

Maisons-Alfort, le 29 janvier 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est auto-saisie le 20 octobre 2009 en vue d'analyser les résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux chez le rat ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A.

2. CONTEXTE ET QUESTIONS POSEES

Suite à sa demande du 10 septembre 2009, l'Afssa a reçu le 8 octobre 2009 le rapport complet d'une étude commanditée par l'American Chemistry Council pour répondre aux préoccupations sanitaires exprimées par des pays d'Europe du nord dans le cadre du programme européen d'évaluation des substances chimiques existantes (réglementation antérieure à REACH¹), par le NTP² et par le gouvernement canadien. Cette étude a été menée suivant la ligne directrice 426 de l'OCDE³ dont l'objectif est de détecter dès la naissance et jusqu'à l'âge adulte des anomalies neurologiques, morphologiques et comportementales (apprentissage, mémoire, ...) induites par une exposition maternelle (gestation et lactation) au bisphénol A.

D'autre part, de nombreuses études de la littérature suggèrent la survenue d'effets à des doses inférieures à la dose sans effet retenue par l'EFSA⁴ (5 mg/kg p.c./j) pour établir la dose journalière tolérable (DJT) de 0,05 mg/kg p.c./j.

Dans le contexte européen et international, l'Afssa a souhaité examiner les résultats de ces études (dont une cinquantaine d'articles et rapports scientifiques publiés en 2008 et 2009) et s'est auto-saisie le 20 octobre 2009 pour répondre aux questions suivantes :

- 1) L'étude de toxicité du bisphénol A sur le développement du système nerveux, menée selon la ligne directrice 426 de l'OCDE, montre-t-elle des effets consécutifs à l'exposition des portées durant la gestation et l'allaitement maternel ?
- 2) Cette étude permet-elle d'infirmer la toxicité des faibles doses de ce composé sur le développement neurologique et comportemental ? Les données récentes de la littérature confirment-elles la survenue d'effets préoccupants en termes de sécurité sanitaire à très faibles doses ? Ces données conduisent-elles à modifier la dose sans effet retenue pour établir la DJT ?
- 3) De manière plus générale, la méthodologie d'évaluation des risques basée sur le concept de DJT est-elle la mieux adaptée aux composés de type perturbateurs endocriniens, tels que le bisphénol A ?

¹ REACH : règlement européen (CE) 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (en vigueur depuis le 1^{er} juin 2007).

² NTP (National Toxicology Program). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A, September 2008, NIH Publication No. 08 – 5994, 321p.

³ OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

⁴ Autorité européenne de sécurité des aliments

3. METHODE D'EXPERTISE

Le groupe de travail (GT) « Bisphénol A », créé par décision du Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, a été chargé de mener cette expertise.

Ce GT « Bisphénol A » était composé d'experts appartenant aux Comités d'Experts Spécialisés « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques », « Matériaux au Contact de Denrées Alimentaires », « Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques », « Matières fertilisantes et supports de culture » et d'un expert extérieur provenant de l'INRA-Toulouse.

Le Réseau Environnement Santé a été invité à présenter une synthèse bibliographique dans le cadre d'une audition qui s'est tenue le 1^{er} décembre 2009.

Sur la base du rapport du GT et après consultation des Comités d'Experts Spécialisés « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » (CES RCCP) et « Matériaux au Contact de Denrées Alimentaires » (CES MCDA), réunis les 13 et 21 janvier 2010, l'Afssa émet les conclusions et recommandations suivantes.

