

23

Exposition des populations

Largement présent dans notre environnement quotidien, le bisphénol A (BPA) se retrouve dans le sang et l'urine de la quasi-totalité des populations occidentales. Bien que rapidement éliminé, le BPA est présent à niveau constant dans l'organisme du fait de l'exposition continue. La principale voie d'exposition évoquée est l'alimentation mais peut-être d'autres voies ne sont-elles pas à négliger. Les différences inter-espèces dans les processus d'élimination du BPA justifient d'être prudent dans la transposition à l'Homme des résultats toxicologiques obtenus chez les rongeurs.

Sources et production

Le BPA est utilisé comme monomère dans la fabrication industrielle, par polymérisation, de plastiques de type polycarbonate et comme additif dans les résines époxy. Les polycarbonates entrent dans la composition d'un très grand nombre d'objets courants (CD, lunettes, bouteilles plastiques, biberons), alors que les résines époxy sont principalement utilisées pour réaliser le revêtement intérieur des boîtes de conserves ou dans les amalgames dentaires. Le BPA intervient également comme inhibiteur de polymérisation pour le PVC, comme antioxydant dans les plastifiants ou encore comme agent actif dans les papiers thermosensibles.

Selon les données fournies par l'industrie (*Plastics Europe*), la production mondiale de BPA est supérieure à 3 millions de tonnes par année. Il n'est pas produit en France mais dans l'Union européenne à hauteur de 700 000 tonnes par an pour une consommation totale à l'intérieur de l'Union européenne. Environ 75 % de la production européenne est destinée à la fabrication de polycarbonate. D'après les données de 2005 et 2006, 1,15 million de tonnes de BPA sont utilisés par année dans l'Union européenne.

Modalités et voies d'exposition

Selon les agences d'évaluation du risque (EFSA, 2004 et 2006 ; NTP-CERHR, 2008), la principale voie d'exposition de la population générale est

la voie alimentaire. Dans la mesure où le BPA est un constituant des polymères plastiques utilisés pour emballer ou contenir les aliments, cette exposition relève d'une part des monomères résiduels de BPA présents dans ces matériaux et susceptibles de migrer dans l'aliment, et d'autre part du BPA qui peut être libéré par l'hydrolyse du polymère, en particulier au cours du chauffage, comme cela peut se produire pour les biberons en polycarbonate par exemple. Cette migration est d'autant plus importante que le polycarbonate a été utilisé à de nombreuses reprises (Brede et coll., 2003) ou qu'il est au contact de solutions alcalines (Biedermann-Brem et Grob, 2009). Dans des conditions normales d'utilisation d'un biberon, cette migration est de quelques $\mu\text{g/l}$ d'eau ou de lait (Maragou et coll., 2008). Chez les adultes, la consommation de boissons contenues dans des bouteilles en polycarbonates (Carwile et coll., 2009), d'aliments en conserve (Mariscal-Arcas et coll., 2009 ; Lim et coll., 2009b) ou de denrées chauffées au micro-onde dans leur emballage plastique (Lim et coll., 2009a) se traduit par des valeurs d'exposition moyennes voisines de $0,033 \mu\text{g/kg}$ de pc/j alors qu'elles sont environ 25 fois plus élevées pour le nourrisson nourri au biberon en polycarbonate (von Goetz et coll., 2010) soit $0,800 \mu\text{g/kg/j}$. Cette dose est très inférieure à la dose journalière tolérable pour l'homme ($50 \mu\text{g/kg/j}$) mais compatible avec des expositions étudiées chez l'animal et décrites dans les chapitres suivants. Les autres modalités d'exposition telles que celles provenant de la manipulation de papiers thermosensibles ont été considérées jusqu'à présent comme négligeables pour le consommateur (EFSA, 2004 ; NTP-CERHR, 2008). Toutefois, les études publiées en 2010 montrent que l'exposition des personnes en contact répété avec du papier d'imprimante thermique, comme les caissières de supermarchés, pouvait dépasser $70 \mu\text{g}$ par jour (Biedermann et coll., 2010). En ce qui concerne la contamination de l'air ambiant, les travaux publiés au cours des trois dernières années indiquent que les poussières domestiques peuvent contenir plus de $1\,500 \mu\text{g/kg}$ de BPA (Völkel et coll., 2008 ; Geens et coll., 2009) et que cette valeur peut être 5 fois plus élevée pour des poussières collectées dans des bureaux (Geens et coll., 2009). Par ailleurs, les calculs d'estimation de l'absorption cutanée du BPA font mention d'une valeur de 10 % de la dose appliquée (European commission, 2003), ce que semblent confirmer les travaux de Kaddar et coll. (2008) à partir d'un modèle de peau de porc. Cependant, des données récentes obtenues sur des explants de peau humaine tendent à montrer que ce taux est largement sous-estimé (Zalko et coll., 2011) et qu'il peut varier d'un facteur 10 selon les individus (Marquet et coll., 2011).

