, de l'utilisation et de l'élimination des produits qui en contiennent. Les données obtenues à la suite de la publication de l'*Avis concernant certaines substances du groupe 2 du Défi* en application de l'article 71 de la LCPE (1999) indiquent que le bisphénol-A n'a pas été fabriqué au Canada en 2006 en une quantité égale ou supérieure à 100 kg, mais qu'il a été importé au Canada pour utilisation dans des activités de transformation (Environnement Canada, 2007a). Comme le bisphénol-A ne semble pas produit au Canada, les rejets potentiels liés à sa production ne seront pas davantage pris en considération dans la présente évaluation.

Les sources industrielles les plus probables de rejet du bisphénol-A dans l'environnement canadien, étant donné sa solubilité modérée dans l'eau et sa faible pression de vapeur, sont les eaux usées et les résidus de lavage des installations de production et de transformation des produits dans lesquels il est utilisé, tels que les polycarbonates et les résines époxydes. Des rejets involontaires sous la forme de poussières diffuses sont également possibles à partir de systèmes clos lors de la manutention et du transport de la substance. Le bisphénol-A a une faible pression de vapeur aux températures ambiantes normales. Les températures élevées auxquelles ont lieu certaines opérations de transformation peuvent toutefois accroître sa pression de vapeur et le faire passer à l'état gazeux; des émissions de bisphénol-A à l'état gazeux peuvent donc être produites par les installations de fabrication.

Le bisphénol-A libéré dans les eaux usées est probablement acheminé à une installation d'épuration. Le bisphénol-A libéré dans les eaux usées est probablement acheminé à une installation d'épuration. Là, compte tenu du coefficient modéré de partage carbone organique/eau ( $\log K_{oc} = 2,53$ ), une proportion du rejet sera retenue dans les boues. Néanmoins, étant donné sa solubilité modérée dans l'eau (120 à 300 mg/L), une partie importante devrait aussi demeurer dans la phase aqueuse et être encore présente dans les effluents ultimement rejetés dans les eaux réceptrices. Lee *et al.* (2004) ont mesuré des concentrations de bisphénol-A de  $1,0 \times 10^{-5}$  à  $1,73 \times 10^{-2}$  mg/L dans les effluents et de 0,07 à 10,6 mg/kg en poids sec dans les boues non traitées de quatre stations d'épuration des eaux usées de Toronto en 1999 et 2000. Ces résultats confirment qu'aux installations d'épuration, le bisphénol-A se répartit à la fois dans la phase solide et la phase liquide. Des données plus détaillées sur les concentrations mesurées dans les produits d'épuration des eaux usées sont présentées dans le tableau 9a. Le bisphénol-A contenu dans les boues d'épuration pourrait se retrouver dans le sol si celles-ci étaient par la suite épandues sur des terres agricoles ou des pâturages. Lee et Peart (2000a) ont examiné le rendement d'élimination du bisphénol-A en fonction du procédé de traitement des eaux usées. Par analyse de couples d'échantillons de l'influent et de l'effluent de 36 stations canadiennes, ils ont déterminé que le taux global de réduction variait de < 1 à 99 % (médiane : 68 %).

Les installations où la réduction était supérieure à 50 % utilisaient un traitement secondaire.

L'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) recueille des données sur les rejets de bisphénol-A par les installations industrielles au Canada depuis les années 1990. Le tableau 3 résume les données consignées par l'INRP sur les quantités rejetées sur place et les quantités totales éliminées de 2001 à 2005. Il ressort des renseignements obtenus que tous les rejets sur place ont eu lieu dans l'air. Au cours des dernières années, les rejets annuels totaux ont fluctué entre environ 44 et 8 770 kg, sans présenter de tendance nette dans le temps. Les chiffres les plus récents (2005) indiquent des rejets totaux sur place de 120 kilogrammes, ce qui représente une diminution par rapport aux années précédentes (INRP, 2007). Il convient de souligner que seules les installations qui répondent à certains critères sont tenues de présenter un rapport à l'INRP et que, par conséquent, les données de l'INRP sous-estiment probablement les rejets totaux de bisphénol-A au Canada. Par exemple, pour être tenue de produire un rapport sur le bisphénol-A pour l'année civile 2005, une installation devait remplir tous les critères suivants : (1) ses employés devaient, collectivement, avoir travaillé au moins 20 000 heures, ou l'installation devait avoir servi à une des activités auxquelles le seuil des 20 000 heures de travail ne s'appliquait pas; (2) l'installation devait avoir fabriqué, traité ou utilisé d'une autre manière 10 tonnes (10 000 kg) ou plus de la substance en une année; (3) la substance devait avoir été fabriquée, traitée ou utilisée d'une autre manière à une concentration égale ou supérieure à 1 % en poids, à l'exception des substances de l'INRP considérées comme des sous-produits. Les installations qui ne répondaient pas à tous ces critères n'étaient pas obligées de fournir des renseignements sur le rejet ou l'élimination du bisphénol-A. On ignore le nombre de ces dernières, mais, quel qu'il soit, ce ne sont pas tous les rejets qui sont déclarés, et les rejets réels devraient être supérieurs aux quantités déclarées à l'INRP.

Aux États-Unis, le bisphénol-A figure dans l'inventaire des rejets toxiques (Toxic Release Inventory ou TRI) de l'Environmental Protection Agency, qui recueille des données sur le mode de gestion des produits chimiques, soit : élimination et autres formes de rejet, recyclage, récupération de l'énergie et traitement des déchets. En 2005, les quantités éliminées ou rejetées de bisphénol-A déclarées au TRI ont totalisé approximativement 675 000 kg ( $1,5 \times 10^6$  livres); il s'agissait surtout de dépôts en milieu terrestre (environ 550 000 kg), mais des rejets ont été effectués dans l'air (environ 90 000 kg) et les eaux de surface (environ 4 500 kg; USEPA, 2007).

**Tableau 3. Données de l'INRP sur les quantités (kg) de bisphénol-A rejetées et éliminées de 2001 à 2005**

Année	Rejets dans l'air	Rejets dans l'eau	Rejets dans le sol	Rejets dans un milieu non précisé	Quantité totale rejetée	Quantité totale éliminée
2001	2 904	-	-	-	2 904	4 919
2002	-	-	-	44	44	5 543
2003	8 765	-	-	5	8 770	13 953
2004	4 523	-	-	2	4 525	8 512
2005	120	-	-	-	120	1 154

Des rejets par volatilisation ou lessivage peuvent se produire au cours de la vie utile des produits. La majeure partie du bisphénol-A semble bien retenue à la matrice polymérique des matériaux tels que les polycarbonates; les pertes par lessivage à partir de la surface des produits devraient donc être limitées (BESC, 2003). En outre, en raison de sa faible pression de vapeur, le bisphénol-A ne devrait pas avoir tendance à se volatiliser à partir des produits aux températures ambiantes normales. Certaines pertes par volatilisation sont possibles à des températures élevées, par exemple lors du chauffage des produits. Des pertes peuvent également se produire avec la dégradation et la décomposition des produits, en particulier dans le cas des produits utilisés à l'extérieur.

Le bisphénol-A peut pénétrer dans l'environnement à la suite de la dégradation physique et chimique des produits qui en contiennent, lors des opérations d'élimination ou de recyclage. Les rejets devraient se faire surtout dans le sol et, dans une moindre mesure, dans l'eau et l'air. La solubilité modérée dans l'eau indique la possibilité de lessivage à partir des décharges dans certaines circonstances (lors d'une pluie par exemple); des concentrations atteignant  $1,41 \times 10^{-3}$  mg/L ont été relevées dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité de décharges municipales (Rudel *et al.*, 1998; voir la section sur l'évaluation de l'exposition environnementale). Des concentrations plus élevées sont à prévoir dans le cas des lixiviats à pH élevé.

### Devenir dans l'environnement

D'après ses propriétés physiques et chimiques (tableau 2) et des milieux environnementaux dans lesquels il est rejeté, les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (tableau 4) indiquent que le bisphénol-A devrait se répartir principalement dans le sol ou dans l'eau, selon le milieu où il est rejeté.

En tant que substance modérément hydrophobe et soluble dans l'eau, le bisphénol-A devrait se répartir dans les phases organiques, comme les sédiments et les particules de sol; une fraction appréciable devrait toutefois aussi être présente dans la phase dissoute (Cousins *et al.*, 2002). Il s'ensuit que le milieu de rejet pourrait être un facteur particulièrement important dans la prévision du comportement de répartition et du devenir de cette substance dans l'environnement.



Les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (tableau 4) indiquent que si le bisphénol-A était rejeté exclusivement dans l'eau, il demeurerait en majeure partie (96,9 %) dans la colonne d'eau et seulement une petite fraction de la substance (3,1 %) passerait dans les sédiments. S'il était rejeté dans l'air, dans le sol ou dans les trois milieux en proportions égales, la majeure partie de la substance se retrouverait dans le sol (78,7 à 99,3 %), et des quantités moindres, dans l'eau et les sédiments. Le bisphénol-A ne devrait pas demeurer dans l'air même s'il était rejeté exclusivement dans ce milieu.

**Tableau 4. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC 2003) <sup>1</sup>**

Rejet de la substance dans :	Fraction de la substance répartie dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
- l'air (100 %)	0,0	5,3	94,5	0,2
- l'eau (100 %)	0,0	96,9	0,0	3,1
- le sol (100 %)	0,0	0,7	99,3	0,0
- l'air, l'eau et le sol (33 % chacun)	0,0	20,7	78,7	0,6

<sup>1</sup> Valeurs utilisées dans le modèle : substances de type 2; masse molaire de 228 g/mol; température des données de 25 °C; demi-vie de réaction (h) de 3,1 dans l'air, de 81,6 dans l'eau, de 326 dans le sol et les sédiments; coefficients de partage de  $4,5 \times 10^{10}$  (non dimensionnel) pour air-eau; 9,7 L/kg pour sol-eau, 19,4 L/kg pour sédiments-eau, 97 L/kg pour particules en suspension-eau, 5,5 L/kg pour poissons-eau, 100 (non dimensionnel) pour aérosols-eau.

Selon Eisenreich *et al.* (1981), le bisphénol-A rejeté dans l'atmosphère devrait se retrouver exclusivement dans la phase particulaire et serait sujet à être éliminé de ce milieu par dépôt sec ou par photolyse. Le faible pourcentage à l'état de vapeur réagirait avec des radicaux hydroxyles d'origine photochimique (demi-vie approximative de 0,13 jour; AOPWIN, 2000) ou serait détruit par photolyse. Les produits de la photodégradation comprendraient le phénol, le 4-isopropylphénol et un dérivé semiquinonique du bisphénol-A (PhysProp, 2006).

La biodégradation devrait constituer le processus dominant de la disparition du bisphénol-A dans la plupart des environnements aquatiques et terrestres. Une demi-vie de biodégradation de moins de 4 jours a été mesurée dans des eaux naturelles après une période d'adaptation (acclimatation) de 1 à 4 jours (Dorn *et al.*, 1987). La vitesse de biodégradation devrait être moindre dans des eaux non acclimatées; d'autres processus pourraient également intervenir, comme la photolyse et la sorption sur les sédiments et les matières en suspension. Les récentes recherches (p. ex., Chin *et al.*, 2004; Peng *et al.*, 2006; Zhan *et al.*, 2006) documentent à la fois la transformation photochimique directe et indirecte du bisphénol-A dans les milieux aquatiques. Chin *et al.* (2004) ont indiqué que le taux de photolyse directe était bien plus lent que celui de la photolyse indirecte, qui comprend la présence de matières organiques dissoutes et il émet l'hypothèse que la photodégradation indirecte peut se dérouler au moyen de multiples voies comprenant des substances de phototransition dérivées de matières organiques dissoutes. N'ayant pas de groupement fonctionnel hydrolysable, le bisphénol-A ne devrait pas s'hydrolyser (Lyman *et al.*, 1982). Compte tenu de la faible valeur de la constante de la loi de Henry, la volatilisation ne devrait pas constituer un mécanisme important d'élimination de la substance.

La solubilité modérée du bisphénol-A dans l'eau signifie qu'il serait peu à modérément mobile s'il était rejeté dans le sol (Dorn *et al.*, 1987). Toutefois, Loffredo et Senesi (2006) ont examiné la cinétique d'adsorption et les isothermes d'adsorption/désorption du bisphénol-A dans quatre échantillons prélevés dans l'horizon de surface (0 à 30 cm) et l'horizon profond (30 à 90 cm) de deux sols sableux acides. Ils en ont conclu que l'adsorption au sol du bisphénol-A était généralement réversible et que la désorption était rapide et complète. La substance devrait donc s'enfoncer dans le sol et pourrait éventuellement contaminer l'eau souterraine dans les sols sableux acides (Loffredo et Senesi, 2006). Le déplacement du bisphénol-A dans la matrice du sol et/ou dans l'eau souterraine sera influencé par les propriétés physiques et chimiques du sol récepteur et de l'eau qui y circule, en particulier par le pH de ces milieux et la nature et les propriétés de la matière organique présente dans le sol et l'eau. Les quantités de bisphénol-A disponibles aux fins de transport seront déterminées par des facteurs tels que le taux de charge de la substance dans le milieu où il est rejeté et les processus de dégradation. La contamination potentielle de l'eau souterraine à partir de la contamination par le bisphénol-A du sol est ainsi propre au site et difficile à prédire dans le paysage canadien. Rudel *et al.* (1998) ont fait état de concentrations atteignant  $1,41 \times 10^{-3}$  mg/L dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité de décharges municipales et de stations d'épuration des eaux usées. Rudel *et al.* (1998) ont fait état de concentrations atteignant  $1,41 \times 10^{-3}$  mg/L dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité de décharges municipales et de stations d'épuration des eaux usées. Le bisphénol-A a été décelé dans des puits de surveillance situés en aval des lits d'infiltration d'une station d'épuration appliquant un traitement secondaire, où aucune eau usée n'avait été déversée depuis six mois, ce qui indiquerait une dégradation nulle ou lente de la substance dans les eaux subsuperficielles.

## Persistence et potentiel de bioaccumulation

### Persistence dans l'environnement

Les données pertinentes pour l'évaluation de la persistance du bisphénol-A dans l'environnement sont résumées dans les tableaux 5a et 5b.

**Tableau 5a. Données empiriques sur la persistance**

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Référence
Eau	biodégradation (aérobie)	74,7-81,4	biodégradation en 28 jours, %	West <i>et al.</i> , 2001
Eau	biodégradation (aérobie)	0	demande biochimique en oxygène de 14 jours, %	NITE 1977
Eau	biodégradation (aérobie)	0,5-3,4 (phase de latence de 2 à 8 jours requise)	demi-vie, jours	Klečka <i>et al.</i> , 2001

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Référence
Eau	biodégradation (aérobie)	2-3	demi-vie, jours	Kang et Kondo, 2002
	biodégradation (anaérobie)	< 10	biodégradation en 28 jours, %	
Sédiments	biodégradation (anaérobie)	0	biodégradation en 90 jours (3 mois), %	Ronen et Abeliovich, 2000
Sédiments	biodégradation (anaérobie)	0	biodégradation en 120 jours, %	Voordeckers et al., 2002
Eau Sédiments	biodégradation (anaérobie)	0	biodégradation en 70 jours, %	Ying et Kookana, 2003
Eau Sédiments	biodégradation (aérobie)	1,212	temps de disparition de 50 %, jours	Sarmah et Northcott, 2008
		1,38	temps de disparition de 90 %, jours	
biodégradation (anaérobie)	2,75	temps de disparition de 50 %, jours		
	4,901	temps de disparition de 90 %, jours		
Sol	biodégradation (aérobie)	3	disparition demi-vie, jours	Fent et al., 2003
Sol	biodégradation (aérobie)	7	demi-vie, jours	Ying et Kookana, 2005
	biodégradation (anaérobie)	0	biodégradation en 70 jours, %	
Eau d'aquifère, sédiments	biodégradation (anaérobie)	0	biodégradation en 70 jours, %	Ying et al., 2003
Eau souterraine, Aquifère Matériel	biodégradation (aérobie)	0,57	temps de disparition de 50 %, jours	Sarmah et Northcott, 2008
		2,26	temps de disparition de 90 %, jours	

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Référence
	biodégradation (anaérobie)	2,315 306,0	temps de disparition de 50 %, jours temps de disparition de 90 %, jours	

La biodégradation aérobie devrait être le processus dominant de la disparition du bisphénol-A dans la plupart des milieux aquatiques et terrestres (Staples *et al.*, 1998). Le bisphénol-A s'est biodégradé rapidement dans les essais normalisés de biodégradabilité rapide en conditions aérobies, d'une durée de 28 jours, réalisés conformément à la Ligne directrice 301F de l'OCDE (West *et al.*, 2001), mais il est apparu non biodégradable, aussi en conditions aérobies, selon une autre méthode de l'OCDE décrite dans la Ligne directrice 301C (NITE, 1977). Klečka *et al.*, (2001) ont fait état de valeurs inférieures à 3,5 jours pour la demi-vie de biodégradation dans des échantillons d'eau de rivière, y compris dans ceux auxquels avaient été ajoutés, dans une proportion de 0,05 %, des mélanges de sédiments de surface (couche supérieure de 1 à 2 cm). Une phase de latence de 2 à 8 jours était nécessaire avant le début de la dégradation.

Un certain nombre d'études mentionnent une résistance à la biodégradation dans des conditions de faible teneur en oxygène, ce qui porte à croire que, dans certaines circonstances, le bisphénol-A pourrait demeurer stable dans l'environnement. Kang et Kondo (2002) ont observé une biodégradation rapide de la substance dans des échantillons dopés d'eau de rivière incubés en conditions aérobies, mais une réduction inférieure à 10 % dans les échantillons incubés en conditions anaérobies pour une durée équivalente de 10 jours. Ils ont formulé l'hypothèse que les bactéries anaérobies pouvaient avoir une capacité faible ou nulle de dégrader le bisphénol-A, mais qu'une dégradation chimique était possible (par exemple, par réaction avec le lipoperoxyde et le chlorure de sodium). Ying et Kookana (2005) ont documenté la dégradation rapide du bisphénol-A dans le sol au cours de sept jours, mais pas la dégradation de la substance dans les conditions anaérobie du sol. Ronen et Abeliovich (2000) ont noté la persistance du bisphénol-A dans une suspension de sédiments de rivière en conditions anaérobies, aucune dégradation n'étant évidente après trois mois d'incubation. Voordeckers *et al.* (2002) ont observé la stabilité de la substance dans des sédiments estuariens anoxiques, sans aucune dégradation en 120 jours. Dans des études de la biodégradation en conditions anaérobies de 70 jours, d'autres chercheurs n'ont pas vu de changement des concentrations de la substance dans des échantillons dopés d'eau de mer et de sédiments marins (Ying et Kookana, 2003), de quatre types de sol (Ying et Kookana, 2005) et d'eau et de sédiments d'un aquifère (Ying *et al.*, 2003). Il a été signalé une dégradation faible ou nulle pour des périodes atteignant jusqu'à quatre mois, ce qui porte à croire que la demi-vie du bisphénol-A pourrait être bien supérieure à une année dans les milieux anoxiques et anaérobies.

Sarmah et Northcott (2008) ont examiné la dégradation du bisphénol-A dans les systèmes d'essai des sédiments des eaux fluviales et des aquifères d'eau souterraine. Un schéma de

dégradation biphasique a été observé dans le cadre des conditions de mise à l'essai aérobie et anaérobie, la dégradation initiale rapide, de plus de 90 %, se produisant au cours des quatre premiers jours et des traces restant toujours à la fin de la période d'étude de 70 jours. La formation de produits de dégradation a été surveillée pendant toute la durée de l'étude; toutefois, aucun métabolite potentiel n'a été décelé. Les données mesurées ont été adaptées à l'aide d'un modèle de pourriture exponentiel double de premier ordre, les résultats étant présentés sous forme de temps de disparition (c.-à-d. perte du système d'essai) plutôt que de demi-vies de dégradation. Les temps de disparition de 50 % (TD50) rapportés étaient de 0,57 à 1,212 pour les conditions d'aérobie et de 1,38 à 2,315 jours pour les conditions d'anaérobie.

Les données modélisées appuient généralement les données empiriques. Le BIOWIN (2000) prévoit une demi-vie de 37,5 jours pour la biodégradation aérobie ultime et une biodégradation anaérobie nulle ou très lente (tableau 5b). Les résultats du tableau 5b montrent que la majorité des modèles de probabilité indiquent que cette substance ne se biodégrade pas rapidement. Toutefois, seul le modèle non linéaire MITI a produit un résultat inférieur à 0,3, ce qui est la limite suggérée par Aronson *et al.* (2006) relativement à l'identification des substances ayant une demi-vie de plus de 60 jours (basé sur les modèles de probabilité MITI). Le modèle CPOPs (2008), qui utilise le modèle CATABOL, prévoit un résultat négatif pour l'essai de biodégradation rapide selon la méthode 301C de l'OCDE, ce qui appuie les résultats expérimentaux signalés par le NITE (1977).

**Tableau 5b. Données modélisées sur la persistance**

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Références
Air	oxydation atm.	0,133	demi-vie, jours	AOPWIN, 2000.
Air	réaction avec l'ozone	Pas d'estimation. Les réactions avec les radicaux nitrates pourraient être importantes.	demi-vie, jours	AOPWIN, 2000.
Eau	biodégradation	37,5	demi-vie, jours	BIOWIN, Ultimate survey, 2000.
Eau	biodégradation	0,686 6	probabilité	BIOWIN, Linear, 2000.
Eau	biodégradation	0,465 3	probabilité	BIOWIN, Non-linear, 2000.
Eau	biodégradation	0,295 6	probabilité	BIOWIN, MITI linear, 2000.
Eau	biodégradation	0,155 9	probabilité	BIOWIN, MITI non-linear, 2000.
Eau	biodégradation	-0,259 3	probabilité	BIOWIN, Anaerobic Linear, 2000.
Eau	biodégradation	11,7 <sup>1</sup>	DBO, % (301C)	CPOPs, 2008; Mekenyan <i>et al.</i> , 2005.
Sol	biodégradation	37,5	demi-vie, jours	D'après la valeur modélisée de la demi-vie dans l'eau <sup>2</sup>
Sédiments	biodégradation	150	demi-vie, jours	D'après la valeur modélisée de la demi-vie dans l'eau <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dans tous les domaines d'applicabilité (paramètre global, structure et métabolisme).

<sup>2</sup> Valeurs déterminées à partir de la valeur modélisée de la demi-vie dans l'eau en appliquant les facteurs d'extrapolation de Boethling *et al.* (1995) :  $t_{1/2 \text{ sol}} : t_{1/2 \text{ eau}} : t_{1/2 \text{ sédiments}} = 1 : 1 : 4$ .

La demi-vie prévue de dégradation du bisphénol-A dans l'atmosphère par réaction avec des radicaux hydroxyles est de 0,133 jour (tableau 5b), ce qui indique que la substance devrait s'oxyder rapidement dans l'air. AOPWIN (2000) prévoit également la possibilité de réaction avec des radicaux nitrates.

Les preuves sont contradictoires en ce qui concerne le potentiel de biodégradation d'aérobie du bisphénol-A. Les résultats des essais en laboratoire sont positifs et négatifs pour ce qui est du potentiel de biodégradation immédiate. Toutefois, le manque de détails en ce qui concerne le seul test de biodégradation aérobie de laboratoire, test qui s'avère négatif pour la biodégradation immédiate (NITE 1977), ne permet pas de conclure que l'absence de biodégradation résulte d'une phase de latence. Dans l'ensemble, ce test a eu une pondération inférieure. Les autres preuves en laboratoire et sur le terrain indiquent une perte plutôt rapide du bisphénol-A en condition aérobie. Les essais sur le terrain devraient donner une meilleure idée du potentiel de biodégradation du bisphénol-A dans des conditions naturelles que les études en laboratoire ou les modèles RQSA basés sur des données de laboratoire. Par conséquent, on a donné une pondération supérieure aux données sur le terrain. Les résultats de la majorité des modèles de biodégradation aérobie indiquent également une demi-vie plutôt courte, mais certains modèles (p. ex. CPOPS et le modèle non linéaire MITI) indiquent une persistance supérieure du bisphénol-A. Ces deux modèles sont néanmoins formés d'après les données de biodégradation immédiate du NITE qui, comme cela a déjà été indiqué, peuvent ne pas bien illustrer la phase de latence potentielle du bisphénol-A. Par conséquent, ces prévisions qui dépendent des erreurs du test qui ne relèvent pas seulement des caractéristiques structurelles du bisphénol, reçoivent une pondération inférieure. Les preuves combinées des essais en laboratoire et de ceux menés sur le terrain et en utilisant des modèles indiquent de façon plus fiable que le bisphénol-A ne répond pas aux critères de persistance dans l'air (demi-vie dans l'air  $\geq 2$  jours), dans l'eau et dans le sol (demi-vie dans le sol et dans l'eau  $\geq 182$  jours) du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000). De nombreuses études montrent que le bisphénol-A ne se dégrade pas ou se dégrade lentement en conditions d'oxygénation faible ou nulle et la présence mesurée dans les sédiments, un milieu dans lequel il n'y a pas de rejet direct, prouve davantage cette lente dégradation. Le bisphénol-A répond donc, dans de telles conditions, aux critères de la persistance dans les sédiments (demi-vie  $\geq 365$  jours).

### **Potentiel de bioaccumulation**

Les valeurs empiriques et modélisées de 3,32 et 3,64, respectivement, du log  $K_{oc}$  laissent prévoir un certain potentiel d'accumulation du bisphénol-A dans les organismes. Toutefois, les facteurs de bioconcentration (FBC) déterminés dans les études en laboratoire sur le poisson et d'autres espèces aquatiques (tableau 6a) indiquent un faible potentiel de bioaccumulation. Ils varient de 3,5 à 68 chez le poisson, mais sont plus élevés chez un mollusque d'eau douce, la pisidie (107 à 144; Heinonen *et al.*, 2002) et la grenouille (131 à 147; Koponen *et al.*, 2007). Takahashi *et al.* (2003), en tenant compte de l'absorption par la nourriture, ont calculé que les facteurs de bioaccumulation (FBA) sont de 18 à 650 pour le périphyton (présence de débris non rapportés, incertitude quand à l'atteinte des concentrations stables) et de 8 à 170 pour le benthos (procédures

d'échantillonnage et de collecte, sans préciser les espèces) et ils ont formulé l'hypothèse que l'alimentation pouvait constituer une importante voie d'absorption pour les organismes dans le milieu aquatique.

**Tableau 6a. Données empiriques sur la bioaccumulation**

Organisme d'essai	Paramètre	Poids humide (L/kg)	Références
Périphyton Benthos	FBA	18 – 650 8 – 170	Takahashi <i>et al.</i> , 2003.
Poisson	FBC	5,1 – 67,7	NITE, 1977.
Poisson	FBC	3,5 – 5,5	Lindholst <i>et al.</i> , 2001.
Poisson	FBC	38 ± 21	Lee <i>et al.</i> , 2004.
Pisidie (mollusque)	FBC	107 – 144	Heinonen <i>et al.</i> , 2002.
Grenouille	FBC	131 – 147	Koponen <i>et al.</i> , 2007.

Heinonen *et al.* (2002) ont observé une très lente élimination du bisphénol-A chez le mollusque bivalve d'eau douce *Pisidium amnicum* exposé à des températures variant de 2 °C à 12 °C; à la plus basse température d'essai (2 °C), le niveau de dépuraton n'était pas statistiquement significatif. Il semblerait donc que la clairance corporelle et le métabolisme, en plus de la concentration d'exposition, soient déterminants pour les concentrations tissulaires finales de la substance. Dans une étude du métabolisme du bisphénol-A chez le poisson (Lindholst *et al.*, 2001), la formation de glucuronides a été reconnue comme la principale voie métabolique. Kang *et al.* (2006c) ont passé en revue les documents existants et ont également conclu que différents organismes, dont les plantes, les poissons, les oiseaux et les mammifères, ont la capacité de métaboliser le bisphénol-A.

Diverses valeurs des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration ont été obtenues à l'aide des modèles RQSA; elles vont de 5,8 (Baseline BCF Model) à 955 (OASIS Forecast, tableau 6b).

**Tableau 6b. Données modélisées sur la bioaccumulation**

Organisme d'essai	Paramètre	Poids humide (L/kg)	Références
Poisson	FBA	107 – 170	Modèle GOBAS du FBA considérant trois niveaux trophiques (Arnot et Gobas 2003).
Poisson	FBC	104 – 170	Modèle GOBAS du FBC considérant trois niveaux trophiques (Arnot et Gobas 2003).
Poisson	FBC	955	OASIS Forecast, 2005.
Poisson	FBC	5,8	Baseline BCF Model (avec tous les facteurs atténuants) [Dimitrov <i>et al.</i> , 2005].
Poisson	FBC	71,8	BCFWIN,2000.

Les données empiriques et modélisées de bioconcentration et de bioaccumulation se ressemblent et elles indiquent que le bisphénol-A ne répond pas au critère de la bioaccumulation (FBC ou FBA  $\geq 5\ 000$ ) du *Règlement sur la persistance et la*

*bioaccumulation* (Canada, 2000). Cette conclusion confirme les propriétés physiques et chimiques de la substance et la preuve de métabolisme dans le biote.

## Potentiel d'effets écologiques nocifs

### Évaluation des effets écologiques

#### A - Dans le milieu aquatique

Des données modélisées et expérimentales indiquent que le bisphénol-A a des effets nocifs chez les organismes aquatiques à des concentrations relativement faibles (Tableaux 7a, 7b et 7c).

**Tableau 7a. Données empiriques sur la toxicité aquatique**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Références
Algue d'eau douce marine	tox. chronique (96 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>1</sup>	2,7, 3,1 <sup>2</sup> 1,0, 1,8 <sup>3</sup>	Alexander <i>et al.</i> , 1988.
Daphnie	tox. aiguë (48 heures)	CE <sub>50</sub> CL <sub>50</sub> <sup>4</sup> CL <sub>50</sub>	10 7,75 12,8	Alexander <i>et al.</i> , 1988. Brennan <i>et al.</i> , 2006. Hirano <i>et al.</i> , 2004.
	tox. chronique (7 jours)	CI <sub>25</sub> <sup>5</sup> CSEO <sup>6</sup> CME0 <sup>7</sup>	3,92 0,94 1,88	Tatarazako <i>et al.</i> , 2002.
	tox. chronique (21 jours)	CSEO concentration seuil <sup>8</sup>	≥ 1,0 1,3	Brennan <i>et al.</i> , 2006. Mu <i>et al.</i> , 2005.
Poisson d'eau douce	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	4,6	Alexander <i>et al.</i> , 1988.
	tox. chronique (14 jours)	CSEO CME0	3,2 10,15	Bayer AG, 1999a.
	tox. chronique (28 jours)	CSEO CME0	3,64 11,0	Bayer AG, 1999b.
	tox. chronique (164 jours)	CSEO CME0	0,001 - 0,16 0,16 - 0,64	Sohoni <i>et al.</i> , 2001.
	tox. chronique (103 jours)	CSEO CME0	< 0,00175 0,00175	Lahnsteiner <i>et al.</i> , 2005.
	marin	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	9,4
Mysidacée	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	1,1	Alexander <i>et al.</i> , 1988.
		CL <sub>50</sub>	1,03	Hirano <i>et al.</i> , 2004.
Amphipode	tox. aiguë (14 jours)	CSEO	0,1	Johnson <i>et al.</i> , 2005.
		CME0	1,0	

<sup>1</sup> Concentration efficace médiane.

<sup>2</sup> Valeurs du paramètre d'après le nombre de cellules (2,7 mg/L) ou le volume total des cellules (3,1 mg/L).

<sup>3</sup> Valeurs du paramètre d'après le nombre de cellules (1,0 mg/L) ou la teneur en chlorophylle *a* (1,8 mg/L).

<sup>4</sup> Concentration létale médiane.

<sup>5</sup> Concentration inhibitrice pour un pourcentage donné d'un effet. Estimation ponctuelle de la concentration d'une substance d'essai causant une réduction de 25 % d'une mesure biologique quantitative comme la vitesse de croissance.

<sup>6</sup> Concentration sans effet observé, soit la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité. Dans l'étude en question, les résultats obtenus à la concentration d'essai la plus élevée



n'étaient pas statistiquement significatifs. Comme la CSEO pourrait être plus élevée, il est indiqué qu'elle est égale ou supérieure à la plus forte concentration d'essai.

<sup>7</sup> Concentration minimale avec effet observé, soit la concentration la plus faible causant un effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

<sup>8</sup> Concentration la plus faible juste suffisante pour causer un effet observable dans un essai de toxicité.

Alexander *et al.* (1988) ont réalisé une série d'essais normalisés de la toxicité du bisphénol-A en eau douce et en eau salée. Les plus faibles valeurs obtenues des paramètres sont une CE<sub>50</sub> de 96 heures de 1,0 mg/L chez la diatomée marine *Skeletonema costatum*, d'après le nombre de cellules, et une CL<sub>50</sub> après 96 heures de 1,1 mg/L chez la mysidacée *Mysidopsis bahia*. Cette dernière valeur est comparable à celle obtenue par Hirano *et al.* (2004), soit 1,03 mg/L.

Brennan *et al.* (2006) ont examiné le potentiel d'effets aigus et chroniques sur deux générations de la puce d'eau, *Daphnia magna*. La valeur mesurée pour les effets aigus est dans l'intervalle des valeurs indiquées par Alexander *et al.* (1988; voir le tableau 7a). Toutefois, dans les essais de toxicité chronique, une mortalité plus élevée a été observée à la deuxième génération des daphnies par comparaison aux animaux de la première génération exposés aux mêmes concentrations. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que la mortalité plus importante à la deuxième génération pouvait indiquer un affaiblissement de la descendance par rapport aux parents (première génération), entraînant une plus grande sensibilité aux effets létaux. Cette tendance pourrait indiquer un effet au niveau cellulaire, peut-être une altération de l'ADN.

Dans le cadre de la même étude, les effets potentiels sur la reproduction ont été examinés. Aucun effet significatif sur la fécondité de la première et de la deuxième génération n'a été mis en évidence chez les daphnies exposées à des concentrations atteignant 1,0 mg/L. Toutefois, Mu *et al.* (2005) ont noté une réduction du succès reproductif chez *D. magna* à une concentration seuil de 1,30 mg/L et ont avancé l'hypothèse que le bisphénol-A pouvait avoir des effets chroniques en perturbant le déroulement de l'ecdysis (mue).

Des valeurs de 0,94 et 1,88 mg/L pour la CSEO et la CMEO, respectivement, de 7 jours ont été relevées pour la reproduction chez la daphnie *Ceriodaphnia dubia* (Tatarazako *et al.*, 2002); la CI<sub>25</sub> pour cette étude est de 3,92 mg/L. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues avec *D. magna* et appuient l'hypothèse d'un effet toxique chronique.

Johnson *et al.* (2005) ont étudié les effets potentiels chez l'amphipode d'eau douce *Gammarus pulex*. Ils n'ont observé aucun effet statistiquement significatif sur la mue des femelles et la production de juvéniles après une période d'exposition de 14 jours, mais ils ont noté une réduction de la survie des adultes à la plus forte concentration (1,0 mg/L).

Les effets potentiels d'une exposition à long terme (164 jours) ont été étudiés chez le méné tête-de-boule, *Pimephales promelas* (Sohoni *et al.*, 2001). La croissance des mâles adultes et l'éclosion des œufs ont été significativement inhibées à une concentration de 0,64 mg/L (concentration minimale), tandis que des effets plus subtils sur la reproduction (induction de la synthèse de la vitellogénine et altérations des cellules reproductrices) ont été notés à la concentration de 0,016 mg/L. Les chercheurs ont conclu que le bisphénol-A agissait comme un oestrogénomimétique faible chez le poisson exposé par l'eau.

Lahnsteiner *et al.* (2005) ont exposé des truites brunes (*Salmo trutta f. fario*) mâles et femelles pendant la période précédant de peu le frai et pendant la période de frai et étudié les effets sur la maturation, la quantité et la qualité de la semence et des œufs. Du bisphénol-A était ajouté, par une pompe à injection, à l'eau d'un système à renouvellement continu. Les concentrations finales d'essai signalées, de 0,00175, 0,00240 et 0,005 mg/L, ont été calculées à partir du débit de l'eau et du taux d'injection de la substance. Le nombre de mâles du groupe témoin et des deux groupes exposés aux deux plus faibles concentrations ayant produit de la semence était semblable (6 – 8). Un seul mâle du groupe exposé à la concentration la plus élevée a produit de la semence. Comparativement aux témoins, la qualité de la semence était inférieure aux concentrations estimées de 0,00175 et de 0,00240 mg/L (réduction de la densité, de la motilité et de la vitesse de déplacement des spermatozoïdes) tant au début qu'au milieu de la période de frai. La production de semence de haute qualité était limitée à la fin de la période de frai et retardée de quatre semaines environ, comparativement aux témoins. Le pourcentage de femelles du groupe témoin et des groupes exposés aux deux plus faibles concentrations ayant ovulé était semblable et les femelles du groupe exposé à la concentration la plus élevée n'ont pas ovulé pendant la période d'étude de 103 jours. L'ovulation était retardée de deux semaines environ chez le groupe exposé à la concentration de 0,00175 mg/L et de trois semaines environ chez le groupe exposé à celle de 0,00240 mg/L. Les concentrations de bisphénol-A utilisées pour l'essai ont donc influé sur le pourcentage de femelles ayant ovulé et sur le moment de l'ovulation. Aucun effet sur la qualité des œufs (masse, augmentation en pourcentage de la masse pendant le durcissement et fécondité) n'a été observé.

Les estimations de la toxicité aquatique aiguë obtenues des modèles par RQSA se situent dans la fourchette de 3 à 9 mg/L (tableau 7b), et ces valeurs sont légèrement supérieures aux résultats expérimentaux. Les valeurs prévues sont cependant suffisamment proches des valeurs des études en laboratoire pour justifier une décision de potentiel de toxicité aquatique aiguë à faibles concentrations. Les données expérimentales et modélisées indiquent que le bisphénol-A peut être considéré fortement dangereux pour l'environnement aquatique (c.-à-d., (Valeurs de C(E)L<sub>50</sub> de 1 mg/L ou en approchant et/ou CSEO chronique équivalent ou inférieur à 0,1 mg/L).

**Tableau 7b. Données modélisées sur la toxicité aquatique**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Références
Poisson	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub> <sup>1</sup>	3,3	ECOSAR, 2004.
Poisson	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	4,3	TOPKAT, 2004.
Poisson	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	4,9	ASTER, 1999.
Poisson	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	≤6,3 <sup>3</sup> (± 1,2) <sup>4</sup>	CPOPS, 2005.
Poisson	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	8,47996	AIES, 2003-2005.
Daphnidé	tox. aiguë (48 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>2</sup>	5,2	TOPKAT, 2004.
Algue verte	tox. aiguë (96 heures)	CE <sub>50</sub>	4,01	ECOSAR, 2004.
Poisson	tox. aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub>	8,5	AIES, 2003-2005
Poisson	tox. chronique (30 jours)	CMAT <sup>5</sup>	0,5	ECOSAR, 2004
Daphnie	tox. aiguë (48 heures)	CL <sub>50</sub>	2,6	ECOSAR, 2004
Daphnie	tox. aiguë (48 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>2</sup>	5,1(± 2,6) <sup>4</sup>	CPOPS, 2005
Daphnie	tox. aiguë (48 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>2</sup>	5,2	TOPKAT, 2004
Daphnie	tox. chronique (21 jours)	CMAT <sup>5</sup>	0,4	ECOSAR, 2004
Algues vertes	tox. aiguë (96 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>2</sup>	4,0	ECOSAR, 2004
Algues vertes	tox. chronique (96 heures)	CMAT <sup>5</sup>	1,0	ECOSAR, 2004

<sup>1</sup> Concentration létale médiane

<sup>2</sup> Concentration efficace médiane

<sup>3</sup> CPOPS a déterminé que le bisphénol-A présente un modèle réactif et non spécifié de toxicité dans le modèle RQSA CL50 de 96 heures pour le poisson. Le signe ≤ indique que la concentration létale médiane devrait être inférieure à la valeur par défaut indiquée qui se base sur un mode d'action narcotique de référence.

<sup>4</sup> ± Intervalle de confiance de 95 %

<sup>5</sup> Concentration maximale autorisée de substances toxiques, en général présentée soit comme la marge de variation entre la concentration sans effet observé et la concentration la plus faible qui a un effet observé, soit comme la moyenne géométrique des deux mesures.

Des signes de perturbation des processus de la reproduction et du développement à la suite de l'exposition au bisphénol-A à des concentrations inférieures à celles produisant des effets aigus ont été observés chez le poisson, les invertébrés aquatiques, les amphibiens et les reptiles. Diverses valeurs publiées des paramètres se rapportant au potentiel de dérèglement hormonal sont présentées au tableau 7c. Bien que l'intervalle des valeurs indiquées soit très étendu, beaucoup se situent dans la plage de 0,001 à 1 m/L. Des différences de sensibilité sont évidentes entre les groupes d'organismes, les valeurs pour le poisson étant généralement plus élevées que celles pour les invertébrés aquatiques. Dans l'ensemble, toutefois, les données sont très convaincantes quant à la capacité du bisphénol-A d'induire des effets nocifs : (1) après une exposition prolongée à des concentrations inférieures à celles auxquelles on observe ordinairement des effets dans les essais normalisés de toxicité (essais effectués selon des méthodes reconnues qui

considèrent des paramètres tels que la survie, la reproduction et la croissance); (2) après une brève exposition à une faible dose, en particulier à certains stades sensibles du développement, les effets se manifestant plus tard dans le cycle biologique; (3) dans la descendance après exposition des parents; (4) en combinant différents modes d'action.

**Tableau 7c. Sélection de valeurs pour des paramètres indicateurs d'effets hormonaux**

Organisme d'essai	Durée de l'essai (jours)	Paramètre observé	Valeur la plus faible avec effet (mg/L)	Références
<b>Poissons :</b>				
Carpe	4	induction de la vitellogénine	22,8	Letcher <i>et al.</i> , 2005.
Cyprin doré	8	modification de l'homéostasie du calcium plasmatique	0,228	Suzuki <i>et al.</i> , 2003.
Truite arc-en-ciel	12	induction de la vitellogénine	0,070	Lindholm <i>et al.</i> , 2000.
Carpe	14	modification des concentrations de stéroïdes sexuels	0,001 <sup>1</sup>	Mandich <i>et al.</i> , 2007.
Turbot	21	modification de l'équilibre des hormones stéroïdes	0,059 <sup>2</sup>	Labadie et Budzinski, 2006.
Guppy	21	réduction du nombre total de spermatozoïdes	0,274 <sup>1</sup>	Haubrue <i>et al.</i> , 2000.
Méné tête-de-boule	21	réduction du nombre d'œufs lors du frai	0,500	Brian <i>et al.</i> , 2007.
Médaka	21	induction de la vitellogénine	0,500	Tabata <i>et al.</i> , 2004.
Médaka	21	modification du développement des gonades	1,720	Kang <i>et al.</i> , 2002.
Médaka	60	modification de la croissance et du rapport mâles/femelles	1,820	Yokota <i>et al.</i> , 2000.
Poisson-zèbre	fécondation à adulte (65 – 75 jours)	induction de la vitellogénine, modification histologique des gonades	0,375	Segner <i>et al.</i> , 2003.
Truite brune	103	réduction de la qualité et de la motilité des spermatozoïdes; retard de l'ovulation et réduction du pourcentage d'ovulation	0,00175 <sup>1</sup>	Lahnsteiner <i>et al.</i> , 2005.
Médaka	110	modification du développement des gonades	0,006 <sup>1</sup>	Metcalfe <i>et al.</i> , 2001.
<b>Invertébrés :</b>				
Copépode	21	retard du développement	0,00001 <sup>1</sup>	Marcial <i>et al.</i> , 2003.
Grande lymnée des étangs	21	développement anormal	0,050 <sup>2</sup>	Segner <i>et al.</i> , 2003.
Moule	21	induction de protéines semblables à la vitellogénine et du frai chez les deux sexes	0,050 <sup>2</sup>	Aarab <i>et al.</i> , 2006.
Moule	21	résorption des gonades mâles et femelles	0,001 (mg/kg)	Ortiz-Zarragoitia et Cajaraville, 2006.
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	56	augmentation de la production d'embryons	0,005	Duft <i>et al.</i> , 2003.

Organisme d'essai	Durée de l'essai (jours)	Paramètre observé	Valeur la plus faible avec effet (mg/L)	Référence
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	63	augmentation de la production d'embryons	0,0000483	Jobling <i>et al.</i> , 2004.
<i>Marisa cornuarietis</i>	180	augmentation de la production d'œufs et de pontes	0,078 0,010	Oehlmann <i>et al.</i> , 2006.
Chironomidé	2 cycles biologiques	retard de l'émergence (2 <sup>e</sup> génération) différences de pièces buccales	0,00001 <sup>1</sup>	Segner <i>et al.</i> , 2003.
<b>Amphibiens :</b>				
Grenouille	< 1	liaison compétitive à un récepteur des œstrogènes	0,107 <sup>3</sup>	Suzuki <i>et al.</i> , 2004.
Grenouille	9	inhibition de la métamorphose	0,228 <sup>1</sup>	Goto <i>et al.</i> , 2006.
Grenouille	75	modification du développement des gonades	0,228	Jagnytsch <i>et al.</i> , 2006.
Grenouille	84	féménisation (rapport mâles/femelles)	0,0228	Kloas <i>et al.</i> , 1999.
Grenouille	90	aucun effet observable sur la croissance des larves, le développement ou la différenciation sexuelle	la plus élevée : 0,500	Pickford <i>et al.</i> , 2003.
Grenouille	120	féménisation (rapport mâles/femelles) à 0,022 8 mg/L, mais aucun effet observable à 0,002 28 et 0,228 mg/L	0,0228	Levy <i>et al.</i> , 2004.
<b>Reptiles :</b>				
Caïman	10	inversion du sexe gonadique et modification de la structure des gonades	1,400 <sup>1</sup> (mg/kg œufs)	Stoker <i>et al.</i> , 2003.