4. ARGUMENTAIRE

QUESTION N°1

Menée chez le rat selon la ligne directrice 426 de l'OCDE, l'étude de la toxicité d'une large gamme de doses de bisphénol A (0,15 ; 1,5 ; 75 ; 750 et 2250 mg/kg dans l'alimentation de la mère par jour, du 1^{er} jour de gestation jusqu'au dernier jour de l'allaitement des petits âgés de 21 jours), n'a pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement du système nerveux à des doses sans effet toxique sur la mère (inférieures ou égale à 75 mg/kg/j). Le seul signe de toxicité observé chez la mère est une réduction du gain de poids de 9,5 et 22,4% respectivement aux doses de 750 et 2250 mg/kg/j, uniquement pendant la gestation, avec une réduction concomitante de la consommation alimentaire. Aux mêmes doses, des convulsions ont été relevées chez quelques petits de la portée à l'âge de 11 jours. Les données historiques montrent une incidence plus faible de ces cas de convulsion, qui ne sont observés que chez des femelles. Néanmoins, aucune convulsion ne s'étant produite au cours d'un essai complémentaire (mené uniquement avec la plus forte dose et pendant 11 jours), les auteurs ne les ont pas prises en considération et ont proposé une dose sans effet correspondant à la plus forte dose testée (2250 mg/kg/j).

Les experts estiment que cette étude ne montre pas d'effet neurotoxique dans les portées aux doses sans effet pour la mère mais qu'elle ne permet pas de conclure de manière définitive, pour les doses les plus fortes, compte tenu de l'absence d'investigation sur l'origine des convulsions observées chez quelques rats.

QUESTION N°2

L'étude menée chez le rat selon la ligne directrice 426 de l'OCDE ne permet pas de conclure formellement à l'absence d'effets à des doses inférieures à la dose sans effet de 5 mg/kg p.c./j. En effet, en l'absence de mesure des concentrations plasmatiques, il n'est pas possible de déterminer la dose interne d'exposition au bisphénol A des rats *in utero* et à travers l'allaitement de la mère.

De plus, l'exposition des animaux à d'autres perturbateurs endocriniens n'a pas été suffisamment contrôlée dans les conditions expérimentales (par exemple la présence de phyto-œstrogènes dans le régime alimentaire, de bisphénol A ou de phtalates dans les cages en plastique) de sorte qu'une interférence avec un éventuel effet du bisphénol A à très faible dose ne peut pas être écarté.

L'Afssa se tient prête à examiner toute information complémentaire qui pourrait lui être transmise en éclairage des réponses aux questions 1 et 2.

Dans les études de la littérature, les effets relevés à très faibles doses correspondent à des modifications subtiles fonctionnelles (neurologiques, motrices ou sensorielles), hormonales ou métaboliques et sont à interpréter comme des signaux d'alerte car leurs conséquences néfastes pour la santé humaine ne sont pas établies.

Cependant, ces études comportent des biais méthodologiques importants et ne permettent pas d'établir une relation dose-effet ni de définir une dose sans effet sur laquelle fonder une DJT.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de corrélérer les données d'imprégnation relevées chez l'homme avec les effets observés *in vivo* chez les animaux de laboratoire, en raison de données toxico-cinétiques insuffisantes.

QUESTION N°3

La DJT correspond à la quantité maximale d'un contaminant pouvant être consommée quotidiennement durant la vie entière sans que l'on puisse craindre d'effets néfastes pour la santé humaine.

Dans le cas des composés perturbateurs endocriniens pouvant exercer des effets différents selon le stade de développement (fenêtres critiques d'exposition au cours desquelles des effets néfastes peuvent apparaître, en particulier la période périnatale), la DJT n'apparaît pas être l'approche d'évaluation des risques la mieux adaptée.

Par ailleurs, la ligne directrice 426 de l'OCDE n'apparaît pas entièrement adaptée pour caractériser des effets subtils sur le système nerveux, tels qu'ils pourraient être observés avec des perturbateurs endocriniens et notamment le bisphénol A.

5. RECOMMANDATIONS

La signification, en termes de sécurité sanitaire, des signaux d'alerte observés dans les études *in vitro* et *in vivo* aux doses inférieures à la dose sans effet de 5 mg/kg p.c./j doit être déterminée. Dans l'attente, et compte tenu de l'incertitude de leur signification chez l'homme, la pertinence d'augmenter le facteur de sécurité de la DJT devra être discutée et des investigations concernant les sources d'exposition au bisphénol A autres que les matériaux en contact avec les aliments devront être menées.