Plusieurs auteurs ont étudié l'exposition faisant suite à l'application de scelléments dentaires à base d'amalgames composés de BPA. Olea et coll. (1996) ont mesuré les concentrations salivaires en BPA chez des patients auxquels avaient été appliqués des amalgames composés de bis-glycidyl diméthacrylate et de bisphénol A-diméthylacrylate. Les niveaux de BPA salivaire observés chez 17 patients variaient de $3\,000$ à $30\,000 \mu\text{g/l}$ de salive. Joskow et coll. (2006) ont pu mesurer les concentrations en BPA dans la salive et dans l'urine

de 14 patients ayant reçu des scellements dentaires de différente nature. Les concentrations moyennes mesurées dans la salive étaient respectivement de 0,54 et 42,8 µg/l, alors que les concentrations urinaires maximales étaient observées une heure après l'application et correspondaient respectivement à 7,26 et 27,3 µg/l, de 2 à 10 fois supérieurs aux taux moyens habituellement observés (voir paragraphe ci-dessous).

Imprégnation des populations humaines

Les mesures de concentrations de BPA effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et d'autres tissus humains confirment que les populations occidentales présentent, dans leur très large majorité, des niveaux détectables de BPA.

Mesures dans le sang

Des mesures ont été réalisées chez les femmes enceintes ou en suites de couche. Sur la base d'analyses en LC-MS/MS effectuées sur des prélèvements sanguins pratiqués chez 40 femmes du Michigan au moment de l'accouchement, Padmanabhan et coll. (2008) ont observé des niveaux plasmatiques en BPA inchangé variant de 0,5 (limite de détection) à 22,3 µg/l (moyenne=5,9 µg/l). Dans une étude analogue portant sur 300 femmes coréennes au moment de l'accouchement, Lee et coll. (2008) ont trouvé des concentrations plasmatiques comprises entre la limite de détection et 66,48 µg/l alors que dans le sang du cordon, les valeurs ne dépassaient pas 8,86 µg/l. Ces valeurs sont sensiblement plus élevées que celles relevées par Chapin et coll. (2008) dans leur revue bibliographique dans laquelle les concentrations plasmatiques moyennes chez les femmes enceintes ne dépassent pas 4,4 µg/l.

En se fondant sur des données pharmacocinétiques qui seront détaillées plus loin, Goodman et coll. (2009) soulignent l'incohérence entre ces valeurs de concentration plasmatiques et les données d'exposition (en µg/kg/j) actuellement disponibles. De même, les modèles PB-PK appliqués par Mielke et Gundert-Remy (2009) font apparaître que les scénarios d'exposition mettant en jeu les doses les plus élevées devraient conduire à des niveaux plasmatiques circulant en BPA libre cent fois plus faibles que ceux qui sont rapportés dans la littérature. Cette incohérence a conduit beaucoup d'équipes à préférer l'utilisation des quantités totales de bisphénol A éliminées dans l'urine comme marqueur d'exposition à ce contaminant.

Mesures dans l'urine

Dans l'étude réalisée sur 2 517 sujets de la cohorte *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), des échantillons d'urine ont été

analysés en chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les résultats montrent que le BPA et/ou ses métabolites sont présents dans l'urine de 93 % des Américains (Calafat et coll., 2008). La concentration urinaire moyenne tous âges confondus est de $2,6 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$. Cette étude montre par ailleurs que les niveaux de BPA urinaire total (BPA libre et conjugué) diffèrent en fonction de l'âge (figure 23.1), de l'ethnie, du sexe et du lieu d'habitation.