<sup>1</sup> Effets significatifs à la plus faible concentration d'essai.

<sup>2</sup> Une concentration d'essai.

<sup>3</sup> Concentration indiquée dans la publication :  $4,7 \times 10^{-7}$  M.

## B - Dans d'autres milieux

Les données toxicologiques relatives aux espèces terrestres autres que les mammifères sont peu nombreuses; elles sont résumées dans le tableau 8.

**Tableau 8. Données empiriques sur la toxicité terrestre**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur	Références
Ver de terre	tox. aiguë (14 jours)	CSEO <sup>1</sup> CMEO <sup>2</sup>	32 mg/kg p.s. 100 mg/kg p.s.	Johnson <i>et al.</i> , 2005.
	tox. chronique (56 jours)	CSEO	≥ 100 mg/kg p.s. <sup>3</sup>	
Collembole	tox. chronique (28 jours)	CSEO	500 mg/kg p.s.	ECT, 2007a
Vers d'enchytrée	tox. chronique (28 jours)	CSEO	> 100 mg/kg p.s.	ECT, 2007b
Végétaux terrestres (chou, maïs, avoine, soja, tomate, blé)	tox. chronique (21 jours)	levée, croissance	Effets à 150 et 1 000 mg/kg (sol)	Dow Chemical Canada Inc., 2007.
Plante terrestre (chou, maïs, avoine, soja, tomate, blé)	tox. Chronique (21 jours)	La plus faible : CSEO CE <sub>25</sub> <sup>4</sup> CE <sub>50</sub> <sup>5</sup>	20 mg/kg p.s. 19 mg/kg p.s. 67 mg/kg p.s.	Springborn Smithers, 2007
Végétaux terrestres (fève, tomate, laitue, blé)	tox. chronique (21 jours)	croissance, morphologie	10 mg/L	Ferrara <i>et al.</i> , 2006.
Poulet	tox. chronique (23 semaines)	DSENO <sup>4</sup> DMENO <sup>5</sup>	1 mg/kg p.c. par jour 100 mg/kg p.c. par jour	Furuya <i>et al.</i> , 2006.

<sup>1</sup> Concentration sans effet observé, soit la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

<sup>2</sup> Concentration minimale avec effet observé, soit la concentration la plus faible causant un effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

<sup>3</sup> Dans l'étude, les résultats obtenus à la concentration d'essai la plus élevée n'étaient pas statistiquement significatifs. Comme la CSEO pourrait être plus élevée, il est indiqué qu'elle est égale ou supérieure à la plus forte concentration d'essai.

<sup>4</sup> Concentration causant un effet sur 25 % des organismes d'essai.

<sup>5</sup> Concentration efficace médiane

<sup>4</sup> Dose sans effet nocif observé, soit la dose la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

<sup>5</sup> Dose minimale avec effet nocif observé, soit la dose la plus faible causant un effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

Aucun effet statistiquement significatif sur la reproduction n'a été observé chez le ver de terre, *Eisenia* sp., exposé pendant 56 jours à diverses concentrations dans le sol, jusqu'à 100 mg/kg p.s.; toutefois, une mortalité statistiquement significative, dépendante de la concentration, a été constatée à partir de 100 mg/kg (jusqu'à 10 000 mg/kg; Johnson *et al.*, 2005).

Un « essai limite » à des concentrations de 150 et 1 000 mg/kg dans le sol a été effectué sur six espèces de végétaux terrestres (chou, maïs, avoine, soja, tomate et blé; Dow Chemical Canada Inc., 2007). Des effets ont été notés aux deux concentrations d'essai. Le rapport sommaire présenté à Environnement Canada ne donnait pas de précisions sur les paramètres statistiques.

Ferrara *et al.* (2006) ont noté des effets phytotoxiques et des anomalies morphologiques chez quatre espèces de végétaux (gourgane, tomate, laitue et blé dur) cultivés hydroponiquement pendant 21 jours, à des concentrations de 10 et 50 mg/L de bisphénol-A.

Le BESC (2008) a rendu compte des résultats non publiés de trois études menées sur le collembole (*Folsomia candida*; ECT, 2007a), sur le vers d'enchytrée (*Enchytraeus*

*crypticus*; ECT, 2007b) et sur six plantes terrestres (Springborn Smithers, 2007). Lors des tests sur le collembole, on n'a observé aucun effet significatif par rapport à sa survie jusqu'à ce qu'on atteigne le niveau d'exposition le plus élevé de 1 000 mg/kg p.s. La reproduction toutefois était considérablement amoindrie à cette concentration et le CSEO pour ce paramètre était de 500 mg/kg p.s (EBC, 2008). Aucun effet significatif n'a été observé relativement à la survie ou à la reproduction des vers d'enchytrée jusqu'à ce qu'on atteigne une concentration d'exposition maximale de 100 mg/kg p.s. L'émergence de six espèces de plantes terrestres a été considérablement inhibée à l'exposition la plus basse de 320 mg/kg p. s. (chou, tomate), alors que le niveau le plus bas d'effet pour la croissance était de 50 mg/kg p.s. (tomate; BESC, 2008).

Furuya *et al.* (2006) ont observé le développement de phénotypes mâles (crête, barbillons et testicules) chez des oisillons de Leghorn blanche, *Gallus domesticus*, qui avaient reçu par voie orale des doses allant de 0,002 mg à 200 mg/kg p.c. de bisphénol-A, incorporé dans un mélange d'huile de maïs et d'alcool (servant de support), tous les deux jours à partir de l'âge de 2 semaines jusqu'à 25 semaines. Une inhibition de la croissance, dépendante de la dose, pour les trois paramètres considérés, a été observée, y compris à la dose la plus faible, mais aussi un rétablissement sauf à la dose la plus forte. Il semblerait donc que le développement soit retardé aux doses plus faibles et qu'il soit modifié de façon permanente à la dose la plus élevée, soit 200 mg/kg p.c. tous les 2 jours (correspondant à 100 mg/kg p.c. par jour).

Peu d'informations existent concernant les effets potentiels sur des espèces fauniques, mais un certain nombre de chercheurs se sont intéressés à la toxicité chez les rongeurs (voir la partie sur l'Évaluation des effets sur la santé). Le scénario préoccupant pour la faune devrait être l'exposition orale chronique à de faibles concentrations, par exemple dans les aliments consommés. Certaines études, dont la pertinence est par ailleurs limitée si on les soumet à l'analyse par le poids de preuve, portent cependant à croire à des effets possibles à des doses bien inférieures aux DSENO de 5 et 50 mg/kg p.c. par jour déterminées pour le bisphénol-A chez des rongeurs. Il a aussi été montré que les femelles gravides, les fœtus et la progéniture en développement pourraient constituer une sous-population vulnérable (voir la partie sur l'Évaluation des effets sur la santé). Un examen plus détaillé des effets potentiels chez les mammifères est présenté dans la partie de ce document consacrée à l'évaluation des effets sur la santé.

## **Évaluation de l'exposition environnementale**

Le tableau 9a présente un résumé des concentrations signalées dans l'eau, dans les sédiments et dans les produits de traitement de l'eau et des eaux usées au Canada et en Amérique du Nord.

**Tableau 9a. Concentrations du bisphénol-A dans le milieu ambiant et les produits de traitement des déchets**

Milieu	Lieu; année	Concentration (mg/L ou mg/kg p.s. <sup>1</sup> )	Nombre d'échantillons	Références
Sédiments de surface	lac Érié, Canada; 2004	$< 1,5 \times 10^{-4} - 6,1 \times 10^{-3}$	55	Chu <i>et al.</i> , 2005.
Effluent de SMEEU <sup>2</sup>	Calgary, Canada;	$1,25 \times 10^{-4}, 1,95 \times 10^{-4}$	2	Chen <i>et al.</i> , 2006.
Eau de surface (rivière)	2002 – 2004	$6,4 \times 10^{-7} - 1,88 \times 10^{-5}$	3	
Eau potable		$4,5 \times 10^{-7}, 7,6 \times 10^{-7}$	2	
Usine de pâtes et papiers : effluent 1 <sup>3,4</sup> effluent 2 <sup>5</sup> boues	Canada (divers endroits); 1998	$2,6 \times 10^{-5} - 0,139$ $< 5,0 \times 10^{-6} - 4,06 \times 10^{-4}$ $< 0,020 - 3,330$	15 15 15	Lee et Peart, 2000a.
Effluent de SMEEU Eau de surface (rivières), en amont et en aval de SMEEU	Alberta, Canada; 2002 - 2003	$< 1,29 \times 10^{-6} - 1,95 \times 10^{-4}$ $1,8 \times 10^{-6} - 1,53 \times 10^{-3}$	8 5	Sosiak et Hebbin, (2005)
Eaux usées industrielles rejetées dans une SMEEU : <ul style="list-style-type: none"> <li>• substances et produits chimiques</li> <li>• buanderies commerciales</li> <li>• industries du textile et du vêtement</li> <li>• industries de fabrication de produits métalliques</li> <li>• industries du papier et des produits connexes</li> <li>• industries diverses</li> <li>• produits de plastique</li> </ul>	Toronto, Canada; 1999 – 2000	$8,0 \times 10^{-5} - 0,09127$ (médiane $1,5 \times 10^{-3}$ ) $7,5 \times 10^{-4} - 0,04345$ (médiane $6,56 \times 10^{-3}$ ) $1,0 \times 10^{-4} - 4,8 \times 10^{-4}$ (médiane $2,1 \times 10^{-4}$ ) $< 1,0 \times 10^{-5} - 6,51 \times 10^{-3}$ (médiane $7,0 \times 10^{-4}$ ) $< 1,0 \times 10^{-5} - 0,14923$ (médiane $8,72 \times 10^{-3}$ ) $2,0 \times 10^{-4} - 1,70 \times 10^{-3}$ (médiane $6,7 \times 10^{-4}$ ) $5,0 \times 10^{-5} - 2,12 \times 10^{-3}$ (médiane $6,3 \times 10^{-4}$ )	37 17 10 11 8 5 9	Lee <i>et al.</i> , 2002.
Effluent d'usine de pâte kraft blanchie	Ouest canadien; 2002 – 2005	$1,1 \times 10^{-5} - 4,0 \times 10^{-5}$ (moyenne $2,1 \times 10^{-5}$ )	6	Fernandez <i>et al.</i> , 2007b.
Boues de SMEEU : boues brutes boues digérées	Canada (divers endroits); 1994 – 2001	0,100 – 39,8 0,100 – 11,1	13 22	Lee et Peart, 2002.
SMEEU : influent et effluent boues	Canada (divers endroits); 1998 – 1999	$3,1 \times 10^{-5} - 0,0499^6$ 0,104 – 36,7	47 51	Lee et Peart, 2000b.
SMEEU : influent effluent boues	Canada (divers endroits); 1999 – 2000	$8,0 \times 10^{-5} - 4,98 \times 10^{-3}$ $1,0 \times 10^{-5} - 1,08 \times 10^{-3}$ 0,033 – 36,7	36 34 50	Lee et Peart, 2000a.
SMEEU : influent effluent boues brutes boues digérées	Toronto, Canada; 1999 – 2000	$1,6 \times 10^{-4} - 0,0281$ $1,0 \times 10^{-5} - 0,0173$ 0,070– 10,6 0,120– 12,5	15 15 16 18	Lee <i>et al.</i> , 2004.



Milieu	Lieu; année	Concentration (mg/L ou mg/kg p.s. <sup>1</sup> )	Nombre d'échantillons	Références
SMEEU : effluent primaire effluent final	Colombie-Britannique, Canada; 2002 – 2003	$1,0 \times 10^{-5} - 4,5 \times 10^{-5,7}$ $1,0 \times 10^{-5} - 3,5 \times 10^{-5}$	8 8	Fernandez <i>et al.</i> , 2007a.
SMEEU : influent effluent	Ouest canadien; 2002 – 2005	$< 2,1 \times 10^{-6} - 5,9 \times 10^{-4}$ $< 2,1 \times 10^{-6} - 3,53 \times 10^{-4}$	11 29	Fernandez <i>et al.</i> , 2007b.
Effluent de SMEEU	Vancouver, Canada; 2003	$5,8 \times 10^{-5} - 1,054 \times 10^{-3}$	16	Campbell <i>et al.</i> , 2006; Fernandez, comm. pers., 2007.
SMEEU : influent effluent	Vancouver, Canada; 2003	$4,19 \times 10^{-5} - 7,18 \times 10^{-5}$ $2,9 \times 10^{-6} - 7,64 \times 10^{-5}$	5 5	Nelson <i>et al.</i> , 2007.
SMEEU : influent effluent	Ontario, Canada; 2004	$2,1 \times 10^{-4} - 2,4 \times 10^{-3}$ $2,0 \times 10^{-5} - 4,5 \times 10^{-4}$	8 8	Lee <i>et al.</i> , 2005.
Boues de SMEEU	Ontario, Canada; 2004	$3,78 \times 10^{-3} - 0,07438$	4	Chu <i>et al.</i> , 2005.
Eau de surface : cours d'eau	États-Unis; 1996 – 1997	$< 0,001 - 0,008$	72	Staples <i>et al.</i> , 2000.
Eau de surface : cours d'eau	États-Unis; 1999 – 2000	$1,4 \times 10^{-4}$ (médiane) 0,012 (maximum)	85	Kolpin <i>et al.</i> , 2002.
Eau de surface : cours d'eau	Iowa, États-Unis; 2001	$< 8,8 \times 10^{-5} - 7,4 \times 10^{-4}$	76	Kolpin <i>et al.</i> , 2004.
Eau de surface : cours d'eau lac canal bayou	Louisiane, États-Unis; 2003	$6,0 \times 10^{-6} - 1,13 \times 10^{-4}$ $< 1,0 \times 10^{-7} - 5,7 \times 10^{-5}$ $< 1,0 \times 10^{-7} - 1,58 \times 10^{-4}$ $< 1,0 \times 10^{-7} - 4,4 \times 10^{-5}$	8 7 14 5	Boyd <i>et al.</i> , 2004.
Eau de surface : cours d'eau	Missouri, États-Unis; 2003 – 2004	$1,8 \times 10^{-5}, 2,4 \times 10^{-5}$ (médiane) <sup>8</sup> $7,2 \times 10^{-5}, 1,98 \times 10^{-4}$ (maximum)	31	Solis <i>et al.</i> , 2007.
Eau de surface : cours d'eau	Louisiane, États-Unis; 2004	$0 - 1,472 \times 10^{-4}$	6	Zhang <i>et al.</i> , 2007.
Sédiments de surface	Massachusetts, États-Unis; 2003 – 2004	$< 4,0 \times 10^{-6} - 0,005$	15	Stuart <i>et al.</i> , 2005.
Eau souterraine	Massachusetts, États-Unis; 1996 – 1997	$< 3,0 \times 10^{-6} - 1,41 \times 10^{-3}$	9	Rudel <i>et al.</i> , 1998.
SMEEU : biosolides	États-Unis; 2003 – 2004	0,100 – 4,6	45	Kinney <i>et al.</i> , 2006.

<sup>1</sup> Concentrations dans les sédiments et les boues exprimées en fonction du poids sec.

<sup>2</sup> Station municipale d'épuration des eaux usées.

<sup>3</sup> Effluent primaire.

<sup>4</sup> Influent du traitement secondaire.

<sup>5</sup> Effluent secondaire.

<sup>6</sup> Intervalle combiné des concentrations dans l'influent et l'effluent.

<sup>7</sup> Valeurs estimées graphiquement.

<sup>8</sup> Les valeurs de la médiane et du maximum se rapportent à différents groupes d'échantillons prélevés dans deux cours d'eau de la même région.

Les valeurs publiées les plus élevées sont de 0,012 mg/L pour l'eau de surface et de 0,0061 mg/kg p.s. dans les sédiments. La plupart des concentrations dans l'eau de surface sont toutefois beaucoup plus faibles que la valeur maximale susmentionnée et se situent plutôt dans la plage de 0,0001 à 0,001 mg/L. Dans le cadre de leur étude des

concentrations dans les sédiments du lac Érié, Chu *et al.* (2005a) ont signalé que les concentrations les plus élevées de bisphénol-A (jusqu'à 0,0061 mg/kg p.s.) avaient été mesurées dans le bassin ouest du lac, ce qui reflète probablement les charges et les apports importants ayant pour origine les nombreuses usines de traitement des eaux usées de la région du lac Érié et de la rivière Détroit, qui se déverse dans le lac.

Rudel *et al.* (1998) ont indiqué une concentration maximale de 0,00141 mg/L dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité de décharges municipales, tandis que des concentrations atteignant  $2,9 \times 10^{-5}$  mg/L ont été mesurées dans des puits de surveillance situés en aval des lits d'infiltration d'une station d'épuration appliquant un traitement secondaire où il n'y avait pas eu de rejets d'eaux usées depuis six mois.

Des concentrations élevées ont été mesurées dans certaines eaux usées industrielles, notamment dans celles provenant d'installations des secteurs suivants : papiers et produits connexes (maximum : 0,14923 mg/L; médiane 0,00872 mg/L); substances et produits chimiques (maximum : 0,09127 mg/L; médiane : 0,00150 mg/L); buanderies commerciales (maximum : 0,04345 mg/L; médiane : 0,0656 mg/L) [Lee *et al.*, 2002].

Le bisphénol-A a également été décelé dans des échantillons de l'influent, de l'effluent et des boues de stations municipales d'épuration des eaux usées à divers endroits au Canada. En général, les concentrations dans l'effluent étaient plus faibles que celles dans l'influent pour une même usine, indiquant que les stations d'épuration réussissaient à retirer une partie de la substance se trouvant dans les eaux usées. Lee et Peart (2000a) ont estimé le rendement médian de réduction à 68 % (intervalle de < 1 à 99 %) d'après la différence des concentrations mesurées dans 36 couples d'échantillons d'influent et d'effluent prélevés à des stations d'épuration municipales canadiennes en 1999 et 2000. Ces valeurs tiennent compte des pertes attribuables à la dégradation et au dépôt dans les boues. Les fortes concentrations mesurées dans certains échantillons de boues (jusqu'à 40 mg/kg p.s. environ) confirment que le bisphénol-A se répartit dans ce milieu, même lorsqu'une certaine partie demeure dans la phase aqueuse. Ces données appuient la prévision de Cousins *et al.* (2002; voir la section sur le devenir dans l'environnement) selon laquelle, compte tenu uniquement de ses propriétés modérées d'hydrophobicité et de solubilité dans l'eau, le bisphénol-A devrait se répartir dans les phases organiques telles que les sédiments et le sol mais aussi demeurer de façon appréciable dans la phase dissoute.

Aux États-Unis, des concentrations élevées pouvant atteindre 4,6 mg/kg p.s. ont été mesurées dans des biosolides produits par des stations municipales d'épuration situées dans sept États différents (Kinney *et al.*, 2006). La concentration la plus élevée a été relevée dans un produit sous la forme d'un gâteau humide destiné à un usage agricole.

Des concentrations de bisphénol-A ont été mesurées dans les eaux de surface, les sédiments et les résidus du traitement des eaux usées de nombreux pays européens. Un bon résumé de ces données est présenté dans BESC (2003).

On n'a relevé peu de données sur les concentrations mesurées dans le sol dans les publications; de telles données présentent plus d'intérêt pour l'évaluation des effets sur la santé humaine (voir la section sur l'environnement de l'évaluation de l'exposition dans la partie sur la santé humaine).

Les données nord-américaines sur les concentrations dans le biote sont limitées; il existe toutefois un certain nombre de données européennes et japonaises (voir le tableau 9b).

**Tableau 9b. Concentrations du bisphénol-A dans le biote**

Organisme	Lieu; année	Concentration (mg/kg)	Nombre d'échantillons	Références
Zooplancton	Massachusetts, États-Unis; 2003 – 2004	$< 4,0 \times 10^{-6} - 0,013^1$	12	Stuart <i>et al.</i> , 2005.
Clam	Massachusetts, États-Unis; 2003 – 2004	0,0154, 0,0283 <sup>1</sup>	4	Stuart <i>et al.</i> , 2005.
Poisson	Pays-Bas; 1999	$< 1,8 \times 10^{-4} - 0,0026^2$	6	Vethaak <i>et al.</i> , 2005.
Poisson : d'eau douce marin	Norvège; 2003	0,001 – 0,0141 <sup>2</sup> < 0,0017 – 0,06197 <sup>2</sup>	18 6	Fjeld <i>et al.</i> , 2004.
Poisson : foie muscles	Pays-Bas; 1999	0,002 – 0,075 <sup>1</sup> 0,001 – 0,011 <sup>1</sup>	4 <sup>3</sup> 6 <sup>4</sup>	Belfroid <i>et al.</i> , 2002.
Moule	Pays-Bas; 1999	0,010 <sup>1</sup>	1	Belfroid <i>et al.</i> , 2002.
Escargot	Japon; 2002 – 2003	$< 0,002 - 0,011^1$	12	Kang et Kondo 2006.

<sup>1</sup>Concentrations exprimées en fonction du poids sec.

<sup>2</sup>Concentrations exprimées en fonction du poids humide.

<sup>3</sup>Échantillons combinés de 50 muscles de poissons.

<sup>4</sup>Échantillons combinés de 10 foies de poissons.

### Caractérisation du risque écologique

La démarche utilisée pour cette évaluation écologique préalable examinait les renseignements scientifiques disponibles et dégagait des conclusions en appliquant la méthode du poids de la preuve et une approche préventive conformément à l'article 76.1 de la LCPE (1999). Les renseignements pertinents aux fins de cette méthode dans le cas du bisphénol-A ont trait à la persistance, au potentiel de bioaccumulation, à la toxicité, à la présence dans l'environnement et aux tendances de la production et de l'utilisation.

D'après les données disponibles, le bisphénol-A n'est pas persistant en milieu aérobie. Il a cependant été trouvé qu'il ne se dégradait pas ou se dégradait que lentement en l'absence d'oxygène ou lorsque la teneur en oxygène est faible. Cette stabilité, combinée à l'ampleur de sa production et de son utilisation par l'homme, peut être propice à la formation de zones d'accumulation, des « puits », de la substance dans le milieu naturel qui pourraient devenir des sources d'exposition des organismes.

En général, les données disponibles indiquent un faible potentiel de bioaccumulation et la présence d'une capacité de métabolisme chez différentes espèces. La plupart des facteurs mesurés en matière de bioaccumulation et de bioconcentration montent jusqu'à environ 147 L/kg; toutefois, une étude sur le niveau trophique inférieur suggère que le facteur de bioaccumulation potentiel peut aller jusqu'à 650. Ces études confirment que le bisphénol-A est biodisponible et qu'il peut, jusqu'à un certain point, s'accumuler dans les tissus.

Bien que les données empiriques et modélisées tendent à indiquer un faible potentiel de bioaccumulation et une capacité chez certaines espèces de métaboliser la substance, il demeure que des facteurs de bioaccumulation atteignant 650 ont été estimés à partir de concentrations mesurées dans des organismes de niveau trophique inférieur (comme le périphyton; Takahashi *et al.*, 2003), ce qui confirme la biodisponibilité du bisphénol-A et sa capacité de s'accumuler dans les tissus.

Le bisphénol-A a été décelé dans l'eau de surface, l'eau souterraine et les sédiments à de nombreux endroits au Canada et aux États-Unis. On l'a aussi mesuré dans des eaux usées, des boues et des biosolides provenant d'installations municipales et industrielles. Les publications ne font pas état de concentrations mesurées dans l'air en Amérique du Nord; toutefois, les rejets déclarés à l'INRP (voir le tableau 3) ont exclusivement eu lieu dans l'atmosphère, ce qui laisse prévoir au moins une certaine présence dans l'air attribuable aux émissions continues. Il existe des données limitées sur les concentrations dans le sol en Amérique du Nord (voir l'évaluation de l'exposition dans la partie sur la santé humaine). Les données sur les concentrations dans le biote en Amérique du Nord sont également peu nombreuses; cependant, des concentrations atteignant 0,075 mg/kg p.s. ont été signalées dans le poisson et les invertébrés en Europe et au Japon. Toutes ces données indiquent que le bisphénol-A est présent dans des milieux très variés.

Le bisphénol-A serait très toxique pour les organismes aquatiques d'après les valeurs inférieures à 13 mg/L et à 2 mg/L obtenues pour les paramètres de toxicité aiguë et chronique respectivement. Les données empiriques et modélisées appuient la conclusion que le bisphénol-A peut être considéré comme très dangereux pour le milieu aquatique.

Une évaluation quantitative de l'exposition au bisphénol-A et de ses effets écologiques a été réalisée dans le cadre d'une évaluation par le poids de la preuve de son potentiel d'avoir des effets nocifs. Des concentrations environnementales estimées (CEE) ont été déterminées à partir d'une analyse des voies d'exposition et ces dernières ont servi à identifier les organismes récepteurs vulnérables. Dans le cas du bisphénol-A, les CEE ont été obtenues à partir des données de surveillance environnementales canadiennes ou, en l'absence de telles données, à l'aide de procédures de calcul simples tenant compte dans une certaine mesure des conditions environnementales locales mais largement fondées sur des paramètres environnementaux d'ordre général. Des concentrations estimées sans effet (CESE) ont été déterminées pour chaque voie d'exposition en divisant la valeur critique de toxicité (VCT) par un facteur d'application. La VCT représentait normalement la plus faible valeur de toxicité dans l'environnement (p. ex., une CE<sub>10</sub>, une CME<sub>0</sub>, etc.) tirée d'un ensemble de données acceptable. Une analyse de quotient de risque, intégrant les expositions possibles estimées aux effets nocifs possibles, a été réalisée et le quotient

de risque ainsi obtenu (CEE/CESE) a servi à l'estimation du potentiel de risque écologique.

Une concentration dans les effluents de 0,0173 mg/L a été signalée pour une usine municipale de traitement des eaux usées de la région de Toronto (Lee *et al.*, 2004). Cette valeur a été choisie pour calculer une concentration environnementales estimées (CEE) pour les organismes pélagiques car, comme elle représentait la concentration fiable la plus élevée de la substance dans les effluents d'une usine canadienne municipale de traitement des eaux usées effectuant un traitement primaire et secondaire, elle a été jugée réaliste et prudente. L'application d'un facteur de dilution de 10 (pour tenir compte de l'exposition dans la zone de mélange immédiate) donne une CEE de 0,00173 mg/L. Lahnsteiner *et al.* (2005) ont signalé une réduction de la qualité de la semence et un retard de l'ovulation appréciables chez des truites brunes, *Salmo trutta f. fario*, à la concentration minimale avec effet observé (CMEO) de 0,00175 mg/L. Cette valeur a été choisie comme VCT. Pour obtenir une concentration estimée sans effet (CESE), la VCT est divisée par un facteur d'application de dix pour tenir compte de la variabilité inter et intraspécifique de la vulnérabilité et de l'extrapolation au terrain des conditions en laboratoire. La CESE ainsi obtenue pour le milieu pélagique est de 0,000175 mg/L et le quotient de risque (CEE/CESE) est de  $0,0173/0,000175 = 9,9$ . Ce résultat indique que les concentrations de bisphénol-A dans l'eau peuvent être à l'origine d'effets nocifs pour les populations d'organismes pélagiques au Canada.

Pour ce qui est des sédiments, Johnson *et al.* (2005) ont signalé une CMEO de 1,0 mg/L pour une réduction de la survie des adultes de l'amphipode d'eau douce *Gammarus pulex*. Cette valeur a été choisie pour servir de VCT. Même si le milieu d'exposition utilisé pour cet essai se limitait à l'eau, les résultats obtenus montraient des effets nocifs chez un organisme épibenthique et ils sont donc jugés pertinents pour l'estimation du risque pour les espèces habitant les sédiments. Un facteur d'évaluation plus élevé, de 100, a été choisi à cause de l'insuffisance des données pour ce milieu naturel. La CESE ainsi obtenue est de 0,01 mg/L.

Bien que des concentrations mesurées existent pour les sédiments (p. ex., Chu *et al.*, 2005), la CEE de 0,00173 mg/L obtenue pour le milieu pélagique sera aussi utilisée pour le calcul du quotient de risque pour les sédiments. Cela permet une comparaison directe avec la CESE, qui a été déterminée par un essai ne portant que sur l'eau, et s'avère justifié étant donné que l'une des voies d'exposition importantes pour les espèces des sédiments est représentée par l'eau interstitielle ou l'eau de la couche limite se trouvant directement au-dessus de la surface des sédiments. Le quotient de risque pour les espèces benthiques ainsi obtenu est de  $0,00173 / 0,01 = 0,173$ . L'analyse de ce quotient de risque indique l'existence d'un faible risque d'effets nocifs directs pour les organismes des sédiments au Canada.

Les données limitées sur la concentration dans le sol ont été jugées plus pertinentes à l'évaluation de l'exposition des humains (voir l'évaluation de l'exposition et la santé humaine), mais il existe de nombreuses études qui fournissent des données canadiennes sur les concentrations mesurées de bisphénol-A dans les boues résiduaires. L'épandage

de telles boues sur les terres agricoles représente une voie d'entrée directe du bisphénol-A dans le sol. Une concentration maximum de 36,7 mg/kg p.s. a été rapportée pour des boues digérées prélevées dans une usine municipale de traitement des eaux usées du sud de l'Ontario (Lee et Peart, 2000a,b). Cette valeur a été choisie pour les terres agricoles travaillées et les pâturages en utilisant la méthode décrite dans Bonnell Environmental Consulting (2001). Cette démarche utilise l'approche de base telle que décrite dans le guide technique de l'Union européenne (Communauté européenne 1994) mais en la modifiant en fonction des conditions canadiennes. Les hypothèses suivantes ont été formulées : la boue déshydratée est épandue chaque année à un taux de 0,5 kg/m<sup>2</sup>; la masse volumique apparente du sol est de 1 700 kg/m<sup>3</sup>; la boue est mélangée dans le sol à une profondeur de 0,2 m (profondeur du travail) dans le sol agricole et à 0,1 m dans les pâturages (Bonnell Environmental Consulting, 2001 et Communautés européennes, 1994); il n'y a pas de perte de la substance par érosion; il n'y a pas d'apport atmosphérique et il n'y a pas de concentration de fond de bisphénol-A déjà présent. Il est aussi supposé que le bisphénol-A persiste dans le sol pendant au moins 56 jours, ce qui est la période d'exposition de l'étude utilisée pour le calcul de la CESE (voir ci-dessous).

$$\begin{aligned} \text{La CEE est :} \quad CEE_{\text{sol agricole}} &= (36,7 \times 0,5) / (0,2 \times 1700) \\ &= 0,054 \text{ mg/kg p.s.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} CEE_{\text{pâturage}} &= (36,7 \times 0,5) / (0,1 \times 1700) \\ &= 0,11 \text{ mg/kg p.s.} \end{aligned}$$

Il a été signalé qu'une CMEO de 100 mg/kg p.s. en 56 jours donnait lieu à une mortalité appréciable chez le ver de terre *Eisenia* sp. (Johnson *et al.*, 2005). Cette valeur a été choisie comme VCT. Une valeur de toxicité plus faible, de 10 mg/L, a été rapportée pour une réduction appréciable de la croissance de plusieurs espèces végétales terrestres (Ferrara *et al.*, 2006), mais cette valeur ne peut être comparée à la CEE car les concentrations signalées dans cette étude sur des plantes se limitaient à des concentrations dans l'eau. Un facteur d'application de 100 a été utilisée pour la VCT afin de tenir compte de l'extrapolation au terrain des valeurs obtenues en laboratoire et de la variabilité inter et intraspécifique de la vulnérabilité. Ce facteur d'application est plus élevé que celui utilisé pour les organismes pélagiques car on dispose de moins de données pour les espèces terricoles et cela accroît l'incertitude de l'extrapolation interspécifique. La CESE ainsi obtenue est de 1,0 mg/kg p.s. On ne dispose d'aucune donnée sur la teneur en carbone organique (CO) des échantillons de boues ou de sol utilisés pour l'étude sur le ver de terre. La teneur standard de 2 % est supposée pour ces deux milieux. Le quotient de risque CEE/CESE pour les organismes du sol est donc de 0,054/1,0 = 0,054 pour le sol agricole travaillé et de 0,11/1,0 = 0,11 pour le pâturage. L'analyse du quotient de risque indique l'existence d'un faible risque d'effets nocifs directs pour les espèces du sol dans l'environnement canadien.

Une CEE pour les mammifères sauvages a été estimée à partir d'un calcul de la dose journalière admissible de la substance par le vison et la loutre. Un modèle bioénergétique fondé sur le modèle général de l'exposition de la faune tiré du Exposure Factors

Handbook de l'Agence de protection de l'environnement (EPA) des États-Unis (USEPA 1993) a été utilisé :

$$DJA = \left[ TMN \left( \frac{C_i \cdot P_i}{EB_i \cdot EA_i} \right) \right] \cdot P_t$$

où :

DJA = dose journalière admissible (mg/kg p.c. par jour)

TMN = taux métabolique libre normalisé du récepteur faunique d'intérêt (236 kcal/kg p.c. par jour pour le vison et 183 kcal/kg p.c. par jour pour la loutre de rivière)

$C_i$  = concentration du contaminant dans la n<sup>e</sup> espèce proie (mg/kg p.c.) [voir plus bas]

$P_i$  = proportion de la n<sup>e</sup> espèce proie dans l'alimentation (sans unité) [valeurs par défaut : 35 % pour le vison et 100 % pour la loutre]

$EB_i$  = énergie brute dans la n<sup>e</sup> espèce proie (valeur par défaut : 1 240 kcal/kg p.c. de la proie)

$EA_i$  = efficacité d'assimilation de la n<sup>e</sup> espèce proie par l'espèce récepteur (valeur par défaut : 0,91)

$P_t$  = proportion du temps pendant lequel le récepteur se trouve dans la zone contaminée (50 % pour le vison et la loutre)

Le modèle prenait en compte le taux métabolique des récepteurs fauniques d'intérêt (le vison et la loutre), la proportion de l'ingestion de la nourriture par les récepteurs et le temps pendant lequel les animaux se trouvaient dans la zone contaminée, qui est fondé sur l'aire de l'habitat type des récepteurs fauniques.

Vu l'absence de données canadiennes sur les concentrations de bisphénol-A dans le poisson, les concentrations de la substance dans le poisson ( $C_i$ ) ont été estimées à partir de la  $CEE_{\text{eau}}$  la plus élevée et d'un FBA. Ce dernier a été estimé à l'aide du modèle GOBAS BAF à trois niveaux trophiques (Arnot et Gobas, 2003; voir la partie traitant de la bioaccumulation). Le FBA s'applique à une chaîne alimentaire benthique-pélagique et constitue une estimation de l'accumulation de la substance de toutes sources dans un poisson d'un niveau trophique intermédiaire qui serait consommé par un mammifère piscivore.

$$C_i = CEE_{\text{eau}} \cdot FBA$$

où :

$C_i$  = concentration dans un poisson proie (mg/kg p.c.)

$CEE_{\text{eau}}$  = CEE de 0,00173 mg/L calculée ci-dessus pour le milieu pélagique

FBA = facteur de bioaccumulation de 148 L/kg estimé pour un poisson de niveau trophique intermédiaire selon la méthode de Arnot et Gobas (2003)

$C_i = 0,00173 \cdot 148 = 0,256 \text{ mg/kg p.c.}$

La CEE estimée par le modèle est de 0,009 mg/kg p.c. par jour pour le vison et de 0,021 mg/kg p.c. par jour pour la loutre.

Comme cela est indiqué sous la rubrique de la caractérisation du risque pour la santé humaine de la partie des effets sur la santé, l'ensemble des données des études sur le développement neurologique et le comportement, bien que limité lorsqu'évalué par la méthode du poids de la preuve, porte à croire à une possibilité d'effets à des doses de la gamme de 0,01 à 0,1 mg/kg p.c. par jour ou plus élevées (le détail des études est présenté dans l'annexe D). La gamme de 0,01 à 0,1 mg/kg p.c. par jour a été choisie pour l'estimation de la VCT pour les mammifères sauvages. Des VCT pour des espèces sauvages sentinelles servant aux prévisions (ici le vison et la loutre) peuvent ensuite être calculées, à partir de la gamme des VCT obtenues pour les espèces de mammifères ayant fait l'objet de l'essai, à l'aide de la formule (Sample *et al.*, 1996) :

$$VCT_{\text{faune}} = VCT_{\text{te}} \cdot (p.c.\text{ee}/p.c.\text{p})^{1/4}$$

où :

$VCT_{\text{faune}}$  = valeur critique de toxicité pour la faune

$VCT_{\text{te}}$  = valeur critique de toxicité pour l'espèce utilisée pour l'essai

p.c.ee = poids corporel moyen de l'espèce utilisée pour l'essai (0,35 kg)

p.c.p = poids corporel moyen de l'espèce sentinelle servant aux prévisions (0,807 kg pour le vison et 6,01 kg pour la loutre; communication personnelle du Service canadien de la faune, Région de l'Ontario, 2004, non référencée).

Les gammes de la  $VCT_{\text{faune}}$  sont donc de 0,008 à 0,08 mg/kg p.c. par jour pour le vison et de 0,005 à 0,05 mg/kg p.c. par jour pour la loutre. L'utilisation d'un facteur d'application de 100 pour tenir compte de l'extrapolation au terrain des conditions du laboratoire et de la variabilité intra et extraspécifique de la vulnérabilité donne une CESE de 0,00008 à 0,0008 mg/kg p.c. par jour pour le vison et de 0,00005 à 0,0005 mg/kg p.c. par jour pour la loutre. Les quotients de risque correspondants (CEE / CESE) sont de 11,25 à 112,50 pour le vison et de 42 à 420 pour la loutre. Il est donc conclu que les concentrations de bisphénol-A dans le biote ont le potentiel de causer des effets nocifs chez les populations d'animaux sauvages au Canada.

Une méthode semblable a été utilisée pour déterminer un quotient de risque pour les espèces d'oiseaux sauvages. La dose journalière admissible (DJA) a été calculée pour une espèce d'oiseau sauvage sentinelle, le Petit Fuligule (*Aythya affinis*). Cet oiseau a été choisi car il est abondant dans la plus grande partie de l'Amérique du Nord et que les myes font partie de sa diète normale d'invertébrés et de végétaux aquatiques (USEPA, 1993). Comme les myes sont un élément de l'alimentation du Petit Fuligule, la concentration de la substance dans les tissus de 0,0283 mg/kg p.s. signalée pour les myes récoltées au large de la côte du Massachusetts (Stuart *et al.*, 2005) a été choisie pour le calcul d'une CEE pour les oiseaux sauvages. Cette concentration est convertie en 0,00535 mg/kg de poids humide (p.h.) à l'aide du rapport poids sec/poids humide de 5,29 indiqué



pour les myes (Vinogradov, 1953). La journalière admissible (DJA) du Petit Fuligule est donc :

$$DJA = \left[ TMN \left( \frac{C_i \cdot P_i}{EB_i \cdot EA_i} \right) \right] \cdot P_t$$

où :

DJA = dose journalière admissible (mg/kg p.c. par jour)

TMN = taux métabolique libre normalisé du récepteur faunique d'intérêt (216 kcal/kg p.c. par jour pour un Petit Fuligule adulte femelle; USEPA, 1993)

$C_i$  = concentration du contaminant dans la n<sup>e</sup> espèce proie (mg/kg p.c.) [0,00535 mg/kg p.h.]

$P_i$  = proportion de la n<sup>e</sup> espèce proie dans l'alimentation (sans unité) [valeur par défaut : 19,2 % pour les adultes; Dirschl, 1969]

$EB_i$  = énergie brute dans la n<sup>e</sup> espèce proie (valeur par défaut : 800 kcal/kg p.c. de la proie)

$EA_i$  = efficacité d'assimilation de la n<sup>e</sup> espèce proie par l'espèce récepteur (valeur par défaut : 0,77)

$P_t$  = proportion du temps pendant lequel le récepteur se trouve dans la zone contaminée (valeur présumée de 50 %)

Le modèle indique une CEE estimée de 0,00018 mg/kg p.c. par jour pour un Petit Fuligule adulte.

Une DMENO de 100 mg/kg p.c. par jour, fondée sur un développement altéré de façon permanente chez des poussins mâles White Leghorn, *Gallus domesticus*, a été signalée par Furuya *et al.* (2006). Cette valeur sera utilisée comme VCT pour le calcul de la CESE chez les oiseaux sauvages. La VCT pour le Petit Fuligule peut être calculée en appliquant la formule utilisée pour les mammifères sauvages (Sample *et al.*, 1996). Sample *et al.* (1996) recommandent d'utiliser un facteur d'échelle de un pour l'extrapolation interspécifique, mais comme le poids corporel moyen du Petit Fuligule est celui de l'oiseau adulte et que la valeur de toxicité pour le Leghorn a été calculée d'après les oiseaux juvéniles, il semble approprié d'extrapoler les données en fonction du poids corporel afin de tenir compte des différences de poids relatives à l'étape du cycle de vie.

La VCT pour les oiseaux sauvages est donc :

$$VCT_{faune} = VCT_{te} \cdot (p.c._{ce}/p.c._p)$$

où :

$VCT_{faune}$  = valeur critique de toxicité pour la faune

$VCT_{te}$  = valeur critique de toxicité pour l'espèce utilisée pour l'essai (100 mg/kg p.c. par jour)

p.c.<sub>ee</sub> = poids corporel moyen de l'espèce utilisée pour l'essai (1,3 kg; estimé de Leeson et Caston, 1991)

p.c.<sub>p</sub> = poids corporel moyen de l'espèce sentinelle servant aux prévisions (0,77 kg; Nelson et Martin, 1953)

La VCT pour les oiseaux sauvages est donc de 169 mg/kg p.c. par jour. L'utilisation d'un facteur d'application de 100 pour tenir compte de l'extrapolation au terrain des conditions du laboratoire et de la variation inter et intraspécifique de la vulnérabilité donne une CESE de 1,69 mg/kg p.c. par jour et le quotient de risque est donc :  $0,00018 / 1,69 = 0,0001$ . Les résultats portent à croire à l'existence d'un faible risque d'effets nocifs directs pour les oiseaux sauvages au Canada.

Pris dans leur ensemble, les divers éléments d'information indiquent que les incidences possibles du bisphénol-A dans l'environnement canadien sont suffisamment importantes pour justifier l'application d'une démarche prudente étant donné les incertitudes de l'évaluation du risque.

Des données montrent que le bisphénol-A a la capacité de modifier les fonctions hormonales, le développement ou le système reproducteur, soit : après une exposition prolongée à des concentrations inférieures à celles qui produisent ordinairement des effets dans les essais normalisés de toxicité (essais effectués selon des méthodes reconnues qui considèrent des paramètres tels que la survie, la reproduction et la croissance); après une brève exposition à une faible dose ou concentration, en particulier à certains stades sensibles du développement, les effets se manifestant plus tard dans le cycle biologique; dans la descendance après exposition des parents; en combinant différents modes d'action. Des études sur des poissons, des invertébrés aquatiques et des amphibiens ont mis en évidence des effets à des concentrations allant de 0,001 à 1 mg/L, soit à des concentrations qui ont été mesurées dans des eaux usées, des eaux réceptrices et des sédiments au Canada et aux États-Unis. Il en découle que des effets nocifs sont possibles dans les populations d'organismes aquatiques, en particulier celles qui se trouvent à proximité de points de rejet de stations d'épuration ou près d'autres sources ponctuelles. Même s'il apparaît clairement que le bisphénol-A a des effets nocifs à de faibles doses, il n'a pas été établi dans quelle mesure les organismes dans l'environnement canadien sont exposés à des concentrations de nature à causer les types d'effets observés dans les études en laboratoire. Plus de renseignements sont nécessaires pour clarifier le rapport entre les concentrations d'exposition mesurées dans l'environnement canadien et la possibilité d'effets nocifs chez les organismes.

À l'échelle mondiale, le bisphénol-A est l'une des substances chimiques dont la production est la plus élevée, et une augmentation continue de la demande à hauteur de 6 à 10 % par année est prévue. Au Canada, selon les chiffres déclarés, les quantités totales importées et utilisées de bisphénol-A au cours de l'année civile 2006 seraient environ 500 000 kg. Toutefois, les quantités susceptibles d'être rejetées dans l'environnement canadien pourraient, en réalité, être beaucoup plus élevées, étant donné que ces chiffres ne comprennent probablement pas toutes les quantités qui entrent au Canada par les

produits finis et semi-finis. Cela est d'autant plus probable lorsque l'on considère la gamme étendue des applications de la substance et le nombre de ses produits dérivés.