A partir du cas particulier du bisphénol A, les experts émettent les recommandations suivantes pour les études de toxicité et l'évaluation des risques sanitaires liés aux perturbateurs endocriniens :

- Concernant les études de toxicité destinées à l'établissement de valeurs toxicologiques de référence (en particulier les lignes directrices des essais de toxicologie réglementaire), elles devront comporter :
 - o des paramètres toxico-cinétiques et tout particulièrement des concentrations plasmatiques et/ou urinaires ;
 - o un bilan hormonal (concentrations des hormones et de leur(s) métabolite(s) dans le sang et l'urine) ;
 - o la recherche d'effets sur des fonctions physiologiques identifiées comme critiques selon le stade de développement au moment de l'exposition ;
 - o la prise en compte des biais méthodologiques tels que les effets des régimes alimentaires (présence de phyto-œstrogènes dans les produits dérivés du soja), des cages en polycarbonate, de la composition de l'eau de boisson administrée aux animaux, de la litière (présence de mycotoxines, terpènes, polyphénols,...).
- Les experts rappellent qu'il est indispensable de tester plusieurs doses afin d'établir une relation dose-effet.
- Une méthodologie destinée à évaluer les risques sanitaires potentiels de très faibles doses de perturbateurs endocriniens doit être développée.

Dans l'attente, l'approche d'évaluation des risques peut se fonder sur le calcul de marges d'exposition⁵ (MOE), qui prend en compte la sensibilité particulière de l'homme à certains stades de la vie et s'affranchit de la détermination d'un facteur de sécurité *a priori*. Cependant, cette approche est difficilement applicable au bisphénol A tant que la signification des signaux d'alerte n'est pas établie.

⁵ La MOE peut être établie en comparant les données des études sur l'animal de laboratoire avec les données humaines, pour différents groupes de la population (femmes enceintes, très jeunes enfants, adultes, hommes/femmes) sur la base, soit des apports alimentaires, soit des niveaux d'imprégnation.

6. CONCLUSION DE L'AFSSA

Le bisphénol A est utilisé depuis de nombreuses années dans les matériaux au contact des aliments et de l'eau.

L'évaluation de l'exposition du consommateur ne faisait pas partie du champ de cette saisine, mais les données analysées permettent de proposer une estimation de l'exposition des nourrissons.

Sur la base d'une consommation journalière de lait⁶ de 174 ml/kg de poids corporel, les données (USA, Japon, Canada) montrent qu'ils seraient exposés à :

- 0,33 – 1,27 µg de BPA/kg pc/j par le lait maternel⁷ (pour les concentrations moyennes et maximales en bisphénol A total) ;
- 0,20 – 2,1 µg de BPA/kg pc/j par le lait maternisé⁸ (par migration à partir de l'emballage) ;
- 0,017 – 0,12 µg de BPA/kg pc/j par migration à partir du biberon, dans des conditions réalistes d'utilisation⁹.

Les études de toxicité menées selon les normes internationales n'ont jusqu'à ce jour pas objectivé de risque pour la santé aux doses auxquelles le consommateur est exposé. Quel que soit le mode d'alimentation, l'exposition des nourrissons est très inférieure à la DJT fondée sur ces études.

Cependant, des publications récentes, dont la méthodologie ne permet pas d'interprétation formelle, font état de signaux d'alerte après une exposition *in utero* et postnatale à des doses inférieures à celle sur laquelle se fonde la DJT.