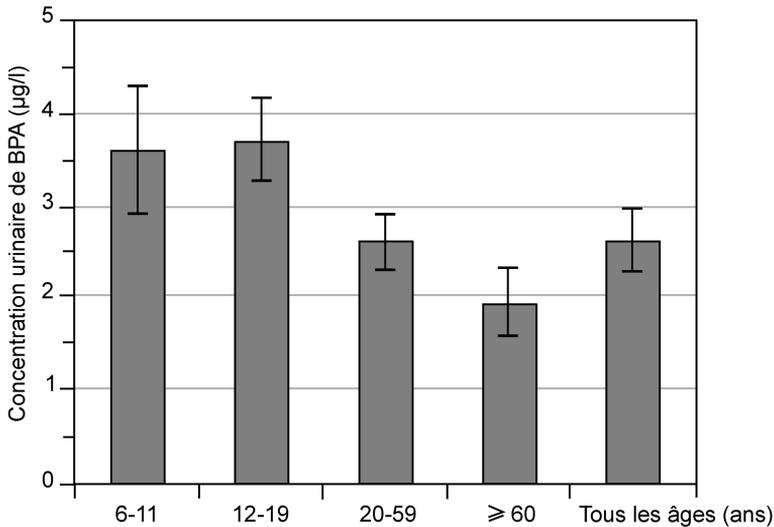


Figure 23.1 : Concentrations urinaires de BPA total dans différentes tranches d'âge de la population générale aux États-Unis (valeurs=moyennes±écart-type, n total=2 517) (d'après Calafat et coll., 2008)

Ces mêmes auteurs ont procédé à l'analyse en LC-MS/MS des urines de 40 nourrissons prématurés placés en soins intensifs (Calafat et coll., 2009). Chez ces enfants, les niveaux de BPA total urinaire s'élèvent à $30,3 \pm 5,2 \mu\text{g/l}$, démontrant la surexposition aux monomères des plastiques à laquelle sont soumis ces bébés, sans que la source ait pu être déterminée de façon précise.

En Allemagne, une étude menée chez 599 enfants âgés de 3 à 14 ans fait apparaître des taux urinaires moyens de BPA total de $2,7 \mu\text{g/l}$ (Becker et coll., 2009). Ce sont chez les enfants les plus jeunes (3-5 ans) que les concentrations les plus élevées ont été observées ($3,5 \mu\text{g/l}$).

En France, l'étude pilote « Elfe » (Étude longitudinale depuis l'enfance), réalisée sur les départements de Seine Saint-Denis, Ardèche, Loire, Isère et Savoie en octobre 2007 a permis de recueillir 279 échantillons d'urine chez les mères en salle de naissance. Parmi ces échantillons, 258 dosages de BPA libre et total ont été réalisés par extraction liquide/liquide, puis analyse en LC/MS-MS avec une limite de détection fixée à $0,10 \mu\text{g/l}$ et de quantification à $0,30 \mu\text{g/l}$. Les résultats ont montré une détection de bisphénol A chez plus

de 90 % des femmes. Les concentrations en bisphénol A total et libre avaient une valeur médiane de respectivement 2,9 et 0,5 g/g de créatinine, et le ratio BPA libre/BPA total de 0,17. Ces concentrations médianes urinaires en BPA sont similaires à celles retrouvées dans d'autres études (Vandentorren et coll., 2011).

Estimation de l'exposition à partir des mesures urinaires

À partir des données produites par Calafat et coll. (2008) évoquées précédemment, Lakind et Naiman (2008) ont calculé des niveaux d'exposition des individus au BPA fondés sur les modèles pharmacocinétiques disponibles. Ces estimations correspondent à des moyennes de 0,0334-0,0563 µg/kg pc/j pour des adultes de 20 à 60 ans et de 0,0674 µg pour des enfants de 6 à 11 ans. Ces valeurs sont conformes aux estimations des expositions établies sur la base des consommations alimentaires mentionnées précédemment (von Goetz et coll., 2010).

Mesures dans le lait et le liquide amniotique

Quelques auteurs ont également trouvé des teneurs mesurables de BPA dans le lait de femme. Calafat et coll. (2006) rapportent des concentrations médianes d'environ 1,4 µg de BPA total/l chez 32 sujets. Ye et coll. (2006) ont détecté du BPA dans 18 échantillons sur 20. Dans 12 échantillons, la présence de BPA inchangé a été détectée (médiane des concentrations=0,4 µg/l) alors que la médiane des concentrations en BPA total était de 1,1 µg/l.

Engel et coll. (2006) ont mesuré les concentrations de BPA total dans le liquide amniotique à partir de 21 échantillons prélevés au cours d'amniocenteses effectuées avant la 20^e semaine de grossesse. Le BPA a été détecté dans 10 % des échantillons à l'aide d'un système HPLC équipé d'un détecteur électrochimique. Des concentrations comprises entre la limite de détection (0,5 µg/l) et 1,96 µg/l ont été observées.

Mesure dans le tissu adipeux

Le BPA a été mesuré dans différents tissus chez l'Homme, parmi lesquels le tissu adipeux. Olea et coll. (2008) ont montré que les teneurs dans le tissu adipeux étaient en moyenne de 17,46±14,82 µg/kg de tissu adipeux chez l'enfant.