En résumé, les preuves relatives à la persistance, à la bioaccumulation, à la toxicité, aux incidents environnementaux et aux tendances de la production et de l'utilisation suscitent des inquiétudes en ce qui concerne la présence du bisphénol-A dans l'environnement. Cette substance devrait se dégrader plutôt rapidement dans des conditions d'aérobie (demi-vie en jours), ce qui permet de croire qu'elle ne devrait pas rester longtemps dans les eaux où elle serait rejetée. Toutefois, le bisphénol-A a été décelé très souvent dans des eaux de surface, ce qui pourrait s'expliquer par l'existence de rejets assez importants et continus faisant en sorte que des concentrations mesurables soient toujours présentes dans l'environnement, ou encore par sa dégradation moins rapide que ne l'indiquent les essais en laboratoire. Les concentrations mesurables dans les boues et les effluents indiquent également une certaine stabilité de cette substance. De plus, le bisphénol-A est présent dans des milieux où il n'est pas directement rejeté, comme les sédiments et l'eau souterraine. Il semblerait donc qu'il demeure assez longtemps dans l'environnement pour passer de son milieu de rejet à un autre. Des données indiquent que le bisphénol-A est stable dans certains milieux, plus particulièrement dans les milieux pauvres en oxygène comme il en existe dans les couches profondes de sédiments et de sol et les marais et tourbières. Étant donné la production élevée et la demande mondiale croissante de cette substance, on peut s'attendre à une augmentation de ses concentrations dans l'environnement. Le bisphénol-A a été décelé chez des espèces aquatiques, ce qui confirme sa capacité d'être absorbé par les organismes et d'être stocké dans les tissus vivants. La possibilité qu'il ait un impact sur les réseaux trophiques n'a pas été établie, mais des facteurs de bioaccumulation de 650 ont été estimés pour des espèces de niveau trophique inférieur, ce qui indique la possibilité d'exposition de leurs prédateurs. Le bisphénol-A a des effets toxiques aigus chez les organismes aquatiques et il a des effets nocifs sur la reproduction des vers de terre, la croissance des végétaux terrestres et le développement des oiseaux. Une analyse des quotients de risque, qui compare le potentiel d'exposition aux effets possibles chez les organismes, montre que les concentrations de bisphénol-A dans l'environnement canadien pourraient être à l'origine d'effets nocifs chez les populations d'organismes pélagiques et de mammifères sauvages, mais qu'il est peu probable qu'elles aient des effets nocifs chez les organismes benthiques et terricoles et les oiseaux au Canada. Outre son action toxique, le bisphénol-A peut modifier le développement normal de certains organismes et influencer sur le développement de leur progéniture. Dans les essais en laboratoire, de tels effets ont été observés à des concentrations inférieures à celles causant des effets aigus, et les concentrations en question ont été mesurées dans l'environnement canadien. Après considération de toutes ces données et vu les incertitudes de l'évaluation du risque, il apparaît que l'ampleur des effets potentiels du bisphénol-A dans l'environnement canadien justifie l'application du principe de prudence.

## **Incertitudes de l'évaluation du risque écologique**

Des incertitudes existent concernant les sources de rejet et les quantités rejetées de bisphénol-A dans l'environnement canadien. Une enquête auprès de l'industrie a permis d'obtenir des données sur la fabrication, l'importation et l'utilisation du bisphénol-A au Canada au cours de l'année civile 2006; toutefois, il n'est pas certain que les rejets potentiels par le truchement des produits finis et partiellement finis importés au Canada et des produits actuellement utilisés au Canada ont bien été pris en compte. Il s'agit de renseignements nécessaires pour estimer avec plus d'exactitude les concentrations potentielles d'exposition des organismes dans l'environnement canadien. Des données récentes sur les concentrations mesurées dans l'environnement au Canada et aux États-Unis ont aidé à caractériser le potentiel d'exposition. Toutefois, une estimation quantitative de l'exposition n'a été possible que pour les organismes pélagiques. Si l'on élargit cette base de données en y incluant des données d'un éventail plus large d'endroits au Canada et en y incluant davantage de données sur les tendances possibles et sur les concentrations dans les sédiments, le sol et les eaux de surface ainsi que sur la présence éventuelle dans les lixiviats et l'eau souterraine, on pourrait se prononcer avec plus de certitude sur les estimations de l'exposition ce qui permettra d'estimer le potentiel d'exposition des espèces benthiques et terrestres.

L'information sur la présence et le potentiel d'accumulation du bisphénol-A dans le biote présente également des incertitudes. Selon les données disponibles, le bisphénol-A ne répond pas aux critères de la bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (1999). Toutefois, des facteurs de bioaccumulation atteignant 650 ont été déterminés pour des espèces aquatiques de niveau trophique inférieur, ce qui porte à croire que le bisphénol-A pourrait s'accumuler dans les organismes dans certaines circonstances ou sous certaines conditions. Les organismes aquatiques de niveau trophique inférieur constituent un maillon important entre les producteurs primaires (phytoplancton) et les espèces de niveau trophique supérieur comme le poisson. Donc, bien que des concentrations tissulaires élevées puissent indiquer la présence de conditions locales particulières, comme une concentration localement très élevée, il se pourrait qu'il y ait aussi bioaccumulation et consécutivement transfert de la substance par la chaîne alimentaire et intoxication secondaire d'espèces prédatrices. Des données supplémentaires sur les concentrations mesurées dans le biote au Canada, ainsi que des études de l'amplification trophique, aideraient à clarifier le potentiel d'accumulation par les organismes individuels et aux différents niveaux de la chaîne alimentaire.

Il existe enfin des incertitudes au sujet du potentiel d'effets nocifs chez le biote au Canada à la suite d'une faible exposition ponctuelle (dose unique) ou prolongée (toute la vie et sur plusieurs générations) au bisphénol-A, en particulier à des stades sensibles du cycle biologique. Ces incertitudes traduisent le besoin de clarifier les concentrations minimales qui produisent un effet chez les espèces pélagiques, les espèces vivant dans les sédiments et le sol et les espèces fauniques, ainsi que les concentrations d'exposition dans l'environnement au Canada. À la lumière des données disponibles, selon le poids de la

preuve, il existerait un potentiel d'effets nocifs chez les organismes aquatiques, en particulier chez ceux qui vivent près d'exutoires de stations d'épuration ou d'autres sources ponctuelles. Toutefois, plus de renseignements sont nécessaires pour clarifier le rapport entre les concentrations d'exposition dans l'environnement canadien et les effets possibles chez les organismes.

## **Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine**

### **Évaluation de l'exposition**

#### **Absorption alimentaire**

Concernant l'absorption alimentaire, on reconnaît deux sources potentielles d'exposition : (i) la migration dans les aliments et boissons à partir des matériaux d'emballage, en particulier les contenants à revêtement interne de résine époxyde; (ii) la migration à partir des contenants réutilisables en polycarbonate, comme les biberons et les petites bouteilles d'eau.

##### *(i) Migration à partir des emballages alimentaires*

Des résines époxydes sont utilisées comme revêtement protecteur interne de boîtes de conserve et de canettes et d'éléments de fermeture métalliques de pots et de bouteilles. Ces utilisations comportant un contact avec les aliments ou boissons peuvent permettre à de très petites quantités de bisphénol-A (monomère) de migrer dans ceux-ci.

L'exposition au bisphénol-A à partir des emballages alimentaires a été caractérisée d'après les concentrations de la substance qui ont été mesurées dans une enquête sur les aliments en conserve vendus aux États-Unis en 2007 (EWG, 2007). L'EWG (2007) a analysé les aliments et boissons contenus dans 97 boîtes de conserve ou canettes achetées dans des épiceries de trois États. La teneur en bisphénol-A a été déterminée dans 28 types différents d'aliments en boîte, dont des fruits, des légumes, des pâtes, des haricots, des formules pour nourrissons, des substituts de repas et le lait. Les résultats sont présentés dans le tableau 10. Les concentrations signalées ont été jugées représentatives de données supplémentaires dont peut disposer Santé Canada et d'autres données publiées (EFSA, 2006).

**Tableau 10. Concentrations moyennes de bisphénol-A dans divers types d'aliments en conserve**

Aliments en conserve	Nombre de boîtes analysées	Concentration moyenne de bisphénol-A (ppb) <sup>1</sup>	Plage de concentrations du bisphénol-A (ppb)
Tous les aliments	97	7,9	Nd <sup>2</sup> -385
Pâtes	6	63,5	Nd-247
Soupe	19	57,6	Nd-385
Haricots (cuits)	6	9,7	Nd-38
Thon	6	9,6	Nd-108
Légumes	17	7,8	Nd-330
Substitut de repas	5	4,2	Nd-66
Lait concentré	3	3,5	Nd-9
Formule pour nourrissons	6	2,4	Nd-17
Fruits	17	2,3	Nd-27
Boisson non alcoolisée	12	1,7	Nd-8

<sup>1</sup> Moyenne géométrique.

<sup>2</sup> Non décelé à la limite de détection de 1 ppb

L'absorption journalière potentielle attribuable à l'utilisation de résines époxydes comme revêtement protecteur interne dans les boîtes de conserve et les canettes a été estimée à partir des concentrations moyennes et maximales de bisphénol-A et des valeurs pour la consommation journalière des produits alimentaires (communication personnelle de la Direction générale des produits de santé et des aliments, DGPSA, Santé Canada, datée du 14 mars 2007, non référencée et présentées dans le tableau 11. Il a été jugé que les pertes par lessivage en provenance des éléments de fermeture métalliques contribuaient très peu à ces expositions.

**Tableau 11. Absorption journalière potentielle de bisphénol-A (µg/kg p.c.) attribuable à l'utilisation de résines époxydes comme revêtement protecteur interne dans les boîtes de conserve et les canettes**

Aliments en conserve	1 à 4 ans <sup>3</sup>		5 à 11 ans <sup>3</sup>		12 à 19 ans <sup>3</sup>		Adultes <sup>3</sup>	
	Moy. <sup>1</sup>	Max. <sup>2</sup>	Moy.	Max.	Moy.	Max.	Moy.	Max.
Boissons non alcoolisées	0,001 89	0,008 89	0,002 16	0,010 2	0,0025 3	0,011 9	0,001 81	0,008 54
Lait concentré	0,002 48	0,006 37	0,001 06	0,002 73	0,000 56	0,001 43	0,000 57	0,001 45
Soupes	0,187	1,25	0,104	0,694	0,059 6	0,398	0,058 7	0,392
Thon	2,7x10 <sup>-5</sup>	3,0x10 <sup>-4</sup>	4,2x10 <sup>-4</sup>	4,7x10 <sup>-3</sup>	2,7x10 <sup>-4</sup>	3,0x10 <sup>-3</sup>	2,0x10 <sup>-4</sup>	2,3x10 <sup>-3</sup>
Pâtes	0,049 4	0,330	0,030 4	0,203	0,018 9	0,126	0,008 04	0,053 7
Légumes	0,008 47	0,358	0,008 14	0,345	0,004 18	0,177	0,003 09	0,131
Fruits	0,002 60	0,030 6	0,001 32	0,015 6	0,000 34	0,004 02	0,000 56	0,006 57
<b>TOTAL</b>	<b>0,252</b>	<b>1,98</b>	<b>0,147</b>	<b>1,28</b>	<b>0,086 4</b>	<b>0,731</b>	<b>0,073 0</b>	<b>0,596</b>

<sup>1</sup>D'après la concentration moyenne de bisphénol-A dans les aliments indiquée dans le tableau 10.

<sup>2</sup>D'après la concentration maximale de bisphénol-A dans les aliments indiquée dans le tableau 10.

<sup>3</sup>Poids corporels présumés : 14,4 kg pour les enfants de 1 à 4 ans, 26,4 kg pour les enfants de 5 à 11 ans, 53,8 kg pour les jeunes de 12 à 19 ans et 60 kg pour les adultes (Nutrition Canada, 1980).

Les analyses du bisphénol-A présent dans d'autres aliments sont limitées. Miyamoto et Kotake (2006) ont décelé la substance dans des aliments qui n'étaient pas en conserve et ils ont attribué sa présence à des additifs contenus dans l'encre utilisée sur le papier d'emballage. Le tableau 9b présente les concentrations de bisphénol-A mesurées dans le biote aquatique. Basheer *et al.* (2004) ont analysé des poissons et des fruits de mer achetés dans un marché de Singapour et y ont trouvé les concentrations moyennes suivantes (n = 5 pour chaque produit) : 13,3 ng/g dans les crevettes, 213,1 ng/g dans les crabes, 56,5 ng/g dans les arches granuleuses, 27,4 ng/g dans les clams blancs, 118,9 ng/g dans les calmars et 65,6 ng/g dans les carangues (limite de détection de 1,357 ng/g). Vivacqua *et al.* (2003) ont mesuré des concentrations de la substance allant de 0,25 à 1,0 µg/g dans des légumes frais en Italie (détection de 8/14).

Étant donné l'absence de concentrations mesurées de bisphénol-A dans le poisson pêché au Canada ou en Amérique du Nord, ou sur les poissons disponibles sur le marché canadien, les concentrations maximales reportés dans les poissons provenant de pays européens (voir le Tableau 9b) ont été utilisées pour obtenir des estimées d'absorption à partir de la consommation de poissons. En utilisant une concentration maximale de 61.97 µg/kg tel que mesuré par Fjeld *et al.* (2004) et fondé sur les taux de consommation de poisson des Canadiens (Santé Canada, 1998), l'absorption estimée de bisphénol-A de cette source se situerait entre 0,11 µg/kg p.c. par jour (personnes de 12 à 19 ans) et 0,24 µg/kg p.c. par jour (enfants de 1 à 4 ans). Les études démontrent aussi que les concentrations de bisphénol-A tendent à être plus élevées dans le foie des poissons et dans d'autres organes (Belfroid *et al.* 2002). La consommation de ces organes pourrait augmenter faiblement l'exposition. La confiance en ces estimés est faible puisqu'elle est basée sur un nombre d'hypothèses, ainsi il est probable qu'elles soient une surestimation de l'exposition réelle venant de cette source.

Comme les formules pour nourrissons (prêtes à l'emploi, concentrées et en poudre) vendues au Canada sont dans des boîtes de conserve, l'absorption d'origine alimentaire de bisphénol-A par les nourrissons a été estimée séparément. Vu la nature du milieu d'extraction, on considère que la migration en liquide est plus élevée que la migration en poudre et ce qui fait que l'analyse s'est concentrée sur les formulations liquides. Les recherches préliminaires effectuées par Santé Canada concluent que la migration du bisphénol A est importante uniquement en ce qui a trait aux formules liquides destinées aux nourrissons (communication personnelle de Santé Canada, Direction des aliments, DGPSA, datée du 4 septembre 2008, non-référencée). En 2007, Santé Canada a analysé des formules liquides en conserve pour nourrissons afin de déterminer les niveaux résiduels de bisphénol-A. Les échantillons analysés en octobre 2007, à Ottawa, provenaient de 21 boîtes de conserve ayant un revêtement interne de résine époxyde et contenant des formules prêtes à l'emploi ou concentrées, de huit marques. Le bisphénol-A a été décelé et quantifié dans tous les échantillons, soit à des concentrations variant de 2,27 à 10,2 ppb (Cao *et al.*, 2008). Ces données correspondent à d'autres

données publiées. Par exemple, l'EWG (2007) a déterminé une concentration moyenne de bisphénol-A de 2,4 ppb (intervalle de 1 ppb [limite de détection] à 17 ppb) dans six boîtes de conserve de préparations pour nourrissons vendues aux États-Unis. Les données canadiennes ont été jugées les plus pertinentes aux fins de la présente évaluation. Comme pire scénario, on a supposé que les formules liquides pour nourrissons constituaient la principale source de nourriture des enfants pendant les 18 premiers mois de leur vie et que leur consommation de ces formules était égale à leur consommation journalière totale de liquide (formule, lait, eau, jus). Un facteur de dilution de 0,5 a été appliqué dans le cas des formules liquides concentrées, car elles doivent être diluées avec de l'eau avant utilisation (une partie d'eau pour une partie de formule concentrée). Aucun facteur de dilution n'a été appliqué pour les formules prêtes à l'emploi. Les hypothèses concernant la consommation des formules sont fondées sur les recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ, 2001). L'absorption journalière potentielle de bisphénol-A par les formules liquides pour nourrissons dans des contenants avec revêtement protecteur interne fait de résine époxyde est présentée dans le tableau 12.

**Tableau 12. Absorption journalière potentielle de bisphénol-A ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$ ) par consommation de formules liquides pour nourrissons emballées dans des contenants ayant un revêtement protecteur interne de résine époxyde**

Groupe d'âge du nourrisson	Concentration moyenne de bisphénol-A (4,6 ppb)		Concentration maximale de bisphénol-A (10,2 ppb) <sup>1</sup>	
	Consommation moyenne de liquide	Consommation maximale de liquide	Consommation moyenne de liquide	Consommation maximale de liquide
0 à 1 mois <sup>2</sup>	0,45	0,75	0,81	1,35
2 à 3 mois <sup>3</sup>	0,50	0,69	0,96	1,31
4 à 7 mois <sup>4</sup>	0,38	0,52	0,75	1,02
8 à 12 mois <sup>5</sup>	0,21	0,28	0,42	0,55
12 à 18 mois <sup>6</sup>	0,23	0,27	0,38	0,46

<sup>1</sup>Basé sur des concentrations moyenne et maximale de bisphénol-A mesurées dans 21 boîtes provenant de 8 marques différentes de formules liquides pour nourrissons concentrées ou prêtes à l'emploi achetées à Ottawa, en Ontario (voir le paragraphe ci-dessus) avec des groupements sélectifs variant selon l'âge suggéré par le manufacturier.

<sup>2</sup>Basé sur le poids moyen de 3,9 kg pour une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 644 et 1 080 g/jour respectivement (INSPQ, 2001). La moyenne et la concentration maximale de bisphénol-A trouvées dans les produits conçus pour ce groupe d'âge étaient entre 2,72 et 4,89 ppb respectivement après avoir pris en compte la dilution des formules concentrées.

<sup>3</sup>Basé sur le poids moyen de 5,5 kg pour une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 1 080 et 1 470 g/jour respectivement (INSPQ, 2001). La moyenne et la concentration maximale de bisphénol-A trouvées dans les produits conçus pour ce groupe d'âge étaient entre 2,72 et 4,89 ppb respectivement après avoir pris en compte la dilution des formules concentrées.

<sup>4</sup>Basé sur le poids moyen de 7,2 kg pour une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 1 050 et 1 470 g/jour respectivement (INSPQ, 2001). La moyenne et la concentration



maximale de bisphénol-A trouvées dans les produits conçus pour ce groupe d'âge étaient entre 2,70 et 5,12 ppb respectivement après avoir pris en compte la dilution des formules concentrées.

<sup>5</sup> Basé sur le poids moyen de 9,0 kg pour une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 735 et 960 g/jour respectivement (INSPQ, 2001). La moyenne et la concentration maximale de bisphénol-A trouvées dans les produits conçus pour ce groupe d'âge étaient entre 2,70 et 5,12 ppb respectivement après avoir pris en compte la dilution des formules concentrées.

<sup>6</sup> Basé sur le poids moyen de 10,6 kg pour une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 750 et 900 g/jour respectivement (INSPQ, 2001). La moyenne et la concentration maximale de bisphénol-A trouvées dans les produits conçus pour ce groupe d'âge étaient entre 3,10 et 5,44 ppb respectivement après avoir pris en compte la dilution des formules concentrées.

L'exposition des jeunes enfants au bisphénol-A par le lait maternel est également possible, mais on n'a trouvé aucune donnée canadienne sur la concentration de bisphénol-A dans ce lait. Dans une étude portant sur 20 mères américaines allaitant sans antécédent connu d'exposition professionnelle, Ye *et al.* (2006) ont mesuré des concentrations totales de bisphénol-A (état libre et conjugué) allant de la limite de détection (1 ng/mL) à 7,3 ng/mL (7,1 ppb, en supposant que la masse volumique est de 1,03 g/mL pour le lait maternel (Santé Canada, 1998) et que la concentration moyenne est de 1,9 ng/mL (1,8 ppb). Sun *et al.* (2004), dans une étude sur 23 Japonaises, ont déterminé une concentration moyenne de bisphénol-A dans le lait maternel de 0,61 ng/mL (gamme de 0,28 à 0,97 ng/mL; limite de détection de 0,11 ng/mL). Une autre étude japonaise (Otaka *et al.*, 2003) a indiqué des concentrations de bisphénol-A dans le lait maternel de trois femmes variant de la limite de détection, de 0,09 ng/g, à 0,70 ng/g (ppb). Selon les données américaines (Ye *et al.*, 2006), les valeurs de l'absorption journalière potentielle de bisphénol-A par consommation de lait maternel sont présentées dans le tableau 13.

**Tableau 13. Absorption journalière possible de bisphénol-A (µg/kg p.c. par jour) par consommation de lait maternel humain avec une concentration moyenne ou maximale de bisphénol-A.**

Groupe d'âge du nourrisson	Concentration moyenne de bisphénol-A (1,8 ppb) <sup>1</sup>	Concentration maximale de bisphénol-A (7,1 ppb) <sup>1</sup>
0 à 1 mois <sup>2</sup>	0,28	1,09
2 à 3 mois <sup>3</sup>	0,21	0,84
4 à 7 mois <sup>4,5</sup>	0,19	0,73

<sup>1</sup>Concentrations moyenne et maximale de bisphénol-A mesurées dans le lait de 20 mères allaitant aux États-Unis (Ye *et al.*, 2006).

<sup>2</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 3,9 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation estimée de lait maternel de 596 g/jour (Arcus-Arth *et al.*, 2005).

<sup>3</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 5,5 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation estimée de lait maternel de 649 g/jour (Arcus-Arth *et al.*, 2005).

<sup>4</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 7,2 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation estimée de lait maternel de 744 g/jour (Arcus-Arth *et al.*, 2005).

<sup>5</sup>Santé Canada recommande l'allaitement exclusif des bébés de 0 à 6 mois; après, les enfants devraient commencer à recevoir des aliments solides. L'absorption après l'âge de 7 mois n'a donc pas été estimée pour cette source.

## *(ii) Contenants réutilisables*

La migration de petites quantités de bisphénol-A à partir des contenants réutilisables en polycarbonate, comme les biberons, les bouteilles de boisson, les pichets et les bonbonnes, peut contribuer à l'exposition par voie orale. De nombreuses études ont fait état d'une migration du bisphénol-A dans l'eau ou un produit de simulation du lait à partir des bouteilles de polycarbonate dans différentes conditions (Brede *et al.*, 2003; Biedermann-Brem *et al.*, 2007; Biles *et al.*, 1997; Cao et Coriveau, 2008; Ehlert *et al.*, 2008; Kawamura *et al.*, 1998; Le *et al.*, 2008; Maragou *et al.*, 2007; Mountfort *et al.*, 1997; Défense environnementale, 2008; Sun *et al.*, 2000; Takao *et al.*, 1999; Wong *et al.*, 2005; D'Antuono *et al.*, 2001; Miyamoto et Kotake, 2006), et les données ont été résumées ailleurs (EFSA, 2006; BESEC, 2003; NTP, 2007). Ces études ont été réalisées dans des conditions diverses en utilisant des simulacres d'aliments, comme l'eau, l'éthanol à 10 %, l'éthanol à 50 % et l'acide acétique à 3 %. Il est important, lorsqu'on examine ces résultats, de faire la distinction entre les études visant à simuler des scénarios réalistes d'exposition et celles conçues pour caractériser une concentration maximale de la substance qui pourrait migrer du produit dans des conditions extrêmes ou pendant la durée de vie d'un contenant.

Il existe cinq études portant sur des bouteilles obtenues sur le marché canadien. En 2000, Santé Canada a réalisé une série d'études limitées sur la migration (Page *et al.* 2006). Dans un simulacre de lait (50 % éthanol/eau) conservé dans des biberons de polycarbonate jusqu'à 7 jours à 4 °C ou 22 °C, le bisphénol-A n'a pas été décelé (limite de détection < 0,1 µg/kg). Dans d'autres essais, les bouteilles ont été soumises aux traitements suivants : (i) conservation 7 jours à 4 °C, puis 7 jours à 22 °C, puis encore 6 jours à 70 °C; (ii) conservation successivement 7 jours à 22 °C, 7 jours à 4 °C et 6 jours à 70 °C; (iii) conservation 6 jours à 70 °C. Dans ces trois essais, des parties aliquotes du simulacre ont été prélevées après 1, 2, 3 et 6 jours à 70 °C et ont été analysées pour déterminer la teneur en bisphénol-A. Les trois essais ont indiqué une teneur de 0,4 à 1 ppb dans le simulacre au jour 1, avec augmentation de la teneur les jours suivants pendant l'incubation à 70 °C. L'incubation prolongée à cette température n'est pas considérée comme une bonne méthode pour caractériser la migration dans des conditions d'utilisations réalistes.

Une deuxième étude a aussi porté sur la mesure de la migration du bisphénol-A dans l'eau à partir de biberons et de bouteilles d'eau en polycarbonate. Cao et Coriveau (2008) ont testé cinq bouteilles, trois biberons et deux petites bouteilles d'eau réutilisables en polycarbonate achetés à Ottawa (Canada) en 2007. Les contenants ont été remplis à capacité avec de l'eau bouillante et laissés pendant 24 heures à la température ambiante. Les concentrations de bisphénol-A dans l'eau variaient entre 1,7 et 4,1 µg/L (ppb).

Des données brutes préliminaires sont fournies par une étude effectuée par Santé Canada en 2008 (communication personnelle du Programme de la sécurité des milieux, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs (DGSESC),

Santé Canada, datée du 6 mars 2008, non référencée). Pour caractériser la migration, on a rempli des biberons de 14 marques vendues au Canada, soit d'eau pour simuler la migration dans des aliments aqueux et acides, soit d'un mélange 50 % éthanol/eau pour simuler la migration dans des aliments gras comme les formules pour nourrissons. Les biberons ont été incubés à 40 °C pendant 8, 24 ou 240 heures pour simuler leur utilisation à la température ambiante conformément aux recommandations de la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA, 2007). Le scénario de 240 heures (10 jours) visait à estimer la migration à la fois pour un usage répété et un pire scénario. Les valeurs moyennes de la migration fournies par ces essais vont de 0,095 µg/L (ppb), dans l'eau incubée pendant 8 heures, à 2,05 µg/L, dans le mélange 50/50 éthanol/eau incubé pendant 240 heures. Le scénario considéré comme le plus réaliste est celui utilisant des biberons remplis avec le mélange 50/50 éthanol/eau et incubés pendant 8 heures. Il a indiqué des concentrations moyennes de 0,15 µg/L.

Dans une autre étude portant sur des biberons en polycarbonate vendus sur le marché canadien (Défense environnementale, 2008), des biberons neufs (n = 9) ont été remplis d'eau, puis scellés et laissés reposer pendant 24 heures, en premier à la température de la pièce, puis dans un autre essai à 80 °C. Les investigateurs de l'étude ont indiqué que le traitement à 80 °C visait à simuler le lavage répété des biberons (environ 60 à 100 lavages). Les essais à 80 °C ne sont donc pas considérés comme représentatifs d'un scénario réaliste de migration pour un usage unique. Les résultats des essais à la température ambiante démontrent que les niveaux de bisphénol-A varient d'une quantité inférieure à la limite de détection, soit de 0,05 à 0,063 ng/L (ppb). Ceux des essais à 80 °C varient de 4,294 à 8,323 ppb.

Plus récemment, la migration de bisphénol-A à partir de divers types de biberons neufs et usagés dans le lait de 3,25 % et dans le jus de pomme a été analysée dans les conditions normales d'utilisation (communication personnelle de l'INSPQ, datée du 8 septembre 2008, non référencée). Trente biberons ont été lavés dans un lave-vaisselle, ensuite remplis de lait et réfrigérés à 4 °C pendant 16 heures. Puis les biberons ont été réchauffés dans un four à micro-ondes pendant 30 secondes à 37 °C avant de tester le lait pour le bisphénol-A. Les mêmes biberons ont ensuite été relavés et placés dans des conditions expérimentales similaires pour tester la migration dans le jus de pomme; la seule différence de protocole était que le jus était ramené à la température ambiante. La concentration en bisphénol-A mesurée dans le lait migrant des biberons neufs durs en polycarbonate allait de 0,44 à 0,53 µg/L (n=10) et de 0,29 µg/L pour les biberons usagés (n=5). Les concentrations de migration mesurées dans le jus de pomme allaient de 0,29 à 0,46 µg/L pour les biberons neufs (n=10) et était de 0,43 µg/L pour les biberons usagés (n=5). Pour les deux liquides, les concentrations en bisphénol-A à partir des sacs de plastique jetables et des biberons en verre étaient inférieures à la limite de détection (0,2 µg/L).

Maragou *et al.* (2007) ont évalué le potentiel de migration à partir de 31 biberons neufs en polycarbonate (6 marques différentes) vendus en Grèce en les soumettant à diverses conditions, dont des conditions représentatives d'une utilisation réelle selon les investigateurs de l'étude. Pour déterminer l'impact des lavages répétés des biberons

effectués au lave-vaisselle ou à la brosse, les biberons ont été lavés selon les deux méthodes, rincés et stérilisés avant d'être remplis d'eau et d'être incubés à 70 °C pendant 2 heures. Aucune migration du bisphénol-A n'a été décelée à la suite de cette série de traitements, la limite de détection étant de 2,4 ppb. Une migration n'a été décelée que dans le cas de biberons remplis d'eau bouillante (100 °C). Plus précisément, le traitement avait comporté 5 cycles répétés de nettoyage des biberons à la brosse et au détergent, la stérilisation dans l'eau bouillante pendant 10 minutes, puis le remplissage avec de l'eau bouillante (100 °C) et la mise au repos à la température ambiante pendant 45 minutes; la concentration moyenne de bisphénol-A obtenue dans ce cas était de 10 ppb (intervalle allant de la limite de détection, soit 2,4 ppb, à 14,3 ppb).

De plus, l'EFSA (2006) résume deux études sur des biberons vendus sur le marché, effectuées dans des conditions expérimentales visant à représenter des conditions d'utilisation réalistes, où les chercheurs ont mesuré des concentrations maximales d'environ 50 µg/L (ppb) de bisphénol-A dans le contenu simulant l'aliment. Dans une étude portant sur des biberons remplis d'eau bouillante et laissés à la température ambiante jusqu'au lendemain, Hanai (1997) a mesuré une migration du bisphénol-A allant de 3 à 55 µg/L (limite de détection de 2 µg/L). Earls *et al.* (2000) ont décelé la substance dans 5 des 12 biberons qui avaient été remplis d'eau bouillante ou d'une solution d'acide acétique à 3 %, plus placés au réfrigérateur durant 24 heures et chauffés à une température d'environ 40 °C par immersion dans de l'eau bouillante durant approximativement 2 minutes. Les concentrations de bisphénol-A présentes dans les échantillons où il avait été décelé variaient de 20 à 50 µg/L (limite de détection de 10 µg/L).

Toutefois, l'autorité norvégienne de sécurité des aliments (Biedermann-Brem *et al.*, 2007) a étudié l'effet de la migration du bisphénol-A du polycarbonate dans des conditions extrêmes de lavage, par exemple un lavage à l'aide de détergents alcalins très puissants (80 °C pendant 1 heure), puis séchage des bouteilles non rincées à 90 °C pendant 30 minutes. Elle a conclu que, même sous des conditions agressives, les concentrations de bisphénol-A dans le contenu des bouteilles ne devraient pas dépasser 10 µg/L (ppb).

Une étude récente a examiné le comportement de migration du bisphénol-A dans l'eau au cours du chauffage par micro-ondes de biberons en polycarbonate vendus en Europe (Ehlert *et al.*, 2008). Les biberons remplis d'eau ont été soumis à trois cycles de chauffage par micro-ondes jusqu'à la température de 100 °C. La migration mesurée du bisphénol-A dans l'eau variait de < 0,1 à 0,7 µg/L (ppb).

Miyamoto et Kotake (2006) ont fait état de concentrations de bisphénol-A de 0,05 à 3,9 ppb (limite de détection = 0,05 ppb) dans des bouteilles neuves non lavées de polycarbonate exposées à de l'eau à 95 °C pendant 30 minutes.

Des bonbonnes en polycarbonate peuvent être utilisées pour conserver l'eau potable. Biles *et al.* (1997) ont mesuré le bisphénol-A présent dans une bonbonne d'eau de 5 gallons en procédant comme suit : prélèvement d'une partie aliquote de 1 L d'eau,

filtration sur cartouche SPE (débit de 3 mL/min), lavage à l'eau distillée et désionisée (2 x 20 mL) et analyse à l'aide d'un chromatographe à phase gazeuse couplé à un détecteur sélectif de masse. Les concentrations mesurées se situaient dans l'intervalle de 0,1 à 4,7 ng/L, soit 0,000 1 à 0,004 7 ppb (limite de détection < 0,05 ng/L).

Le *et al.* (2008) ont mesuré la migration du bisphénol-A dans des bouteilles en polycarbonate destinées à recevoir de l'eau ou d'autres boissons. Des bouteilles neuves et réutilisées ont été remplies d'eau et laissées jusqu'à 7 jours à la température ambiante (22 °C). Des échantillons ont été prélevés à des fins d'analyse pendant les jours 1, 3, 5 et 7. Au jour 1, la concentration moyenne calculée de bisphénol-A décelée dans l'eau était de 0,24 ng/mL (ppb). Les concentrations moyennes déterminées pour tous les jours d'échantillonnage, à la fois pour les bonbonnes neuves et réutilisées, variaient de 0,08 à 1,33 ng/mL (ppb). En général, la concentration du bisphénol-A libéré dans l'eau augmentait avec le temps, mais aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations mesurées dans les bouteilles neuves en comparaison des bouteilles usagées. La répétition des essais avec de l'eau bouillante (100 °C) et des échantillons où on a laissé l'eau refroidir lentement durant 24 h a permis d'observer une augmentation de la migration du bisphénol-A de 15 à 55 fois.

Les instructions de préparation des formules concentrées et en poudre indiquent habituellement de faire bouillir l'eau pour la stériliser et de la laisser refroidir avant de la verser dans les biberons. Pour les enfants de 0 à 18 mois, il a été jugé approprié d'estimer l'absorption du bisphénol-A due à l'utilisation de biberons en polycarbonate pour des scénarios d'utilisation recommandée à la température ambiante et d'utilisation plausible à une température élevée (eau bouillante). Les résultats calculés à partir de Le *et al.* (2008) indiquent que le remplissage des biberons en polycarbonate avec de l'eau à la température ambiante pourrait résulter en la migration d'environ 0,24 ppb de bisphénol-A dans le contenu des biberons. Les données préliminaires d'une étude sur la migration menée par Santé Canada viennent appuyer ces résultats et indiquent une concentration moyenne de 0,15 ppb (communication personnelle du Programme de la sécurité des milieux DGSESC, Santé Canada, datée du 6 mars 2008, non référencée). Pour estimer la migration du bisphénol-A résultant de l'ajout d'eau bouillante (100 °C) directement dans le biberon, les données de Maragou *et al.* (2007), où l'eau bouillante a été ajoutée aux biberons en polycarbonate et refroidis durant 45 minutes, indiquent une concentration de 10 ppb de bisphénol-A. Comme pire scénario, on a supposé que les formules liquides pour nourrissons constituaient la principale source de nourriture des enfants pendant les 18 premiers mois de leur vie et que leur consommation journalière totale de liquide (formule, lait, eau, jus) était donc égale à la consommation de ces formules. Des estimations de l'exposition sont présentées dans le tableau 14.

**Tableau 14. Contribution de l'utilisation de biberons en polycarbonate à l'absorption journalière potentielle (AJP) de bisphénol-A ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. par jour) par les enfants.**

Groupe d'âge	AJP de bisphénol-A ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. par jour)			
	Concentration de bisphénol-A résultant du remplissage des biberons avec de l'eau à la température ambiante (0,24 ppb) <sup>1</sup>		Concentration de bisphénol-A résultant du remplissage des biberons avec de l'eau bouillante (10,0 ppb) <sup>2</sup>	
	Consommation moyenne de formule pour nourrissons	Consommation maximale de formule pour nourrissons	Consommation moyenne de formule pour nourrissons	Consommation maximale de formule pour nourrissons
0 à 1 mois <sup>3</sup>	0,040	0,066	1,65	2,77
2 à 3 mois <sup>4</sup>	0,047	0,064	1,95	2,67
4 à 7 mois <sup>5</sup>	0,035	0,049	1,46	2,00
8 à 12 mois <sup>6</sup>	0,020	0,026	0,82	1,07
12 à 18 mois <sup>7</sup>	0,017	0,020	0,71	0,85

<sup>1</sup> Valeur utilisée en fonction de la concentration moyenne de bisphénol-A décelée dans des biberons neufs et usagés en polycarbonate remplis avec du liquide à température ambiante et mis au repos pendant 24 heures (Le *et al.*, 2008). Cette valeur est aussi appuyée par une concentration moyenne de 0,15 ppb observée après avoir rempli des biberons avec un liquide à la température ambiante et les avoir laissés reposer pendant 8 heures (communication personnelle du Programme de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, datée du 6 mars 2008, non référencée).

<sup>2</sup> Valeur utilisée : concentration moyenne de bisphénol-A résultant du remplissage avec de l'eau bouillante de biberons en polycarbonate, qui sont ensuite laissés à la température ambiante pendant 45 minutes (Maragou *et al.*, 2007)

<sup>3</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 3,9 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 644 et 1 080 g/jour respectivement (INSPQ, 2001).

<sup>4</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 5,5 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 1 080 et 1 470 g/jour respectivement (INSPQ, 2001).

<sup>5</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 7,2 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 1 050 et 1 470 g/jour respectivement (INSPQ, 2001).

<sup>6</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 9,0 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 735 et 960 g/jour respectivement (INSPQ, 2001).

<sup>7</sup> Valeurs utilisées : poids moyen de 10,6 kg d'une fille (NCHS, 2000) et consommation moyenne et maximale de formule de 750 et 900 g/jour respectivement (INSPQ, 2001).

On ne dispose d'aucune étude sur les régimes activité-utilisation pour les contenants réutilisables qui permettraient de déterminer la fréquence et le mode d'utilisation pour d'autres segments de la population (enfants de 1 à 4 ans, de 5 à 11 ans, de 12 à 19 ans et adultes). L'exposition a donc été estimée en utilisant la valeur de 0,24 ppb pour la migration du bisphénol-A calculée à partir de Le *et al.* (2008) pour une utilisation de bouteilles en polycarbonate à la température ambiante car on a supposé que, pour ces groupes d'âge, le contenu des bouteilles ne serait généralement pas préalablement

chauffé. Cette valeur, que vient corroborer les résultats préliminaires d'une étude réalisée par Santé Canada (communication personnelle du Programme de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, datée du 6 mars 2008, non référencée) et elle est supérieure aux concentrations indiquées par Biles *et al.* (1997) pour les bonbonnes d'eau. Il a été considéré, par souci de prudence, que toute l'eau consommée par les individus de ces groupes d'âge provenait de contenants en polycarbonate (bonbonnes, pichets et bouteilles d'eau réutilisables). Les valeurs estimées de l'exposition pour cette utilisation sont présentées dans le tableau 15.

**Tableau 15. Contribution de l'utilisation de contenants pour boire en polycarbonate à l'absorption journalière potentielle de bisphénol-A ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. par jour) par les enfants (de 1 an et plus) et les adultes**

Groupe d'âge	Absorption journalière potentielle de bisphénol-A ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. par jour) <sup>1</sup>
1 à 4 ans <sup>2</sup>	0,012
5 à 11 ans <sup>3</sup>	0,010
12 à 19 ans <sup>4</sup>	0,005
Adultes <sup>5</sup>	0,006

<sup>1</sup> D'après une concentration moyenne calculée de bisphénol-A de 0,24 ppb (Le *et al.*, 2008.), en supposant que le contenu ne serait pas chauffé avant de le servir.

<sup>2</sup>Hypothèses : poids de 14,4 kg (Nutrition Canada, 1980) et consommation de 0,7 L d'eau par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>3</sup>Hypothèses : poids de 26,4 kg (Nutrition Canada, 1980) et consommation de 1,1 L d'eau par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>4</sup>Hypothèses : poids de 53,8 kg (Nutrition Canada, 1980) et consommation de 1,2 L d'eau par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>5</sup>Hypothèses : poids de 60,0 kg (Nutrition Canada, 1980) et consommation de 1,5 L d'eau par jour (Santé Canada, 1998).

Une autre voie potentielle d'exposition au bisphénol-A est l'utilisation de vaisselle et de récipients d'entreposage en polycarbonate. Kawamura *et al.* (1998) ont mesuré la migration du bisphénol-A à partir d'articles de vaisselle disponibles sur le marché au Japon (tasses à mesurer, gobelets et bols) en utilisant de l'éthanol à 20 % à 60 °C pendant 30 minutes (n = 9) ou de l'eau à 95 °C pendant 30 minutes (n = 9). Dans ces deux séries d'essais, la migration a été inférieure à la limite de mesure (0,6 ppb) dans sept échantillons sur neuf. Pour les quatre échantillons présentant des concentrations décelables de bisphénol-A, celles-ci se situaient entre 1,7 et 4,5 ppb. Étant donné le peu de données sur la migration à partir des éléments de vaisselle et des contenants d'entreposage en polycarbonate et l'absence de renseignements sur la disponibilité de ces produits sur le marché canadien et les régimes d'utilisation par la population générale, il a été impossible d'obtenir des estimations de l'exposition. Toutefois, l'exposition provenant de cette source serait limitée dans des conditions normales d'utilisation selon l'information disponible.

## Milieus naturels

Les concentrations de bisphénol-A dans les milieux naturels ont fait l'objet de nombreuses synthèses récemment (Willhite et al. 2008; Vandenburg et al., 2007; NTP, 2007; Kang et al., 2006b).

Les données sur les concentrations de bisphénol-A dans les eaux canadiennes sont résumées dans le tableau 9a. Les seules valeurs publiées sur l'eau potable au Canada ont été mesurées par Chen *et al.* (2006) en Alberta aux usines de traitement de l'eau de Bears paw (sur la rivière Bow) et de Glenmore (sur la rivière Elbow), soit 0,000 45 et 0,000 76 µg/L respectivement (limite de détection non précisée). Ces valeurs se situent dans les intervalles des valeurs publiées par d'autres pays : 300 pg/L à 2 ng/L (0,000 3 à 0,002 µg/L) [Kuch et Ballschmiter, 2001] en Allemagne et moins de 0,01 µg/L (limite de détection) à 0,06 µg/L au Japon (Nakanishi *et al.*, 2007). Une autre étude canadienne a été publiée par Boyd *et al.* (2003), mais comme le bisphénol-A y a été décelé (LD : 0,1 ng/L) mais n'était pas quantifiable, cette étude ne pouvait servir à estimer l'absorption journalière pour la population canadienne.

Aucune donnée canadienne n'a été relevée pour l'air ambiant ou l'air intérieur. Même s'il est rejeté dans l'air, le bisphénol-A devrait plus probablement, en raison de sa faible pression de vapeur, se répartir dans le sol ou l'eau plutôt que demeurer dans l'air où sa demi-vie est de quelques heures (voir la section sur le devenir dans l'environnement de la partie Évaluation de l'exposition environnementale). Des concentrations dans l'air ambiant ont été mesurées dans deux études pilotes en 1997 (Wilson *et al.*, 2001 et 2003) et une autre étude en 2000-2001 (Wilson *et al.*, 2007) à proximité de résidences et de garderies en Caroline du Nord et en Ohio. Dans l'étude de 2000-2001, le bisphénol-A a été décelé dans l'air ambiant à proximité des résidences dans 31 % des échantillons de la Caroline du Nord, les concentrations variant de moins de 0,9 ng/m<sup>3</sup> (limite de détection) à 44,6 ng/m<sup>3</sup> (50<sup>e</sup> percentile : 0,9 ng/m<sup>3</sup>), et dans 34 % des échantillons de l'Ohio, les valeurs allant de la limite de détection à 19,0 ng/m<sup>3</sup> (50<sup>e</sup> percentile : 0,920 ng/m<sup>3</sup>) [Wilson *et al.*, 2007]. Les concentrations mesurées dans l'air ambiant à proximité des garderies vont de moins de 0,01 ng/m<sup>3</sup> (limite de détection) à 51,5 ng/m<sup>3</sup> (50<sup>e</sup> percentile sous la limite de détection) en Caroline du Nord (substance décelée dans 38 % des échantillons), et de moins de 0,01 ng/m<sup>3</sup> à 6,94 ng/m<sup>3</sup> (50<sup>e</sup> percentile sous la limite de détection) en Ohio (substance décelée dans 44 % des échantillons). Il a été jugé approprié d'utiliser la concentration maximale et la concentration au 50<sup>e</sup> percentile dans l'air ambiant à proximité des résidences de la Caroline du Nord (44,6 et 0,9 ng/m<sup>3</sup> respectivement) pour estimer l'absorption par la population canadienne, étant donné l'emplacement résidentiel et la taille plus grande de l'échantillon (n = 127).

Le bisphénol-A a aussi été mesuré dans l'air intérieur par Wilson *et al.* (2001, 2003 et 2007) dans 42 garderies et 153 résidences de la Caroline du Nord et de l'Ohio en 2000-2001. Dans les résidences de l'Ohio, le bisphénol-A a été décelé dans 63 % des échantillons à des concentrations variant de moins de 0,01 ng/m<sup>3</sup> (limite de détection) à 30,3 ng/m<sup>3</sup> (50<sup>e</sup> percentile : 0,980 ng/m<sup>3</sup>). Dans celles de la Caroline du Nord, il a été



décelé dans 68 % des échantillons, mais la limite supérieure de l'intervalle des concentrations était plus élevée, atteignant 193 ng/m<sup>3</sup> (50<sup>e</sup> percentile : 1,82 ng/m<sup>3</sup>). Dans les garderies, les concentrations dans l'air intérieur allaient de moins de 0,01 ng/m<sup>3</sup> à 7,42 ng/m<sup>3</sup> en Ohio et à 8,99 ng/m<sup>3</sup> en Caroline du Nord, le bisphénol-A étant décelable dans 73 % et 45 % des échantillons des deux États respectivement. Dans une autre étude effectuée par Rudel *et al.* (2003) et portant sur 120 maisons de Cape Cod, au Massachusetts, toutes les concentrations mesurées dans l'air intérieur étaient inférieures à la limite de déclaration (18 ng/m<sup>3</sup>). Dans une étude antérieure, les chercheurs (Rudel *et al.*, 2001) avaient mesuré des concentrations de 0,002 à 0,003 µg/m<sup>3</sup> (2 - 3 ng/m<sup>3</sup>) dans l'air de bureaux et de lieux résidentiels (n = 5). Les valeurs de la concentration maximale et de la concentration au 50<sup>e</sup> percentile dans l'air intérieur déterminées en Caroline du Nord (193 et 1,82 ng/m<sup>3</sup> respectivement) ont été jugées les plus appropriées pour estimer l'absorption compte tenu de l'emplacement résidentiel et de la taille de l'échantillon (n = 127).

On n'a pas trouvé de données canadiennes concernant le sol. Une étude aux États-Unis a analysé des échantillons de sol prélevés dans quatre aires de jeu de garderies et à proximité de neuf maisons en Caroline du Nord (Wilson *et al.*, 2003). On y a mesuré le bisphénol-A (limite de détection de 0,001 µg/g) dans des plages de concentrations, respectivement, de 0,005 à 0,007 µg/g (moyenne = 0,006 µg/g, n = 2) et de 0,004 à 0,014 µg/g (moyenne = 0,007 µg/g, n = 9). Les concentrations maximale et moyenne dans le sol pour les emplacements résidentiels (0,007 et 0,006 µg/g respectivement) ont été jugées plus appropriées pour estimer l'absorption.

Des données brutes préliminaires de la phase 1 de l'Enquête sur la poussière domestique au Canada sont disponibles. Elles indiquent une concentration médiane de bisphénol-A de 1,60 µg/g (intervalle de moins de 0,17 µg/g [limite de détection] à 23,84 µg/g) dans les échantillons de poussières aspirées et séchées à l'air obtenus dans 260 maisons. Le bisphénol-A a été décelé dans 99 % des maisons (communication personnelle du Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, Santé Canada, datée du 7 février 2008, non référencée). Les résultats correspondent aux concentrations signalées dans la poussière des maisons d'autres pays. Dans une étude portant sur 118 maisons de Cape Cod, au Massachusetts, Rudel *et al.* (2003) ont trouvé une concentration maximale de 17,6 µg/g (moyenne de 1,65 µg/g); les concentrations étaient supérieures à la limite de déclaration pour 86 % des échantillons. Wilson *et al.* (2007) ont également fait état de concentrations mesurées dans les poussières de maisons de la Caroline du Nord et de l'Ohio. En Caroline du Nord, ils ont indiqué une concentration maximale de 707 ng/g (le 50<sup>e</sup> percentile étant la limite de détection) avec détection du bisphénol-A dans 25 % des maisons échantillonnées. En Ohio, la concentration maximale était de 589 ng/g (50<sup>e</sup> percentile sous la limite de détection), et le bisphénol était décelable dans 72 % des maisons. Les concentrations maximale et médiane susmentionnées dans les poussières des maisons au Canada (23,84 µg/g et 1,60 µg/g) ont été retenues pour estimer l'absorption.

Les tableaux 16 et 17 présentent, pour chaque groupe d'âge de la population générale canadienne, les valeurs de l'absorption moyenne et de la limite supérieure d'absorption

du bisphénol-A qui ont été estimées à partir des concentrations dans les milieux naturels. Les concentrations dans les poussières et le sol ont été combinées aux fins de ces tableaux.

**Tableau 16. Estimations moyennes de l'absorption journalière potentielle de bisphénol-A par la population générale canadienne à partir des milieux naturels.**

Voie d'exposition	Absorption estimée du bisphénol-A en fonction du groupe d'âge (µg/kg p.c. par jour)					
	0 à 7 mois <sup>1</sup>	8 à 12 mois <sup>2</sup>	1 à 4 ans <sup>3</sup>	5 à 11 ans <sup>4</sup>	12 à 19 ans <sup>5</sup>	20 ans et plus <sup>6</sup>
Air ambiant <sup>7</sup>	$4 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-4}$	$7,3 \times 10^{-5}$	$6,2 \times 10^{-5}$	$3,3 \times 10^{-5}$	$3,0 \times 10^{-5}$
Air intérieur <sup>8</sup>	$5,6 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$8,7 \times 10^{-4}$	$4,7 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-4}$
Eau potable <sup>9</sup>	n.a. <sup>10</sup>	n.a. <sup>10</sup>	$3,7 \times 10^{-5}$	$3,2 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-5}$	$1,9 \times 10^{-5}$
Sol et poussière <sup>11,12,13</sup>	$8,1 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$9,0 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-4}$
Absorption totale	$8,7 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-2}$	$4,9 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$

<sup>1</sup> Hypothèses : poids de 5,9 kg (NCHS, 2000), volume d'air respiré de 2,1 m<sup>3</sup>/jour et ingestion de sol de 30 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>2</sup> Hypothèses : poids de 9,0 kg (NCHS, 2000), volume d'air respiré de 9,3 m<sup>3</sup>/jour et ingestion de sol de 100 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>3</sup> Hypothèses : poids de 14,4 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 9,3 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 0,7 L/jour et ingestion de sol de 100 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>4</sup> Hypothèses : poids de 26,4 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 14,5 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 1,1 L/jour et ingestion de sol de 65 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>5</sup> Hypothèses : poids de 53,8 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 15,8 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 1,2 L/jour et ingestion de sol de 30 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>6</sup> Hypothèses : poids de 60,0 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 16,2 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 1,5 L/jour et ingestion de sol de 30 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>7</sup> Wilson *et al.* (2007) ont indiqué que la concentration au 50<sup>e</sup> percentile pour les échantillons d'air ambiant prélevés à proximité de résidences de la Caroline du Nord, aux États-Unis, était inférieure à la limite de détection de 0,000 9 µg/m<sup>3</sup> (substance décelée dans 31 % des échantillons; n = 127). On suppose que les Canadiens passent 3 heures à l'extérieur chaque jour (Santé Canada, 1998).

<sup>8</sup> Wilson *et al.* (2007) ont indiqué que la concentration au 50<sup>e</sup> percentile pour les échantillons d'air intérieur prélevés dans des résidences de la Caroline du Nord, aux États-Unis, était de 0,001 82 µg/m<sup>3</sup> (substance décelée dans 68 % des échantillons; n = 127). On suppose que les Canadiens passent 21 heures à l'intérieur chaque jour (Santé Canada, 1998).

<sup>9</sup> Les seules valeurs canadiennes publiées pour le bisphénol-A dans l'eau potable sont de 0,000 45 et 0,000 76 µg/L, mesurées à deux usines de traitement de l'eau potable en mars 2003 en Alberta, au Canada (Chen *et al.*, 2006) [taille de l'échantillon inconnue; limite de détection non indiquée]. La concentration maximale de 0,000 76 µg/L a été utilisée pour estimer l'absorption moyenne étant donné que la concentration moyenne n'avait pas été indiquée.

<sup>10</sup> n.a. – non applicable. Comme les concentrations publiées pour l'eau potable sont significativement plus faibles (0,000 76 µg/L) que celles pour les formules liquides pour nourrissons <sup>11</sup> L'absorption estimée pour le sol et la poussière est basée sur la somme des concentrations moyennes déterminées pour chaque milieu.

<sup>12</sup> La valeur de 7 µg/kg pour la concentration moyenne dans le sol provient d'un échantillonnage réalisé à 9 résidences de la Caroline du Nord, aux États-Unis, dans le cadre d'une étude (Wilson *et al.*, 2003) qui a également examiné les concentrations dans les aires de jeux de garderies (limite de détection de 1 µg/kg).

- <sup>13</sup> La valeur médiane de 1 600 µg/kg pour la concentration dans la poussière provient des données préliminaires de la phase 1 de l'Enquête sur la poussière domestique au Canada portant sur 260 maisons (communication personnelle du Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, Santé Canada, datée de février 2008 et non référencée).

**Tableau 17. Estimations de la limite supérieure de l'absorption journalière potentielle de bisphénol-A par la population canadienne à partir des milieux naturels.**

Voie d'exposition	Absorption estimée de bisphénol-A en fonction du groupe d'âge (µg/kg p.c. par jour)					
	0 à 7 mois <sup>1</sup>	8 à 12 mois <sup>2</sup>	1 à 4 ans <sup>3</sup>	5 à 11 ans <sup>4</sup>	12 à 19 ans <sup>5</sup>	20 ans et plus <sup>6</sup>
Air ambiant <sup>7</sup>	2,0 x 10 <sup>-3</sup>	5,8 x 10 <sup>-3</sup>	3,6 x 10 <sup>-3</sup>	3,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,6 x 10 <sup>-3</sup>	1,5 x 10 <sup>-3</sup>
Air intérieur <sup>8</sup>	6,0 x 10 <sup>-2</sup>	1,8 x 10 <sup>-1</sup>	1,1 x 10 <sup>-1</sup>	9,3 x 10 <sup>-2</sup>	5,0 x 10 <sup>-2</sup>	4,6 x 10 <sup>-2</sup>
Eau potable <sup>9</sup>	n.a. <sup>10</sup>	n.a. <sup>10</sup>	3,7 x 10 <sup>-5</sup>	3,2 x 10 <sup>-5</sup>	1,7 x 10 <sup>-5</sup>	1,9 x 10 <sup>-5</sup>
Sol et poussière <sup>11,12,13</sup>	1,2 x 10 <sup>-1</sup>	2,6 x 10 <sup>-1</sup>	1,7 x 10 <sup>-1</sup>	5,9 x 10 <sup>-2</sup>	1,3 x 10 <sup>-2</sup>	1,2 x 10 <sup>-2</sup>
Absorption totale	1,8 x 10 <sup>-1</sup>	4,4 x 10 <sup>-1</sup>	2,8 x 10 <sup>-1</sup>	1,6 x 10 <sup>-1</sup>	6,4 x 10 <sup>-2</sup>	5,9 x 10 <sup>-2</sup>

<sup>1</sup> Hypothèses : poids de 5,9 kg (NCHS, 2000), volume d'air respiré de 2,1 m<sup>3</sup>/jour et ingestion de sol de 30 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>2</sup> Hypothèses : poids de 9,0 kg (NCHS, 2000), volume d'air respiré de 9,3 m<sup>3</sup>/jour et ingestion de sol de 100 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>3</sup> Hypothèses : poids de 14,4 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 9,3 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 0,7 L/jour et ingestion de sol de 100 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>4</sup> Hypothèses : poids de 26,4 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 14,5 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 1,1 L/jour et ingestion de sol de 65 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>5</sup> Hypothèses : poids de 53,8 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 15,8 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 1,2 L/jour et ingestion de sol de 30 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>6</sup> Hypothèses : poids de 60,0 kg (Nutrition Canada, 1980), volume d'air respiré de 16,2 m<sup>3</sup>/jour, consommation d'eau de 1,5 L/jour et ingestion de sol de 30 mg/jour (Santé Canada, 1998).

<sup>7</sup> Wilson *et al.* (2007) ont indiqué une concentration maximale de 0,044 6 µg/m<sup>3</sup> dans l'air ambiant d'après des échantillons prélevés à proximité de résidences en Caroline du Nord, aux États-Unis (substance décelée dans 31 % des échantillons, n = 127). On suppose que les Canadiens passent 3 heures à l'extérieur chaque jour (Santé Canada, 1998).

<sup>8</sup> Wilson *et al.* (2007) ont indiqué une concentration maximale de 0,193 µg/m<sup>3</sup> dans l'air intérieur d'après des échantillons prélevés à l'intérieur de résidences en Caroline du Nord, aux États-Unis (substance décelée dans 68 % des échantillons, n = 127). On suppose que les Canadiens passent 21 heures à l'intérieur chaque jour (Santé Canada, 1998).

<sup>9</sup> Les seules valeurs canadiennes publiées pour le bisphénol-A dans l'eau potable sont de 0,000 45 et 0,000 76 µg/L mesurées à deux usines de traitement de l'eau potable en mars 2003 en Alberta, au Canada (Chen *et al.*, 2006) [taille de l'échantillon inconnue; limite de détection non indiquée]. La concentration maximale de 0,000 76 µg/L a été utilisée pour estimer la limite supérieure de l'absorption.

<sup>10</sup> n.a. – non applicable. Comme les concentrations publiées sont significativement plus faibles dans l'eau potable (0,000 76 µg/L) que dans les formules liquides pour nourrissons

<sup>11</sup> L'absorption estimée pour le sol et la poussière est calculée d'après la somme des concentrations maximales déterminées pour chacun de ces milieux.

<sup>12</sup> La valeur de 14 µg/kg pour la concentration maximale dans le sol provient d'un échantillonnage réalisé à 9 résidences de la Caroline du Nord, aux États-Unis, dans le cadre d'une étude (Wilson *et al.*, 2003)

qui a également examiné les concentrations dans les aires de jeux de garderies (limite de détection de 1 µg/kg).

- <sup>13</sup> La valeur maximale de 23 840 µg/kg pour la concentration dans la poussière provient des données préliminaires de la phase 1 de l'Enquête sur la poussière domestique au Canada portant sur 260 maisons (communication personnelle du Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, Santé Canada, datée de février 2008, non référencée).

### **Autres sources d'exposition**

Les matériaux dentaires fabriqués à partir de monomères dérivés du bisphénol-A comprennent des résines composites utilisées pour réparer les caries chez les enfants et les adultes ainsi que des résines de scellement. Ces dernières peuvent être utilisées, de façon peu fréquente, pour sceller les faces occlusales des dents temporaires (de lait), mais servent surtout à sceller les surfaces des premières et secondes molaires permanentes qui apparaissent vers l'âge de 6 et de 12 ans respectivement (communication personnelle du Bureau des matériels médicaux de Santé Canada, datée du 27 février 2008, non référencée).

Même si l'on ne dispose pas de données actuelles sur la prévalence de la carie dentaire chez les enfants canadiens, des études de populations ont montré qu'il s'agissait d'un trouble répandu, en particulier dans certaines populations plus sensibles. Leake et Main (1996) ont déterminé que les enfants ontariens de 5 ans avaient 1,22 dent cariée, manquante ou obturée. Dans une collectivité ontarienne des Premières Nations, les enfants de 7 ans en avaient 6,20 d'après Peressini *et al.* (2004). Une enquête par sondage sur la santé buccodentaire portant sur 3 657 enfants torontois a révélé que 30,0 % des enfants de 5 ans, 41,3 % de ceux de 7 ans et 39,3 % de ceux de 13 ans avaient au moins une carie (Leake *et al.*, 2001).

La restauration des dents cariées (temporaires ou permanentes) peut se faire à l'aide de divers matériaux, incluant des amalgames et des résines composites. On ne dispose pas de données récentes sur l'importance des résines composites par rapport aux autres matériaux de restauration, mais, d'après des observations ponctuelles, les résines composites seraient de plus en plus utilisées et même les plus fréquemment utilisées pour la restauration des dents temporaires et permanentes des enfants.

Santerre (2007) a indiqué trois formes d'exposition au bisphénol-A par les matériaux dentaires : le monomère non polymérisé présent à la surface de la restauration ou du scellant; les polymères hydrolysés à base de monomères dérivés du bisphénol-A dans le matériau; les particules fines des polymères produites par abrasion du matériau de restauration. Il a également affirmé que le bisGMA, l'un des monomères à base de bisphénol-A les plus couramment utilisés pour fabriquer des matériaux de restauration et des scellants dentaires, ne peut vraisemblablement pas être hydrolysé et libérer le bisphénol-A dans les conditions buccales normales.

Un certain nombre de chercheurs ont montré que l'utilisation de résines composites comme matériau de restauration et scellant pouvait entraîner une exposition aiguë transitoire au bisphénol-A (Fung *et al.*, 2000; Joskow *et al.*, 2006; Sasaki *et al.*, 2005).

Fung *et al.* (2000) ont prélevé des échantillons de salive après application de 8 mg (sur une face) et de 32 mg (8 mg sur quatre faces) d'un scellant dentaire chez un groupe de 18 et 22 adultes, respectivement. Ils ont mesuré des concentrations de bisphénol-A dans la salive allant de 5,8 à 105,6 ppb (limite de détection de 5 ppb) 1 et 3 heures après le traitement, mais n'ont pas décelé la substance immédiatement après le traitement ni après d'autres intervalles de temps (24, 72 et 120 h).

Plus récemment, Joskow *et al.* (2006) ont déterminé la teneur en bisphénol-A dans la salive de 14 adultes avant et après l'application de quantités variant de 39,0 à 42,5 mg de deux scellants dentaires. Les concentrations moyennes avant, immédiatement après et une heure après le traitement étaient, respectivement, de 0,22, 0,54 et 0,24 ng/mL pour un produit (cinq personnes traitées) et de 0,30, 26,5 et 5,12 ng/mL pour l'autre (neuf personnes).

Sasaki *et al.* (2005) ont mesuré la concentration du bisphénol-A dans la salive de 21 personnes avant et après des traitements dentaires effectués avec 9 résines composites commerciales différentes. Dans le cas des personnes traitées avec des résines (et agents adhésifs) à base du monomère bis-GMA, produits étiquetés A (n = 4), les concentrations variaient de 0,3 à 2,0 ng/mL (moyenne : 0,87 ng/mL) avant le traitement, de 21,0 à 60,1 ng/mL (moyenne : 32,1 ng/mL) après le traitement, et de 1,6 à 4,7 ng/mL (moyenne : 3,1 ng/mL) après gargarisation pendant 30 secondes avec de l'eau à 37 °C. Les personnes traitées avec le composite étiqueté F (n = 3) ont présenté la plus forte concentration de bisphénol-A dans la salive après le traitement, 100 ng/mL (intervalle : 60 à 100 ng/mL), et après gargarisation, 19 ng/mL (intervalle : 5 à 19 ng/mL). Les concentrations mesurées dans la salive après utilisation des autres composites, étiquetés C (n = 2), G (n = 2), H (n = 2) et I (n = 2), variaient de 10 à 45 ng/mL.

Azarpazhooh et Main (2008) ont noté qu'aucun scellant dentaire portant le sceau de l'American Dental Association [programme de mise en valeur de produits, qui n'existe plus] en 2007 n'avait libéré de quantités décelables de bisphénol-A et ils ont recommandé de simples méthodes cliniques [couramment appliquées] pour réduire la possibilité que des résidus de la substance (sous la forme de monomère non polymérisé) ne demeurent présents à la surface de la dent après le traitement.

On n'a pas trouvé de méthode d'extrapolation permettant d'estimer l'exposition journalière à partir des concentrations dans la salive. Toutefois, en conformité avec les données susmentionnées, d'autres évaluations internationales ont considéré que l'exposition au bisphénol-A dans le contexte d'un traitement dentaire représentait un événement aigu (BESC, 2003) ou était nominale par comparaison à d'autres sources d'exposition orale (Nakanishi, 2007).

Des produits de consommation sont également des sources possibles d'exposition. Miyamoto et Kotake (2006) ont étudié l'exposition de jeunes enfants au bisphénol-A par contact avec des produits de consommation tels que les jouets. Le temps de contact a été établi en questionnant les mères qui avaient observé la tendance des enfants à mettre des objets dans leur bouche (50 enfants; Tanimura, 1999) et au moyen d'enregistrements vidéos permettant de mesurer le temps que les jouets étaient gardés dans la bouche des enfants (25 enfants; Tanimura, 2000). Une vitesse minimale de migration de  $0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$  (pour les produits ne contenant pas de bisphénol-A) et une vitesse maximale de migration de  $0,0162 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$  (trouvée dans une publication japonaise – Kanagawa Prefecture, 2000) ont été utilisées. L'absorption de bisphénol-A a été estimée à  $0,026 \mu\text{g}/\text{kg}$  par jour pour les garçons de 0 à 5 mois et à  $0,069 \mu\text{g}/\text{kg}$  par jour pour ceux de 6 à 11 mois. Les auteurs ont fait remarquer que seulement quelques jouets sont fabriqués avec des polymères à base de bisphénol-A et que, en conséquence, ces valeurs sont probablement exagérées. Au Canada, de même, il est probable que peu de jouets sur le marché sont fabriqués avec des polymères à base de bisphénol-A. De plus, la migration de la substance à partir de ces plastiques plus rigides devrait être moindre par comparaison aux plastiques plus mous (communication personnelle du Bureau national de la sécurité des produits de consommation, Santé Canada, datée du 17 mars 2008, non référencée). En conséquence, la contribution des jouets à l'exposition des enfants devrait donc être faible.

D'après la base de données américaine sur les produits ménagers (Household Products Database, National Institutes of Health, 2007), le bisphénol-A pourrait aussi être présent en tant que monomère résiduel dans des résines époxydes utilisées pour fabriquer des colles époxydes. Les résines peuvent constituer de 0,1 à 100 % de ces colles. Toutefois, le bisphénol-A ne devrait être présent qu'à l'état de traces dans les résines; une concentration résiduelle prévue de 1 ppm est mentionnée par le BESC (2003). Une estimation de l'exposition au bisphénol-A à partir des colles époxydes a indiqué que les concentrations dans l'air pendant l'utilisation devraient varier de  $3,82 \times 10^{-5}$  à  $6,08 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$  (tableau 18). Les scénarios choisis correspondent au collage de l'anse d'une tasse à café ou au collage d'un gros vase. L'exposition dans la plupart des cas toutefois devrait être à des concentrations proches de la limite inférieure de l'intervalle. Une exposition cutanée peut également résulter de l'utilisation de ce produit, et elle a été estimée à  $0,0167 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. par utilisation (tableau 18). La confiance dans ces estimations est limitée étant donné qu'elles reposent sur un certain nombre d'hypothèses; toutefois, il est probable qu'elles surestiment l'exposition par les produits de consommation.

**Tableau 18. Estimations de la limite supérieure de l'exposition potentielle au bisphénol-A par les produits de consommation.**

Scénarios pour produit de consommation	Hypothèses	Exposition estimée
Colle époxyde à deux composants – collage de l'anse d'une tasse à café <sup>1</sup>	<p><b>Inhalation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- utilisation du modèle ConsExpo, version 4.1, exposition à la vapeur : évaporation à partir d'une surface croissante comme mode de rejet (RIVM, 2006)</li> <li>- conditions de saturation (option « limit air concentration to vapour pressure of pure substance »)</li> <li>- fraction pondérale des résines époxydes dans les colles époxydes de 0,1 (Emerson et Cuming, 2004) et teneur en monomère résiduel de bisphénol-A de 0,000 1 % dans les résines époxydes (BESC, 2003)</li> <li>- quantité utilisée du produit de 0,5 g/événement, pour couvrir une surface de 2 cm<sup>2</sup>, et temps d'application de 5 minutes</li> <li>- volume de la pièce de 20 m<sup>3</sup>, durée de l'exposition de 240 minutes, renouvellement de l'air de 0,6 fois/h, vitesse de transfert de masse d'après la méthode de Langmuir et masse molaire de la matrice de 3 000 g/mole (RIVM, 2007).</li> </ul>	Concentration moyenne pour l'événement = 0,000 038 2 µg/m <sup>3</sup>
Colle époxyde à deux composants – collage d'un gros vase <sup>1</sup>	<p><b>Inhalation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation du modèle ConsExpo, version 4.1, exposition à la vapeur : évaporation à partir d'une surface croissante comme mode de rejet (RIVM, 2006)</li> <li>- conditions de saturation (option « limit air concentration to vapour pressure of pure substance »)</li> <li>- fraction pondérale des résines époxydes dans les colles époxydes de 0,1 (Emerson et Cuming, 2004) et teneur en monomère résiduel de bisphénol-A de 0,000 1 % dans les résines époxydes (BESC, 2003)</li> <li>- quantité utilisée du produit de 20 g/événement, pour couvrir une surface de 500 cm<sup>2</sup>, temps d'application de 30 minutes, volume de la pièce de 20 m<sup>3</sup>, durée de l'exposition de 240 minutes, renouvellement de l'air de 0,6 fois/h, vitesse de transfert de masse d'après la méthode de Langmuir et masse molaire de la matrice de 3 000 g/mole (RIVM, 2007).</li> </ul>	Concentration moyenne pour l'événement = 0,000 060 8 µg/m <sup>3</sup>
	<p><b>Contact cutané</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- modèle ConsExpo, version 4.1, contact cutané direct avec le produit : application instantanée comme mode de rejet (RIVM, 2006)</li> <li>- fraction pondérale des résines époxydes dans les colles époxydes de 0,1 (Emerson et Cuming, 2004) et teneur en</li> </ul>	dose aiguë par événement = 0,001 67 µg/kg

Scénarios pour produit de consommation	Hypothèses	Exposition estimée
	monomère résiduel de bisphénol-A de 0,000 1 % dans les résines époxydes (BESC, 2003) - surface exposée de la peau de 43 cm <sup>2</sup> et quantité de produit appliqué de 0,1 g (RIVM, 2007) - adulte exposé pesant 60,0 kg (Nutrition Canada, 1980) - absorption totale (100 %)	

<sup>1</sup> Exposition possible d'adolescents (12 à 19 ans) et d'adultes (20 ans et plus). Scénarios exécutés pour des adultes seulement.

Il a été porté à la connaissance de Santé Canada que des polymères fabriqués avec du bisphénol-A pourraient servir à la fabrication de cosmétiques, tels que le rouge à lèvres, les produits de maquillage et le vernis à ongles (communication personnelle de la Division des cosmétiques, Santé Canada, datée du 18 mars 2008, non référencée). La teneur résiduelle en bisphénol-A de ces produits est inconnue mais elle devrait être faible; elle ne devrait pas contribuer de façon significative à l'exposition globale de la population générale.

#### Exposition globale - sources alimentaires et autres

Les données sur l'exposition de diverses sources (emballage des formules pour nourrissons, bouteilles en polycarbonate et milieux naturels) et l'exposition globale des enfants de 0 à 18 mois nourris au lait maternisé sont résumées dans les tableaux 19a et 19b.

**Tableau 19a. Estimations moyennes globales de l'exposition potentielle des enfants âgés de 0 à 18 mois nourris au lait maternisé (µg/kg p.c. par jour)/**

Groupe d'âge	Absorption attribuable à la consommation de préparations pour nourrissons <sup>1,2</sup>	Absorption des milieux naturels <sup>6</sup>	Absorption suite à la migration des bouteilles de polycarbonate <sup>3,4</sup>	Absorption alimentaire totale estimée <sup>4,5</sup> (bouteilles + formules)	Absorption totale estimée (absorption alimentaire + milieu)	
					Eau bouillante	Eau à la température ambiante
0 à 1 mois	0,45	0,009	1,65	2,1	2,11	0,50
2 à 3 mois	0,50	0,009	1,95	2,450	2,46	0,56
4 à 7 mois	0,38	0,009	1,46	1,840	1,85	0,42
8 à 12 mois	0,21	0,02	0,82	1,03	1,05	0,25
12 à 18 mois	0,23	0,02	0,71	0,94	0,96	0,27



<sup>1</sup> La valeur est fondée sur la concentration moyenne de bisphénol-A mesurée dans la formule liquide pour nourrissons (communication personnelle de la Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, datée du 14 déc. 2007 et non référencée) et sur l'absorption moyenne de formule en fonction du groupe d'âge (voir le tableau 12).

<sup>2</sup> Les concentrations globales de bisphénol-A pourraient être différentes si les formules pour nourrissons étaient diluées avec de l'eau potable. Toutefois, comme les concentrations mesurées de la substance dans l'eau potable sont significativement inférieures à celles mesurées dans les formules liquides, l'exposition par l'eau n'a pas été prise en considération dans ces estimations.

<sup>3</sup> L'absorption par l'eau à la température ambiante est minime par rapport à l'absorption par l'eau bouillante et elle n'est pas présentée ici (voir tableau 14).

<sup>4</sup> La valeur est fondée sur la concentration moyenne de bisphénol-A mesurée dans l'eau, soit 10 ppb, par suite du remplissage des bouteilles de polycarbonate avec de l'eau bouillante (Maragou *et al.* 2007) [voir le tableau 14].<sup>5</sup> Santé Canada recommande que la nourriture solide commence à être donnée aux enfants après l'âge de six mois. Aux fins de cette évaluation, on a supposé que les formules pour nourrissons étaient la principale source de nourriture des enfants; si les enfants consomment également d'autres aliments en conserve, l'exposition alimentaire totale au bisphénol-A pourrait être plus élevée.

<sup>6</sup> La valeur est fondée sur les concentrations moyennes mesurées dans divers milieux naturels (voir le tableau 16).

**Tableau 19b. Estimations maximales globales de l'exposition potentielle des enfants âgés de 0 à 18 mois nourris au lait maternisé (µg/kg p.c. par jour).**

Groupe d'âge	Absorption attribuable à la consommation de préparations pour nourrissons <sup>1,2</sup>	Absorption à partir des milieux naturels <sup>6</sup>	Absorption attribuable à la migration à partir des bouteilles de polycarbonate <sup>3,4</sup>	Absorption alimentaire totale estimée <sup>4,5</sup> (bouteilles + formules)	Absorption totale estimée (absorption alimentaire + milieu)	
					Eau bouillante	Eau à la température ambiante
0 à 1 mois	1,35	0,18	2,77	4,12	4,30	1,60
2 à 3 mois	1,31	0,18	2,67	3,98	4,16	1,55
4 à 7 mois	1,02	0,18	2,00	3,02	3,20	1,25
8 à 12 mois	0,55	0,44	1,07	1,62	2,06	1,02
12 à 18 mois	0,46	0,44	0,85	1,31	1,75	0,92

<sup>1</sup> La valeur est fondée sur la concentration moyenne de bisphénol-A mesurée dans la formule liquide pour nourrissons (communication personnelle de la Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, datée du 14 déc. 2007 et non référencée) et sur l'absorption moyenne de formule en fonction du groupe d'âge (voir le tableau 12).

<sup>2</sup> Les concentrations globales de bisphénol-A pourraient être différentes si les formules pour nourrissons étaient diluées avec de l'eau potable. Toutefois, comme les concentrations mesurées de la substance dans l'eau potable sont significativement inférieures à celles mesurées dans les formules liquides, l'exposition par l'eau n'a pas été prise en considération dans ces estimations.

<sup>3</sup> L'absorption par l'eau à la température ambiante est minime par rapport à l'absorption par l'eau bouillante et elle n'est pas présentée ici (voir tableau 14).

<sup>4</sup> La valeur est fondée sur la concentration moyenne de bisphénol-A mesurée dans l'eau, soit 10 ppb, par suite du remplissage des bouteilles de polycarbonate avec de l'eau bouillante (Maragou *et al.* 2007) [voir le tableau 14].

<sup>5</sup> Santé Canada recommande que la nourriture solide commence à être donnée aux enfants après l'âge de six mois. Aux fins de cette évaluation, on a supposé que les formules pour nourrissons étaient la principale source de nourriture des enfants; si les enfants consomment également d'autres aliments en conserve, l'exposition alimentaire totale au bisphénol-A pourrait être plus élevée.

<sup>6</sup> La valeur est fondée sur les concentrations maximales mesurées dans divers milieux naturels (voir le tableau 17).

Les données sur l'exposition de diverses sources (lait maternel et milieux naturels) et l'exposition globale des enfants allaités de 0 à 7 mois sont résumées dans le tableau 20.

**Tableau 20. Estimations globales de l'exposition potentielle des enfants nourris au sein et âgés de 0 à 7 mois ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c. par jour}$ )<sup>1</sup>.**

Groupe d'âge	Absorption attribuable à la consommation de lait maternel <sup>2</sup>		Absorption globale à partir des milieux naturels <sup>3</sup>		Absorption totale estimée	
	moyenne	maximale	moyenne	maximale	moyenne	maximale
0 à 1 mois	0,28	1,09	0,009	0,18	0,29	1,27
2 à 3 mois	0,21	0,84	0,009	0,18	0,22	1,02
4 à 7 mois	0,19	0,73	0,009	0,18	0,20	0,91

<sup>1</sup> L'exposition totale au bisphénol-A pourrait être supérieure pour les enfants recevant le lait maternel recueilli dans des bouteilles en polycarbonate.

<sup>2</sup> Les valeurs sont fondées sur les concentrations moyennes et maximales de bisphénol-A mesurées dans le lait maternel par Ye *et al.* (2006) [voir le tableau 13].

<sup>3</sup> Les valeurs sont fondées sur les concentrations moyennes et maximales de bisphénol-A mesurées dans divers milieux naturels (voir les tableaux 16 et 17).

Les données sur l'exposition de diverses sources (emballage des aliments et boissons en conserve, migration à partir des bouteilles de polycarbonate et des milieux naturels) et l'exposition globale des enfants de 1 an et plus et des adultes sont résumées dans le tableau 21.

**Tableau 21. Estimations globales de l'exposition des enfants de 1 an et plus et des adultes ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c. par jour}$ )**

Groupe d'âge	Absorption attribuable à la consommation d'aliments en conserve <sup>1</sup>		Absorption attribuable à la migration à partir de bouteilles en polycarbonate <sup>2</sup>	Absorption globale à partir des milieux naturels <sup>3</sup>		Absorption totale estimée	
	moyenne	maximale		moyenne	maximale	moyenne	maximale
1 à 4 ans	0,25	1,98	0,012	0,012	0,28	0,27	2,27
5 à 11 ans	0,15	1,28	0,010	0,005	0,16	0,17	1,45
12 à 19 ans	0,09	0,73	0,005	0,001	0,06	0,10	0,80
Adultes	0,07	0,60	0,006	0,001	0,06	0,08	0,67

<sup>1</sup> Les valeurs sont fondées sur les concentrations moyennes et maximales de bisphénol-A mesurées dans les aliments en conserve (EWG, 2007) [voir les tableaux 10 et 11].

<sup>2</sup> La valeur est fondée sur la concentration moyenne calculée de bisphénol-A décelée dans l'eau, soit 0,24 ppb, par suite de l'utilisation de bouteilles de polycarbonate à la température ambiante (Le *et al.*, 2008) (voir le tableau 15).

<sup>3</sup> Les valeurs sont fondées sur les concentrations moyennes et maximales de bisphénol-A mesurées dans divers milieux naturels (voir les tableaux 16 et 17).

Dans une étude limitée, Wilson *et al.* (2003) ont calculé l'exposition globale de neuf enfants de 2 à 5 ans à partir de concentrations publiées de bisphénol-A qui avaient été mesurées dans des échantillons d'air intérieur et extérieur, de poussières de plancher, de sol d'aires de jeux et d'aliments solides et liquides prélevés à l'intérieur ou à proximité de deux garderies et de neuf maisons en Caroline du Nord. Les valeurs déterminées de l'exposition moyenne et maximale sont de 42,981 et 71,124 ng/kg p.c. par jour, respectivement. Elles reposent sur les hypothèses suivantes : l'absorption est totale (100 %), et les enfants séjournent à la garderie 12 heures par jour, consomment 100 mg de sol et de poussières par jour (Stanek et Calabrese, 1995a et 1995b) et inhalent 8,3 m<sup>3</sup> d'air par jour (EFH, 2000). Dans une étude élargie portant sur 257 enfants âgés de 1,5 à 5 ans dans des garderies et des maisons situées en Caroline du Nord et en Ohio, en appliquant la démarche indiquée précédemment, Wilson *et al.* (2007) ont chiffré le 50<sup>e</sup> percentile de l'exposition globale à 71,4 ng/kg p.c. par jour et l'exposition maximale à 1 570 ng/kg p.c. par jour en Caroline du Nord. Pour l'Ohio, les valeurs correspondantes sont de 60,8 et 775 ng/kg p.c. par jour, respectivement (remarque : un taux d'absorption de 50 % a été présumé).

Les concentrations ont été mesurées dans les tissus et dans les liquides biologiques par un certain nombre de chercheurs et la synthèse de leurs résultats est dans Vandenburg *et al.* (2007), Dash *et al.* (2006) NTP (2007) et Dekant et Volkel (2008). Les tissus et liquides analysés comprennent le sperme, le liquide amniotique, le tissu placentaire et le sérum. L'urine est considérée comme le meilleur liquide corporel pour quantifier l'exposition au bisphénol-A. La substance y a été dosée dans plusieurs études. Plus récemment (en 2003-2004), le bisphénol-A (libre + conjugué) a été l'un des analytes mesurés dans l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Les résultats relatifs au bisphénol-A (libre + conjugué) de cette étude sont présentés par Calafat *et al.* (2008); ils s'appuient sur un échantillon de 2 517 personnes âgées de 6 ans et plus vivant aux États-Unis. À l'aide de ces données, Lakind et Naiman (2008) ont estimé l'absorption journalière de bisphénol-A, en supposant que l'excrétion était à l'état d'équilibre. À partir des valeurs normalisées pour l'excrétion urinaire et en prenant en considération le poids corporel, ils ont déterminé les 50<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentiles de l'exposition pour différents groupes d'âge de la population américaine (6 à 11 ans, 12 à 19 ans, 20 à 39 ans, 40 à 59 ans et 60 ans et plus). Pour l'ensemble des individus, la valeur pour le 50<sup>e</sup> percentile est de 50,5 ng/kg p.c. par jour (celle pour le 95<sup>e</sup> percentile de 274,2 ng/kg p.c. par jour). Pour les enfants de 6 à 11 ans, elle est de 67,4 ng/kg p.c. par jour (celle pour le 95<sup>e</sup> percentile de 310,5 ng/kg p.c. par jour).

La confiance dans l'évaluation de l'exposition est considérée comme modérée. Les données canadiennes pour plusieurs milieux sont très limitées. Des données de biosurveillance indiquent que l'exposition pourrait être inférieure aux estimations produites en combinant les estimations de l'exposition basées sur les concentrations dans différents milieux, mais comme on ne dispose pas de données de biosurveillance pour un segment clé de la population (les jeunes enfants), on ne peut se servir de données de biosurveillance pour caractériser le risque. De plus, l'estimation de l'exposition à partir de concentrations dans les milieux tient compte de l'exposition des personnes les plus exposées et répond au principe de prudence. Enfin, l'utilisation d'échantillons ponctuels

d'urine, prélevés à un moment dans le temps, pour estimer l'exposition journalière comporte des incertitudes.

### **Évaluation des effets sur la santé**

Le Bureau européen des substances chimiques (BESC) a classé le bisphénol-A dans la catégorie 3 des substances toxiques pour la reproduction (« substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine ») en raison d'indications suffisantes de toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire (BESC, 2003). En général, le bisphénol-A est considéré comme ayant une faible toxicité aiguë par voie orale pour les animaux (BESC, 2003). L'Union européenne a indiqué qu'il n'était pas irritant pour la peau, mais qu'il pouvait l'être pour les yeux et l'appareil respiratoire chez les animaux de laboratoire (BESC, 2003). Une abondante documentation existe au sujet de ses effets sur divers systèmes organiques d'animaux adultes ou en développement, en exposition aiguë, brève ou prolongée et pour diverses voies d'exposition. Un examen critique de toutes les données sur les dangers du bisphénol-A n'entre pas dans le cadre de cette évaluation préalable. Un résumé des principales données sur la toxicocinétique et le métabolisme est présenté ainsi que de la documentation sur la cancérogénicité et la génotoxicité. Une analyse des publications récentes et les évaluations effectuées récemment par d'autres organismes ont confirmé que les paramètres de la reproduction et du développement représentaient les effets critiques; c'est donc sur eux qu'est concentrée la présente évaluation.

### **Toxicocinétique et métabolisme**

Concernant le métabolisme du bisphénol-A, la forme biologiquement active serait la forme libre plutôt que la forme conjuguée (glucuronide). La voie d'exposition est un facteur important étant donné qu'elle influe sur les concentrations circulantes du bisphénol-A libre. À la suite de l'exposition par voie orale, la glucuronidation du bisphénol-A par l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UDPGT) hépatique semble une voie métabolique importante *in vivo* chez le rat (plus précisément l'isoforme UGT2B1), (Pottenger *et al.*, 2000; Yokota *et al.*, 1999), le primate non humain (Kurebayashi *et al.*, 2002), et l'homme (Volkel *et al.*, 2002). Les isoformes UGT qui peuvent participer au métabolisme du bisphénol-A chez l'humain ne sont pas connus (NTP, 2008). Dans une récente ébauche, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a reconnu la glucuronidation en tant que voie majeure du métabolisme du bisphénol-A chez les hommes et chez les animaux adultes alors qu'elle indiquait que la sulfatation n'était qu'une voie mineure chez l'humain et le rat (EFSA, 2008). La United States Food and Drug Administration (USFDA) a également reconnu que la glucuronidation était une voie métabolique majeure chez les rongeurs, chez les singes et chez les hommes mais la possibilité de sulfatation du bisphénol-A au cours du métabolisme n'a pas été suffisamment examinée (USFDA, 2008).

Chez l'homme et d'autres primates, le bisphénol-A administré par voie orale est rapidement transformé dans l'intestin et le foie (« métabolisme de premier passage ») en monoglucuronide de bisphénol-A, substance dépourvue d'activité endocrine, rapidement excrétée dans l'urine, dont la demi-vie est inférieure à 6 heures (Tominaga *et al.*, 2006; Volkel *et al.*, 2002). En raison de son élimination rapide et de sa liaison aux protéines plasmatiques, les concentrations de bisphénol-A libre qui pourrait se lier à des récepteurs chez l'homme devraient être très faibles (EFSA, 2006).

Chez le rat, le bisphénol-A administré par voie orale subit également une glucuronidation, mais le glucuronide formé est excrété par le foie dans la bile. Dans l'intestin, le glucuronide du bisphénol-A est dissocié, redonnant le bisphénol-A et l'acide glucuronique, et le bisphénol-A est réabsorbé dans le sang. Cette recirculation entérohépatique peut entraîner une élimination lente du bisphénol-A chez les rongeurs (Pottenger *et al.*, 2000; Snyder *et al.*, 2000). Un aperçu de la toxicocinétique ou de la pharmacocinétique du bisphénol-A de l'EFSA et de l'USFDA a permis de déterminer les phases similaires de métabolisme du bisphénol-A en ce qui concerne le rongeur, le primate non humain et l'humain (EFSA, 2008; USFDA, 2008).

La toxicocinétique et le métabolisme du bisphénol-A pourraient être différents chez les femelles gravides, les fœtus et les nouveau-nés par comparaison aux adultes non gravides. L'absorption et la distribution du bisphénol-A ont été rapides dans les organes des femelles gravides de rat F344, et ce, après une seule exposition par voie orale à une dose élevée de 1 g/kg. Après 20 minutes, la substance avait atteint le fœtus par le placenta, et, après 40 minutes, la concentration fœtale dépassait celle du sang maternel (Takahashi et Oishi, 2000). De même, chez les humains, le bisphénol-A est présent dans le serum et le liquide folliculaire des femmes enceintes, aussi, le sérum fœtal et le liquide amniotique démontrent un transfert vers le placenta. Les concentrations de bisphénol-A (probablement lié et libre) dans le liquide amniotique à la mi-terme est environ cinq fois plus élevée que dans le sérum et les liquides folliculaires (Ikezuki *et al.*, 2002). Ces données indiquent qu'une exposition répétée des mères pourrait entraîner une concentration circulante de bisphénol-A libre s'accumulant dans le fœtus et une exposition correspondante élevée *in utero* (Ikezuki *et al.*, 2002; Welshons *et al.*, 2006).

On a fait état de concentrations de bisphénol-A libre dans le plasma fœtal humain variant de 0,2 à 9,2 ng/mL (moyenne 2,9 ng/mL); la concentration moyenne était de 3,5 ng/mL dans le plasma des fœtus mâles et elle a été reportée être significativement plus faible dans le plasma des fœtus femelles, avec une moyenne de,7 ng/mL (Schönfelder *et al.*, 2002). Chez les femmes, le bisphénol-A a été décelé dans les liquides et dans les tissus biologiques, y compris le lait maternel, le colostrum et le tissu adipeux dans des concentrations de l'ordre de plusieurs parties par milliard (Fernandez *et al.*, 2007; Kuruto-Niwa *et al.*, 2007; Sun *et al.*, 2004). Procéder à une évaluation consciencieuse de la concentration de bisphénol-A biologiquement actif ou libre dans divers tissus d'une population sensible était un acte considéré nécessaire pour la recherche et l'on a récemment déterminé qu'il avait une importance critique pour l'USFDA (2008).

Une activité réduite de l'UGT2B1 chez les rates gravides par comparaison aux rates non gravides a été observée. Cette enzyme n'était pas présente dans le fœtus, était peu active chez les nouveau-nés et atteignait le niveau d'activité adulte trois semaines après la naissance (Matsumoto *et al.*, 2002). L'on a émis la suggestion qu'augmenter la capacité de glucuronidation au cours de la grossesse peut se traduire par une exposition fœtale négligeable aux xénobiotiques (EFSA, 2008). Les données chez les hommes montrent que l'activité de l'enzyme glucuronide peut être déclenchée au cours de la grossesse, comme cela a été prouvé, par la clairance accrue du lorazepam, du paracétamol et de la lamotrigine, administrés par voie orale à la femme enceinte (Miners *et al.*, 1986; Papini *et al.*, 2006; Pennell *et al.*, 2008). Il est important de noter qu'à la lumière de la preuve limitée de glucuronidation sélective et des autres facteurs tels que la variation individuelle, la localisation du tissu et la spécificité du substrat de ces enzymes chez les animaux, l'on ne peut pas supposer que l'activité de glucuronidation augmenterait chez les femmes enceintes à la suite de l'exposition au bisphénol-A.