La rétention de BPA dans le tissu adipeux a également été observée chez l'animal. Nunez et coll. (2001) ont mesuré les résidus de BPA dans le tissu adipeux de rates ovariectomisées ayant reçu pendant 15 jours une dose sous-cutanée de BPA (1 mg/j) administrée par une pompe osmotique. Les valeurs obtenues en fin d'expérimentation indiquent des niveaux de BPA pouvant

dépasser 3 000 µg/kg dans le tissu adipeux brun et 100 µg/kg pour le tissu adipeux péri-ovarien.

Métabolisme et toxicocinétique

Le métabolisme du BPA chez l'Homme et dans les différentes espèces utilisées dans les études toxicologiques est important à connaître pour évaluer l'éventuelle toxicité du BPA et pour discuter les possibles transpositions de l'animal à l'Homme.

Il s'agit de savoir si cette substance est bioaccumulable, convertie en une molécule plus active (activation métabolique) ou au contraire moins active (détoxification métabolique).

Conjugaison, élimination

Les expérimentations menées chez l'homme adulte montrent que le BPA est totalement absorbé par la voie digestive. Il est ensuite pris en charge par les enzymes de biotransformation intestinales et hépatiques, principalement celles responsables de la conjugaison des xénobiotiques.

Völkel et coll. (2002) ont administré sous forme de gélule 5 000 µg en dose unique de BPA marqué au deutérium à des volontaires humains des deux sexes (correspondant à des doses variant de 50 à 90 µg/kg). Des prélèvements de sang et d'urine ont été effectués à intervalles réguliers au cours des heures qui ont suivi l'administration et ces échantillons ont fait l'objet d'analyses en GC-MS/MS et LC-MS/MS avant et après hydrolyse à la β-glucuronidase. Les résultats obtenus indiquent que le pic plasmatique est atteint environ 80 minutes après l'ingestion (concentration=800 nmol/l) et que le BPA circulant est presque exclusivement sous la forme de conjugué à l'acide glucuronique (BPA-glucuronide), ce qui suggère un large effet de premier passage et une faible biodisponibilité du BPA.

Le BPA-glucuronide est rapidement éliminé dans l'urine et aucun autre métabolite n'a été retrouvé par ces auteurs. Des concentrations urinaires en BPA (exclusivement sous forme de BPA-glucuronide) d'environ 4,4 µg/ml ont été rapportées (valeur observée dans les urines prélevées au cours des 6 premières heures). La même équipe (Völkel et coll., 2005) a répété l'expérimentation en donnant une dose plus faible (25 µg de BPA administré dans l'eau de boisson à six volontaires). Les niveaux urinaires de BPA et BPA-glucuronide ont été mesurés au cours des 7 h suivant l'ingestion, indiquant des concentrations maximales en BPA total de 9,6 ng/ml (valeurs obtenues pour les échantillons 0-3 heures), le BPA libre n'ayant pu être détecté que dans 2 échantillons (LOQ=3,4 µg/l). Des travaux analogues menés par Tsukioka et coll. (2004) chez un seul individu recevant par voie orale 100 µg de BPA deutéré

indiquent une concentration urinaire maximale en BPA total de 90 ng/ml (30 minutes après le traitement).

Ces travaux démontrent chez l'homme adulte une élimination rapide et complète du BPA ingéré dans l'urine sous forme de BPA-glucuronide, mais ne reflètent pas forcément les conditions d'exposition chronique au BPA de la population générale. Par ailleurs, on ne sait pas si ces données sont extrapolables au nourrisson, plus exposé et plus sensible que l'adulte au BPA. En outre, plusieurs études d'exposition révèlent la présence de BPA libre dans l'urine pour environ 10 % des échantillons (Ye et coll., 2005 ; Völkel et coll., 2008). Ce résultat, qui dépend en grande partie de la sensibilité, la spécificité et la robustesse de la méthode utilisée pour l'analyse des résidus, a été l'objet de controverses (Dekant et Völkel, 2008). Il ne peut, en effet, pas être exclu que les traces de BPA libre retrouvées dans l'urine puissent provenir de contaminations au cours de l'analyse elle-même (Völkel et coll., 2008) ou encore de l'hydrolyse du conjugué après le prélèvement urinaire, libérant de ce fait le composé parent (Waechter et coll., 2007).