Une activité limitée des enzymes de la glucuronidation dans le foie des fœtus humains a aussi été démontrée (Ring *et al.*, 1999). Dans les microsomes hépatiques humains, la plupart des isozymes de l'UGT n'étaient pas exprimées avant la naissance; l'éventail complet était présent trois mois après la naissance, mais à des teneurs nettement inférieures à celles des adultes (Coughtrie *et al.*, 1988). Des études indiquent que, chez les humains, les enzymes sulfotransférases (SULT) sont pleinement fonctionnelles à la naissance. L'on suppose que la sulfoconjugaison du bisphénol-A pourrait surmonter l'absence ou la grande faiblesse de l'activité de glucuronidation chez les nouveau-nés (Benedetti and Baltes, 2003; EFSA, 2008; Richard *et al.*, 2001).

Certaines données *in vitro* ont montré que les enzymes SULT peuvent avoir la capacité de métaboliser certains composants phénoliques ou d'œstrogène, y compris le bisphénol-A dans les cultures cellulaires (Nishiyama *et al.*, 2002; Shimizu *et al.*, 2002; Suiko *et al.*, 2000). Ces données limitées doivent être interprétées avec précaution car des cellules hépatiques différentes ont été étudiées dans des conditions contrôlées et avec des protocoles différents. Pour le moment, on ne sait pas si l'activité sulfotransférase indiquée dans ces études suffirait à métaboliser de façon efficace le bisphénol-A *in vivo*. Une étude menée relativement aux microsomes hépatiques humains post mortem (fœtaux, à terme et adultes) a démontré qu'en général l'activité UDPGT était réduite en ce qui concerne certains composants phénoliques structurellement similaires au bisphénol-A, dans les échantillons fœtaux et dans les échantillons à terme, si on les compare aux échantillons adultes. Par ailleurs, on a découvert que l'activité sulfotransférase du foie fœtal humain était inférieure de 3 % à celle du foie fœtal du primate non humain (travaux non publiés – Leakey). Les auteurs ont indiqué que l'acide glucuronique ou la voie de conjugaison du sulfate peuvent être inefficaces chez les périnataux humains relativement aux composants phénoliques (Leakey *et al.*, 1987).

Dans les données de Leakey *et al.*, cela n'a donc pas été clairement établi (1987) si les sulfotransférases seraient une voie métabolique majeure chez les nouveau-nés humains en cas d'exposition au bisphénol-A. Dans l'ensemble, les différences observées au niveau de la toxicocinétique et du métabolisme portent à croire que les fœtus en développement et

les nouveau-nés pourraient être plus sensibles au bisphénol-A vu leur clairance plus faible, la demi-vie plus longue du bisphénol-A libre (Welshons *et al.*, 2006) et, peut-être, de leur incapacité à glucuronider efficacement le bisphénol-A (Ring *et al.*, 1999; Coughtrie *et al.*, 1988).

Par ailleurs, certaines données portent à croire qu'il n'y aurait pas de différences significatives entre les rats Sprague-Dawley gravides et non gravides (à des étapes de gestation différentes) en ce qui a trait à la toxicocinétique et au métabolisme du bisphénol-A administré oralement (dose unique de 10 mg/kg). Il semble aussi que la demi-vie d'élimination de la substance chez les fœtus dépend de la demi-vie d'élimination chez la mère (Domoradzki *et al.*, 2003). Chez le rat Sprague-Dawley en développement exposé à des doses de bisphénol-A de 1 ou 10 mg/kg (gavage), on a observé la glucuronidation du bisphénol-A du 4<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour après la naissance, sans constater de différence marquée et liée au sexe dans le métabolisme et la pharmacocinétique de la substance chez le nouveau-né jusqu'au sevrage (Domoradzki *et al.*, 2004).

Il semble approprié de considérer les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés comme des sous-populations potentiellement sensibles, vu l'absence de modèles physiologiques et pharmacocinétiques finis qui permettent de caractériser quantitativement l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du bisphéno-A et de ses métabolites par les différentes voies métaboliques et aux différents stades de développement biologiques des animaux de laboratoire et des humains.

## **Cancérogénicité**

Une étude sur toute la vie (103 semaines) de la toxicité chronique/cancérogénicité du bisphénol-A chez le rat F344 (doses journalières d'exposition de 0, 74 ou 148 mg/kg pour les mâles et de 0, 74 ou 135 mg/kg par jour pour les femelles) a indiqué une réduction du gain pondéral pour tous les animaux exposés qui a été mise en corrélation avec une réduction de la consommation d'aliments. Une augmentation marginale de l'incidence des leucémies et des tumeurs interstitielles du testicule chez les rats mâles n'a pas été considérée comme statistiquement significative parce qu'elle ne satisfaisait pas au critère de l'inégalité de Bonferroni; l'incidence des deux types de tumeurs était plus élevée dans les groupes exposés à la dose la plus forte. Chez les souris B6C3F1 mâles et femelles ayant reçu des doses journalières de bisphénol-A, respectivement de 0, 120 ou 600 mg/kg p.c. ou de 0, 650 ou 1 300 mg/kg p.c., pendant 103 semaines, une réduction du gain pondéral a également été observée à la dose de 600 mg/kg par jour chez les mâles et aux doses de 650 et 1 300 mg/kg par jour chez les femelles. Une augmentation de l'incidence combinée des leucémies et des lymphomes, jugée non liée à la dose, a été notée chez les souris mâles. Globalement, il a été conclu que les données n'étaient pas convaincantes quant à la cancérogénicité du bisphénol-A chez les rats et les souris, mâles ou femelles, exposés par voie alimentaire (NTP, 1982). La signification biologique des données et les conclusions du NTP (1982) font l'objet de débats. Plus précisément, on a fait valoir que les augmentations marginales des leucémies chez le rat et l'incidence combinée des

lymphomes et des leucémies chez les souris mâles devraient être considérées comme étant reliées au bisphénol-A. Il a également été proposé de considérer les effets testiculaires observés comme des indications d'une action cancérigène (Huff, 2001 et 2002). D'autres, toutefois, ont soutenu que la conclusion de l'étude réalisée sur deux ans était correcte, soit que les résultats sont équivoques concernant la cancérigénicité chez les rats mâles et qu'ils n'indiquent pas la cancérigénicité chez les rats femelles et les souris des deux sexes (Haighton et al., 2002; Munro et al., 2002a et 2002b). Il a été noté que l'incidence des tumeurs malignes dans les groupes de rats et de souris exposés au bisphénol-A était dans la plage des valeurs pour les témoins historiques des souches et des espèces d'animaux d'essai (Haighton et al., 2002). Les conclusions du NTP (1982) sont appuyées par Tyl et al. (2002) qui n'ont observé aucune augmentation de l'incidence des cancers dans une évaluation de la toxicité du bisphénol-A sur trois générations de rats Sprague-Dawley mâles et femelles exposés à des doses allant de 0,001 à 500 mg/kg p.c. par jour. Les données disponibles semblent indiquer que le bisphénol-A n'est pas cancérigène pour les adultes exposés (Keri et al., 2007).

Selon des rapports récents, l'exposition prénatale ou néonatale du rat au bisphénol-A à des doses de 25 ou 250 ng/kg p.c., administrées par le truchement d'une pompe osmotique implantée dans les femelles gravides, et à des doses variant de 2,5 µg/kg p.c. à 1,0 mg/kg p.c. par jour, administrées par injection sous-cutanée aux mères durant le développement, pourrait accroître la vulnérabilité à des transformations néoplasiques dans la prostate et les glandes mammaires du rat adulte (Ho *et al.*, 2006; Murray *et al.*, 2007; Durando *et al.*, 2007; Markey *et al.*, 2003 et 2005; Munoz-de-Toro *et al.*, 2005). Toutefois, les données sont limitées et insuffisantes pour conclure que l'exposition précoce au bisphénol-A, de façon indépendante, peut entraîner des événements néoplasiques (Newbold *et al.*, 2007; Prins *et al.*, 2007; Ho *et al.*, 2006; Keri *et al.*, 2007; Ichihara *et al.*, 2003). Une étude plus approfondie du rôle de l'exposition au bisphénol-A aux premiers stades de la vie dans le processus de cancérogenèse, en considérant plus particulièrement les voies les plus pertinentes pour les humains, est nécessaire (Keri *et al.*, 2007).

## Génotoxicité

Les études de la génotoxicité *in vitro* n'ont pas montré une activité mutagène; toutefois, il a été constaté que le bisphénol-A a un potentiel aneugène et qu'il induit une transformation morphologique et la formation de micronoyaux en l'absence d'activation métabolique dans des cultures de cellules embryonnaires du hamster de Syrie et des cultures de cellules du hamster chinois V79, respectivement (NTP, 2007; BESC, 2003; Haighton *et al.*, 2002). Par contre, un grand nombre d'essais normalisés de génotoxicité, y compris l'essai de mutation létale dominante *in vivo* chez les mammifères et l'essai des micronoyaux chez la souris, n'ont pas indiqué un pouvoir mutagène ou clastogène (BESC, 2003; Haighton *et al.*, 2002). En utilisant la méthode de postmarquage au <sup>32</sup>P, il a été démontré que le bisphénol-A formait des adduits à l'ADN *in vivo* dans le foie du rat; les principaux adduits n'ont pas été caractérisés davantage, et on ignore la pertinence de ce résultat pour la santé humaine. Après analyse de la documentation, étant donné



l'absence d'induction significative de tumeurs dans les études sur des animaux, l'Union européenne a conclu que le bisphénol-A ne semblait pas avoir un potentiel mutagène important *in vivo* (NTP, 2007; BESC, 2003).

Le potentiel aneugène du bisphénol-A a été étudié de façon plus approfondie après observation d'une augmentation spontanée d'anomalies méiotiques dans les ovocytes de souris, qui a été attribuée à une exposition imprévue au bisphénol-A par le truchement de matériaux de cages endommagées (Hunt *et al.*, 2003). Les auteurs ont subséquemment étudié l'impact de courtes périodes d'exposition au bisphénol-A sur les processus méiotiques au cours de l'ovogenèse. L'administration par voie orale de bisphénol-A (0, 20, 40 ou 100 µg/kg p.c. par jour) à des souris femelles C57BL/6 juvéniles (âgées de 20 à 22 jours) pendant 6 à 8 jours avant de procéder au prélèvement des ovocytes a entraîné une augmentation significative des problèmes de congression des chromosomes (1,7, 5,8, 7,5 et 10,9 % respectivement selon la dose) et une augmentation des anomalies méiotiques, reliée à la dose (Hunt *et al.*, 2003). Une étude ultérieure des effets du bisphénol-A sur les cellules germinales femelles et mâles et les cellules somatiques n'a pas permis de confirmer le potentiel aneugène. On n'a observé ni augmentation de l'hyperploïdie ou de la polyploïdie, ni modification temporelle du déroulement de la méiose, ni induction de micronoyaux chez les souris C57Bl/6 femelles exposées par l'eau potable (7 doses journalières de 0,04 mg/kg ou 7 semaines à une concentration de 0,5 mg/L) et les souris (102/ElxC3H/E1)F1 mâles exposées par gavage (0, 0,002, 0,02 ou 0,2 mg/kg) [Pacchierotti *et al.*, 2008]. Plutôt que l'induction de l'aneuploïdie, il a été proposé comme explication que les ovocytes des souris exposées au bisphénol-A réagissaient aux perturbations de la formation du fuseau en déclenchant l'arrêt de la méiose (Eichenlaub-Ritter *et al.*, 2008). Donc, l'absence d'indications directes de l'induction d'une action aneugène *in vivo* et les données très limitées *in vitro* portent à croire que le bisphénol-A n'a pas un potentiel aneugène important (BESC, 2003).

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Les études sur plusieurs générations de la toxicité pour la reproduction chez le rat Sprague-Dawley et la souris CD-1 ont été évaluées par plusieurs instances et ont été jugées valides (BESC, 2008; Willhite *et al.*, 2008; NTP, 2007; Nakanishi *et al.*, 2007; EFSA, 2006; BESC, 2003). Les paramètres de la reproduction et du développement ont été examinés après exposition par voie alimentaire des rats à des doses journalières de 0,001, 0,02, 0,30, 5, 50 et 500 mg/kg p.c. et des souris à des doses de 0, 0,003, 0,03, 0,3, 5, 50 et 600 mg/kg p.c. (Tyl *et al.*, 2002 et 2007). Les valeurs déterminées de la DSENO pour les deux espèces sont de 5 mg/kg p.c. par jour pour les effets systémiques chez l'adulte et de 50 mg/kg p.c. par jour pour la toxicité pour la reproduction et le développement. La DSENO de 5 mg/kg p.c. par jour pour les effets systémiques chez l'adulte tient compte des effets suivants : réduction significative du poids corporel et du gain pondéral, réduction du poids absolu et augmentation du poids relatif des organes chez le rat et augmentation de l'incidence de l'hypertrophie hépatocytaire minime à légère chez le rat et la souris adulte mâle et femelle. La DSENO de 50 mg/kg p.c. par jour pour la toxicité pour la reproduction et le développement se fonde sur les effets sur la

progéniture aux doses d'essai les plus élevées. Ces effets sont notamment : réduction du poids corporel au sevrage, changements liés au traitement du poids absolu ou relatif des organes chez les rats mâles et femelles, et hypoplasie des tubules séminifères et retard de la séparation du prépuce, ainsi que légère augmentation de l'incidence de testicules non descendus chez les souris mâles sevrées. Aucun changement d'intérêt toxicologique n'a été observé aux doses de 0,001 à 5,0 mg/kg p.c. par jour chez le rat et de 0,003 à 5,0 mg/kg p.c. par jour chez la souris, tant au stade adulte qu'au cours du développement (Tyl *et al.*, 2002 et 2007). L'étude de la toxicité sur la reproduction chez le rat, sur trois générations, de Tyl *et al.* (2002) ne comportait pas de témoins exposés à un œstrogène pouvant servir de référence pour l'évaluation des résultats négatifs; toutefois, l'étude plus récente sur plusieurs générations chez la souris comprenait un groupe de référence exposé par voie alimentaire au 17 $\beta$ -œstradiol (Tyl *et al.*, 2007). Une toxicité pour le développement de la souris CD-1 et du rat CD a été constatée après exposition prénatale au cours de périodes importantes de l'organogenèse (du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation), par gavage, à des doses élevées de bisphénol-A. Les mesures de la toxicité pour le développement comprenaient le pourcentage des résorptions, le nombre de fœtus vivants par portée, le rapport mâles/femelles, le poids corporel moyen des fœtus par portée et le pourcentage des fœtus mal formés. Aucun effet sur le développement n'a été noté à la dose de 640 mg/kg p.c. par jour (la plus élevée considérée étant donné la forte toxicité maternelle observée à la dose de 1 280 mg/kg p.c. par jour) chez le rat ou de 1 000 mg/kg p.c. par jour chez la souris. Une action tératogène du bisphénol-A n'a été observée à aucune des doses d'essai (Morrissey *et al.*, 1987).

Des études récentes ont montré que les substances qui perturbent le système endocrinien, comme le bisphénol-A, peuvent modifier les fonctions cellulaires à des concentrations ou doses inférieures aux concentrations ou doses sans effet nocif observé déterminées dans les études toxicologiques normalisées (examinées dans Welshons *et al.*, 2003; vom Saal et Welshons, 2006; Welshons *et al.*, 2006). On appelle ces études « études à dose faible ». La manifestation des effets observés ne correspond pas nécessairement à une relation dose-réponse linéaire et, dans plusieurs cas, la courbe dose-réponse a plutôt une forme non monotone. Le bisphénol-A a été considéré comme un « œstrogène environnemental » faible, à la lumière de bioessais traditionnels, étant donné qu'il se lie aux récepteurs alpha et bêta des œstrogènes (ER $\alpha$  et ER $\beta$ ) [Gould *et al.*, 1998; Kuiper *et al.*, 1998; Pennie *et al.*, 1998) avec une affinité environ 10 000 à 100 000 fois plus faible par comparaison au 17 $\beta$ -œstradiol (Vandenberg *et al.*, 2007). Une analyse des modes d'action dépasse le cadre de cette évaluation préalable; toutefois, il a été démontré que de faibles doses de bisphénol-A perturbaient les glandes endocrines, y compris les tissus sensibles aux androgènes et œstrogènes, le système immunitaire, la fonction hormonale thyroïdienne et le système nerveux en développement [données examinées dans Richter *et al.*, 2007; Vandenberg *et al.*, 2007; Wetherill *et al.*, 2007]. Des données semblent indiquer que le bisphénol-A peut stimuler les réactions cellulaires susmentionnées à de très faibles concentrations par des mécanismes génomiques (récepteur nucléaire des œstrogènes) ou non génomiques (transduction associée aux membranes ou intracellulaire), avec des effets sur la fonction cellulaire à des concentrations d'à peine 1 pM ou 0,23 pg/mL (Anway *et al.*, 2005 et 2006; Wozniak *et al.*, 2005; Zoeller *et al.*, 2005) [données examinées dans Wetherill *et al.*, 2007]. En particulier, il a été démontré que certains effets du bisphénol-A

pouvaient être liés au récepteur des œstrogènes GPR30 à la surface des cellules, lequel serait équipotent pour le 17 $\beta$ -œstradiol et le diéthylstilbestrol (Alonso-Magdalena *et al.*, 2005).

Il existe de nombreuses études publiées, validées par des pairs, qui décrivent les effets du bisphénol-A chez des animaux de laboratoire à des doses inférieures aux DSENO déterminées pour les paramètres de toxicité systémique et de toxicité pour la reproduction et le développement dans des essais toxicologiques normalisés. Les effets observés comprennent entre autres : modifications de la croissance et du développement de la prostate, organisation des glandes mammaires, induction de protéines dans l'utérus, organisation de circuits sexuellement dimorphes dans l'hypothalamus, déclenchement de cycle œstral, puberté précoce, poids corporel et malformations de l'appareil génital [données examinées dans Richter *et al.*, 2007; Wetherill *et al.*, 2007]. Ces études ont été examinées en profondeur et résumées dans plusieurs rapports récents (NTP, 2007; Richter *et al.*, 2007; Willhite *et al.*, 2008). Dans l'évaluation préalable, l'accent sera mis sur la détermination des changements considérés comme potentiellement « nocifs » en vue de l'évaluation du risque pour la santé humaine.

Il convient de noter que, en raison de la démonstration par Taylor *et al.* (2008) que les différences entre la toxicocinétique orale ou celle par injection sous cutanée chez les adultes n'existent probablement pas chez les nouveau-nés. La présente évaluation a passé en revue les études où le bisphénol-A a été administré pendant le développement du fœtus ou au début de la période postnatale par injection sous cutanée (sc) (Kato *et al.*, 2003; 2006; Ho *et al.*, 2006; Honma *et al.*, 2002; Nakamura *et al.*, 2006; Suzuki *et al.*, 2002). Les données néonatales dans lesquelles une injection sous-cutanée a été utilisée permettent d'évaluer les effets potentiels de l'exposition au cours de premières phases du développement. Bien qu'elles soient informatives, ces études n'étaient pas à la base de la caractérisation du danger du bisphénol-A pour la santé humaine.

Un certain nombre d'études portant sur la reproduction et le développement ont montré que l'exposition *in utero* ou néonatale à des doses inférieures à la DSENO de 50 mg/kg p.c. par jour établie pour la toxicité pour la reproduction et le développement pouvait modifier des paramètres de la fonction reproductive et du développement. Chez la souris CF-1, l'exposition au bisphénol-A à des doses orales de 0, 2 ou 20  $\mu$ g/kg p.c. par jour du 11<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation a entraîné une augmentation de la taille de la prostate de la progéniture mâle à partir de la dose de 2  $\mu$ g/kg (Nagel *et al.*, 1997), une diminution du poids des épидидymes et de la production spermatique journalière à 2 et 20  $\mu$ g/kg, respectivement (vom Saal *et al.*, 1998), ainsi qu'une augmentation de la croissance postnatale chez les deux sexes et une maturation sexuelle précoce de la progéniture femelle à la dose de 2,4  $\mu$ g/kg p.c. par jour (Howdeshell *et al.*, 1999). En outre, chez la souris CD-1 exposée à la dose de 10  $\mu$ g/kg p.c. par jour du 14<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, on a noté un développement anormal de la prostate démontré par une augmentation du nombre et de la taille des canaux prostatiques ainsi qu'une augmentation du volume global de la prostate; une malformation de l'urètre a également été observée (Timms *et al.*, 2005). Honma *et al.* (2002), qui ont administré par injection subcutanée des doses de bisphénol-A de 0, 2 ou 20  $\mu$ g/kg p.c. par jour à des souris ICR /Jcl du 11<sup>e</sup> au

17<sup>e</sup> jour de gestation, ont montré que ces faibles doses administrées par une voie non orale avaient souvent certains effets, en particulier une croissance postnatale différente et une ouverture vaginale précoce à 20 µg/kg; toutefois, la fonction reproductive chez les femelles était normale à la première portée. Chez le rat Long-Evans, à la suite de l'exposition de femelles gravides et de femelles qui allaitent à une dose de 2,4 µg/kg p.c. par jour du 12<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour postnatal, on a constaté que les concentrations plasmatiques de l'hormone lutéinisante étaient modifiées et que les concentrations de la testostérone étaient moindres à l'âge adulte; le ciblage d'une période sensible du développement périnatal aurait donc permis de mettre en évidence des effets liés au bisphénol-A sur la biosynthèse des androgènes par les cellules de Leydig chez l'adulte. Une exposition chronique à partir du sevrage (21<sup>e</sup> jour postnatal) jusqu'au stade adulte, représentant la période d'adolescence, a également eu pour effet de réduire la biosynthèse des androgènes par les cellules de Leydig chez les adultes à des doses aussi faibles que 2,4 µg/kg p.c. par jour (Akingbemi *et al.*, 2004). Le sous-échantillon des études susmentionnées indique une DMENO de 2 µg/kg p.c. par jour pour les effets du bisphénol-A sur la reproduction. Une relation dose-réponse non monotone (en U inversé) a été observée dans plusieurs cas.

Des résultats contraires ont été présentés dans divers autres rapports. L'exposition par voie orale au bisphénol-A à des doses de 0,2, 2, 20 ou 200 µg/kg p.c. par jour du 11<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation n'a pas eu d'effet toxique sur la reproduction dans des études sur la souris CF-1 (Cagen *et al.*, 1999a; Ashby *et al.*, 1999), ni d'effet sur la densité spermatique ou le développement des organes reproducteurs mâles chez la souris C57Bl/6N, sensible aux œstrogènes, exposée à divers stades biologiques (Nagao *et al.*, 2002). Notamment, dans les études de Cagen *et al.* (1999a) et d'Ashby *et al.* (1999), les réponses des témoins positifs ne différaient pas de celles des témoins négatifs et des animaux exposés au bisphénol-A. Aucun effet lié au traitement sur la progéniture du rat albinos Wistar n'a été observé à la suite d'une exposition maternelle au bisphénol-A à la concentration de 0,01, 0,1, 1,0 ou 10 ppm dans l'eau potable; les auteurs de l'étude ont conclu que la substance ne devrait pas être considérée comme une substance présentant une toxicité sélective pour la reproduction ou le développement (Cagen *et al.*, 1999b). Une étude sur deux générations de la reproduction chez le rat Crj: CD (SD) IGS après exposition par voie orale à diverses doses de bisphénol-A entre 0,2 et 200 µg/kg p.c. par jour n'a également mis en évidence aucun changement nocif significatif lié au traitement pour les multiples paramètres évalués de la reproduction et du développement (Ema *et al.*, 2001); cette étude n'a pas utilisé non plus de témoins positifs, qui auraient été utiles pour l'interprétation des données négatives. Plus récemment, Howdeshell *et al.* (2007) ont évalué les effets chez le rat Long Evans Hooded de l'exposition par voie orale à des doses de bisphénol-A de 2, 20 ou 200 µg/kg p.c. par jour, administrées du 7<sup>e</sup> jour de gestation au 18<sup>e</sup> jour postnatal, et ils n'ont relevé aucun effet significatif sur les paramètres de la reproduction des mâles qui incluaient le développement de l'appareil reproducteur mâle, les concentrations des hormones de la reproduction et la production spermatique.

Un certain nombre de variables expérimentales pourraient expliquer les résultats divergents de l'exposition au bisphénol-A à de faibles doses, en particulier, les

différences des espèces et des souches, la variabilité liée aux tissus ou aux paramètres considérés, la variabilité de la nourriture quant à la teneur en contaminants œstrogènes, l'emploi inapproprié ou l'absence de témoins positifs et la considération d'effets liés à l'exposition qui présentent une courbe dose-réponse non monotone (vom Saal et Hughes, 2005; vom Saal *et al.*, 2005a; Richter *et al.*, 2007). En outre, la période de dosage ou le moment de l'exposition par rapport aux phases critiques du développement et le régime de dosage sont des considérations importantes, en particulier pour l'évaluation des effets de l'exposition au cours du développement. Par ailleurs, la nature des effets est telle qu'il est difficile de caractériser le degré de « nocivité » potentielle et, par conséquent, de déterminer l'importance à leur donner dans une évaluation du risque pour la santé humaine.

### **Toxicité pour le développement neurologique**

Récemment, des groupes d'experts évaluant la toxicité du bisphénol-A ont reconnu que des changements dans le développement neurologique et le comportement étaient des valeurs de références jugées préoccupantes. Aux États-Unis, le Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction du National Toxicology Program (NTP, 2007) a conclu qu'il existait « certaines » préoccupations concernant la possibilité que les femmes enceintes, les fœtus et les enfants soient sensibles à des effets du bisphénol-A sur des paramètres neurologiques et comportementaux (CERHR, 2007). « Certaines » de ces préoccupations reposaient sur la constatation que les études publiées sur les effets neurologiques et comportementaux du bisphénol-A indiquaient invariablement des résultats plus « positifs » que les études sur la reproduction et le développement, même si les paramètres considérés variaient d'un chercheur à l'autre. Cette préoccupation a été exprimée dans le contexte des estimations de l'exposition de la population générale aux États-Unis (NTP, 2007). Le NTP a récemment mis au point son évaluation du bisphénol-A ce qui a donné lieu à des inquiétudes concernant les effets liés au comportement neurobiologique chez le fœtus, le nourrisson et l'enfant au niveau actuel d'exposition humaine (NTP 2008). À la lumière des données existantes, le groupe d'experts sur le bisphénol-A de Chapel Hill a affirmé en toute confiance que « de faibles doses de bisphénol-A au cours du développement ont des effets persistants sur la structure du cerveau, sur son fonctionnement et sur le comportement chez le rat et la souris » (vom Saal et al. 2007). La confiance a été définie en fonction de la concordance, selon le groupe d'experts, des résultats de plusieurs publications de laboratoires différents sur des points d'étude. Étant donné les conclusions de ce groupe d'experts, il a été jugé approprié, dans le cadre de cette évaluation préalable, d'examiner plus à fond les données des études relatives aux effets de l'exposition au bisphénol-A à de faibles doses sur le neurodéveloppement et le comportement. Ces études sont présentées dans l'annexe D et sont examinées de façon plus détaillée ci-après.

Le développement neurologique est un processus complexe qui s'amorce au début du développement embryonnaire et s'étend sur plusieurs périodes de la vie. Le fonctionnement précis du système nerveux est essentiel pour toutes les activités mentales, sensorielles et motrices; le système nerveux interagit en outre avec le système

endocrinien pour réguler l'homéostasie (Clancy *et al.*, 2001). Divers essais comportementaux ont été effectués pour évaluer l'effet de l'exposition au bisphénol-A à de faibles doses; certains font partie des essais recommandés dans la ligne directrice 426, récemment adoptée, de l'OCDE sur les études de la toxicité pour le développement neurologique (OCDE, 2007). Un certain nombre de paramètres de la toxicité pour le développement neurologique ont été examinés, entre autres, l'activité locomotrice et exploratoire, l'apprentissage, le comportement social, sexuel et maternel ainsi que la morphologie du cerveau, pour une gamme de doses d'exposition allant de 0,2 à 400 000 µg/kg p.c. par jour [données examinées dans NTP, 2007; Richter *et al.*, 2007; Willhite *et al.*, 2008; BESC, 2008].

L'évaluation de plusieurs études déterminantes concernant les effets du bisphénol-A sur le développement neurologique et le comportement des rongeurs a indiqué que l'exposition *in utero*, périnatale ou postnatale à des doses inférieures aux DSENO déterminées chez le rat et la souris par Tyl *et al.* (2002 et 2007) de 50 mg/kg p.c. par jour, pour les effets sur la reproduction ou le développement, et de 5 mg/kg p.c. par jour, pour la toxicité systémique, lesquelles ont été utilisées dans les plus récents calculs des concentrations de référence, soit 16 à 50 µg/kg p.c. par jour (EFSA, 2006; Willhite *et al.*, 2007), pouvait avoir certains effets sur le développement neurocomportemental des rongeurs au stade fœtal ou au début de la période postnatale. La plus faible dose à laquelle un effet a été observé dans la documentation sur le développement neurologique est de 0,02 µg/kg p.c. par jour et concerne des changements de l'ARNm des récepteurs des œstrogènes; toutefois, aucun effet n'a été observé à la dose de 2 µg/kg p.c. par jour, ce qui semble refléter une courbe dose-réponse en U inversé (non monotone) [Nishizawa *et al.*, 2003, 2005a et 2005b].

Bien que cette relation dose-réponse non monotone, correspondant à une courbe en U inversé, soit considérée comme étant liée à des effets de rétroaction à la fois positive et négative sur les récepteurs des œstrogènes (Welshons *et al.*, 2003 et 2006) ou encore à des effets physiologiques de l'activité œstrogène du bisphénol-A par le mécanisme de rétroaction du système endocrinien des animaux, c'est toujours un sujet de recherche, et, à cet égard, les efforts se concentrent sur la mise en évidence de perturbations à des doses inférieures à celles précédemment jugées sans effet. En outre, la forme des courbes dose-réponse pour les effets de divers composés œstrogènes diffère selon le paramètre considéré et le régime d'exposition (Melnick *et al.*, 2002). Il est donc difficile d'établir l'importance de la DMEO de 0,02 µg/kg p.c. par jour pour l'évaluation du risque pour la santé humaine du bisphénol-A, d'autant plus qu'il s'agit de la seule dose d'essai inférieure à la DSEO de 2 µg/kg p.c. par jour et que certains effets n'ont pas toujours été observés au cours des périodes d'étude. En outre, comme les études (période d'exposition et paramètres mesurés) n'ont été menées que jusqu'à certains stades du développement embryonnaire, on ignore la pertinence pour la période postnatale chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants. Une autre étude, qui a examiné les changements relatifs aux récepteurs cervicaux qui seraient induits par la substance, a indiqué une augmentation fluctuante du nombre de neurones exprimant les récepteurs ERα et ERβ à la suite de l'administration par voie orale de 2 µg/kg p.c. par jour de bisphénol-A à des souris ICR du 11<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation; les augmentations ont été observées à 5 et à

13 semaines, mais non à 9 semaines (Kawai *et al.*, 2007). L'administration d'une dose orale de la substance à des rats Sprague-Dawley à raison de 40 µg/kg p.c. par jour du 23<sup>e</sup> au 30<sup>e</sup> jour postnatal, ce qui ciblait la période du développement juvénile, a donné lieu à une augmentation transitoire et liée au sexe des concentrations de ERα dans le noyau ventromédial de l'hypothalamus; les changements ont été observés le 37<sup>e</sup> jour postnatal mais non le 90<sup>e</sup>, chez les femelles seulement (Ceccarelli *et al.*, 2007). Bien que ces effets puissent être considérés comme des biomarqueurs de l'exposition au bisphénol-A et des événements potentiellement précurseurs d'effets nocifs, on ignore leur pertinence biologique pour l'évaluation du risque pour la santé humaine.

Le changement volumétrique de régions sexuellement dimorphes du cerveau a été utilisé comme biomarqueur de perturbation du développement par des substances agissant sur le système endocrinien [données examinées dans Patisaul et Polston, 2008]. L'injection subcutanée de bisphénol-A à des rats Sprague-Dawley, à raison de 100 mg/kg p.c. par jour, les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours postnataux n'a résulté en aucun changement observable du volume du noyau sexuellement dimorphe de l'aire préoptique (SDN-POA) ou du noyau antéroventral périventriculaire de l'hypothalamus (AVPV) [Patisaul *et al.*, 2006 et 2007]. Même si on a démontré que le bisphénol-A modifiait le phénotype neuronal en démasculinisant les cellules immunoréactives à la tyrosine hydroxylase (TH) et en déféminisant les cellules doublement marquées pour l'ERα et la TH chez les rats mâles et femelles respectivement, on n'a constaté aucun changement fonctionnel à l'examen des neurones à gonadolibérine (GnRH) [Patisaul *et al.*, 2006 et 2007]. Il en découle que les modifications neuroanatomiques et les changements de l'expression révélés par les méthodes immunohistochimiques peuvent ne pas toujours correspondre à une perturbation de la fonction neuronale [données examinées dans Patisaul et Polston, 2008]. L'examen des neurones à GnRH en tant qu'indicateurs de la féminisation de l'AVPV est un moyen indirect de déterminer l'existence de changements induits par le bisphénol-A dans cette région sexuellement dimorphe du cerveau. Il aurait été plus éclairant, concernant la féminisation de l'AVPV, de déterminer la capacité des femelles exposées de produire une décharge de LH. L'administration par voie orale de 12 à 60 mg/kg p.c. par jour de bisphénol-A à des rats mâles à partir de l'âge de 5 jours jusqu'à 3 semaines a entraîné une réduction de l'immunoréactivité à la tyrosine hydroxylase dans le mésencéphale à l'âge de 7 semaines; parallèlement, on a observé une augmentation des cellules TUNEL-positives dans la *substantia nigra* (qui pourrait refléter une neurodégénérescence) et une réduction de l'expression du transporteur de la dopamine dans le mésencéphale (Ishido *et al.*, 2007). L'exposition à des doses orales de bisphénol-A allant de 3,2 à 320 mg/kg p.c. par jour n'a pas entraîné non plus de changements volumétriques du SDN-POA chez les rats Sprague-Dawley exposés au cours de la gestation et de l'allaitement (Kwon, 2000). Une inversion des différences entre les mâles et les femelles pour le volume du *locus coeruleus*, noyau du tronc cérébral participant aux réactions de stress et de panique, a été observée après administration de bisphénol-A dans l'eau de boisson à des doses de 0,03 et 1,5 mg/kg p.c. par jour (Kubo *et al.*, 2001 et 2003); une relation dose-réponse non monotone a été constatée, l'inversion étant plus importante à 0,03 qu'à 0,3 mg/kg p.c. par jour (Kubo *et al.*, 2003). De même, la différence normale entre les sexes pour le nombre de neurones à corticolibérine (CRH) a été modifiée dans le noyau du lit de la strie terminale et l'aire préoptique chez le rat

Wistar après exposition au bisphénol-A dans l'eau de boisson à la dose de 2,5 mg/kg p.c. par jour pendant la gestation et l'allaitement (Funabashi *et al.*, 2004). Des régions sexuellement dimorphes homologues existent dans le cerveau humain (Baltzhazart et Ball, 2007; MacLusky et Naftolin, 1981); la pertinence pour l'évaluation du risque pour la santé humaine est incertaine.

Les études de l'expression et des caractéristiques immunohistochimiques des récepteurs cervicaux sont très importantes pour l'obtention de données mécanistes et elles fournissent des données utiles sur des biomarqueurs, mais la pertinence pour l'évaluation du risque pour la santé humaine est incertaine. Les interprétations données par l'Union européenne dans la mise à jour de l'évaluation des risques liés au bisphénol-A vont dans le même sens (BESC, 2008).

Des tests comportementaux ont été utilisés pour caractériser l'effet de l'exposition au bisphénol-A sur l'activité locomotrice et exploratoire générale, l'anxiété, l'apprentissage et la mémoire chez les rongeurs. À la dose de 10 µg/kg p.c. par jour dans l'eau de boisson, les souris CD-1 exposées au cours du développement périnatal ont affiché un comportement maternel différent. Fait intéressant, les comportements d'allaitement différents ont été observés après une exposition au stade prénatal et au stade adulte, mais non après une exposition continue (Palanza *et al.*, 2002). Une réduction des effets renforçants reliés à la d-amphétamine chez les femelles (Laviola *et al.*, 2005) et une diminution ou élimination des différences comportementales reliées au sexe (Gioiosa *et al.*, 2007) ont également été mises en évidence chez les souris CD-1 exposées par voie orale au cours de la gestation à une dose de 10 µg/kg p.c. par jour, ce qui indiquerait que l'exposition au bisphénol-A à des doses bien inférieures à la DSENO établie de 50 mg/kg p.c. par jour pour les effets sur la reproduction et le développement pourrait avoir des effets sur l'organisation du cerveau à des périodes critiques de son développement chez les rongeurs. Toutefois, ces études étaient limitées à une seule dose d'exposition, ce qui empêchait une évaluation de la relation dose-réponse. La plus faible dose ayant entraîné des effets organisationnels liés au bisphénol-A dans le cerveau est de 10 µg/kg p.c. par jour chez la souris CD-1. Il convient de souligner que ces études ont été réalisées avec la même souche non consanguine de souris (CD-1), en appliquant le même protocole expérimental (dose unique, absence de témoins positifs) et par le même groupe de chercheurs dans un même établissement de recherche.

Les effets suivants de l'exposition pendant la gestation au bisphénol-A à la dose de 40 µg/kg p.c. par jour ont, entre autres, été notés chez le rat : changements statistiquement significatifs, liés au sexe, de la performance sexuelle (Farabollini *et al.*, 2002), modification du comportement maternel actif et passif (Della Seta *et al.*, 2005), diminution marginale des différences intergroupes de la réaction à la douleur (Aloisi *et al.*, 2002), modification du comportement d'exploration (recherche de la nouveauté) et du comportement impulsif chez les femelles et les mâles, respectivement (Adriani *et al.*, 2003) et modification du comportement de jeu chez les femelles (Porrini *et al.*, 2005). En outre, chez le rat Sprague-Dawley exposé à la puberté à des doses orales de 40 µg/kg p.c. par jour, un changement du comportement des mâles a été noté (Della Seta *et al.*, 2006). Ces études, aussi effectuées par un même groupe de chercheurs, fournissent des



indications convaincantes que le bisphénol-A produit des effets à la dose de 40 µg/kg p.c. par jour et montrent la mise en œuvre d'une approche globale. Il faudrait une confirmation de ces résultats par des chercheurs indépendants.

Les résultats des études disponibles ne concordent pas concernant les effets de l'exposition au bisphénol-A sur le comportement en espace ouvert (c'est-à-dire l'activité locomotrice et exploratoire générale, le toilettage et l'anxiété) [BESC, 2008]. Kubo *et al.* (2001 et 2003) ont administré à des rats Wistar des doses de 0,03 et 0,3 mg/kg p.c. par jour de bisphénol-A dans l'eau de boisson au cours de la gestation et de l'allaitement et ont par la suite noté une légère réduction du comportement d'anxiété chez les mâles, tandis que ce comportement était plutôt intensifié chez les femelles. Fujimoto *et al.* (2006) ont également observé chez le rat Wistar des changements en sens opposé pour les mâles et les femelles de la position assise, indicatif du comportement d'exploration, après exposition au bisphénol-A à raison de 15 µg/kg p.c. par jour à partir du 13<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'à la naissance. La durée de la position assise a augmenté chez les mâles, mais a légèrement diminué chez les femelles, ce qui indiquerait que la différence entre les sexes pour ce comportement aurait été éliminée. Aucun effet sur le comportement en espace ouvert n'a été noté dans d'autres études examinant les effets de l'exposition au bisphénol-A par voie orale au cours de la période prénatale ou néonatale à des doses allant de 40 µg/kg p.c. par jour à 400 mg/kg p.c. par jour (Adriani *et al.*, 2003; Negishi *et al.*, 2003 et 2004). Remarquablement, dans leur étude sur deux générations de rats Sprague-Dawley (doses orales de 0,2, 2, 20 et 200 µg/kg p.c. par jour), Ema *et al.* (2001) ont également indiqué l'absence d'effet du bisphénol-A sur les paramètres comportementaux considérés chez les rats F1 Crj: CD(SD)IGS dans les tests en espace ouvert et en labyrinthe en T rempli d'eau. Les chercheurs ont reconnu que les différences des résultats par rapport à des études comparables pourraient être dues à des anomalies des conditions d'expérience (Ema *et al.*, 2001). Cette vaste étude, toutefois, n'a pas fourni de données sur les mesures du comportement, ce qui empêche d'évaluer le rapport entre les groupes exposés et les témoins.

Certaines études ont examiné l'effet de l'exposition prénatale et néonatale au bisphénol-A sur le comportement relié à l'anxiété dans différents tests : planche à trous, labyrinthe surélevé, nage forcée et préférence clair/obscur (Farabollini, 1999; Negishi *et al.*, 2004; Fujimoto *et al.*, 2006; Ryan et Vanderbergh, 2006). Farabollini *et al.* (1999) ont constaté que l'administration d'une dose orale de bisphénol-A de 400 µg/kg p.c. par jour du 14<sup>e</sup> jour de gestation au 6<sup>e</sup> jour postnatal augmentait le comportement associé à l'anxiété chez les rats mâles et femelles dans le test de la planche à trous, mais le réduisait chez les mâles dans le test du labyrinthe en croix surélevé. Aucun effet n'a été constaté après administration de 40 µg/kg p.c. par jour. Ryan et Vanderbergh (2006) ont signalé une augmentation de l'anxiété chez les femelles (mâles non testés) après administration de 200 µg/kg p.c. par jour de bisphénol-A du 3<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour postnatal, mais non à la dose de 2 µg/kg p.c. par jour dans le test de préférence clair/obscur; ils n'ont observé aucune différence dans les tests de mémoire spatiale. Aucun changement n'a été observé dans d'autres études pour les mêmes paramètres. En particulier, chez le rat, dans le test du labyrinthe en croix surélevé, Fujimoto *et al.* (2006) n'ont noté aucun effet associé à l'anxiété à la suite de l'exposition au bisphénol-A, à partir du 13<sup>e</sup> jour de

gestation jusqu'à la naissance, à la dose de 15 µg/kg p.c. par jour dans l'eau de boisson; la progéniture mâle et femelle a été testée. Negishi *et al.* (2004) n'ont également pas constaté d'effets chez les femelles exposées à 100 µg/kg p.c. par jour à partir du 3<sup>e</sup> jour de gestation (au stade fœtal) jusqu'au 20<sup>e</sup> jour postnatal; les mâles n'ont pas été testés. Toutes ces données montrent, pour une large plage d'exposition au bisphénol-A, la variabilité d'un genre et d'une espèce à l'autre des effets observés sur les paramètres comportementaux de l'anxiété.

Les effets de l'exposition au bisphénol-A sur la fonction cognitive ont également été examinés. Dans les études s'étant intéressées aux effets de la substance sur l'apprentissage et la mémoire, aucun effet n'a été observé dans le test du labyrinthe en T rempli d'eau chez les rats Sprague-Dawley exposés pendant la gestation et l'allaitement à des doses de 0,2, 2, 20 et 200 µg/kg p.c. par jour (Ema *et al.* 2001; étude sur deux générations), ni dans le test d'évitement passif chez les rats Wistar exposés tardivement au cours de la gestation par l'eau de boisson (15 µg/kg p.c. par jour) [Fujimoto *et al.*, 2006]. Fait intéressant, dans la même étude, l'exposition pendant une semaine au bisphénol-A (du 13<sup>e</sup> jour de gestation au jour postnatal 0) a entraîné une modification des différences normales entre les sexes, observées chez les rats témoins, dans le comportement de lutte au cours du test de nage forcée. Chez les mâles exposés, une immobilité accrue a été observée, ce qui indique un comportement similaire à la dépression, appelé « comportement de désespoir »; les rats mâles ont semblé plus sensibles aux effets du bisphénol-A sur la réaction dépressive (Fujimoto *et al.*, 2006). Kubo *et al.* (2001), qui ont évalué les effets chez le rat d'une dose de bisphénol-A de 1,5 mg/kg p.c. par jour, également administrée par le truchement de l'eau de boisson, ont constaté la disparition du dimorphisme lié au sexe du comportement d'évitement chez les animaux exposés; la mémoire en tâche d'évitement des mâles a augmenté, tandis que celle des femelles a diminué. Les auteurs ont formulé l'hypothèse que l'exposition entraînait à la fois une démasculinisation des mâles et une déféminisation des femelles. Negishi *et al.* (2003), dans des tests similaires, n'ont pas observé d'effets cohérents sur le comportement d'évitement actif des animaux exposés à des doses de 4, 40 et 400 mg/kg p.c. par jour du 10<sup>e</sup> jour de gestation au 20<sup>e</sup> jour postnatal; les effets étaient variables et n'étaient pas fonction de la dose. Une autre étude sur des rats mâles F344 exposés à raison de 100 µg/kg p.c. par jour à partir du 3<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au 20<sup>e</sup> jour postnatal a indiqué une diminution des réactions d'évitement dans les trois premiers des quatre essais d'évitement actif; toutefois, aucune différence n'a été observée entre les groupes exposés et les groupes témoins dans les tests d'évitement passif (Negishi *et al.*, 2004). Chez des rats F344 exposés à 100 ou 250 µg/kg p.c. par jour de bisphénol-A du 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour postnatal, Carr *et al.* (2003) ont observé une perturbation du profil normal (variant selon le sexe) de l'acquisition de la tâche dans le test du labyrinthe aquatique de Morris seulement à la dose faible; à la dose élevée, la rétention de l'information spatiale par les femelles était significativement réduite.