Toxicocinétique

En dépit des données nombreuses dont on dispose sur la toxicocinétique du BPA chez l'animal et l'homme, plusieurs zones d'ombre subsistent. En premier lieu figure le fait qu'au cours du jeûne, compte tenu de la demi-vie plasmaticque du BPA de 4-6 h et de l'exposition supposée essentiellement alimentaire à cet agent chimique, il devrait être observé une diminution graduelle des niveaux d'excrétion urinaire du BPA et/ou de ses métabolites. D'après Stahlhut et coll. (2009), un jeûne de 24 h n'a pas d'effet significatif sur les taux d'élimination totale du BPA (libre + conjugué) dans l'urine. En effet, les concentrations médianes observées chez 129 sujets de la cohorte américaine NHANES sont de 2,6 µg/g de créatinine pour les prélèvements 0-4,5 h et pour 899 individus de 2,4 µg/g de créatinine pour les prélèvements 8,5-24 h après le début du jeûne. Ces données suggèrent aux auteurs que l'exposition alimentaire n'est pas nécessairement prépondérante, que les cinétiques d'élimination observées pour une dose unique ne sont peut-être pas extrapolables à l'exposition continue, que le BPA pourrait être retenu dans un compartiment tel que le tissu adipeux, ou encore que le BPA urinaire pourrait provenir d'autres contaminants que le BPA (par exemple les BPA halogénés). Il faut souligner que dans cette étude, les modélisations de l'élimination urinaire ont été faites à partir d'un seul dosage par individu, ce qui semble insuffisant pour tirer des conclusions.

Différences inter-espèces dans les processus d'élimination

Si les données expérimentales obtenues chez l'animal confirment que le BPA est rapidement absorbé dans le tube digestif et qu'il est rapidement éliminé, elles font également apparaître des différences entre les rongeurs, chez lesquels

a été réalisé le plus grand nombre d'études, et l'homme. Les extrapolations des données de pharmacocinétiques de l'animal à l'homme sont rendues délicates en raison d'importantes différences inter-espèces pour ce qui concerne l'existence ou non d'un cycle entérohépatique dans le processus d'élimination du BPA conjugué à l'acide glucuronique. En effet, chez le rat ce métabolite est éliminé pour partie dans la bile pour être, après hydrolyse dans la lumière intestinale, réabsorbé par la paroi intestinale (Upmeyer et coll., 2000 ; Kurebayashi et coll., 2003). Ce processus n'a pas lieu chez l'homme, ce qui a pour conséquence une élimination plus rapide. De ce fait, la demi-vie plasmatique du BPA chez l'homme est de 4 à 6 heures (Völkel et coll., 2002 et 2005) et l'élimination est complète en 24 heures. Des valeurs semblables ont été récemment rapportées chez les rongeurs et le singe (Doerge et coll., 2010a, 2010b ; Taylor et coll., 2010).

En outre, chez le rat c'est majoritairement l'isoforme 2B1 de l'UDP-glucuronosyl transférase (UGT2B1) qui prend en charge la glucuronidation du BPA (Yokota et coll., 1999). Chez l'homme, c'est principalement l'UGT2B15 qui est responsable de cette glucuro-conjugaison (Hanioka et coll., 2008). Le polymorphisme génétique de l'UGT2B15 pourrait entraîner d'importantes variabilités interindividuelles en matière de capacité de détoxification du BPA chez l'homme. S'il est vrai que l'expression des UGT est limitée chez le fœtus et pendant les premiers jours de la vie, ces enzymes sont suffisamment actives pour métaboliser de faibles doses de BPA comme le montre l'étude de Calafat et coll. (2009), qui a mis en évidence des glucuro-conjugués du BPA dans les urines de nourrissons prématurés.

Les voies de biotransformation du BPA sont également de nature et d'intensité différentes selon les espèces. Les données recueillies chez l'Homme montrent que le BPA-glucuronide est le métabolite majoritaire puisqu'il représente plus de 90 % de la forme circulante et des métabolites urinaires (figure 23.2). Le BPA-sulfate est plus rarement identifié et quantifié. Kim et coll. (2003) ont démontré chez des sujets coréens masculins (N=15) et féminins (N=15) que le BPA-sulfate était bien présent. Chez les hommes, les niveaux de BPA-sulfate et BPA-glucuronide étaient respectivement de $0,49 \pm 0,27$ et $2,34 \pm 0,85$ $\mu\text{g/l}$ alors que chez les femmes ces concentrations étaient respectivement de $1,20 \pm 0,32$ et $1,0 \pm 0,34$ $\mu\text{g/l}$. Ces deux formes représentent des voies de détoxification du BPA dans la mesure où elles ne sont pas actives sur les récepteurs aux œstrogènes. Cependant, on peut s'interroger sur la possibilité d'une déconjugaison dans certains organes cibles de ces métabolites. Très récemment, Nishikawa et coll. (2010) ont en effet montré chez des rates en gestation dont l'utérus a été perfusé par de faibles doses de BPA-glucuronide que la déconjugaison de ce métabolite avait bien lieu dans le liquide amniotique et le fœtus, libérant de ce fait du BPA. Chez le rongeur, la conjugaison à l'acide glucuronique représente bien la voie majoritaire, mais l'aglycone n'est pas exclusivement du BPA inchangé, mais pour partie du BPA hydroxylé

(Zalko et coll., 2003). Plusieurs autres métabolites ont néanmoins été identifiés, tels que le BPA di-glucuronide, ou des conjugués méthoxylés (Zalko et coll., 2003).

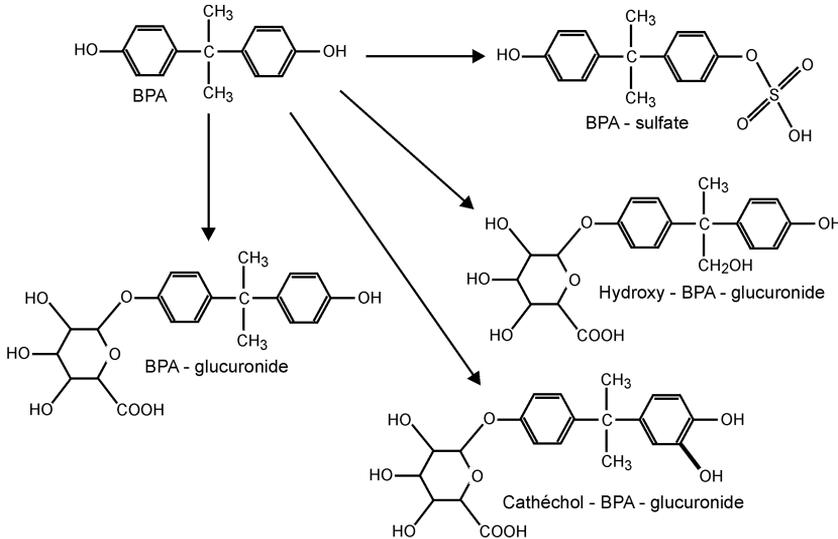


Figure 23.2 : Voies métaboliques majeures du BPA chez les mammifères (chez l'homme, la voie prépondérante est celle qui conduit au BPA-glucuronide)

Différences inter-espèces dans les liaisons aux protéines plasmatiques

Un élément déterminant des caractéristiques pharmacocinétiques des perturbateurs endocriniens en général et du BPA en particulier repose sur les capacités du composé à se lier aux protéines plasmatiques. La forme liée du BPA inchangé représente environ 90 à 95 % du BPA circulant et la forme libre environ 5 à 10 % du total (Csanady et coll., 2002 ; Kurebayashi et coll., 2002 ; Mayersohn, 2003). L'Homme et le singe semblent disposer d'une fraction libre réduite (5 %) (Csanady et coll., 2002) en comparaison du rat (5 à 10 %) (Mayersohn, 2003). L'impact de cette liaison aux protéines au regard de la biodisponibilité du BPA vis-à-vis des tissus cibles potentiels, en particulier ceux qui ne disposent pas de capacités métaboliques importantes telles que l'encéphale ou l'utérus, peut avoir une incidence en matière de toxicité. En effet, cette liaison est de nature à moduler non seulement les capacités d'accès du BPA au niveau de l'organe, mais également son accessibilité aux récepteurs nucléaires ou membranaires. Les données publiées par Milligan et coll. (1998) indiquent que le BPA a une très faible affinité pour l' α -foetoprotéine humaine, ce qui laisse supposer une incapacité à déplacer les ligands endogènes tels que l'œstradiol et donc à provoquer des effets biologiques de ces stéroïdes sur le fœtus. En revanche, cette faible liaison protège mal le fœtus des effets directs du BPA.

En conclusion, les taux urinaires de BPA sont respectivement de 2,5 µg/l chez l'adulte et de 3,5 µg/l chez les enfants. Les estimations à partir de ces données donnent des niveaux d'exposition de l'ordre de 0,03 µg/kg/j de BPA chez l'adulte, de 0,07 µg/kg/j chez l'enfant de 6-11 ans. Une autre étude évalue l'exposition des nourrissons nourris aux biberons à 0,75 µg/kg/j, de même que le rapport récent (*Joint FAO/WHO expert meeting to review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Summary report 1-5 novembre 2010*)¹⁹.