En outre, un certain nombre d'études ont été réalisées pour examiner les effets induits par le bisphénol-A sur le comportement après une provocation pharmacologique, plus précisément les changements comportementaux induits par la d-amphétamine (Laviola *et al.*, 2005; Adriani *et al.*, 2003), la méthamphétamine (Suzuki *et al.*, 2003) ou la

morphine (Mizuo *et al.*, 2004a et 2004b; Narita *et al.*, 2006 et 2007). Ces études, qui appliquent des paradigmes normalisés, indiquent que les réponses stimulées sont modifiées à la suite de l'administration de bisphénol-A; elles sont présentées dans l'annexe D. L'exposition prénatale, du 11<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, de souris CD-1 à une dose de 10 µg/kg p.c. par jour de bisphénol-A a éliminé la préférence de place conditionnée induite par la d-amphétamine chez les femelles, ce qui laisse supposer une perturbation des circuits de récompense du cerveau reliée à l'exposition; il n'y a pas eu d'effet chez les mâles (Laviola *et al.*, 2005). Chez le rat, l'activité accrue induite par la d-amphétamine dans le test en espace ouvert a significativement été réduite chez les mâles exposés à 40 µg/kg p.c. par jour pendant toute la durée de la gestation et de l'allaitement; dans ce cas, il n'y a pas eu d'effet chez les femelles (Adriani *et al.*, 2003). Les études reposant sur la provocation pharmacologique semblent indiquer la possibilité de modifications organisationnelles du système neuronal à la suite de l'exposition périnatale au bisphénol-A. Les détails d'autres études ne sont pas fournis étant donné que les doses qui ont produit des effets significatifs sur les systèmes neurochimiques sont supérieures à la DSENO établie de 50 mg/kg p.c. par jour pour les effets sur la reproduction et le développement; les modifications du comportement ont été observées à des doses de 250 et 400 mg/kg p.c. par jour.

### **Poids de la preuve fondé sur la toxicité pour le développement neurologique**

Plusieurs organisations ont récemment évalué les données sur le développement neurologique (BESC, 2008; EFSA, 2006; NTP, 2007; NTP, 2008; USFDA, 2008; Willhite *et al.*, 2008). Notamment, l'UE, dans la mise à jour de l'évaluation des risques liés au bisphénol-A (ébauche) - « *draft Updated Risk Assessment of bisphenol A* », affirme que, globalement, étant donné la faible confiance dans la fiabilité des études de la toxicité pour le développement neurologique et l'incohérence des résultats des tests comportementaux, aucune conclusion ne peut être tirée de ces études (BESC, 2008). D'autres compétences ont conclu que les preuves scientifiques citées donnaient lieu à des inquiétudes pour ce qui est des effets neuronaux et comportementaux du bisphénol-A sur les populations potentiellement vulnérables (NTP, 2007; NTP, 2008).

Il a été considéré approprié pour caractériser le poids de la preuve relatif aux effets neurocomportementaux chez les rongeurs à la suite d'une exposition à une faible dose de bisphénol-A, on a examiné les qualités suivantes de la base de données : rigueur, puissance, corroboration/concordance, plausibilité/cohérence biologique.

La rigueur des données neurocomportementales a été évaluée d'après l'utilisation de protocoles d'essai appropriés, les paramètres mesurés et l'analyse appuyant la présentation des résultats. La plupart des études ayant considéré l'effet du bisphénol-A sur des paramètres neurocomportementaux ont utilisé des méthodes acceptables. Toutes les études ont été relevées dans des publications validées par des pairs. Les auteurs d'une étude (Ema *et al.*, 2001) ont déclaré avoir appliqué les bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Toutefois, la rigueur de plusieurs études est limitée en raison de la faible taille de l'échantillon, de la présentation de données incomplètes et de l'analyse statistique

inappropriée des résultats. De plus, seulement quelques études font état de l'utilisation parallèle de témoins positifs. Concernant les paramètres, peu d'entre eux se retrouvent dans plusieurs études, de sorte qu'il a été difficile de déterminer si des paramètres apparentés indicatifs de comportements d'anxiété, d'hyperactivité, d'évitement, etc., réagissaient de manière similaire. En conséquence, la rigueur globale de l'ensemble des données neurocomportementales est jugée limitée.

La puissance statistique des études comprises dans l'ensemble de données a été examinée. Ema *et al.* (2001) ont réalisé une étude sur deux générations chez le rat en utilisant le plus grand nombre d'animaux par groupe d'exposition. Cette étude qui était probablement assez poussée pour déceler des changements ténus dans les paramètres évalués, n'a cependant eu aucun effet sur les groupes exposés et contrôlés. La plupart des autres études reposent sur un nombre d'animaux par groupe d'exposition moindre, qui pourrait être insuffisant pour déceler les changements neurocomportementaux reliés à l'exposition au bisphénol-A. Les différentes conceptions des études et la présentation de données incomplètes dans de nombreux cas où la conception des études était similaire ont empêché une méta-analyse. Par conséquent, la puissance globale de l'ensemble de données sur le neurocomportement est jugée limitée.

Concernant la corroboration ou la cohérence (c'est-à-dire la répétition des constatations dans des études similaires et l'observation d'effets similaires dans des conditions pertinentes), les données sont trop limitées pour évaluer la cohérence de l'orientation qualitative des changements neurocomportementaux quelle que soit la signification statistique des effets relevés. Les incohérences apparentes des résultats peuvent être liées à la conception des études ou aux bioessais de comportement employés pour évaluer les effets potentiels sur le développement (par exemple, l'emploi de tests différents pour les mêmes fonctions, ou l'âge au moment des essais). Concernant les incohérences des effets du bisphénol-A sur les comportements associés à l'anxiété, il faudrait tenir compte du fait que les tests de la planche à trous, de préférence clair/obscur (émergence) et du labyrinthe en croix surélevé fournissent tous des mesures de l'anxiété, mais ils sont aussi différemment sensibles à d'autres effets neurocomportementaux parallèles comme l'effet moteur. Il en va de même pour les tests d'évitement actif et passif (ce dernier étant plus sensible aux effets moteurs). Donc, l'absence apparente d'un tableau cohérent des effets pourrait indiquer l'intervention d'autres facteurs (comme des effets moteurs) qui rendraient les résultats discordants. Aussi, l'absence d'effets cohérents lorsque ces mesures sont comparées ne signifie pas que le bisphénol-A n'influe pas sur l'anxiété. La comparaison des résultats des tests de la planche à trous et du labyrinthe en croix surélevé semble se heurter à un problème non seulement de différence des tests mais aussi de différence des doses et des régimes d'exposition : 15, 100 ou 400 µg/kg par jour, du 13<sup>e</sup> jour de gestation à la naissance, ou du 3<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour postnatal, ou encore du 14<sup>e</sup> jour de gestation au 6<sup>e</sup> jour postnatal, respectivement. À elles seules, les variations du moment d'exposition, surtout à la période périnatale, peuvent influencer substantiellement sur les effets ultérieurs. Les différences méthodologiques des études empêchent donc de tirer des conclusions définitives quant à l'absence d'effets du bisphénol-A. Néanmoins, il ressort de toutes ces études que la période de gestation et le début de la période postnatale sont des périodes où les animaux ont toujours paru plus

sensibles au bisphénol-A. Une certaine cohérence semble percer quant aux effets signalés sur les comportements sexuellement dimorphes chez les rongeurs. La base de données actuelle permet de penser que les caractères les plus sexuellement dimorphes sont aussi plus susceptibles d'être perturbés par le bisphénol-A et aussi les plus susceptibles d'être décelés étant donné les mesures utilisées. Le degré de corroboration pour cet ensemble de données est jugé limité.

Un dernier facteur qu'il est important de prendre en considération dans l'examen du poids de la preuve est la plausibilité biologique qui est déterminée par l'étude des mécanismes d'action. Le bisphénol-A a des effets œstrogènes par le truchement d'interactions avec les récepteurs des œstrogènes (ER). Les récepteurs des œstrogènes comprennent les récepteurs classiques ER $\alpha$  et ER $\beta$  ainsi que leurs variants d'épissage, récepteurs extranucléaires qui sont associés aux membranes cellulaires et aux synapses neuronales (Woolley *et al.*, 2007). Il a été déterminé que le bisphénol-A a une affinité de liaison limitée à l'ER $\alpha$ , mais une affinité près de dix fois plus élevée pour l'ER $\beta$ . Plus précisément, l'affinité relative de liaison (ARL) du bisphénol-A pour l'ER $\alpha$  et l'ER $\beta$  a été estimée à 0,05 et 0,33 respectivement, alors que celle du 17 $\beta$ -œstradiol est de 100 (Kuiper *et al.*, 1997). Remarquablement, ces substances ont une capacité égale d'induire des effets par l'intermédiaire des récepteurs des œstrogènes des membranes cellulaires (Quesada *et al.*, 2002). Il est possible que le bisphénol-A touche de façon préférentielle les tissus qui contiennent l'ER $\beta$ , dont ceux des ovaires, du système cardiovasculaire et du cerveau (Harris, 2007), et les tissus qui possèdent des récepteurs membranaires. Il est important de souligner que l'œstrogène joue un rôle clé dans la régulation des processus d'organisation et d'activation du cerveau à la fois chez les mâles et les femelles. Veuillez noter que l'on a démontré que l'influence relative de l'œstrogène et de l'androgène sur les comportements sexuellement dimorphes diffère entre les espèces. Plus précisément, il est généralement admis que la voie de signalisation de l'œstrogène prédomine chez les rongeurs alors que la voie de signalisation de l'androgène joue un rôle plus prédominant chez les humains et les primates non humains (Li *et al.*, 2008). Ainsi, l'importance relative du mode d'action œstrogénique du bisphénol-A chez les rongeurs doit être davantage étudiée en ce qui concerne la pertinence humaine.

De façon typique, la démonstration d'une relation dose-réponse tend à confirmer la plausibilité biologique. Dans le cas du bisphénol-A, la relation dose-réponse est complexe et encore imparfaitement comprise aux doses inférieures à la DSENO établie de 50 mg/kg p.c. par jour pour les effets sur la reproduction et le développement. Cela est en grande partie attribuable au manque d'études qui, de manière uniforme, mesurent plusieurs paramètres après l'administration de doses croissantes (trois ou plus). Concernant les données neurocomportementales, très peu d'études ont été réalisées à plus d'une dose; il est donc impossible dans ce cas d'établir une relation dose-réponse. Une évaluation comparative des changements reliés au bisphénol-A observés à des doses similaires dans des expériences similaires a été tentée, mais elle n'a pu être menée à bien en raison des lacunes conceptuelles susmentionnées. Dans quelques études comportant plusieurs doses, on a observé des effets reliés au bisphénol-A à certaines doses mais non à d'autres (Kubo *et al.*, 2003; Narita *et al.*, 2006; Tando *et al.*, 2007). Une meilleure caractérisation de la relation dose-réponse et une analyse plus approfondie de la

signification et de la pertinence des relations dose-réponse non linéaires sont requises afin de pouvoir bien comprendre les effets neurocomportementaux associés à l'exposition au bisphénol-A à des doses journalières de l'ordre du µg/kg p.c. Le poids de la preuve pour la plausibilité biologique est jugé limité.

Globalement, compte tenu de la rigueur, de la puissance, de la corroboration ou de la concordance des données et de leur plausibilité ou cohérence biologique, le poids de la preuve fondé sur les effets neurocomportementaux chez les rongeurs de l'exposition au bisphénol-A à des doses inférieures aux DSENO établies pour la toxicité pour la reproduction ou le développement est jugé limité.

Une hypothèse qui émerge des études de la toxicité sur le développement neurologique est que l'exposition prénatale ou néonatale au bisphénol-A peut avoir des effets sur l'organisation du cerveau et modifier les comportements sexuellement dimorphes chez la souris et le rat. Bien que mode d'action et donc la plausibilité biologique des effets observés du bisphénol-A ne soient pas clairs, il n'a pas été jugé nécessaire d'évaluer les risques si la preuve indique un effet nocif (Li *et al.*, 2008). Les renseignements mécanistes détaillés peuvent réduire l'incertitude qui règne en matière de pertinence des résultats relatifs aux rongeurs pour les humains mais ils ne sont pas essentiels pour évaluer la toxicité générale. Ainsi, comme souligné dans le NTP (2007), l'on ne sait pas si les changements signalés constituent des réactions toxicologiques nocives critiques. Cependant, les incertitudes qui entourent les résultats des tests en matière de développement neurologique et de comportement suscitent des préoccupations en ce qui concerne la santé humaine, surtout à certains stades sensibles de la vie.

### **Études épidémiologiques**

Des études épidémiologiques ont examiné des cohortes exposées au bisphénol-A; Vandenberg *et al.* (2007) en présentent une synthèse. Ces études établissent des liens entre des problèmes de santé des femmes et des concentrations de bisphénol-A dans le sang, notamment obésité, hyperplasie endométriale, fausses couches à répétition, syndrome des ovaires polykystiques ainsi que concentrations élevées d'androgènes, mais elles comportent de nombreuses faiblesses, entre autres, faible taille des échantillons, erreur de classement de l'exposition potentielle et défaut de prise en compte de facteurs de confusion potentiels. De plus, elles n'ont pas analysé les effets sur le développement neurologique et le comportement chez les sous-populations potentiellement sensibles, soit les femmes enceintes, les fœtus et les jeunes enfants.

Globalement, la confiance dans la base de données toxicologiques est jugée modérée; il existe des données sur la toxicité aiguë, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction et le développement. Par ailleurs, même si la base de données pouvant servir à l'évaluation des effets de l'exposition au bisphénol-A est importante, des lacunes sur le plan expérimental et des incohérences ont été notées dans les études évaluant les paramètres de la reproduction et du

développement. En outre, plusieurs études n'ont employé qu'une seule dose et ne permettent donc pas de caractériser la relation dose-réponse.

### **Caractérisation du risque pour la santé humaine**

Comme dans l'évaluation de la Commission européenne (BESC, 2003) qui a classé le bisphénol-A dans la catégorie 3 des substances toxiques pour la reproduction (substances préoccupantes pour la fertilité de l'espèce humaine en raison d'indications suffisantes de toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire), il a été déterminé qu'un effet critique pour la caractérisation du risque pour la santé humaine était la toxicité pour la reproduction et le développement.

Les estimations de l'exposition pour la population générale canadienne varient de 0,08 à 4,30 µg/kg p.c. par jour. Dans le cas de la sous-population la plus fortement exposée (les jeunes enfants), la plage de l'exposition moyenne va de 0,27 µg/kg p.c. par jour pour les enfants de 12 à 18 mois (maximum : 1,75 µg/kg) à 0,50 µg/kg p.c. par jour pour les nouveau-nés de 0 à 1 mois (maximum : 4,30 µg/kg). Les DSENO déterminées dans les études multigénérationnelles de la toxicité sur la reproduction chez le rat Sprague-Dawley et la souris CD-1, soit 5 mg/kg p.c. par jour pour les effets systémiques (réduction du gain pondéral chez le rat et hypertrophie hépatocytaire minime à légère chez la souris adulte mâle et femelle) et 50 mg/kg p.c. par jour pour la toxicité sur la reproduction et le développement (Tyl *et al.*, 2002 et 2007), ont été jugées des points de départ appropriés pour caractériser le risque pour la santé humaine que présente l'exposition au bisphénol-A. Par rapport à la DSENO de 5 mg/kg p.c. par jour, les marges d'exposition calculées pour les enfants exposés par les formules pour nourrissons, les bouteilles de polycarbonate et les milieux naturels varient (Tableaux 19a et 19b) de 1 160 à 18 520. Dans le cas des enfants de 0 à 7 mois exposés par le lait maternel et les milieux naturels (Tableau 20), elles vont de 3 940 à 25 000. Pour d'autres segments de la population exposés par les aliments en conserve, les bouteilles en polycarbonate et le milieu naturel (Tableau 21), elles sont de 2 200 à 62 500. Par rapport à la DSENO de 50 mg/kg p.c. par jour, les marges d'exposition seraient 10 fois plus élevées. Bien que ces marges soient jugées suffisantes pour tenir compte des différences entre les espèces et au sein des espèces pour les effets nocifs pris en compte dans les DSENO, les données des études axées sur le développement neurologique et le comportement, quoique limitées d'après l'analyse du poids de la preuve, semblent indiquer des effets potentiels à des doses bien inférieures à ces DSENO.

En particulier, quelques études chez la souris CD-1 ont fait état de modifications du comportement à la suite de l'administration de doses orales de 10 µg/kg p.c. par jour, entre autres : modification du comportement maternel des femelles exposées au stade fœtal ou au stade adulte et diminution ou élimination de différences comportementales liées au sexe après une exposition pendant la gestation seulement ou pendant la gestation et l'allaitement (Palanza *et al.*, 2002; Laviola *et al.*, 2005; Gioiosa *et al.*, 2007). À la dose de 40 µg/kg p.c. par jour, quelques études chez le rat ont noté des effets sur le comportement, dont des changements liés au sexe de la performance sexuelle, des effets

sur le comportement maternel actif et passif et des changements du comportement de recherche de la nouveauté et du comportement impulsif chez les adultes des deux sexes dont la mère avait été exposée au bisphénol-A pendant la gestation et l'allaitement (Farabollini *et al.*, 2002; Della Seta *et al.*, 2005; Adriani *et al.*, 2003). L'existence d'effets de l'exposition au bisphénol-A sur le comportement est également indiquée par la réduction du nombre de bonnes réactions d'évitement chez les rats exposés à la dose de 100 µg/kg p.c. par jour au cours de la gestation et de l'allaitement (Negishi *et al.*, 2004) et par la modification du profil normal (variant selon le sexe) d'acquisition de la tâche dans le test du labyrinthe aquatique de Morris chez les rats exposés au début de la période postnatale (Carr *et al.*, 2003).

Même si, ensemble, ces études montrent que l'exposition au bisphénol-A pendant la gestation et au début de la période postnatale peut influencer sur le développement neurologique et sur certains aspects du comportement chez les rongeurs, le poids de la preuve, globalement, a été jugé limité d'après les critères de rigueur (notamment lacunes conceptuelles, comme comportement évalué à un seul moment dans le temps), de puissance (ex. : nombre limité d'animaux par groupe expérimental), de corroboration ou cohérence (cohérence limitée des études) et de plausibilité biologique (ex. : utilisation d'une seule dose ou absence de relation dose-réponse). En raison des limites de la preuve, il est difficile de déterminer l'importance réelle des résultats relevés aux fins de l'évaluation du risque pour la santé humaine.

L'ensemble de données sur le développement neurologique et le comportement chez les rongeurs, bien que comportant beaucoup d'incertitudes, indique des effets possibles à des doses de 1 - 2 fois l'ordre de grandeur de l'exposition. Comme les données sur la toxicocinétique et le métabolisme font craindre une sensibilité des femmes enceintes, des fœtus et des jeunes enfants et que les études sur les animaux tendent à montrer une sensibilité accrue pendant le développement chez les rongeurs, il convient d'appliquer le principe de prudence dans la caractérisation du risque. Il en ressort que le bisphénol-A est considéré comme une substance qui peut pénétrer l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions qui peuvent constituer un danger pour la vie et pour la santé humaine au Canada.

### **Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine et besoins en matière de recherche**

L'évaluation du risque pour la santé humaine comporte un certain nombre d'incertitudes, entre autres :

- l'incertitude associée à l'estimation, pour tous les groupes d'âge, de l'exposition due à l'emploi de contenants réutilisables en polycarbonate; lacunes : données sur les caractéristiques des utilisations au Canada (fréquence d'utilisation, méthode



d'emploi, etc.) et disponibilité d'études représentatives sur les conditions réelles d'utilisation.

- l'incertitude associée à l'estimation de l'exposition des jeunes enfants par la consommation de lait maternel en raison du manque d'études mesurant les concentrations dans le lait maternel des Canadiennes ou portant sur un échantillon important. Un examen plus approfondi des sources de contamination du lait maternel (aliments, milieux naturels, etc.) ou d'autres données de biosurveillance seraient utiles pour déterminer les sources d'exposition les plus importantes aux fins de la gestion du risque, si requis.
- l'incertitude concernant les teneurs résiduelles en bisphénol-A des polymères utilisés dans la fabrication de produits de consommation, comme les colles époxydes, les jouets et les cosmétiques, et l'incertitude des hypothèses utilisées dans le calcul de l'exposition de la population générale due à l'utilisation de ces produits.
- l'incertitude associée à l'estimation de l'absorption de bisphénol-A par la consommation de poissons et d'aliments frais, à cause du manque d'études mesurant les concentrations au Canada ou ailleurs.
- l'incertitude relative à la qualité de la base de données concernant les effets sur la reproduction et le développement aux doses inférieures à la DSENO établie de 50 mg/kg p.c. par jour pour ces effets chez les rongeurs; la base de données est jugée limitée selon les critères de rigueur, de puissance, de corroboration ou cohérence des données et de plausibilité ou cohérence biologique.
- l'incertitude relative aux différences entre les espèces – Des incertitudes existent au sujet des différences entre les rongeurs et les humains en ce qui a trait à la toxicocinétique et au métabolisme. Les rongeurs éliminent le bisphénol-A dans les fèces par la bile sous la forme glucuronide (EFSA, 2006); les humains, par contre, l'éliminent principalement dans l'urine après glucuronidation (Snyder *et al.*, 2000; Volkel *et al.*, 2002). Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que les foetus des rats et des humains ont une faible capacité de glucuronidation (Matsumoto *et al.*, 2002; Ring *et al.*, 1999; Coughtrie *et al.*, 1988). Des données semblent indiquer que le fœtus humain métabolise moins le bisphénol-A que le fœtus du rat et, en conséquence, qu'il pourrait être plus sensible à ses effets (Elsby *et al.*, 2001). Ces différences importantes de la toxicocinétique et du métabolisme créent de l'incertitude dans les extrapolations des rongeurs à l'homme. Des incertitudes existent également au sujet de la pertinence pour les humains des données obtenues chez les rongeurs concernant les effets potentiels du bisphénol-A sur la fonction cérébrale. Par exemple, tant chez l'homme que chez le rat, la placentation est hémochoriale, ce qui laisse supposer une organisation membranaire similaire comme contexte pour le transfert du bisphénol-A de la mère au fœtus. Toutefois, l'importance du placenta chez les humains en tant qu'organe endocrine pourrait modifier l'effet du bisphénol-A et entraîner une sous-estimation ou surestimation des risques à la période prénatale chez le rat. En outre, les différences entre les espèces sur le plan du développement du cerveau sont

importantes (Seegal, 2001). Le cerveau d'un nouveau-né de rat se compare à celui d'un fœtus humain un peu avant le troisième trimestre de grossesse. À l'inverse, le nouveau-né humain pourrait être comparé à un petit rat âgé de deux ou trois semaines (Morreale *et al.*, 2004). Les mécanismes intervenant dans l'action œstrogènes du bisphénol-A dépendent de nombreux facteurs, y compris l'espèce, ce qui crée une incertitude additionnelle dans les extrapolations d'une espèce à l'autre.

- l'incertitude relative aux différences au sein des espèces – D'après les données disponibles, les femelles gravides, les fœtus et les nouveau-nés pourraient être des populations sensibles. Les concentrations réelles de bisphénol-A libre dans le fœtus demeurent toutefois incertaines. Une incertitude existe également concernant les périodes critiques de vulnérabilité au cours du développement *in utero* et postnatal et au sujet des effets ultérieurs possibles à long terme.

Les besoins en matière de recherche comprennent :

- surveillance de certains milieux naturels au Canada sur lesquels les données manquent ou sont limitées (ex. : air, sol, eau potable) pour diminuer l'incertitude concernant leur contribution à l'exposition de la population générale.
- biosurveillance de la population générale canadienne (incluant les femmes enceintes et les enfants de moins de 6 ans) pour réduire l'incertitude de l'évaluation de l'exposition. Il faudrait se pencher sur l'exactitude des estimations de l'exposition journalière reposant sur des échantillons ponctuels d'urine.
- Études sur le processus de migration à partir du polycarbonate pour éclairer la gestion du risque. Les résultats des études déjà effectuées sur ce sujet ne sont pas cohérents; certains investigateurs soutiennent que la migration diminue avec le nombre d'utilisations, tandis que d'autres affirment qu'elle demeure relativement constante pendant toute la vie des contenants.
- études épidémiologiques pour établir les relations entre l'exposition au bisphénol-A et les effets sur la santé des sous-populations sensibles.
- examen plus approfondi des mécanismes par lesquels l'exposition au bisphénol-A à de faibles doses peut influencer sur le développement du système reproducteur chez les mâles et les femelles.
- exploration plus poussée des mécanismes moléculaires permettant à de faibles doses de bisphénol-A de perturber l'homéostasie des œstrogènes et des hormones thyroïdiennes, et détermination des incidences sur le système nerveux central aux périodes critiques du développement.
- étude de la relation dose-réponse aux concentrations de bisphénol-A qui existent dans l'environnement, clarification des mécanismes responsables de différentes

courbes dose-réponse (relations linéaires ou non monotones) et détermination de la pertinence pour l'évaluation du risque pour la santé humaine.

- études sur les effets du bisphénol-A sur la différenciation sexuelle du cerveau et les paramètres neurocomportementaux; ces études devraient être effectuées en respectant les lignes directrices de l'OCDE relatives à la toxicité pour le développement neurologique.
- exploration des effets de l'exposition au bisphénol-A au cours de plages d'âge précises qui correspondent aux aspects du développement *in utero* et néonatal du névraxe qui sont les plus critiques pour le développement des caractéristiques neurocomportementales. Par exemple, les différences sensorielles et motrices relèvent généralement du tronc cérébral, l'activité associée à l'anxiété est rattachée au mésencéphale et au télencéphale inférieur, les types de comportement propres à chaque espèce sont plus probablement liés au télencéphale inférieur, et les différences de l'apprentissage et de la mémoire concernent le cortex.
- évaluation plus approfondie des effets du bisphénol-A sur le système reproducteur et le système nerveux au cours des premiers stades du développement et des stades plus avancés, y compris l'adolescence et le stade adulte.
- recherches pour déterminer les doses et les âges, ou périodes de sensibilité, les plus susceptibles de donner lieu à des troubles de développement.
- analyse des concentrations tissulaires de bisphénol-A après des expositions répétées à faibles doses par voie orale ou parentérale afin de caractériser la dose réelle par rapport à la dose administrée.
- évaluation détaillée de la capacité du bisphénol-A aux stades sensibles du développement de déclencher ou de favoriser un effet cancérigène.
- recherches pour établir de façon plus précise l'ampleur des effets afin de mieux comprendre les incidences de l'exposition au bisphénol-A.

## Conclusion

À la lumière des renseignements présentés dans cette évaluation préalable et en appliquant une approche préventive, il est conclu que le bisphénol-A pénètre ou pourrait pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements présentés dans cette évaluation préalable, en appliquant le principe de prudence, il est conclu que le bisphénol-A est une substance qui pourrait pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Il en ressort que le bisphénol-A répond aux critères énumérés aux alinéas 64a) et 64c) de la LCPE 1999.

## Références

- Aarab, N., S. Lemaire-Gony, E. Unruh, P.D. Hansen, B.K. Larsen, O.K. Andersen et J.F. Narbonne. 2006. « Preliminary study of responses in mussel (*Mytilus edulis*) exposed to bisphenol A, diallyl phthalate and tetrabromodiphenyl ether ». *Aquat Toxicol.* 785:586-592.
- [ACD] *ACD/pKa Batch*. [Modèle d'estimation]. 2005. Version 9.04. Toronto (ON). Advanced Chemistry Development. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)
- Adriani, W., D.D. Seta, F. ssi-Fulgheri, F. Farabollini et G Laviola. 2003. « Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A ». *Environ Health Perspect* 111(4):395-401.
- Akingbemi, B.T., C.M. Sottas, A.I. Koulova, G.R. Klinefelter et M.P. Hardy. 2004. « Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells ». *Endocrinology* 145(2):592-603.
- Alexander, H.C., D.C. Dill, L.W. Smith, P.D. Guiney et P. Dorn. 1988. « Bisphenol A: Acute aquatic toxicity ». *Environ Toxicol Chem* 7(1):19-26.
- Aloisi, A.M., S.D. Della, C. Rendo, I. Ceccarelli, A. Scaramuzzino et F. Farabollini. 2002. « Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats ». *Brain Res* 937(1-2):1-7.
- Alonso-Magdalena, P., O. Laribi, A.B. Ropero, E. Fuentes, C. Ripoll, B. Soria et A. Nadal. 2005. « Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans ». *Environ Health Perspect* 113(8):969-977.
- Anway, M.D., A.S. Cupp, M. Uzumcu et M.K. Skinner. 2005. « Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility ». *Science* 308(5727):1466-1469.
- Anway, M.D., et M.K. Skinner. 2006. « Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors ». *Endocrinology* 147(6 Suppl):S43-S49.
- [AOPWIN] *Atmospheric Oxidation Program for Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1.91. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Arcus-Arth, A., G. Krowech et L. Zeise. 2005. « Breast milk and lipid intake distributions for assessing cumulative exposure and risk ». *J Exposure Anal Environ Epidemiol* 15:357-365.
- Aronson D, Boethling R, Howard P, Stiteler W. 2006. « Estimating degradation half-lives for use in chemical screening ». *Chemosphere* 63 : 1953-1960.
- Arnot, J.A., D. Mackay, M. Bonnell. 2008. « Estimating metabolic biotransformation rates in fish from laboratory data ». *Environ Toxicol Chem* 27(2):341-351.
- Ashby, J., H. Tinwell et J. Haseman. 1999. « Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero ». *Regul Toxicol Pharmacol* 30(2 Pt 1):156-166.

- Balthazart, J., et G. Ball. 2007. « Topography in the preoptic region: Differential regulation of appetitive and consummatory male sexual behaviors ». *Front Neuroendocrinol* 28(4): 161-178.
- Bayer, A.G. 1988. *Manufacturers Safety Data Sheet* [cité dans Bureau européen des substances chimiques, 2003].
- Bayer, A.G. 1999a. *Fish, prolonged toxicity test (Brachydanio rerio) 14 day study of Bisphenol-A*. Étude 707 A/98 Fl. Leverkusen, Allemagne [cité dans Staples *et al.*, 2002].
- Bayer AG. 1999b. *Fish, juvenile growth test (Oncorhynchus mykiss) of Bisphenol-A*. Study Number 707 A/98FF. Leverkusen, Germany [cité dans Staples *et al.*, 2002].
- [BCFWIN] *BioConcentration Factor Program for Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Biedermann-Brem, S., K. Grob et P. Fjeldal. 2007. *Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios*. Norwegian Food Safety Authority. [http://matportalen.no/Matportalen/artikler/2007/11/taateflasker\\_av\\_polykarbonat\\_er\\_trygge\\_i\\_bruk](http://matportalen.no/Matportalen/artikler/2007/11/taateflasker_av_polykarbonat_er_trygge_i_bruk)
- Belfroid, A., M. van Velzen, B. van der Horst et D. Vethaak. 2002. « Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements ». *Chemosphere* 49: 97-103.
- Benedetti, BM., Baltes EL. 2003. « Drug metabolism and disposition in children ». *Fund Clin Pharmacol*. 17:281-299.
- Biles, J.E., T.P. McNeal et T.H. Begley. 1997. « Determination of Bisphenol A migrating from epoxy can coatings to infant formula liquid concentrates ». *J Agric Food Chem*. 45(9): 4697-4700.
- [BIOWIN] *Biodegradation Probability Program for Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Boethling, R.S., P.H. Howard, J.A. Beauman et M.E. Larosche. 1995. « Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment ». *Chemosphere* 30(4):741-752.
- Bonnell Environmental Consulting. 2001. *Conducting the multi-media exposure assessment of new substances in Canada*. Rapport présenté à Environnement Canada, Division des substances nouvelles, Hull (Québec).
- Boyd, G.R., H. Reemtsma, D.A. Grimm et S. Mitra. 2003. « Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada ». *Sci Total Environ* 311(1-3):135-149.
- Boyd, G.R., J.M. Palmeri, S. Zhang et D.A. Grimm. 2004. « Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine disrupting chemicals (EDCs) in stormwater canals and Bayou St. John in New Orleans, Louisiana, USA. 2004 ». *Sci Total Environ* 333:137-148.
- Brede, C., P. Fjeldal, I. Skjevrak et H. Herikstad. 2003. « Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing ». *Food Add Contam* 7:684-689.
- Brennan, S.J., C.A. Brougham, J.J. Roche et A.M. Fogarty. 2006. « Multi-generational effects of four selected environmental oestrogens on *Daphnia magna* ». *Chemosphere* 64:49-55.

- Brian, J.V., C.A. Harris, M. Scholze, A. Kortenkamp, P. Booy, M. Lamoree, G. Pojana, N. Jonkers, A. Marcomini et J.P. Sumpter. 2007. « Evidence of estrogenic mixture effects on the reproductive performance of fish ». *Environ Sci Technol* 41:337-344.
- Cagen, S.Z., J.M. Waechter, Jr., S.S. Dimond, W.J. Breslin, J.H. Butala, F.W. Jekat, R.L. Joiner, R.N. Shiotsuka, G.E. Veenstra et L.R. Harris. 1999a. « Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A ». *Toxicol Sci* 50(1):36-44.
- Campbell, P.M., M.P. Fernandez, S. Royston, J.L. Smith, P. van Poppelen, M.G. Ikonomou et R.H. Devlin. 2006. « Male coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) exposed to a time-course of urban sewage effluent exhibit a sporadic low incidence of sex reversal and intersex ». *Water Qual Res J Can* 41(3):235-243.
- Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C. (1999), ch. 33, *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n° 3. <http://canadagazette.gc.ca/partIII/1999/g3-02203.pdf>
- Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107, *Gazette du Canada*, Partie II, vol. 134, n° 7, p. 607-612. <http://canadagazette.gc.ca/partII/2000/20000329/pdf/g2-13407.pdf>
- Canada, Ministère de l'Environnement, Ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20061209/pdf/g1-14049.pdf>.
- Canada, Ministère de l'Environnement, Ministère de la Santé. 2007. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis de deuxième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 141, n° 5, p. 162-165. <http://canadagazette.gc.ca/partI/2007/20070203/pdf/g1-14105.pdf>
- Cao X, Corriveau J. 2008. « Determination of bisphenol A in water by isotope dilution headspace solid phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry without derivatization ». *J AOAC Int* 91:622-629.
- Cao X, Dufresne G, Belisle S, Clement G, Falicka M, Beraldin F, Rulibikiye A. 2008. « Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates ». *J Agric Food Chem* 10.1021/jf8008712..
- Carr, R., F. Bertasi, A. Betancourt, S. Bowers, B.S. Gandy, P. Ryan et S. Willard. 2003. « Effect of neonatal rat bisphenol a exposure on performance in the Morris water maze ». *J Toxicol Environ Health A* 66(21):2077-88.
- Ceccarelli, I., S.D. Della, P. Fiorenzani, F. Farabollini et A.M. Aloisi. 2007. « Estrogenic chemicals at puberty change ERalpha in the hypothalamus of male and female rats ». *Neurotoxicol Teratol* 29(1):108-115.
- Chen, M., K. Ohman, C. Metcalfe, M.G. Ikonomou, P.L. Amatya et J. Wilson. 2006. « Pharmaceuticals and endocrine disruptors in wastewater treatment effluents and in the water supply system of Calgary, Alberta, Canada ». *Water Qual Res J Can* 41(4):351-364.
- Chin YP, Miller PL, Zeng L, Cawley K, Weavers LK. 2004. « Photosensitized degradation of bisphenol A by dissolved organic matter ». *Environ Sci Technol* 38 : 5888-5894.
- Chu, S.G., S. Shahmiri, J.J.H. Ciborowski, A. Hamaed, G.C. Haffner, K.G. Drouillard et R.J. Letcher. 2005a. « Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), including BDE209, and tetrabromobisphenol A (TBBPA) and degradation products in sediments from Lake Erie ». Affiche présentée à la 26<sup>e</sup> réunion annuelle de la SETAC (North America), 13-17 novembre, Baltimore, MD.

- Clancy, B., B. Darlington et B.L. Finlay. 2001. « Translating developmental time across mammalian species ». *Neurosci* 105(1):7-17.
- Communautés européennes. 1994. *Technical guidance document*, Partie I–V, ISBN 92-827-801 [1234], tel que décrit dans le règlement 1488/94 J.O n° L 161, 29/06/1994, p. 0003-0011.
- Coughtrie, M.W., B. Burchell, J.E. Leakey et R. Hume. 1988. « The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes ». *Mol Pharmacol* 34(6):729-735.
- Cousins, I.T., C.A. Staples, G.M. Klečka et D. Mackay. 2002. « A multimedia assessment of the environmental fate of bisphenol A ». *Human and Ecological Risk Assessment (HERA)*. 8: 1107-1136.
- [CPOPs] *Canadian POPs Model*. 2008. Gatineau (QC): Environnement Canada, Division des substances existantes; Bourgas (BG): Laboratory of Mathematical Chemistry. [Modèle fondé sur Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible sur demande.
- D'Antuono, A., V.C. Dall'Orto, A. Lo Balbo, S. Sobral et I. Rezzano. 2001. « Determination of bisphenol A in food-simulating liquids using LCED with a chemically modified electrode ». *J Agric Food Chem*. 49: 1098-1101.
- Dash, C., M. Marcus et P.D. Terry. 2006. « Bisphenol-A: Do recent studies of health effects among humans inform the long-standing debate? » *Mutation Research*. 613:68-75.
- Défense environnementale. 2008. *Toxic Baby Bottles in Canada*. p. 17.
- Dekant, W. et W. Volkel. 2008. « Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures ». *Toxicol Appl Pharmacol*. (in press).
- Della, Seta D., I. Minder, F. ssi-Fulgheri et F. Farabollini. 2005. « Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats ». *Brain Res Bull* 65(3):255-260.
- Della, Seta D., I. Minder, V. Belloni, A.M. Aloisi, F. ssi-Fulgheri et F. Farabollini. 2006. « Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats ». *Horm Behav* 50(2):301-307.
- Dessi-Fulgheri, F., S. Porrini et F. Farabollini. 2002. « Effects of Perinatal Exposure to Bisphenol A on Play Behavior of Female and Male Juvenile Rats ». *Environ Health Perspect*. 110 (Suppl 3):403-407.
- Dimitrov S., N. Dimitrova, T. Parkerton, M. Comber, M. Bonnell et O. Mekenyan. 2005. « Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals ». *SAR QSAR Environ Res* 16:531–554.
- Dirschl, H.J. 1969. « Foods of lesser scaup and blue-winged teal in the Saskatchewan River ». *Delta. J. Wildl. Manage*. 33: 77-87 [cité dans USEPA 1993].
- Domoradzki, J.Y., L.H. Pottenger, C.M. Thornton, S.C. Hansen, T.L. Card, D.A. Markham, M.D. Dryzga, R.N. Shiotsuka et J.M. Waechter, Jr. 2003. « Metabolism and pharmacokinetics of bisphenol A (BPA) and the embryo-fetal distribution of BPA and BPA-mono-glucuronide in CD Sprague-Dawley rats at three gestational stages ». *Toxicol Sci* 76(1):21-34.
- Domoradzki, J.Y., C.M. Thornton, L.H. Pottenger, S.C. Hansen, T.L. Card, D.A. Markham, M.D. Dryzga, R.N. Shiotsuka et J.M. Waechter, Jr. 2004. « Age and dose dependency of the pharmacokinetics and metabolism of bisphenol A in neonatal sprague-dawley rats following oral administration ». *Toxicol Sci* 77(2):230-242.



- Dorn, P.B., C.S. Chou et J.J. Gentempo. 1987. « Degradation of bisphenol A in natural waters ». *Chemosphere* 16(7):1501-1507.
- Dow Chemical Canada. 2007. Présentation à Environnement Canada en vertu de l'article 70 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*.
- Dow Europe. 1993. « SIDS Profile for Bisphenol A ». *Horgen, Suisse* [cité dans Staples *et al.* 1998].
- Duft, M., U. Schulte-Oehlmann, L. Weltje, M. Tillmann et J. Oehlmann. 2003. « Stimulated embryo production as a parameter of estrogenic exposure via sediments in the freshwater mudsnail *Potamopyrgus antipodarum* ». *Aquat Toxicol* 64:437-449.
- Durando, M., L. Kass, J. Piva, C. Sonnenschein, A.M. Soto, E.H. Luque et M. Munoz-de-Toro. 2007. « Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats ». *Environ Health Perspect* 115(1):80-86.
- Earls, A.O., C.A. Clay et J.H. Braybrook. 2000. *Preliminary Investigation into the Migration of Bisphenol-A from Commercially-Available Polycarbonate Baby Feeding Bottles*. LGC Technical Report LGC/DTI/2000/005. [cité dans EFSA, 2006].
- [ECOSAR] *Ecological Structural Activity Relationships* [Internet]. 2004. Version 0.99h. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- [EFH] *Exposure Factors Handbook*. 2000. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC. EPA 600/P- 95/ 002Fa – c. Disponible à partir de : <http://www.epa.gov/ncea/efh/>
- [EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2006. *Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A)*. Question number EFSA-Q-2005-100. The EFSA Journal, 428:1-75. Disponible à partir de : [http://www.efsa.europa.eu/en/science/afc/afc\\_opinions.html](http://www.efsa.europa.eu/en/science/afc/afc_opinions.html)
- [EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2008. « Toxicokinetics of bisphenol A. Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and material in contact with food (AFC) on a request from the commission on the toxicokinetics of bisphenol A ». The EFSA Journal, 759 : 1-10. Disponible à partir de : [http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Scientific\\_Opinion/afc\\_ej759\\_bpa\\_toxicokinetics\\_sum\\_en.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_ej759_bpa_toxicokinetics_sum_en.pdf?ssbinary=true)
- Ehlert, K.A., C.W.E. Beumer et M.C.E. Groot. 2008. *Migration study of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating*. (Sous presse).
- Eichenlaub-Ritter, U., E. Vogt, S. Cukurcam, F. Sun, F. Pacchierotti et J. Parry. 2008. « Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy ». *Mutat Res* 651(1-2):82-92.
- Eisenreich, S.J., B.B. Looney et J.D. Thornton. 1981. « Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem ». *Environ Sci Technol* 15(1): 30-38.
- Elsby, R., J.L. Maggs, J. Ashby et B.K. Park. 2001. « Comparison of the modulatory effects of human and rat liver microsomal metabolism on the estrogenicity of bisphenol A: implications for extrapolation to humans ». *J Pharm Exp Ther.* 297(1):103-113.

- Ema, M., S. Fujii, M. Furukawa, M. Kiguchi, T. Ikka et A. Harazono. 2001. « Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A ». *Reprod Toxicol* 15(5):505-523.
- Emerson, Cuming. 2004. *Material Safety Data Sheet. Product Name: ECCOBOND® 286 White, Partie B. Epoxy adhesive (hardener). MSDS ID: EC180729.* (Dernière mise à jour: 20 décembre 2004; cité le 24 janvier 2008). <http://www.ifa.hawaii.edu/instr-shop/MSDS/Emerson%20&%20Cuming%20Eccobond%20286%20B.pdf>
- Environnement Canada. 2007a. Données sur les substances de lot 2 recueillies en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, article 71: « Avis de deuxième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi ». Données préparées par Environnement Canada, Programme sur les substances existantes.
- Environnement Canada. 2007b. *Voluntary submission of data for Batch 2 substances collected under the Government of Canada's Chemical Management Plan Challenge initiative.* Préparé par : Environnement Canada, Division des substances existantes.
- [EPIWIN] *Estimation Program Interface for Microsoft Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 3.12. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- [EQC] *Equilibrium Criterion Model.* 2003. Version 2.02. Peterborough (ON): Trent University, Canadian Environmental Modelling Centre. Disponible à partir de : [www.trentu.ca/academic/aminss/envmodels/models/EQC2.html](http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodels/models/EQC2.html)
- Communautés européennes. 1994. *Technical guidance document, Partie I–V*, ISBN 92-827-801 [1234], as described in EC Regulation 1488/94 O.J. n° L 161, 29/06/1994, p. 0003-0011.
- [EWG] Environmental Working Group. *Bisphenol A: Toxic Plastics Chemical in Canned Food A Survey of Bisphenol A in U.S. Canned Foods.* 5 mars 2007. Disponible à : <http://www.ewg.org/reports/bisphenola>
- Facciolo, R.M., M. Madeo, R. Alò, M. Canonaco et F. Dessi-Fulgheri. 2005. « Neurobiological effects of bisphenol A may be mediated by somatostatin subtype 3 receptors in some regions of the developing rat brain ». *Toxicol Sci* 88(2):477-84.
- Farabollini, F., S. Porrini et F. ssi-Fulgherit. 1999. « Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats ». *Pharmacol Biochem Behav* 64(4):687-94.
- Farabollini, F., S. Porrini, S.D. Della, F. Bianchi et F. ssi-Fulgheri. 2002. « Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats ». *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:409-14.
- Fent G, Hein WJ, Moendel MJ, Kubiak R. 2003. « Fate of <sup>14</sup>C-bisphenol A in soils ». *Chemosphere* 1 :546.
- Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufik J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez JL, Olea N. 2007. « Bisphenol A and chlorianted derviatives in adipose tissue of women ». *Repro Tox* 24:259-264.
- Fernandez, M.P. 2007. « Communication personnelle avec Environnement Canada relativement aux concentrations dans l'environnement présentées dans Campbell *et al.*, 2006 ». Courrier électronique du 28 octobre 2007.