La conjugaison est la principale voie de détoxification du BPA. Les formes conjuguées ne sont plus actives sur les récepteurs aux œstrogènes mais des déconjugaisons libérant du BPA ont été observées au niveau du liquide amniotique et du fœtus. Les données de toxicocinétique disponibles font apparaître des incohérences entre l'exposition estimée de la population générale au BPA et les concentrations plasmatiques observées chez les européens ou les américains .

BIBLIOGRAPHIE

BECKER K, GUEN T, SEIWERT M, CONRAD A, PICK-FUSS H, et coll. GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 2009, **212** : 685-692

BIEDERMANN-BREM S, GROB K. Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor. *European Food Research and Technology* 2009, **228** : 679-684

BIEDERMANN S, TSCHUDIN P, GROB K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem* 2010, **398** : 571-576

BREDE C, FJELDAL P, SKJEVRAK I, HERIKSTAD H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam* 2003, **20** : 684-689

CALAFAT AM, YE X, SILVA MJ, KUKLENYIK Z, NEEDHAM LL. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *Int J Androl* 2006, **29** : 166-171

CALAFAT AM, YE X, WONG LY, REIDY JA, NEEDHAM LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 39-44

CALAFAT AM, WEUVE J, YE X, JIA LT, HU H, et coll. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 639-644

CARWILE JL, LUU HT, BASSETT LS, DRISCOLL DA, YUAN C, et coll. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1368-1372

CHAPIN RE, ADAMS J, BOEKELHEIDE K, GRAY LE, JR., HAYWARD SW, et coll. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008, **83** : 157-395

CSANADY GA, OBERSTE-FRIELINGHAUS H, SEMDER B, BAUR C, SCHNEIDER K, FILSER JG. Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. *Arch Toxicol* 2002, **76** : 299-305

DEKANT W, VÖLKEL W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring : methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, **228** : 114-134

DOERGE , TWADDLE NC, VANLANDINGHAM M, FISHER JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010a, **247** : 158-165

DOERGE DE, TWADDLE NC, WOODLING KA, FISHER JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010b, **248** : 1-11

EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to the introduction of a Fat (consumption) Reduction Factor for infants and children (Question No EFSA-Q-2003-070) Adopted on 5 October 2004. *The EFSA Journal* 2004, **103** : 1-8

EFSA. 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. Adopted on 29 November 2006. *The EFSA Journal* 2006, **428** : 1-75

ENGEL SM, LEVY B, LIU Z, KAPLAN D, WOLFF MS. Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid. *Reprod Toxicol* 2006, **21** : 110-112

EUROPEAN COMMISSION. European Union Risk assessment Report. CAS No : 80-05-7 EINECS No : 201-245-8 - 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A). European commission (Ed). 2003 : 302p

GEENS T, ROOSENS L, NEELS H, COVACI A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* 2009, **76** : 755-760

GOODMAN JE, WITORSCH RJ, MCCONNELL EE, SIPES IG, SLAYTON TM, et coll. Weight-of-evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol* 2009, **39** : 1-75

HANIOKA N, NAITO T, NARIMATSU S. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere* 2008, **74** : 33-36

JOSKOW R, BARR DB, BARR JR, CALAFAT AM, NEEDHAM LL, et coll. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J Am Dent Assoc* 2006, **137** : 353-362

KADDAR N, HARTHE C, DECHAUD H, MAPPUS E, PUGEAT M. Cutaneous penetration of bisphenol A in pig skin. *J Toxicol Environ Health A* 2008, **71** : 471-473

KIM YH, KIM CS, PARK S, HAN SY, PYO MY, YANG M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **312** : 441-448

KUREBAYASHI H, BETSUI H, OHNO Y. Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol Sci* 2003, **73** : 17-25

KUREBAYASHI H, HARADA R, STEWART RK, NUMATA H, OHNO Y. Disposition of a low dose of bisphenol a in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2002, **68** : 32-42

LAKIND JS, NAIMAN DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010, Mar 17 [Epub ahead of print]

LEE YJ, RYU HY, KIM HK, MIN CS, LEE JH, et coll. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 413-419

LIM DS, KWACK SJ, KIM KB, KIM HS, LEE BM. Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. *J Toxicol Environ Health A* 2009a, **72** : 1285-1291

LIM DS, KWACK SJ, KIM KB, KIM HS, LEE BM. Risk assessment of bisphenol A migrated from canned foods in Korea. *J Toxicol Environ Health A* 2009b, **72** : 1327-1335