- Fernandez, M.P., P.M. Campbell, M.G. Ikonou et R.H. Devlin. 2007a. « Assessment of environmental estrogens and the intersex/sex reversal capacity for Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) in primary and final municipal wastewater effluents ». *Environ Int* 33: 391-396.
- Fernandez, M.P., M.G. Ikonou et I. Buchanan. 2007b. « An assessment of estrogenic organic contaminants in Canadian wastewaters ». *Sci Total Environ* 373:250-269.
- Ferrara, G., E. Loffredo et N. Senesi. 2006. « Phytotoxic, clastogenic and bioaccumulation effects of the environmental endocrine disruptor bisphenol A in various crops grown hydroponically ». *Planta* 223:910-916.
- Fjeld, E., M. Schlabach, J.A. Berge, T. Eggen, P. Snilsberg, G. Källberg, S. Rognerud, E.K. Enge, A. Borgen et H. Gundersen. 2004. *Screening of selected new organic contaminants – brominated flame retardants, chlorinated paraffins, bisphenol-A and trichlosan*. Norwegian Institute for Water Research (NIVA) report for the Norwegian Pollution Control Authority (SFT), Oslo, Norvège.
- Fujimoto, T., K. Kubo et S. Aou. 2006. « Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats ». *Brain Res* 1068(1):49-55.
- Funabashi, T., M. Kawaguchi, M. Furuta, A. Fukushima et F. Kimura. 2004. « Exposure to bisphenol A during gestation and lactation causes loss of sex difference in corticotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis of rats ». *Psychoneuroendocrinology* 29(4):475-485.
- Fung, E.Y.K., N.O. Ewoldsen, H.A. St. Germain, Jr., D.B. Marx, C.-L. Miaw, C. Siew, H.-N. Chou, S.E. Gruinger et D.M. Meyer. 2000. « Pharmacokinetics of Bisphenol A Released from a dental sealant ». *J Am Dent Association* 2000; 131:51-58.
- Furuya, M., K. Adachi, S. Kuwahara, K. Ogawa et Y. Tsukamoto. 2006. « Inhibition of male chick phenotypes and spermatogenesis by Bisphenol-A ». *Life Sciences* 78(15): 1767-1776.
- Gioiosa, L., E. Fissore, G. Ghirardelli, S. Parmigiani et P. Palanza. 2007. « Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice ». *Horm Behav* 52(3):307-316.
- Goto, Y., S. Kitamura, K. Kashiwagi, K. Oofusa, O. Tooi, K. Yoshizato, J. Sato, S. Ohta et A. Kashiwagi. 2006. « Suppression of amphibian metamorphosis by bisphenol A and related chemical substances ». *J Health Sci* 52(2):160-168.
- Gould, J.C., L.S. Leonard, S.C. Maness, B.L. Wagner, K. Conner, T. Zacharewski, S. Safe, D.P. McDonnell et K.W. Gaido. 1998. « Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol ». *Mol Cell Endocrinol* 142(1-2):203-214.
- Haighton, L.A., J.J. Hlywka, J. Doull, R. Kroes, B.S. Lynch et I.C. Munro. 2002. « An evaluation of the possible carcinogenicity of bisphenol A to humans ». *Regul Toxicol Pharmacol* 35(2 Pt 1):238-254.
- Hanai Y. 1997. *Bisphenol-A Eluted from Nursing Bottles*. Environmental Science Research Center, Yokohama National University. Données inédites. [cité dans EFSA, 2006; cité dans un texte de l'EFSA comme étant 1977].
- Hansch, C., A. Leo et D. Hoekman. 1995. *Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants*. Washington (DC): American Chemical Society.
- Harris, H.A. 2007. « Estrogen receptor-beta: recent lessons from in vivo studies ». *Mol Endocrinol* 21:1-13.

Haubruge, E., F. Petit et M.J.G. Gage. 2000. « Reduced sperm counts in guppies (*Poecilia reticulata*) following exposure to low levels of tributyltin and bisphenol A ». *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 267(1459):2333-2337.

Heinonen, J., J. Honkanen, J.V.K. Kukkonen et I.J. Holopainen. 2002. « Bisphenol A accumulation in the freshwater clam *Pisidium amnicum* at low temperatures ». *Arch Environ Contam Toxicol* 43:50-55.

[HENRYWIN] *Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 3.10. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Hine, J. et P.K. Mookerjee. 1975. « Structural effects on rates and equilibriums. XIX. Intrinsic hydrophilic character of organic compounds. Correlations in terms of structural contributions ». *J Org Chem* 40(3): 292-298.

Hirano, M., H. Ishibashi, N. Matsumura, Y. Nagao, N. Watanabe, A. Watanabe, N. Onikura, K. Kishi et K. Arizono. 2004. « Acute toxicity responses of two crustaceans, *Americamysis bahia* and *Daphnia magna*, to endocrine disruptors ». *J Health Sci* 50(1): 97-100.

Ho, S.M., W.Y. Tang, F.J. de Belmonte et G.S. Prins. 2006. « Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4 ». *Cancer Res* 66(11):5624-5632.

Honma, S., A. Suzuki, D.L. Buchanan, Y. Katsu, H. Watanabe et T. Iguchi. 2002. « Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction ». *Reprod Toxicol* 16(2):117-122.

Honma, T, M. Miyagawa, M. Suda, R.S. Wang, K. Kobayashi et S. Sekiguchi. 2006. « Effects of perinatal exposure to bisphenol A on brain neurotransmitters in female rat offspring ». *Ind Health* 44(3):510-24.  
*Howard, P.H. 1989. Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Volume I. Large production and priority pollutants. Chelsea (MI): Lewis Publishers.*

Howdeshell, K.L., J. Furr, C.R. Lambright, V.S. Wilson, B.C. Ryan et L.E. Gray, Jr. 2007. « Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat ». *Tox Sci* 20 décembre 2007.

Howdeshell, K.L., A.K. Hotchkiss, K.A. Thayer, J.G. Vandenberg et F.S. vom Saal. 1999. « Exposure to bisphenol A advances puberty ». *Nature* 401(6755):763-764.

Huff, J. 2001. « Carcinogenicity of bisphenol-A in Fischer rats and B6C3F1 mice ». *Odontology* 89(1):12-20.

Huff, J. 2002. « Carcinogenicity of bisphenol A revisited ». *Toxicol Sci* 70(2):281-3; author reply 283-4.

Hunt, P.A., K.E. Koehler, M. Susiarjo, C.A. Hodges, A. Ilagan, R.C. Voigt, S. Thomas, B.F. Thomas et T.J. Hassold. 2003. « Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse ». *Curr Biol* 13(7):546-553.

Ichihara, T., H. Yoshino, N. Imai, T. Tsutsumi, M. Kawabe, S. Tamano, S. Inaguma, S. Suzuki et T. Shirai. 2003. « Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats ». *J Toxicol Sci* 28(3):165-171.

Ikezuki, Y., O. Tsutsumi, Y. Takai, Y. Kamei et Y. Taketani. 2002. « Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure ». *Hum Reprod* 17(11):2839-2841.

[INSPQ] Institut national de santé publique du Québec. 2001. *Mieux vivre avec son enfant*.

Ishido, M., J. Yonemoto et M. Morita. 2007. « Mesencephalic neurodegeneration in the orally administered bisphenol A-caused hyperactive rats ». *Toxicol Lett* 173(1):66-72.

Jagnytsch, O., A. Krüger, R. Opitz, I. Lutz, H. Behrendt et W. Kloas. 2006. « Environmental pollution by bisphenol A: sources and fate in the Elbe basins and biological effects ». In : *Annual Report 2006 for the Leibniz-Institute of Freshwater Ecology and Inland Fisheries (IGB)*. C. Wolter et C. Grosse (éd.). Berlin, Allemagne.

Jobling, S., D. Casey, T. Rodgers-Gray, J. Oehlmann, U. Schulte-Oehlmann, S. Pawlowski, T. Baunbeck, A.P. Turner et C.R. Tyler. 2004. « Comparative responses of molluscs and fish to environmental estrogens and an estrogenic effluent ». *Aquat Toxicol* 66:207-222.

Johnson, I., J.M. Weeks et P. Kille. 2005. *Endocrine disruption in aquatic and terrestrial invertebrates*. Final report produced by WRc NSF Ltd., Marlow, Buckinghamshire for the United Kingdom Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA). Mars 2005.

Joskow, R., D.B. Barr, J.R. Barr, A.M. Calafat, L.L. Needham et C. Rubin. 2006. « Exposure to bisphenol-A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants ». *J American Dental Association*. 137:353-362.

Kanagawa Prefecture. 2000. *The results of the survey on endocrine disrupting chemicals in FY 1999*. Disponible à partir de : <http://www.k-erc.pref.kanagawa.jp/oldrelease/200009/14-01.htm> (en japonais).

Kang, I.J., H. Tokota, Y. Oshima, Y. Tsuruda, T. Oe, N. Imada, H. Tadokoro et T. Honjo. 2002. « Effects of bisphenol A on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environ Toxicol Chem* 21(11):2394-2400.

Kang, J.H. et F. Kondo. 2002. « Bisphenol A degradation by bacteria isolated from river water ». *Arch Environ Contam Toxicol* 43:265-269.

Kang, J.H. et F. Kondo. 2006a. « Bisphenol A in the surface water and freshwater snail collected from rivers around a secure landfill ». *Bull Environ Contam Toxicol* 76:3-118.

Kang, J.H., F. Kondo et Y. Katayama. 2006b. « Human exposure to bisphenol A ». *Toxicology*. 226:79-89.

Kang JH, Katayama Y, Kondo F. 2006c. « Biodegradation or metabolism of bisphenol A: from microorganisms to mammals. » *Toxicology* 217: 81-90.

Kato, H., T. Ota, T. Furuhashi, Y Ohta et T. Iguchi. 2003. « Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period ». *Reprod Toxicol* 17(3):283-8.

Kato, H., T. Furuhashi, M. Tanaka, Y. Katsu, H. Watanabe, Y Ohta et T. Iguchi. 2006. « Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats ». *Reprod Toxicol* 22(1):20-29.

Kawamura, Y., Y. Koyama, Y. Takeda et T. Yamada. 1998. « Migration of bisphenol A from polycarbonate products ». *J. Food Hygiene*. 39(3): 206-212

- Kawai, K., S. Murakami, E. Senba, T. Yamanaka, Y. Fujiwara, C. Arimura, T. Nozaki, M. Takii et C. Kubo. 2007. « Changes in estrogen receptors alpha and beta expression in the brain of mice exposed prenatally to bisphenol A ». *Regul Toxicol Pharmacol* 47(2):166-70.
- Kawai, K., T. Nozaki, H. Nishikata, S. Aou, M. Takii et C. Kubo. 2003. « Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A ». *Environ Health Perspect* 111(2):175-8.
- Keri, R.A., S.M. Ho, P.A. Hunt, K.E. Knudsen, A.M. Soto et G.S. Prins. 2007. « An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A ». *Reprod Toxicol* 24(2):240-252.
- Kinney, C.A., E.T. Furlong, S.D. Zaugg, M.R. Burkhardt, S.L. Werner, J.D. Cahill et G.R. Jorgensen. 2006. « Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application ». *Environ Sci Technol* 40: 7207-7215.
- Klečka, G.M., S.J. Gonsior, R.J. West, P.A. Goodwin et D.A. Markham. 2001. « Biodegradation of bisphenol A in aquatic environments: river die-away ». *Environ Toxicol Chem* 20(12): 2725-2735.
- Kloas, W., I. Lutz et R. Einspanier. 1999. « Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals in vitro and in vivo ». *Sci Total Environ* 225:59-68.
- [KOAWIN] *Octanol Air Partition Coefficient Program for Microsoft Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1.10. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Kolpin, D.W., E.T. Furlong, M.T. Meyer, E.M. Thurman, S.D. Zaugg, L.B. Barber et H.T. Buxton. 2002. « Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance ». *Environ Sci Technol* 36:1202-1211.
- Kolpin, D.W., M. Skopec, M.T. Meyer, E.T. Furlong et S.D. Zaugg. 2004. « Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions ». *Sci Total Environ* 328:119-130.
- Koponen, P.S., A. Tuikka et J.V.K. Kukkonen. 2007. « Effects of ultraviolet-B radiation and larval growth on toxicokinetics of waterborne bisphenol A in common frog (*Rana temporaria*) larvae ». *Chemosphere* 66:1323-1328.
- [KOWWIN] *Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Kubo, K., O. Arai, R. Ogata, M. Omura, T. Hori et S. Aou. 2001. « Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat ». *Neurosci Lett* 304(1-2):73-6.
- Kubo, K., O. Arai, M. Omura, R. Watanabe, R. Ogata et S. Aou. 2003. « Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats ». *Neurosci Res* 45(3):345-56.
- Kuch, H.M. et K. Ballschmiter. 2001. « Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the pictogram per liter range ». *Environ Sci Technol*. 35(15):3201-3206.

- Kuiper, G.G., B. Carlsson, K. Grandien, E. Enmark, J. Häggblad, S. Nilsson, J.A. Gustafsson. 1997. « Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta ». *Endocrinology* 138(3):863-870.
- Kuiper, G.G., J.G. Lemmen, B. Carlsson, J.C. Corton, S.H. Safe, P.T. van der Saag, B. van der Burg et J.A. Gustafsson. 1998. « Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta ». *Endocrinology* 139(10):4252-63.
- Kurebayashi, H., R. Harada, R.K. Stewart, H. Numata et Y. Ohno. 2002. « Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys ». *Toxicol Sci* 68(1):32-42
- Kuruto-Niwa, R., Y. Tateoka, Y. Usuki et R. Nozawa. 2007. « Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum ». *Chemosphere* 66(6):1160-1164.
- Kwon, S., D.B. Stedman, B.A. Elswick, R.C. Cattley et F. Welsch. 2000. « Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development ». *Toxicol Sci* 55(2):399-406.
- Labadie, P. et H. Budzinski. 2006. « Alteration of steroid hormone balance in juvenile turbot (*Psetta maxima*) exposed to nonylphenol, bisphenol A, tetrabromodiphenyl ether 47, diallylphthalate, oil, and oil spiked with alkylphenols ». *Arch Environ Contam Toxicol* 50: 552-561.
- Lahnsteiner, F., B. Berger, M. Kletzl et T. Weismann. 2005. « Effect of bisphenol A on maturation and quality of semen and eggs in the brown trout, *Salmo trutta f. fario* ». *Aquat Toxicol* 75: 213-224.
- LaKind, J.S. et Naiman, D.Q. 2008. « Bisphenol A (BPA) Daily intakes in the United States: Estimates from the 2003-2004 NHANES Urinary BPA data ». *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 1-8 (Advanced online publication)
- Laviola, G., L. Gioiosa, W. Adriani et P. Palanza. 2005. « D-amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors ». *Brain Res Bull* 65(3):235-240.
- Leake, J.L. et P.A. Main. 1996. « The distribution of dental conditions and care in Ontario ». *Ontario Dentist* 1996; 73(6):18-22.
- Leake, J.L., H. Stewart, F. Goettler, B. Stahl-Quinlan et H. Stewart. 2001. *Report of the sample survey of the oral health of Toronto children*. Disponible à partir de : [http://www.toronto.ca/health/hsi/pdf/hsi\\_child\\_oral\\_health.pdf](http://www.toronto.ca/health/hsi/pdf/hsi_child_oral_health.pdf)
- Leakey JEA, Hume R, Burchell B. 1987. « Development of multiple activities of UDP-glucuronyltransferase in human liver ». *Biochem J* 243:859-861.
- Le, H.H., E.M. Carlson, J.P. Chue et S.M. Belcher. 2008. « Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons ». *Tox Letters* 176: 149-156.
- Lee, H.B. et T.E. Peart. 2000a. « Bisphenol A contamination in Canadian municipal and industrial wastewater and sludge samples ». *Water Qual Res J Can* 35(2):283-298.
- Lee, H.B. et T.E. Peart. 2000b. « Determination of bisphenol A in sewage effluent and sludge by solid-phase and supercritical fluid extraction and gas chromatography/mass spectrometry ». *JAOAC Int* 83(2): 290-297.

- Lee, H.B. et T.E. Peart. 2002. « Organic contaminants in Canadian municipal sewage sludge. Part I. Toxic or endocrine-disrupting phenolic compounds ». *Water Qual Res J Can* 37(4): 681-696.
- Lee, H.B., T.E. Peart, G. Gris et J. Chan. 2002. « Endocrine-disrupting chemicals in industrial wastewater samples in Toronto, Ontario ». *Water Qual Res J Can* 37(2):459-472.
- Lee, H.B., T.E. Peart, J. Chan et G. Gris. 2004. « Occurrence of endocrine-disrupting chemicals in sewage and sludge samples in Toronto, Canada ». *Water Qual Res J Can* 39(1):57-63.
- Lee, H.B., T.E. Peart et M.L. Svoboda. 2005. « Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry ». *J Chromatogr A* 1094:22-129.
- Lee, H.C., K. Soyano, A. Ishimatsu, M. Nagae, S. Kohra, Y. Ishibashi, K. Arizono et Y. Takao. 2004. « Bisphenol A and nonylphenol bioconcentration in spotted halibut *Varaspar variegates* ». *Fisheries Science* 70:192-194.
- Leeson, S. et L.J. Caston. 1991. « Growth and development of Leghorn pullets subjected to abrupt changes in environmental temperature and dietary energy level ». *Poultry Science* 70: 1732-1738.
- Letcher, R.J., J.T. Sanderson, A. Bokkers, J.P. Giesy et M. van den Berg. 2005. « Effects of bisphenol A-related diphenylalkanes on vitellogenin production in male carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes and aromatase (CYP19) activity in human H295R adrenocortical carcinoma cells ». *Toxicol Appl Pharmacol* 209:95-104.
- Levy, G., I. Lutz, A. Krüger, W. Kloas. 2004. « Bisphenol A induces feminization in *Xenopus laevis* tadpoles ». *Environ Res* 94:102-111.
- Lewis, R.J., Sr., éd. 2000. *Sax's dangerous properties of industrial materials*. 10<sup>e</sup> édition. New York (NY): Wiley.
- Li AA, Baum MJ, McIntosh LJ, Day M, Liu F, Gray Jr LE. 2008. « Building a framework for studying hormonal effects on behavior and on the development of the sexually dimorphic nervous system. » *Neurotoxicology* 29(3):504-519.
- Lindholst, C., K.L. Pedersen et S.N. Pedersen. 2000. « Estrogenic response of bisphenol A in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) ». *Aquat Toxicol* 48:87-94.
- Lindholst, C., S.N. Pedersen et P. Bjerregaard. 2001. « Uptake, metabolism and excretion of bisphenol A in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) ». *Aquat Toxicol* 55:75-84.
- Loffredo, E., N. Senesi. 2006. « Fate of anthropogenic organic pollutants in soils with emphasis on adsorption/desorption processes of endocrine disruptor compounds ». *Pure Appl Chem* 78(5): 947-961.
- Lyman, W.J., W. Reehl et D. Rosenblatt (éditions). 1982. *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. New York (NY): McGraw-Hill, p. 7-4.
- MacLusky, N.J. et F. Naftolin. 1981. « Sexual differentiation of the central nervous system ». *Science* 211(4488): 1294-1302.
- Mandich, A., S. Bottero, E. Benfenati, A. Cevasco, C. Erratico, S. Maggioni, A. Massari, F. Pedemonte et L. Viganò. 2007. « *In vivo* exposure of carp to graded concentrations of bisphenol A ». *Gen Comp Endocrinol* 153:15-24.



- Marcial, H.S., A. Hagiwara, T.W. Snell. 2003. « Estrogenic compounds affect development of harpacticoid copepod *Tigriopus japonicus* ». *Environ Toxicol Chem* 22(12):3025-3030.
- Maragou, N.C., A. Makri, E.N. Lampi, N.S. Thomaidis et M.A. Koupparis. 2007. *Food Additives and Contaminants 1-11, iFirst*.
- Markey, C.M., M.A. Coombs, C. Sonnenschein et A.M. Soto. 2003. « Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs ». *Evol Dev* 5(1):67-75.
- Markey, C.M., P.R. Wadia, B.S. Rubin, C. Sonnenschein et A.M. Soto. 2005. « Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract ». *Biol Reprod* 72(6):1344-1351.
- Matsumoto, J., H. Yokota et A. Yuasa. 2002. « Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy ». *Environ Health Perspect* 110(2):193-196.
- Mekenyan, G., S.D. Dimitrov, T.S. Pavlov et G.D. Veith. 2005. « POPs: a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites ». *SAR QSAR Environ Res* 16(1-2):103-133.
- Melnick, R., G. Lucier, M. Wolfe, R. Hall, G. Stancel, G. Prins, M. Gallo, K. Reuhl, S.M. Ho, T. Brown, J. Moore, J. Leakey, J. Haseman et M. Kohn. 2002. « Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review ». *Environ Health Perspect* 110(4):427-31. Review.
- Metcalfe, C.D., T.L. Metcalfe, Y. Kiparissis, B.G. Koenig, C. Khan, R.J. Hughes, T.R. Croley, R.E. March et T. Potter. 2001. « Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environ Toxicol Chem* 20(2):297-308.
- Miners JO, Robson RA, Birkett DJ. 1986. « Paracetamol metabolism in pregnancy. » *Br. J Clin Pharmacol* 22:359-362.
- Miyamoto, K., and Kotake M. 2006. « Estimation of daily bisphenol A intake of Japanese individuals with emphasis on uncertainty and variability ». *Environ Sci* 13(1):15-29.
- Mizuo, K., M. Narita, K. Miyagawa, M. Narita, E. Okuno et T. Suzuki. 2004a. « Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice ». *Neurosci Lett* 356(2):95-98.
- Mizuo, K., M. Narita, T. Yoshida, M. Narita et T. Suzuki. 2004b. « Functional changes in dopamine D3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice ». *Addict Biol* 9(1):19-25.
- Morrissey, R.E., J.D. George, C.J. Price, R.W. Tyl, M.C. Marr et C.A. Kimmel. 1987. « The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice ». *Fundam Appl Toxicol* 8(4):571-582.
- Morreale, D.E., M.J. Obregon et D.R. Escobar. 2004. « Role of thyroid hormone during early brain development ». *Eur J Endocrinol* 151 Suppl 3:U25-U37.
- Mountfort, K.A., J. Tabata, S.M. Jickells et L. Castel. 1997. « Investigations into the potential degradation of polycarbonate baby bottles during sterilization with consequent release of bisphenol A ». *Food Add Contam* 14: 737-740.

[MPBPWIN] *Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1.41. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Mu, X., C.V. Rider, G.S. Hwang, H. Hoy et G.A. LeBlanc. 2005. « Covert signal disruption: anti-ecdysteroidal activity of bisphenol A involves cross talk between signalling pathways ». *Environ Toxicol Chem* 24(1):146-152.

Muñoz-de-Toro, M., C.M. Markey, P.R. Wadia, E.H. Luque, B.S. Rubin, C. Sonnenschein et A.M. Soto. 2005. « Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice ». *Endocrinology* 146(9):4138-47.

Munro, I.C., L.A. Haighton, J.J. Hlywka, B.S. Lynch, J. Doull et R. Kroes. 2002a. « Carcinogenicity bioassay of bisphenol A ». *Toxicol Sci* 66(2):356.

Munro, I.C., L.A. Haighton, J.J. Hlywka, B.S. Lynch, J. Doull et R. Kroes. 2002b. « Carcinogenicity of bisphenol A revisited ». *Toxicol Sci*. 70(2):author reply 283-4.

Murray, T.J., M.V. Maffini, A.A. Ucci, C. Sonnenschein et A.M. Soto. 2007. « Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure ». *Reprod Toxicol* 23(3):383-390.

Nagao, T., Y. Saito, K. Usumi, S. Yoshimura et H. Ono. 2002. « Low-dose bisphenol A does not affect reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage ». *Reprod Toxicol* 16(2):123-30.

Nagel, S.C., F.S. vom Saal, K.A. Thayer, M.G. Dhar, M. Boehler et W.V. Welshons. 1997. « Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol ». *Environ Health Perspect* 105(1):70-76.

Nakamura, K., K. Itoh, T. Yaoi, Y. Fujiwara, T. Sugimoto et S. Fushiki. 2006. « Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of Bisphenol A ». *J Neurosci Res* 84(6):1197-205.

Nakanishi, J., K. Miyamoto et H. Kawasaki. 2007. *Bisphenol A Risk Assessment Document*. AIST Risk Assessment Document Series. 4:371pp

Narita, M., K. Miyagawa, K. Mizuo, T. Yoshida et T. Suzuki. 2006. « Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect ». *Neurosci Lett* 402(3):249-52.

Narita, M., K. Miyagawa, K. Mizuo, T. Yoshida et T. Suzuki. 2007. « Changes in central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period ». *Addict Biol* 12(2):167-72.

[NCHS] *National Center for Health Statistics 2000 CDC Growth Charts United States* [Internet]. 2000. Hyattsville (MD): US Department of Health and Human Services, Centers Disease Control and Prevention. [dernière mise à jour : 7 mars 2008; cité le 13 mars 2008]. Disponible à partir de : <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

[NCI] *National Chemical Inventories* [base de données sur CD-ROM]. 2006. Columbus (OH): American Chemical Society. Disponible à partir de : [www.cas.org/products/cd/nci/index.html](http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html)

National Institutes of Health. 2007. *Household products database*. National Library of Medicine specialized information services. Disponible à partir de : <http://householdproducts.nlm.nih.gov>

- Negishi, T., Y. Ishii, S. Kyuwa, Y. Kuroda et Y. Yoshikawa. 2003. « Inhibition of staurosporine-induced neuronal cell death by bisphenol A and nonylphenol in primary cultured rat hippocampal and cortical neurons ». *Neurosci Lett* 353(2):99-102.
- Negishi, T., K. Kawasaki, S. Suzaki, H. Maeda, Y. Ishii, S. Kyuwa, Y. Kuroda et Y. Yoshikawa. 2004. « Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranlycypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats ». *Environ Health Perspect* 112(11):1159-1164.
- Nelson, A.L. et A.C. Martin. 1953. « Gamebird weights ». *J. Wildl. Manage.* 17: 36-42 [cité dans USEPA 1993].
- Nelson, J., F. Bishay, A. Van Roodselaar, M. Ikonomou et Law FCP. 2007. « The use of *in vitro* bioassays to quantify endocrine disrupting chemicals in municipal wastewater treatment plant effluents ». *Sci Total Environ* 374: 80-90.
- Newbold, R.R., W.N. Jefferson et E. Padilla-Banks. 2007. « Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract ». *Reprod Toxicol* 24(2):253-258.
- Nishiyama T, Ogura K, Nakano H, Kaku T, Takahashi E, Ohkubo Y, Sekine K, Hiratsuka A, Kadota S, Watabe T. 2002. « Sulfation of environmental estrogens by cytosolic human sulfotransferases ». *Drug Metabol Pharmacokin* 17(3):221-228.
- Nishizawa, H., N. Manabe, M. Morita, M. Sugimoto, S. Imanishi et H. Miyamoto. 2003. « Effects of in utero exposure to bisphenol A on expression of RARalpha and RXRalpha mRNAs in murine embryos ». *J Reprod Dev* 49(6):539-545.
- Nishizawa, H., S. Imanishi et N. Manabe. 2005a. « Effects of exposure in utero to bisphenol a on the expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing enzymes in murine embryos ». *J Reprod Dev* 51(5):593-605.
- Nishizawa, H., M. Morita, M. Sugimoto, S. Imanishi et N. Manabe. 2005b. « Effects of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in murine embryos ». *J Reprod Dev* 51(3):315-324.
- [NITE] National Institute of Technology and Evaluation. 1977. *Biodegradation and bioconcentration of existing chemicals under the Chemical Substances Control Law*. Chemical Management Center. Tokyo Japon). [Mise à jour : 2005.04.01]. Disponible à partir de : [http://www.safe.nite.go.jp/english/kizon/KIZON\\_start\\_hazkizon.html](http://www.safe.nite.go.jp/english/kizon/KIZON_start_hazkizon.html).
- [INRP] *Inventaire national des rejets de polluants* [Base de données sur Internet]. 2007. Gatineau (QC): Environnement Canada. [cité le 28 février 2007]. Disponible à partir de : [http://www.ec.gc.ca/pdb/querysite/query\\_f.cfm](http://www.ec.gc.ca/pdb/querysite/query_f.cfm)
- [NTP] National Toxicology Program (US). 1982. *Carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study)*. N° 215. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program.
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2007. *NTP-CERHR Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol-A*. Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, National Toxicology Program. Novembre 2007.
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2008. NTP-CERHR « Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A ». Research Triangle Park (NC): US Department of

Health and Human Services, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, National Institute of Environmental Health Sciences. Septembre 2008.

Nutrition Canada. 1980. *Anthropometry Report: Height, Weight and Body Dimensions of data from Nutrition-Canada Survey 1971*.

[OASIS Forecast] *Optimized Approach based on Structural Indices Set* [Internet]. 2005. Version 1.20. Bourgas, Bulgaria: Laboratory of Mathematical Chemistry. Disponible à partir de : <http://oasis-lmc.org/?section=software>

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2007. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Document 426. Disponible à partir de : [www.oecd.org](http://www.oecd.org).

Oehlmann, J., U. Schulte-Oehlmann, J. Bachmann, M. Oetken, I. Lutz, W. Kloas et W.A. Ternes. 2006. « Bisphenol A induces superfeminization in the ramshorn snail *Marisa cornuarietis* (Gastropoda: Prosobranchia) at environmentally relevant concentrations ». *Environ Health Perspect* 114 (Suppl 1): 127-133.

Ortiz-Zarragoitia et M, M.P. Cajaraville. 2006. « Biomarkers of exposure and reproduction-related effects in mussels exposed to endocrine disruptors ». *Arch Environ Contam Toxicol* 50:361-369.

Otaka, H., A. Yasuhara et M. Morita. « Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction ». *Analytical Sciences* 2003; 19: 1663-1666

Pacchierotti, F, R. Ranaldi, U. Eichenlaub-Ritter, S. Attia et I.D. Adler. 2008. « Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse ». *Mutat Res*. 651(1-2):64-70.

Page D, Lacroix G, Lalonde PJ, Feeley M. 2006. « Bisphenol A (BPA) content of commercial polycarbonate (PC) baby bottles. [abstract] ». Santé Canada, Livre de résumés des forums scientifiques. Disponible sur demande.

Palanza, P.L., K.L. Howdeshell, S. Parmigiani et F.S. vom Saal. 2002. « Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice ». *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:415-422.

Papini O, Bertucci C, da Cunha SP, dos Santos NAG, Lanchote VL. 2006. « Quantitative assay of lorazepam and its metabolite glucuronide by reverse-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry in human plasma and urine samples ». *J Pharm Biochem Anal* 40:389-396.

Patisaul, H.B., A.E. Fortino et E.K. Polston. 2006. « Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV ». *Neurotoxicol Teratol* 28(1):111-8.

Patisaul, H.B., A.E. Fortino et E.K. Polston. 2007. « Differential disruption of nuclear volume and neuronal phenotype in the preoptic area by neonatal exposure to genistein and bisphenol-A ». *Neurotoxicology* 28(1):1-12.

Patisaul, H.B. et E.K. Polston. 2008. « Influence of endocrine active compounds on the developing rodent brain ». *Brain Res Rev* 57(2):352-62

[PCKOCWIN] *Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1.66. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité ?? année, mois, date]. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Peng Z, Wu F, Deng N. 2006. « Photodegradation of bisphenol A in simulated lake water containing algae, humic acid and ferric ions ». *Environ Pollut* 144(3): 840-846.

Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, Newman M, Stowe ZN. 2008. « Lamotrigine in pregnancy: Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. » *Neurology*. 70:2130-2136.

Pennie, W.D., T.C. Aldridge et A.N. Brooks. 1998. « Differential activation by xenoestrogens of ER alpha and ER beta when linked to different response elements ». *J Endocrinol* 158(3):R11-R14.

Peressini, S., J.L. Leake, J.T. Mayhall, M. Marr et R. Tredeau. 2004. « Prevalence of Dental Caries among 7 and 13 year-old First Nations Children, District of Manitoulin, Ontario ». *Journal Canadian Dental Association*. 70(6):382

[PhysProp] *Interactive PhysProp Database* [base de données sur Internet]. 2006. Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

Pickford, D.B., M.J. Hetheridge, J.E. Caunter, A.T. Hall et T.H. Hutchinson. 2003. « Assessing chronic toxicity of bisphenol A to larvae of the African clawed frog (*Xenopus laevis*) in a flow-through exposure system ». *Chemosphere* 53: 223-235.

Porrini, S., V. Belloni S.D. Della, F. Farabollini, G. Giannelli et F. ssi-Fulgheri. 2005. « Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats ». *Brain Res Bull* 65(3):261-6.

Pottenger, L.H., J.Y. Domoradzki, D.A. Markham, S.C. Hansen, S.Z. Cagen et J.M. Waechter, Jr. 2000. « The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration ». *Toxicol Sci*. 54(1):3-18.

Prins, G.S., L. Birch, W.Y. Tang et S.M. Ho. 2007. « Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging ». *Reprod Toxicol* 23(3):374-82.

Quesada, I., E. Fuentes, M.C. Viso-Leon, B. Soria, C. Ripoll et A. Nadal. 2002. « Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor ». *CREB. FASEB J* 16:1671-1673.

Richard, K., R. Hume, E. Kaptein, E.L. Stanley, T.J. Visser et W.H. Coughtrie. 2001. « Sulfation of thyroid hormone and dopamine during human development: Ontogeny of phenol sulfotransferases and arylsulfatase in liver, lung, and brain ». *J Clin End Metab*. 86(6):2734-2742.

Richter, C.A., L.S. Birnbaum, F. Farabollini, R.R. Newbold, B.S. Rubin, C.E. Talsness, J.G. Vandenberg, D.R. Walser-Kuntz et F.S. vom Saal. 2007. « *In vivo* effects of bisphenol A in laboratory rodent studies ». *Reprod Toxicol* 24(2):199-224.

Ring, J.A., H. Ghabrial, M.S. Ching, R.A. Smallwood et D.J. Morgan. « Fetal hepatic drug elimination ». *Pharmacol Ther*. 1999. 84(3):429-445.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2006. *Consumer Exposure (ConsExpo) Model* [Internet]. Version 4.1. Pays-Bas. The National Institute for Public Health and the Environment (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Disponible à partir de : <http://www.rivm.nl/en/healthandddisease/productsafety/ConsExpo.jsp#tcm:13-42840>

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2007. *Do-It-Yourself Products Fact Sheet To assess the risks for the consumer*. RIVM report 320104007/2007. Disponible à partir de : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104007.pdf>

- Ronen, Z. et A. Abeliovich. 2000. « Anaerobic-aerobic process for microbial degradation of tetrabromobisphenol A ». *Appl Environ Microbiol* 66(6):2372-2377.
- Rudel, R.A., S.J. Melly, P.W. Geno, G. Sun et J.G. Brody. 1998. « Identification of alkylphenols and other estrogenic phenolic compounds in wastewater, septage, and groundwater on Cape Cod, Massachusetts ». *Environ Sci Technol* 32:861-869.
- Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun, G, Yau, A. 2001. « Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *J. Air Waste Manage* ». Assoc 51:499-513.
- Rudel, R.A., D.E. Camann, J.D. Spengler, L.R. Korn et J.G. Brody. 2003. « Phthalates, Alkylphenols, Pesticides, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust ». *Environ Sci Technol* 37(20): 4543-4553.
- Ryan, B.C. et J.G. Vandenberg. 2006. « Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice ». *Horm Behav* 50(1):85-93.
- Sample, B.E., D.M. Opresko et G.W. Suter II. 1996. *Toxicological benchmarks for wildlife: 1996 revision*. Préparé par : Risk Assessment Program, Health Sciences Research Division, U.S. Department of Energy, Oak Ridge, Tennessee (ES/ER/TM-86/R3). Disponible à partir de : <http://www.esd.ornl.gov/programs/ecorisk/documents/tm86r3.pdf>.
- Santé Canada. 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada*. Rapport inédit. Ottawa (Ont) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.
- Santerre. 2007. « Bisphenol A: What Dentists Should Know and Tell Their Patients ». *J Canadian Dental Association*. 73(7):563.
- Sarmah AK, Northcott GL. 2008. « Laboratory degradation studies of four endocrine disruptors in two environmental media ». *Environ Toxicol Chem* 27(4): 819-827.
- Sasaki, N., K. Okuda, T. Kato, H. Kakishima, H. Okuma, K. Abe, H. Tachino, K. Tachida et K. Kubono. 2005. « Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin ». *J Mater Sci Mater Med*. 16(4): 297-300
- Sax, N.I., et R.J. Lewis. 1996. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9<sup>e</sup> édition. New York (NY): Van Nostrand Reinhold. [cité dans Communautés européennes, 2003].
- Schönfelder, G., W. Wittfoht, H. Hopp, C.E. Talsness, M. Paul et I. Chahoud. 2002. « Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit ». *Environ Health Perspect* 110(11):A703-A707.
- Segner, H., K. Carroll, M. Fenske C.R. Janssen, G. Maack, D. Pascoe, C. Schäfers, G.F. Vandenberg, M. Watts et A. Wenzel. 2003. « Identification of endocrine-disrupting effects in aquatic vertebrates and invertebrates: report from the European IDEA project ». *Ecotoxicol Environ Saf* 54:302-314.
- Seegal, R.F. 2001. « Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: a selective review of the current state of knowledge ». In : *PCBs: recent advances in environmental toxicology and health effects* (L.W. Robertson et L.G. Hansen, éd.). Lexington, KY, États-Unis. The University Press of Kentucky. 241-255.
- Shimizu M, Ohta K, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S. 2002. « Sulfation of bisphenol A abolished its estrogenicity based on proliferation and gene expression in human breast cancer MCF-7 cells ». *Toxicology in Vitro* 16:549-556.
- Snyder, R.W., S.C. Maness, K.W. Gaido, F. Welsch, S.C. Sumner et T.R. Fennell. 2000. « Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats ». *Toxicol Appl Pharmacol* 168(3):225-234.

- Sohoni, P., C.R. Tyler, K. Hurd, J. Caunter, M. Hetheridge, T. Williams, C. Woods, M. Evans, R. Toy, M. Gargas et J.P. Sumpter. 2001. « Reproductive effects of long-term exposure to bisphenol A in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) ». *Environ Sci Technol* 35: 2917-2925.
- Solís, M.E., C.C. Liu, P. Nam, D.K. Niyogi, J.M. Bandeff, Y.W. Huang. 2007. « Occurrence of organic chemicals in two rivers inhabited by Ozark hellbenders (*Cryptobranchus alleganiensis bishopi*) ». *Arch Environ Contam Toxicol* 53: 426-434.
- Sosiak A, Hebben T. 2005. « A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta », numéro de publication T/773 de l'Alberta Environment.
- Springborn Smithers. 2007. « Bisphenol A – Determination of effects on seedling emergence and seedling growth (definitive test) ». Numéro d'étude 13761.6124. Délégué par le American Chemistry Council. Août 2007 [cité dans BESC 2008].
- SRI Consulting. 2007. « Chemical Economics Handbook. Product Review. Bisphenol A »
- Stanek, III E.J. et E.J. Calabrese. 1995a. « Daily estimates of soil ingestion in children ». *Environmental Health Perspectives*. 103: 276–285.
- Stanek, III E.J. et E.J. Calabrese. 1995b. « Soil ingestion estimates for use in site evaluations based on the best tracer method ». *Human Ecological Risk Assessment*. 1 ( 2 ): 133–156.
- Staples, C.A., P.B. Dorn, G.M. Klecka, S.T. O'Block et L.R. Harris. 1998. « A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A ». *Chemosphere* 36(10): 2149-2173.
- Staples, C.A., P.B. Dorn, G.M. Klecka, S.T. O'Block, D.R. Branson, L.R. Harris. 2000. « Bisphenol A concentrations in receiving waters near US manufacturing and processing facilities ». *Chemosphere* 40: 521-525.
- Staples CA, Woodburn K, Caspers N, Tilghman Hall A, Klěcka. 2002. « A weight of evidence approach to the aquatic hazard assessment of bisphenol A ». *Human and Ecological Risk Assessment* 8(5): 1083-1105.
- Stoker, C., F. Rey, H. Rodriguez, J.G. Ramos, P. Sirosky, A. Larriera, E.H. Luque et M. Muñoz-de-Toro. 2003. « Sex reversal effects on *Caiman latirostris* exposed to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol A ». *Gen Comp Endocrinol* 133:287-296.
- Stuart, J.D., C.P. Capulong, K.D. Launer et X. Pan. 2005. « Analyses of phenolic endocrine disrupting chemicals in marine samples by both gas and liquid chromatography-mass spectrometry ». *J Chromatogr A* 1079:136-145.
- Suiko M, Sakakibara Y, Liu M-C. 2000. « Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic transferases ». *Biochem Biophys Res* 267:80-84.
- Sun, Y., M. Wada, O. Al-Dirbashi, N. Kuroda, H. Nakazawa et K. Nakashima. 2000. « High-performance liquid chromatography with peroxyoxalate chemiluminescence detection of bisphenol A migrated from polycarbonate baby bottles using 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)benzoyl chloride as a label ». *J Chrom B Biomed Sci Appl* 749: 49-56.
- Sun, Y., M. Irie, N. Kishikawa, M. Wada, N. Kuroda et K. Nakashima. 2004. « Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection ». *Biomed Chromatogr* 18: 501–507.

- Suzuki, A., A. Sugihara, K. Uchida, T. Sato, Y. Ohta, Y. Katsu, H. Watanabe et T. Iguchi. 2002. « Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice ». *Reprod Toxicol* 16(2):107-116.
- Suzuki, T., K. Mizuo, H. Nakazawa, Y. Funae, S. Fushiki, S. Fukushima, T. Shirai et M. Narita. 2003. « Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state ». *Neuroscience* 117(3):639-44.
- Suzuki, N., A. Kambegawa et A. Hattori. 2003. « Bisphenol A influences the plasma calcium level and inhibits calcitonin secretion in goldfish ». *Zoological Science* 20: 745-748.
- Suzuki, E., M. Kunitomo, M. Nishizuka, M. Imagawa. 2004. « Evaluation of ability of chemicals to bind frog (*Xenopus laevis*) estrogen receptor by in vitro binding assay ». *J Health Sci* 50(6): 685-688.
- Tabata, A., N. Watanabe, I. Yamamoto, Y. Ohnishi, M. Itoh, T. Kamei, Y. Magara et Y. Terao. 2004. « The effect of bisphenol A and chlorinated derivatives of bisphenol A on the serum vitellogenin in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) ». *Water Sci Technol* 50(5):125-132.
- Takahashi, O. et S. Oishi. 2000. « Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses ». *Environ Health Perspect* 108(10):931-935.
- Takahashi, A., T. Higashitani, Y. Yakou, M. Saitou, H. Tamamoto et H. Tanaka. 2003. « Evaluating bioaccumulation of suspected endocrine disruptors into periphytons and benthos in the Tama River ». *Water Sci Technol* 47(9):71-76.
- Takao, Y., L.H. Chul, Y. Ishibashi, S. Kohra, N. Tominaga, K. Arizono. 1999. « Fast screening method for bisphenol A in environmental water and in food by solid-phase microextraction (SPME) ». *J Health Sci.* 45:39.
- Tando, S., K. Itoh, T. Yaoi, J. Ikeda, Y. Fujiwara et S. Fushiki. 2007. « Effects of pre- and neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development ». *Brain Dev* 29(6):352-6.
- Tanimura, M. 1999. Omocha No Phthalate Ester No Yoshutsu Nikansuru Chosa Kenkyu - Nyuji MOUTHING Kodo No Jittai Chosa - (Research on the Migration of Phthalates from Toys – Survey on the Mouthing Behavior of Infants-). Report of Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan in FY 1998. Naibunpi Kakuran Busshitsu-tou, Seikatsu Kankyo-chu No Kagaku Busshitsu Niyoru Kenko Eikyo Oyobi Anzensei No Kakuho-to Nikansuru Kenkyu (Study on Health Effects and Safety of Chemicals such as Endocrine Disruptors in the Environment) 13-21.
- Tanimura, M. 2000. Nyuji MOUTHING Kodo No Jittai (Mouthing Behavior of Infants.). Report of Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan in FY 1999. Kobunshi Sozai Karanaru Seikatsu Kanren Seihin Yurai No Naibunpi Kakuran Kagaku Busshitsu No Bunseki Oyobi Dotai Kaiseki (Determination and Migration of Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Articles Made of Polymers) 43-49.
- Tatarazako, N., Y. Takao, K. Kishi, N. Onikura, K. Arizono et T. Iguchi. 2002. « Styrene dimmers and trimers affect reproduction of daphnid (*Ceriodaphnia dubia*) ». *Chemosphere* 48: 597-601.
- Taylor, J.A., W.V. Welshons et F.S. vom Saal. 2008. « No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24 hr after administration in neonatal female mice ». *Reprod Toxicol* 25(2):169-76.
- Timms, B.G., K.L. Howdeshell, L. Barton, S. Bradley, C.A. Richter et F.S. vom Saal. 2005. « Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra ». *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(19):7014-9.