MARAGOU NC, MAKRI A, LAMPI EN, THOMAIDIS NS, KOUPPARIS MA. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles under real use conditions. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008, **25** : 373-383

MARISCAL-ARCAS M, RIVAS A, GRANADA A, MONTEAGUDO C, MURCIA MA, et coll. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol* 2009, **47** : 506-510

MARQUET F, PAYAN JP, BEYDON D, WATHIER L, GRANDCLAUDE MC, FERRARI E. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [(14)C]-bisphenol A in rats : a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol* 2011, Feb 2

MAYERSOHN M. Bisphenol A : Characterization of Plasma Protein Binding in Rats. College of Pharmacy, University of Arizona, Tuscon, Arizona, 2003

MIELKE H, GUNDE-REMY U. Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicol Lett* 2009, **190** : 32-40

MILLIGAN SR, KHAN O, NASH M. Competitive binding of xenobiotic estrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. *Gen Comp Endocrinol* 1998, **112** : 89-95

NISHIKAWA M, IWANO H, YANAGISAWA R, KOIKE N, INOUE H, et coll. Placental Transfer of Conjugated Bisphenol A and Subsequent Reactivation in the Rat Fetus. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 1196-1203

NTP-CERHR. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Bisphenol A. NIH PUBLICATION (Ed). 2008 : 300p

NUNEZ AA, KANNAN K, GIESY JP, FANG J, CLEMENS LG. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere* 2001, **42** : 917-922

OLEA N, PULGAR R, PEREZ P, OLEA-SERRANO F, RIVAS A, et coll. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 298-305

OLEA N, ARREBOLA JP, TAOUFIKI J, FERNANDEZ-VALADES R, PRADA R, et coll. Alkylphenols and bisphenol-A and its chlorinated derivatives in adipose tissue of children. In: Environmental toxicology II. 110, KUNGOLOS A, ZAMORANO M (eds). Wit transactions on ecology and the environment, WIT Press, 2008 : 129-138

PADMANABHAN V, SIEFERT K, RANSOM S, JOHNSON T, PINKERTON J, et coll. Maternal bisphenol-A levels at delivery : a looming problem? *J Perinatol* 2008, **28** : 258-263

STAHLHUT RW, WELSHONS W, SWAN SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 784-789

TAYLOR JA, VOM SAAL FS, WELSHONS WV, DRURY B, ROTTINGHAUS G, et coll. Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice : Relevance for Human Exposure. *Environ Health Perspect* 2010 Sep 20

TSUKIOKA T, TERASAWA J, SATO S, HATAYAMA Y, MAKINO T, NAKAZAWA H. Development of analytical method for determining trace amounts of BPA in urine samples and estimation of exposure to BPA. *J Environ Chem* 2004, **14** : 57-63

UPMEIER A, DEGEN GH, DIEL P, MICHNA H, BOLT HM. Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch Toxicol* 2000, **74** : 431-436

VANDENTORREN S, ZEMAN F, MORIN L, SARTER H, BIDONDO ML, et coll. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res* 2011 (sous presse)

VÖLKE W, COLNOT T, CSANADY GA, FILSER JG, DEKANT W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 2002, **15** : 1281-1287

VÖLKE W, BITTNER N, DEKANT W. Quantitation of bisphenol A and bisphenol Aglycuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 2005, **33** : 1748-1757

VÖLKE W, KIRANOGLU M, FROMME H. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 2008, **179** : 155-162

VON GOETZ N, WORMUTH M, SCHERINGER M, HUNGERBUHLER K. Bisphenol A : How the Most Relevant Exposure Sources Contribute to Total Consumer Exposure. *Risk Anal* 2010

WAECHTER J, THORNTON C, MARKHAM D, DOMORADZKI J. Factors affecting the accuracy of bisphenol a and bisphenol a-monoglucuronide estimates in Mammalian tissues and urine samples. *Toxicol Mech Methods* 2007, **17** : 13-24

YE X, KUKLENYIK Z, NEEDHAM LL, CALAFAT AM. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2005, **383** : 638-644

YE X, KUKLENYIK Z, NEEDHAM LL, CALAFAT AM. 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 Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006, **831** : 110-115

YOKOTA H, IWANO H, ENDO M, KOBAYASHI T, INOUE H, et coll. Glucuronidation of the environmental estrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem J* 1999, **340** : 405-409

ZALKO D, SOTO AM, DOLO L, DORIO C, RATHAHAO E, et coll. Biotransformations of bisphenol A in a mammalian model : answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 309-319

ZALKO D, JACQUES C, DUPLAN H, BRUEL S, PERDU E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere* 2011, **82** : 424-430