- Tominaga, N., S. Kohra, T. Iguchi et K. Arizono. 2003. « A multi-generation sublethal assay of phenols using the nematode *Caenorhabditis elegans* ». *J Health Sci* 49(6):459-463.
- Tominaga, T., T. Negishi, A. Miyachi, A. Inoue, I. Hayasaka et Y. Yoshikawa. 2006. « Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method ». *Toxicology*. 226:208-217.
- [TOPKAT] *Toxicity Prediction Program* [Internet]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA): Accelrys Software Inc. Disponible à partir de : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>
- Tyl, R.W., C.B. Myers, M.C. Marr, B.F. Thomas, A.R. Keimowitz, D.R. Brine, M.M. Veselica, P.A. Fail, T.Y. Chang, J.C. Seely, R.L. Joiner, J.H. Butala, S.S. Dimond, S.Z. Cagen, R.N. Shiotsuka, G.D. Stropp, J.M. Waechter. 2002. « Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats ». *Toxicol Sci* 68(1):121-146.
- Tyl, R.W., C.B. Myers et M.C. Marr. 2007. *Two-generation reproductive toxicity evaluation of bisphenol A (BPA; CAS n° 80-05-7) administered in the feed to CD-1® Swiss mice (modified OECD 416)*. Research Triangle Park (NC): RTI International Center for Life Sciences and Toxicology.
- [USEPA] United States Environmental Protection Agency. 1993. *Wildlife exposure factors handbook*. Volume 1. National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (EPA/600/R-93/187). Disponible à partir de : <http://www.epa.gov/ncea/pdfs/toc2-37.pdf>
- [USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2007. *Toxics Release Inventory*. [cité le 27 novembre 2007]. Disponible à partir de : <http://www.epa.gov/triexplorer/>
- [US FDA] United States Food and Drug Administration. 2007. *Guidance for Industry: Preparation of Pre-market Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations*. Document préparé en avril 2002 et mis à jour en décembre 2007. Disponible à partir de : <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa3pmnc.html>
- [USFDA] United States Food and Drug Administration. 2008. « Draft assessment of bisphenol A for use in food contact applications ». Ébauche du 14/08/2008. Disponible à : [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1\\_01\\_00\\_index.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_00_index.htm)
- van den Berg, M., T. Sanderson, N. Kurihara et A. Katayama. 2003. « Role of metabolism in the endocrine-disrupting effects of chemicals in aquatic and terrestrial systems ». *Pure Appl Chem* 75 (11-12):1917-1932.
- Vandenberg, L.N., R. Hauser, M. Marcus, N. Olea et W.V. Welshons. 2007. « Human exposure to bisphenol A (BPA) ». *Reprod Toxicol* 24(2):139-177.
- Vethaak, A.D., J. Lahr, S.M. Schrap, A.C. Belfroid, G.B.J. Rijs, A. Gerritsen, J. de Boer, A.S. Bulder, G.C.M. Grinwis, R.V. Kuiper, J. Legler, T.A.J. Murk, W. Peijnenburg, H.J.M. Verhaar et P. de Voogt. 2005. « An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands ». *Chemosphere* 59: 511-524.
- Vinogradov, A.P. 1953. *The elementary chemical composition of marine organisms*. Scars Foundation for Marine Research. Yale University.
- Vivacqua, A., A.G. Recchia, G. Fasanella, S. Gabriele, A. Carpino, V. Rago, M.L. Di Gioia, A. Leggio, D. Bonofiglio, A. Liguori et M. Maggiolini. 2003. « The food contaminants bisphenol A and 4-nonylphenol act as agonists for estrogen receptor alpha in MCF7 breast cancer cells ». *Endocrine*. 22:275-284.
- Volkel, W., T. Colnot, G.A. Csanady, J.G. Filser et W. Dekant. 2002. « Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration ». *Chem Res Toxicol* 15(10):1281-1287.

vom Saal, F.S., P.S. Cooke, D.L. Buchanan, P. Palanza, K.A. Thayer, S.C. Nagel, S. Parmigiani et W.V. Welshons. 1998. « A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behaviour ». *Toxicol Ind Health* 14(1-2):239-260.

vom Saal, F.S. et C. Hughes. 2005. « An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment ». *Environ Health Perspect* 113(8):926-933.

vom Saal, F.S., C.A. Richter, R.R. Ruhlen, S.C. Nagel, B.G. Timms et W.V. Welshons. 2005a. « The importance of appropriate controls, animal feed, and animal models in interpreting results from low-dose studies of bisphenol A 7 ». *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73(3):140-145.

vom Saal, F.S. et W.V. Welshons. 2006. « Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A ». *Environ Res* 100(1):50-76.

vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, Farabollini F, Guillette LJ, Jr., Hauser R, Heindel JJ, Ho SM, Hunt PA, Iguchi T, Jobling S, Kanno J, Keri RA, Knudsen KE, Laufer H, Leblanc GA, Marcus M, McLachlan JA, Myers JP, Nadal A, Newbold RR, Olea N, Prins GS, Richter CA, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM, Talsness CE, Vandenberg JG, Vandenberg LN, Walser-Kuntz DR, Watson CS, Welshons WV, Wetherill Y, Zoeller RT. 2007. «Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure». *Reprod Toxicol* 24(2):131-138.

Voordeckers, J.W., D.E. Fennell, K. Jones et M.M. Häggblom. 2002. « Anaerobic biotransformation of tetrabromobisphenol A, tetrachlorobisphenol A, and bisphenol A in estuarine sediments ». *Environ Sci Technol* 36: 696-701.

Welshons, W.V., K.A. Thayer, B.M. Judy, J.A. Taylor, E.M. Curran et F.S. vom Saal. 2003. « Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity ». *Environ Health Perspect* 111(8):994-1006.

Welshons, W.V., S.C. Nagel et F.S. vom Saal. 2006. « Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure ». *Endocrinology* 147(Suppl 6):S56-S69.

West, R.J., P.A. Goodwin et G.M. Klecka. 2001. « Assessment of the Ready Biodegradability of Bisphenol-A ». *Bull Environ Contam Toxicol* 67:106-112.

Wetherill, Y.B., B.T. Akingbemi, J. Kanno, J.A. McLachlan, A. Nadal, C. Sonnenschein, C.S. Watson, R.T. Zoeller et S.M. Belcher. 2007. « In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action ». *Reprod Toxicol* 24(2):178-198.

Willhite, C.C., G.L. Ball et C.J. McLellan. 2008. « Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration ». *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 11(2):69-146.

Wilson, N.K., J.C. Chuang et C. Lyu. 2001. « Levels of persistent organic pollutants in several child day care centers ». *J Expo Anal Environ Epi* 11: 449-458.

Wilson, N.K., J.C. Chuang, C. Lyu, R. Menton et M.K. Morgan. 2003. « Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home ». *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13(3):187-202.

Wilson, N.K., J.C. Chuang, M.K. Morgan, R.A. Lordo et L.S. Sheldon. 2007. « An observational study of the potential exposures of preschool children to entachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare ». *Environ Res* 103(1):9-20.

Wong, K.O., L.W. Leo et H.L. Seah. 2005. « Dietary exposure assessment of infants to bisphenol A from the use of polycarbonate baby milk bottles ». *Food Additives and Contaminants*. 22(3): 280-288.

Woolley, C.S. 2007. « Acute effects of estrogen on neuronal physiology ». *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:657-680.

Wozniak, A.L., N.N. Bulayeva et C.S. Watson. 2005. « Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca<sup>2+</sup> fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells ». *Environ Health Perspect* 113(4):431-439.

[WSKOWWIN] *Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows* [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1.41 Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible à partir de : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Ye, X., Z. Kuklennyik, L.L. Needham et A.M. Calafat. 2006. « Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry ». *J Chromatogr B*. 831(0): 110-115

Ying, G.G. et R.S. Kookana. 2003. « Degradation of five selected endocrine-disrupting chemicals in seawater and marine sediment ». *Environ Sci Technol* 37: 1256-1260.

Ying, G.G., R.S. Kookana et P. Dillon. 2003. « Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material ». *Water Res* 37: 3785-3791.

Ying, G.G. et R.S. Kookana. 2005. « Sorption and degradation of estrogen-like endocrine disrupting chemicals in soil ». *Environ Toxicol Chem* 24(10): 2640-2645.

Yokota, H., H. Iwano, M. Endo, T. Kobayashi, H. Inoue, S. Ikushiro, A. Yuasa. 1999. « Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver ». *Biochem J*. 340 ( Pt 2):405-409.

Yokota, H., Y. Tsuruda, M. Maeda, Y. Oshima, H. Tadokoro, A. Nakazono, T. Honjo et K. Kobayashi. 2000. « Effect of bisphenol A on the early life stage in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environ Toxicol Chem* 19(7): 1925-1930.

Zhan M, Yang X, Xian Q, Kong L. 2006. « Photosensitized degradation of bisphenol A involving reactive oxygen species in the presence of humic substances ». *Chemosphere* 63: 378-386.

Zhang, S., Q. Zhang, S. Darisaw, O. Ehie et G. Wang. 2007. « Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA ». *Chemosphere* 66:1057-1069.

Zoeller, R.T. 2005. « Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as thyroid hormone receptor antagonist *in vitro*, increases serum thyroxine, and alters RC3/Neurogranin expression in the developing rat brain ». *Endocrinology* 146(2):607-612.

## Annexe A. Sommaire de rigueur d'étude : Toxicité intrinsèque

Point	Oui	Non
<i>Référence</i> : Sohoni <i>et al.</i> , 2001. « Reproductive effects of long-term exposure to bisphenol A in the fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> ) ». Environ. Sci. Technol. 35: 2917-2925.		
<i>Substance d'essai</i> : 80-05-7 (bisphénol-A)		
*Composition chimique de la substance (incluant pureté et sous-produits)	X	
Persistence/stabilité de la substance dans le système d'essai	X	
<i>Méthode</i>		
Références	X	
*Méthode normalisée (OCDE, UE, nationale ou autre)?		X
Justification de la méthode ou du protocole non normalisé utilisé, le cas échéant	X	
*BPL (bonnes pratiques de laboratoire)	X	
<i>Organismes d'essai</i> : Méné tête-de-boule ( <i>Pimephales promelas</i> )		
Indication du nom latin ou des deux noms (latin et commun)?	X	
Âge ou stade biologique de l'organisme d'essai	X	
Sexe	X	
Longueur et poids des organismes d'essai	X	
Nombre d'organismes d'essai par répétition	X	
Type de nourriture et périodes d'alimentation (pendant l'acclimatation et l'essai)	X	
<i>Conception et conditions des essais</i>		
Type d'essai – exposition aiguë ou chronique : chronique		
Indication du type d'expérience (en laboratoire ou sur le terrain)?	X	
Type de système (statique, semi-statique, dynamique)?	X	
Témoins négatifs ou positifs? négatifs	X	
Nombre de répétitions (y compris les témoins) et de concentrations	X	
Voies d'exposition (nourriture, eau, les deux)	X	
Durée de l'exposition	X	
*Indication des concentrations mesurées?	X	
Conditions du milieu d'exposition (température, pH, conductivité électrique, dureté, COT, DCO, OD, principaux cations et anions; autres)	X	
Le pH était-il dans l'intervalle de 6 à 9?	X	
La température était-elle dans l'intervalle de 5 à 28 °C?	X	
Photopériode et intensité de l'éclairage	X	
Préparation de solutions mères et de solutions d'essai	X	
Emploi d'un agent émulsionnant ou solubilisant (surtout pour les substances peu solubles ou instables)	non nécessaire	
Intervalles des contrôles analytiques	X	
Méthodes statistiques utilisées	X	
<i>Résultats</i>		
Valeurs de la toxicité (CL <sub>50</sub> , CE <sub>50</sub> ou CI <sub>50</sub> - : CME0 de 164 jours (croissance somatique des adultes, taux d'éclosion des œufs) = 0,64 mg/L; CME0 de 164 jours (synthèse de VTG, proportion des types de cellules reproductrices) = 0,016 mg/L; CME0 de 164 jours (production d'œufs) = 1,28 mg/L		
Autres paramètres indiqués – ex. : FBC ou FBA:		
*La valeur de la toxicité est-elle inférieure à celle de la solubilité de la substance dans l'eau?	X	
Autres effets nocifs (cancérogénicité, mutagénicité, etc.).	X	
<i>Score</i> : points importants – 4/5; score global – 24/25 (96 %)		
<i>Code de fiabilité d'EC</i> : 1		
<i>Catégorie de fiabilité (élevée, satisfaisante, faible)</i> : élevée		
<i>Commentaires</i> : Concernant la composition chimique de la substance d'essai, la source et la pureté du bisphénol-A ne sont pas précisées; toutefois, une description détaillée est donnée des critères de l'analyse par CLHP et elle confirme de façon satisfaisante l'identité de la substance d'essai.		

## Annexe B. Sommaire de rigueur d'étude : Toxicité intrinsèque

Point	Oui	Non
<b>Référence</b> : Johnston <i>et al.</i> (2005). <i>Endocrine disruption in aquatic and terrestrial invertebrates</i> . Rapport final produit par WRc NSF Ltd., Marlow, Buckinghamshire, pour le Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) du Royaume-Uni. Mars 2005.		
<b>Substance d'essai</b> : 80-05-7 (bisphénol-A)		
<b>*Composition chimique de la substance (incluant pureté et sous-produits)</b>	X	X
Persistance/stabilité de la substance dans le système d'essai	X	
<b>Méthode</b>		
Références	X	
<b>*Méthode normalisée (OCDE, UE, nationale ou autre)?</b>		X
Justification de la méthode ou du protocole non normalisé utilisé, le cas échéant	X	
<b>*BPL (bonnes pratiques de laboratoire)</b>	X	
<b>Organismes d'essai</b> : Amphipode ( <i>Gammarus pulex</i> )		
Indication du nom latin ou des deux noms (latin et commun)?	X	
Indication de l'âge ou stade biologique de l'organisme d'essai	X	
Sexe	X	
Longueur et poids des organismes d'essai	s.o.	
Nombre d'organismes d'essai par répétition	X	
Type de nourriture et périodes d'alimentation (pendant l'acclimatation et l'essai)	X	
<b>Conception et conditions des essais</b>		
Type d'essai – exposition aiguë ou chronique : chronique		
Indication du type d'expérience (en laboratoire ou sur le terrain)?	X	
Type de système (statique, semi-statique, dynamique)?	X	
Témoins négatifs ou positifs? solvant témoin	X	
Nombre de répétitions (y compris les témoins) et de concentrations	X	
Voies d'exposition (nourriture, eau, les deux)	X	
Durée de l'exposition	X	
<b>*Indication des concentrations mesurées?</b>		X
Conditions du milieu d'exposition (température, pH, conductivité électrique, dureté, COT, DCO, OD, principaux cations et anions; autres)		X
Le pH était-il dans l'intervalle de 6 à 9?	X	
La température était-elle dans l'intervalle de 5 à 28 °C?	X	
Photopériode et intensité de l'éclairage	X	
Préparation de solutions mères et de solutions d'essai	X	
Emploi d'un agent émulsionnant ou solubilisant (surtout pour les substances peu solubles ou instables)	X	
Intervalles des contrôles analytiques	X	
Méthodes statistiques utilisées	X	
<b>Résultats</b>		
Valeurs de la toxicité (CL <sub>50</sub> , CE <sub>50</sub> ou CI <sub>50</sub> - : CMEO de 14 jours (survie) = 1,0 mg/L; CSEO de 14 jours (survie) = 0,1 mg/L		
Autres paramètres indiqués - FBC ou FBA: reproduction, mue, marqueurs de perturbation du système endocrinien		
<b>*La valeur de la toxicité est-elle inférieure à celle de la solubilité de la substance dans l'eau?</b>	X	
Autres effets nocifs (cancérogénicité, mutagénicité, etc.).		X
<b>Score</b> : points importants – 2/5; score global – 21/25 (84 %)		
<b>Code de fiabilité d'EC</b> : 2		
<b>Catégorie de fiabilité (élevée, satisfaisante, faible)</b> : satisfaisante		
<b>Commentaires</b> : Bien que des précisions ne soient pas fournies dans le rapport sur la composition ou la pureté de la substance d'essai et sur les méthodes d'essai normalisées utilisées, on peut présumer que les critères d'acceptabilité sont remplis étant donné que l'étude fait partie d'un large programme parrainé par le gouvernement et que les résultats ont été présentés au Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) du Royaume-Uni. La description des méthodes d'essai comprend une analyse des méthodes de prélèvement et d'analyse de sous-échantillons pour vérifier la stabilité de la substance chimique; toutefois, les concentrations mesurées ne sont pas indiquées et les résultats sont exprimés en concentrations nominales. De même, les méthodes de mesure des paramètres de qualité de l'eau sont décrites, mais les valeurs numériques ne sont pas indiquées dans le rapport. Les données de cette étude peuvent être considérées comme étant de qualité acceptable, même si le rapport ne présente pas tous les résultats de manière complète.		

## Annexe C. Sommaire de rigueur d'étude : Toxicité intrinsèque

Point	Oui	Non
<b>Référence</b> : Johnston <i>et al.</i> (2005). <i>Endocrine disruption in aquatic and terrestrial invertebrates</i> . Rapport final produit par WRc NSF Ltd., Marlow, Buckinghamshire, pour le Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) du Royaume-Uni. Mars 2005.		
<b>Substance d'essai</b> : 80-05-7 (bisphénol-A)		
<b>*Composition chimique de la substance (incluant pureté et sous-produits)</b>	X	X
Persistance/stabilité de la substance dans le système d'essai	X	
<b>Méthode</b>		
Références	X	
<b>*Méthode normalisée (OCDE, UE, nationale ou autre)?</b>		X
Justification de la méthode ou du protocole non normalisé utilisé, le cas échéant	X	
<b>*BPL (bonnes pratiques de laboratoire)</b>	X	
<b>Organismes d'essai</b> : ver de terre ( <i>Eisenia sp.</i> )		
Indication du nom latin ou des deux noms (latin et commun)?	X	
Indication de l'âge ou stade biologique de l'organisme d'essai	X	
Sexe	X	
Longueur et poids des organismes d'essai	s.o.	
Nombre d'organismes d'essai par répétition	X	
Type de nourriture et périodes d'alimentation (pendant l'acclimatation et l'essai)	X	
<b>Conception et conditions des essais</b>		
Type d'essai – exposition aiguë ou chronique : chronique		
Indication du type d'expérience (en laboratoire ou sur le terrain)?	X	
Type de système (statique, semi-statique, dynamique)?	X	
Témoins négatifs ou positifs? solvant témoin	X	
Nombre de répétitions (y compris les témoins) et de concentrations	X	
Voies d'exposition (nourriture, eau, les deux)	X	
Durée de l'exposition	X	
<b>*Indication des concentrations mesurées?</b>		X
Conditions du milieu d'exposition (température, pH, conductivité électrique, dureté, COT, DCO, OD, principaux cations et anions; autres)		X
Le pH était-il dans l'intervalle de 6 à 9?	X	
La température était-elle dans l'intervalle de 5 à 28 °C?	X	
Photopériode et intensité de l'éclairage	X	
Préparation de solutions mères et de solutions d'essai	X	
Emploi d'un agent émulsionnant ou solubilisant (surtout pour les substances peu solubles ou instables)	X	
Intervalles des contrôles analytiques	X	
Méthodes statistiques utilisées	X	
<b>Résultats</b>		
Valeurs de la toxicité (CL <sub>50</sub> , CE <sub>50</sub> ou CI <sub>50</sub> - : CME0 de 14 jours (survie) = 100 mg/kg p.s. de sol; CSEO de 14 jours (survie) = 32 mg/kg p.s. de sol		
Autres paramètres indiqués - FBC ou FBA: reproduction, marqueurs de perturbation du système endocrinien		
<b>*La valeur de la toxicité est-elle inférieure à celle de la solubilité de la substance dans l'eau?</b>	s.o.	
Autres effets nocifs (cancérogénicité, mutagénicité, etc.).		X
<b>Score</b> : points importants – 1/4; score global – 20/24 (83 %)		
<b>Code de fiabilité d'EC</b> : 2		
<b>Catégorie de fiabilité (élevée, satisfaisante, faible)</b> : satisfaisante		
<b>Commentaires</b> : Bien que des précisions ne soient pas fournies dans le rapport sur la composition ou la pureté de la substance d'essai et sur les méthodes d'essai normalisées utilisées, on peut présumer que les critères d'acceptabilité sont remplis étant donné que l'étude fait partie d'un large programme parrainé par le gouvernement et que les résultats ont été présentés au Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) du Royaume-Uni. La description des méthodes d'essai comprend une analyse des méthodes de prélèvement et d'analyse de sous-échantillons pour vérifier la stabilité de la substance chimique; toutefois, les concentrations mesurées ne sont pas indiquées, et les résultats sont exprimés en concentrations nominales. De même, les méthodes de mesure des paramètres de qualité de l'eau sont décrites, mais les valeurs numériques ne sont pas indiquées dans le rapport. Les données de cette étude peuvent être considérées comme étant de qualité acceptable, même si le rapport ne présente pas tous les résultats de manière complète.		

## Annexe D. Résumé des études sur les effets neurocomportementaux chez les rongeurs

Auteur	Espèces, voies d'exposition et doses	Durée du traitement	Paramètres évalués de la toxicité sur le développement neurologique	Effets critiques
<b>Comportement et expression des récepteurs</b>				
Ema <i>et al.</i> , 2001	Rat SD N = 25 (F0) Voie orale, gavage 0, 0,2, 2, 20 et 200 µg/kg par jour	Étude sur 2 générations  Gestation et allaitement	Étude classique considérant les paramètres suivants du comportement : performance dans les tests en espace ouvert et en labyrinthe en T rempli d'eau.	Pas d'effet indiqué par les auteurs.
Nishizawa <i>et al.</i> , 2003	Souris ICR Voie orale 0 et 0,002 mg/kg par jour	Jours post-coïtum : 6,5 à 11,5 6,5 à 13,5 6,5 à 15,5 6,5 à 17,5	Effets de l'exposition prénatale sur l'expression des récepteurs de l'acide rétinoïque de l'embryon.	Changements variables de l'expression de l'ARNm des récepteurs $\alpha$ de l'acide rétinoïque ou des rétinoïdes X dans le cerveau, les ovaires et les testicules. Changements variant selon le sexe, le tissu et la période d'exposition.
Nishizawa <i>et al.</i> , 2005a	Souris ICR Voie orale 0, 0,0002, 0,002, 0,20 et 20 mg/kg par jour	Jours post-coïtum : 6,5 à 13,5 6,5 à 17,5	Effets de l'exposition sur l'expression de l'ARNm des récepteurs des arylhydrocarbures et des rétinoïdes dans l'embryon.	Nombreux changements, variant comme ci-dessus. Augmentation de l'expression de l'ARNm des récepteurs des arylhydrocarbures dans le cerveau, les testicules et les ovaires, du récepteur $\alpha$ de l'acide rétinoïque dans le cerveau, les ovaires et les testicules et du récepteur $\alpha$ des rétinoïdes X dans les testicules et les ovaires.
Nishizawa <i>et al.</i> , 2005b	Souris ICR Voie orale 0, 0,000 2, 0,002, 0,20 et 20 mg/kg par jour	Jours post-coïtum : 6,5 à 13,5 6,5 à 17,5	Effets de l'exposition sur l'expression du récepteur des arylhydrocarbures, de facteurs associés et d'enzymes du métabolisme dans l'embryon.	Augmentation de l'expression de l'ARNm du récepteur des arylhydrocarbures, du répresseur du récepteur des arylhydrocarbures et du translocateur nucléaire du récepteur des arylhydrocarbures dans le cerveau, les testicules et les ovaires.
Kawai <i>et al.</i> , 2003	Souris CD-1 N = 7 - 9 Voie orale, micropipette 0, 2 et 20 µg/kg par jour	Du 11 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> JG	Comportement agressif des mâles âgés de 8, 12 et 16 semaines : scores de l'agressivité déterminés par les temps de contact avec un adversaire.	Augmentation des scores d'agressivité à 8 semaines (2 et 20 µg/kg par jour); pas d'effet observé à 12 et 16 semaines.
Palanza <i>et al.</i> , 2002	Souris CD-1 N = 10 - 12 (F0) Voie orale, micropipette 10 µg/kg p.c. par jour	Du 14 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> JG (F0) Du 14 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> JG (F1)	Comportement maternel d'allaitement des souris F1 suivi du 2 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> JPN. Réflexes automatiques examinés chez les F2.	Différences du comportement d'allaitement notées seulement chez les femelles F1 exposées au bisphénol-A à la période prénatale ou au stade adulte, mais pas aux deux périodes. Pas d'effet sur le développement postnatal des réflexes chez les F2.
Laviola <i>et al.</i> , 2005	Souris CD-1 N = 10 - 12 Voie orale, alimentation par seringue 10 µg/kg p.c. par jour	Du 11 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> JG	Au 60 <sup>e</sup> jour postnatal, mâles et femelles ont été soumis au test de préférence de place conditionnée après injection de d-amphétamine (effets renforçants de la d-amphétamine).	Préférence de place conditionnée non observée chez les femelles exposées; pas d'effet chez les mâles.

<b>Auteur</b>	<b>Espèces, voies d'exposition et doses</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Paramètres évalués de la toxicité sur le développement neurologique</b>	<b>Effets critiques</b>
Gioiosa <i>et al.</i> , 2007	Souris CD-1 N = 14 Voie orale (animaux entraînés à boire spontanément) 10 µg/kg p.c. par jour	Du 11 <sup>e</sup> JG au 8 <sup>e</sup> JPN	Observation des comportements exploratoires et émotifs des mâles et des femelles à différents âges : tests de réaction à la nouveauté (adolescents), de l'espace ouvert et du labyrinthe en croix surélevé (adultes).	Réduction ou élimination des différences comportementales liées au sexe dans les trois tests.
Fujimoto <i>et al.</i> , 2006	Rat Wistar N = 6 Eau de boisson 15 µg/kg p.c. par jour	Du 13 <sup>e</sup> JG au JPN 0	Tests de comportement sur la progéniture : espace ouvert, labyrinthe en croix surélevé, évitement passif, nage forcée.	Dans le test de l'espace ouvert, la position assise a augmenté chez les mâles et légèrement diminué chez les femelles. Dans le test de la nage forcée, des différences ont été observées chez les mâles et les femelles. Aucun effet n'a pas été observé dans les tests du labyrinthe en croix surélevé et d'évitement passif.
Farabollini <i>et al.</i> , 2002	Rat SD N = 7 Voie orale, micropipette 40 µg/kg p.c. par jour	Gestation ou lactation. Adoptions croisées pour établir les groupes prénataux et postnataux.	Évaluation du comportement social et sexuel à partir de l'âge de ~14 semaines; test de l'intrus.	Changements statistiquement significatifs de la performance sexuelle : mâles – réduction femelles – légère augmentation du comportement sexuel.
Aloisi <i>et al.</i> , 2002	Rat SD N = 7 Voie orale, micropipette 40 µg/kg p.c. par jour	Gestation ou lactation. Adoptions croisées pour établir les groupes prénataux et postnataux.	Comportement de réaction à la douleur (léchage, flexion et ressaut de la patte) Réaction à l'injection de formaldéhyde à l'âge de 22 semaines.	Pas d'effet relié au bisphénol-A sur les comportements en espace ouvert. Légères différences entre les groupes de la réaction à la douleur (marginale réduite).
Adriani <i>et al.</i> , 2003	Rat SD N = 9 Voie orale 40 µg/kg p.c. par jour	Du JG 0 au 23 <sup>e</sup> JPN (comportement examiné du 35 <sup>e</sup> au 45 <sup>e</sup> JPN; adolescence)	Tests de préférence pour la nouveauté (35 <sup>e</sup> au 45 <sup>e</sup> JPN; adolescence), d'impulsivité (adultes), de l'espace ouvert avec ou sans provocation par l'amphétamine.	Diminution de l'intérêt pour la nouveauté chez les femelles; diminution du comportement impulsif des mâles. L'activité accrue induite par l'amphétamine était significativement moindre chez les rats mâles exposés au bisphénol-A par comparaison aux témoins. Pas de différence en espace ouvert sans provocation.
Porrini <i>et al.</i> , 2005	Rat SD, femelles N = 12 Voie orale, micropipette 40 µg/kg p.c. par jour	Du JG 0 au 21 <sup>e</sup> JPN Adoptions croisées	Comportement de jeu de la progéniture femelle (35 <sup>e</sup> , 45 <sup>e</sup> et 55 <sup>e</sup> JPN). Observation de 6 comportements (analyse en composantes principales); différences significatives notées pour 3.	Augmentation de l'exploration sociale et non sociale (35 <sup>e</sup> et 45 <sup>e</sup> jour). Diminution du jeu avec les mâles (45 <sup>e</sup> jour). Diminution de la durée du comportement de toilettage (45 <sup>e</sup> jour).
Della Seta <i>et al.</i> , 2005	Rat SD, femelles N = 17 Voie orale, micropipette 40 µg/kg p.c. par jour	Gestation et allaitement (du lendemain de l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement)	Évaluation du comportement maternel : fréquence, durée et latence; chaque élément du comportement a été analysé à l'aide d'un logiciel (récupération des petits (retrieving), léchage anogénital, léchage-toilettage, posture en dos arrondi, allaitement, comportement au nid, construction du nid).	Réduction significative du comportement de léchage-toilettage. Réduction marginale de la fréquence du léchage anogénital et de la durée de la posture en dos arrondi; la modification du comportement n'était pas liée au sexe des petits.



<b>Auteur</b>	<b>Espèces, voies d'exposition et doses</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Paramètres évalués de la toxicité sur le développement neurologique</b>	<b>Effets critiques</b>
Della Seta <i>et al.</i> , 2006	Rat SD, mâles N = 26 Voie orale, micropipette 40 µg/kg p.c. par jour	Du 23° au 30° JPN	Comportement sociosexuel des mâles juvéniles (examiné le 45° JPN et après le 90°). Concentrations plasmatiques du 17β-œstradiol et de la testostérone mesurées le 37° et le 105° JPN.	Comportements de morsure / reniflage / monte (activité sexuelle) (envers un tube de PVC) plus faibles dans le groupe exposé (légères modifications par comparaison aux rats exposés à l'éthinylestradiol). Évaluation du comportement sexuel : effets à court terme; réduction de la latence jusqu'à la première intromission. Concentrations plasmatiques de testostérone significativement réduites (pas d'effet pour le 17β-œstradiol).
Negishi <i>et al.</i> , 2004	Rat F344 N = 8 - 10 Voie orale, gavage 0 et 100 µg/kg par jour	Du 3° JG au 20° JPN	Comportement des mâles : Tests effectués : espace ouvert, activité motrice spontanée, évitement passif, labyrinthe en croix surélevé, évitement actif et perturbation par monoamine.	Moins de bonnes réactions dans les trois premiers des quatre essais d'évitement actif (ce qui indiquerait un ralentissement de l'apprentissage).
Ryan et Vandenbergh, 2006	Souris C57/B1/6 N = 14 - 16 Voie orale, gavage 0, 2 et 200 µg/kg par jour	Du 3° JG au 21° JPN	Effets sur le comportement sexuellement dimorphe non lié à la reproduction : progéniture femelle ovariectomisée testée dans le labyrinthe en croix surélevé, cage de préférence clair/obscur, labyrinthe radial et labyrinthe modifié de Barnes.	Déclenchement précoce de la puberté (à 200 µg/kg par jour). Augmentation de l'anxiété (préférence clair/obscur) à 200 µg/kg par jour. Pas de différence dans les tests de mémoire spatiale.
Carr <i>et al.</i> , 2003	Rat F344 N = 10 petits/sexe Voie orale, gavage 0, 0,1 et 0,25 mg/kg par jour	Du 1 <sup>er</sup> au 14° JPN	Exposition néonatale et test de performance en labyrinthe aquatique de Morris (33° JPN).	Réduction de la rétention de la mémoire à 0,25 mg/kg par jour chez les mâles (non significative) et les femelles (significative).
Negishi <i>et al.</i> , 2003	Rat F344 N = 8 - 9 Voie orale, gavage 0, 4, 40 et 400 mg/kg par jour	Du 10° JG au 20° JPN	Évaluations du comportement : activité motrice spontanée, évitement actif, comportement en espace ouvert.	Réponses variables, non reliées à la dose. Pas d'effet dans le test en espace ouvert.
Farabollini <i>et al.</i> , 1999	Rat SD N = 11 Voie orale, micropipette (1) 40 µg/kg p.c. par jour (2) 400 µg/kg p.c. par jour	(1) De 10 jours avant l'accouplement au 21° JPN (2) Du 14° JG au 21° JPN	Tests effectués entre le 85° et le 87° JPN. Boîte à trous, labyrinthe en croix surélevé (tests pour mesurer l'anxiété et l'activité locomotrice).	Augmentation du comportement relié à l'anxiété (mâles et femelles pour le test de la boîte à trous) – 400 µg/kg p.c. par jour. Diminution du comportement relié à l'anxiété dans le test en labyrinthe pour les mâles (contradiction avec le test de la boîte à trous).

<b>Auteur</b>	<b>Espèces, voies d'exposition et doses</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Paramètres évalués de la toxicité sur le développement neurologique</b>	<b>Effets critiques</b>
Dessi-Fulgheri <i>et al.</i> , 2002	Rat SD N = 11 Voie orale, micropipette (1) 40 µg/kg p.c. par jour (2) 400 µg/kg p.c. par jour	(1) De 10 jours avant l'accouplement au 21 <sup>e</sup> JPN (2) Du 14 <sup>e</sup> JG au 6 <sup>e</sup> JPN	Observations du comportement de jeu au 35 <sup>e</sup> , 45 <sup>e</sup> et 55 <sup>e</sup> JPN (groupes combinés pour l'analyse). Observation de 8 comportements; différences significatives notées pour 4.	À 40 µg/kg p.c. par jour : augmentation du jeu entre femelles; augmentation de la fréquence du comportement de socialisation chez les mâles, mais à 400 µg/kg p.c. par jour : diminution de la fréquence du comportement de socialisation chez les mâles et les femelles; diminution de l'exploration sociosexuelle chez les mâles (pour les deux temps d'exposition) et les femelles.
Kawai <i>et al.</i> , 2007	Souris ICR N = 18 Voie orale, micropipette 0 et 2 µg/kg par jour	Du 11 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> JG	Expression des ERα et ERβ chez les mâles. Immunoloration des ERα et ERβ, de la sérotonine et du transporteur de la sérotonine à l'âge de 4-5, 8-9 ou 12-13 semaines.	Augmentation du nombre de neurones exprimant les ERα et ERβ à 5 et à 13 semaines, mais non à 9 semaines.
Ceccarelli <i>et al.</i> , 2007	Rat SD N = 14 Voie orale, micropipette 40 µg/kg p.c. par jour	Du 23 <sup>e</sup> au 30 <sup>e</sup> JPN	Effets sur le développement du cerveau de l'exposition au bisphénol-A au stade juvénile. Détermination des teneurs en ERα dans trois régions sexuellement dimorphes de l'hypothalamus (37 <sup>e</sup> et 90 <sup>e</sup> JPN).	Augmentation de la teneur en ERα dans le noyau ventromédial chez les femelles au 37 <sup>e</sup> JPN mais non au 90 <sup>e</sup> . Pas de différences chez les mâles.
Facciolo <i>et al.</i> , 2002	Rat SD N non précisé Voie orale 40 µg/kg p.c. par jour 400 µg/kg p.c. par jour	À partir d'avant l'accouplement jusqu'au 23 <sup>e</sup> JPN Adoptions croisées	Effet sur le sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine (sst <sub>2</sub> ) dans les régions limbiques du cerveau (10 <sup>e</sup> et 23 <sup>e</sup> JPN). Examen de l'activité de liaison.	La dose la plus élevée s'est avérée la plus efficace; les effets les plus marqués du bisphénol-A sur les teneurs en sst(2) ont été notés aux états de faible affinité.
Facciolo <i>et al.</i> , 2005	Rat SD N = 12 Voie orale 40 µg/kg p.c. par jour 400 µg/kg p.c. par jour	Du 8 <sup>e</sup> jour avant l'accouplement au 23 <sup>e</sup> JPN Adoptions croisées	Effet sur l'expression des récepteurs de l'ARNm sst <sub>3</sub> dans les régions limbiques du cerveau chez les femelles.	À 400 µg/kg p.c. par jour, les teneurs en ARNm avaient augmenté dans certaines régions et diminué dans d'autres. Réponses supérieures pour les agonistes des récepteurs αGABA <sub>A</sub> .
<b>Systeme dopaminergique central</b>				
Suzuki <i>et al.</i> , 2003	Souris ddY N=? Voie alimentaire 0, 2,5, 60, 250 mg/kg par jour	Gestation et allaitement	Chez la progéniture mâle : test de la préférence de place conditionnée effectué avec la méthamphétamine; activité locomotrice; activation de la protéine G dans l'aire limbique du mésencéphale; expression de l'ARNm des récepteurs D1 de la dopamine.	Préférence de place induite par la méthamphétamine (reliée à la dose); hyperactivité locomotrice induite par la méthamphétamine fortement potentialisée (250 mg/kg par jour); activation accrue de la protéine G et régulation à la hausse de l'expression des récepteurs D1 de la dopamine à la dose élevée.

Auteur	Espèces, voies d'exposition et doses	Durée du traitement	Paramètres évalués de la toxicité sur le développement neurologique	Effets critiques
Mizuo <i>et al.</i> , 2004a	Souris ddY N = ? Voie alimentaire 0, 2,5, 60, 250 mg/kg par jour	Gestation et allaitement	Chez la progéniture mâle : effets de récompense, activité locomotrice et activité des récepteurs induits par la morphine; activation de la protéine G et expression de l'ARNm des récepteurs opioïdes $\mu$ .	Préférence de place induite par la morphine (liée à la dose; significative à 60 et 250 mg/kg par jour) et hyperactivité locomotrice (250 mg/kg par jour). Activation de la protéine G et expression de l'ARNm des récepteurs opioïdes $\mu$ non modifiées par le bisphénol-A.
Mizuo <i>et al.</i> , 2004b	Souris ddY N = ? Voie alimentaire 0 et 250 mg/kg par jour (doses estimées)	Gestation et allaitement	Changements fonctionnels des récepteurs D3 de la dopamine dans la région limbique du mésencéphale (expression mesurée par la technique RT-PCR).	Réduction de l'activation de la protéine G par l'agoniste des récepteurs D3 de la dopamine; densité réduite des récepteurs dans le cerveau après exposition au bisphénol-A.
Narita <i>et al.</i> , 2006	Souris ddY N = ? Voie alimentaire 0, 0,006, 0,06, 0,6, 100 et 400 mg/kg par jour	Gestation et allaitement	Effets sur le système dopaminergique central dans la région limbique chez la souris – préférence de place conditionnée, activité locomotrice, essai de liaison du [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S pour étudier l'effet de la morphine.	Augmentation de la préférence de place (0,6, 100 et 400 mg/kg par jour); hyperactivité locomotrice (0,6 et 400 mg/kg par jour); augmentation de la liaison induite par la dopamine (0,006, 0,6 et 400 mg/kg par jour). [Le bisphénol-A pourrait potentialiser la neurotransmission dépendant des récepteurs de la dopamine.]
Narita <i>et al.</i> , 2007	Souris ddY N = ? Voie alimentaire 0 et 400 mg/kg par jour	Du JG 0 au 7 <sup>e</sup> JG Du 7 <sup>e</sup> au 14 <sup>e</sup> JG Du 14 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> JG Du JPN 0 au 20 <sup>e</sup> JPN.	Étude de l'importance de la période d'exposition relativement aux comportements induits par la morphine. Chez la progéniture mâle : préférence de place conditionnée, activité locomotrice, essai de liaison du [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S pour étudier l'effet de la morphine.	Préférence de place associée à la morphine, hyperactivité locomotrice et liaison potentialisée induite par la dopamine pour l'exposition du 7 <sup>e</sup> au 14 <sup>e</sup> JG et du JPN 0 au 20 <sup>e</sup> . Les résultats indiqueraient que l'organogenèse et l'allaitement sont des périodes sensibles pour les effets du bisphénol-A sur le système dopaminergique.
<b>Structure du cerveau</b>				
Nakamura <i>et al.</i> , 2006	Souris ICR /Jcl Injection sous-cutanée 0 et 20 $\mu$ g/kg par jour	Du JG 0 au 16 <sup>e</sup>	Développement du néocortex : mésencéphale embryonnaire évalué après injection intrapéritonéale de BRDU le 10 <sup>e</sup> , 12 <sup>e</sup> , 14 <sup>e</sup> ou 16 <sup>e</sup> JG (analyse immunohistochimique) Analyse par RT-PCR de divers gènes.	Les résultats indiquent une accélération induite par le bisphénol-A de la différenciation / migration neuronale. L'expression de divers gènes était régulée à la hausse au jour embryonnaire 14,5 dans le groupe exposé au bisphénol-A.
Kubo <i>et al.</i> , 2003	Rat Wistar N = 5 - 6 Eau de boisson 0, 0,03, 0,3 mg/kg par jour (doses estimées)	Gestation et allaitement	Test en espace ouvert, comportement sexuel; volumes du SDN-POA et du <i>locus coeruleus</i> ; nombre de neurones dans le <i>locus coeruleus</i> .	Comportement en espace ouvert (relié à l'anxiété) légèrement réduit chez les mâles et légèrement augmenté chez les femelles. Différence entre les sexes inversée pour le volume du <i>locus coeruleus</i> ; ampleur supérieure de l'inversion à 0,03 mg/kg par jour.
Kubo <i>et al.</i> , 2001	Rat Wistar N = 5 Eau de boisson 0 et 1,5 mg/kg par jour (approx.)	Gestation et allaitement	Comportement et développement du cerveau : comportement en espace ouvert, évitement passif et volumes du SDN-POA et du <i>locus coeruleus</i> .	Diminution des différences liées au sexe dans les tests en espace ouvert et d'évitement passif. Différence entre les sexes inversée pour le volume du <i>locus coeruleus</i> .

Auteur	Espèces, voies d'exposition et doses	Durée du traitement	Paramètres évalués de la toxicité sur le développement neurologique	Effets critiques
Funabashi <i>et al.</i> , 2004	Rat Wistar N = 8 - 11 Eau de boisson 0 et 2,5 mg/kg par jour	De la gestation au 21 <sup>e</sup> JPN	Nombres de neurones à corticolibérine (CRH) dans le cerveau : analyse immunohistochimique des neurones du noyau du lit de la strie terminale et de la région préoptique.	Changement de la différence normale entre les sexes pour le nombre de neurones à CRH – augmentation chez les mâles et diminution chez les femelles.
Tando <i>et al.</i> , 2007	Souris ddY Voie alimentaire 0, 4,5 et 1 200 mg/kg par jour	Du JG 0 au 21 <sup>e</sup> JPN	Évaluation immunohistochimique à l'âge de 8 à 11 semaines : tyrosine hydroxylase, calbindine D-28 K, calrétinine, parvalbumine. Mort cellulaire évaluée à l'aide de la technique de marquage TUNEL.	Réduction de la densité et du volume des fibres et noyaux positifs pour la tyrosine hydroxylase dans la <i>substantia nigra</i> chez les femelles à 4,5 mg/kg par jour, mais non à 1 200 mg/kg par jour. La technique n'a pas révélé la présence de cellules mortes.
Honma <i>et al.</i> , 2006	Rat SD N = 6 Voie orale, gavage 0, 4, 40 et 400 mg/kg par jour	Du 6 <sup>e</sup> JG au 20 <sup>e</sup> JPN	Dosage des neurotransmetteurs dans le cerveau par CLHP à l'âge de 1, 3, 6 et 9 semaines.	Aucune différence discernable.
Kwon <i>et al.</i> , 2000	Rat SD N = 8 Voie orale, gavage 0, 3,2, 32 et 320 mg/kg par jour	Du 13 <sup>e</sup> JG au 21 <sup>e</sup> JPN	Volume du noyau sexuellement dimorphe de la région préoptique (SDN-POA) chez les femelles (analyse immunohistochimique).	Pas d'effet.
Ishido <i>et al.</i> , 2007	Rat Wistar N = 10 (mères) Voie orale 0 et 600 µg/petit par jour [les auteurs ont indiqué une dose équivalant à une plage de 12 à 60 mg/kg p.c. par jour]	Administration journalière à partir du 5 <sup>e</sup> JPN jusqu'à l'âge de 3 semaines	Mesures chez les mâles : Activité motrice spontanée (système Supermex) (4 - 5 semaines); analyse immunohistochimique de la tyrosine hydroxylase et analyse TUNEL; analyse par RT-PCR du transporteur de la dopamine (7 semaines).	Augmentation de l'activité motrice (hyperactivité) pendant la phase nocturne (période d'obscurité de 12 h); activité 1,3 fois supérieure par rapport aux témoins.  Immunoréactivité à la tyrosine hydroxylase dans la <i>substantia nigra</i> largement réduite (non quantifiée). Augmentation des cellules TUNEL-positives avec condensation nucléaire (apoptotique) dans la <i>substantia nigra</i> . Expression du gène du transporteur de la dopamine complètement inhibée.  [Le bisphénol-A pourrait contribuer à la dégénérescence des neurones dopaminergiques]
Patisaul <i>et al.</i> , 2006	Rat SD N = 5 – 8 petits Injection sous-cutanée 100 mg/kg par jour	1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> JPN	Développement du noyau antéroventral périventriculaire de l'hypothalamus (AVPV) (évalué le 19 <sup>e</sup> JPN). Analyse immunohistochimique pour ERα ou la tyrosine hydroxylase (TH).	Augmentation des cellules positives pour la TH chez les mâles (démasculinisation); diminution des cellules doublement marquées pour la TH et l'ERα dans l'AVPV chez les femelles (défémisation – réduction aux niveaux typiques des mâles). Pas d'effet sur les volumes du SDN ou du CALB-SDN; pas d'effet sur le volume de l'AVPV.

Patisaul <i>et al.</i> , 2007	Rat SD N = 5 - 8 petits Injection sous-cutanée 100 mg/kg par jour	1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> JPN	Volumes de l'AVPV et du SDN- POA (analyse immunohisto- chimique), immunoréactivité à la calbindine, à la GnRH et à la protéine fos; évaluation chez les adultes.	Augmentation des noyaux positifs à la calbindine dans le SDN-POA (considérée comme une « hypermasculinisation » des mâles). Pas d'autre effet induit par le bisphéno- l-A.
----------------------------------	--	---------------------------------------	---	---