Les conséquences pour la santé humaine de ces signaux d'alerte ne sont pas clairement établies. Par ailleurs, si ces signaux d'alerte relèvent de l'activité oestrogénique du bisphénol A, il est alors fondamental de comprendre les mécanismes d'action du bisphénol A chez l'homme, par ailleurs exposé à d'autres composés ayant une activité oestrogénique, d'origine chimique ou naturelle, présents dans certains aliments.

Dans ce contexte, l'Afssa poursuivra son travail d'expertise, en lien avec le réseau international des agences sanitaires, pour approcher la signification sanitaire de ces signaux d'alerte et pour proposer de nouvelles méthodologies pour l'évaluation des risques liés aux très faibles doses de bisphénol A et plus généralement des perturbateurs endocriniens.

Elle recommande d'acquérir des données françaises sur la présence de bisphénol A dans le lait maternel, chez le nourrisson et dans les laits maternisés.

Elle recommande également d'investiguer d'autres sources d'exposition au bisphénol A que les matériaux au contact des aliments.

Ces nouvelles données sont importantes pour éclairer le consommateur et pour permettre au gestionnaire de prendre les mesures appropriées au risque sanitaire.

Le Directeur général

Marc MORTUREUX

⁶ Kersting, M., Alexy, U., Sichert_Hellert, W., Manz, F. and Schoch, G. (1998). Measured consumption of commercial infant food products in German infants: results from the DONALD study. Dortmund Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 27: 547-552.

⁷ Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N., and Nakashima, K. (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr* 18, 501-7.

Ye X., Kuklenyik Z., Needham L.L., Calafat A.M. (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 Analyt Technol Biomed Life Sci.* 831(1-2):110-5.

⁸ Cao *et al.* (2009b), Santé Canada (2008) Enquête sur la présence de bisphénol A dans les préparations liquides en conserve pour nourrissons.

⁹ Ehlert *et al.* (2008), De Coensel (2009), Kubwabo *et al.* (2009)

MOTS CLES.

Bisphénol A, toxicité, signaux d'alerte, système nerveux, développement, perturbateur endocrinien, fenêtre d'exposition

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ANALYSEES

- American Chemistry Council (2009). DNT study: A dietary developmental neurotoxicity study of bisphenol in rats, WIL-186056, September 2009, 4796p.
- Aydoğan M., Korkmaz A., Barlas N., Kolankaya D., (2009) Pro-oxidant effect of vitamin C coadministration with bisphenol A, nonylphenol, and octylphenol on the reproductive tract of male rats. *Drug Chem Toxicol.* 1-11. doi: 10.3109/01480540903286468.
- Becker K., Göen T., Seiwert M., Conrad A., Pick-Fuß H., Müller J., Wittassek M., Schulz C., Kolossa-Gehring M. (2009). GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212: 685–692.
- Beronius A., Ruden C., Hakansson H., Hanberg A., (2009). Risk to all or none? A comparative analysis in the health risk assessment of bisphenol A, *Reprod. Toxicol., accepted manuscript, doi:10.1016/j.reprotox.2009.11.007.*
- Beronius A., Ruden C., Hanberg A., Hakansson H., (2009). Health risk assessment procedures of endocrine disrupting compounds within different regulatory frameworks in the European Union. *Regul Toxicol Pharmacol.* 55(2):111-22.
- Biedermann-Brem S., Grob K., Fjeldal P., (2008). Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios. *Eur. Food Res. Technol.* 227: 1053-1060.
- Biedermann-Brem S. and Grob K., (2009). Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor *Eur. Food Res. Technol.* 228: 679-684.
- Bondesson M., Jönsson J., Pongratz I., Olea N., Cravedi J.P., Zalko D., Håkansson H., Halldin K., Di Lorenzo D., Behl C., Manthey D., Balaguer P., Demeneix B., Fini J.B., Laudet V., Gustafsson J.A., (2009). A CASCADE of effects of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 28(4):563-7.
- Bosquiaz V.L., Varayoud J., Muñoz-de-Toro M., Luque E.H., Ramos J.G., (2010). Effects of Neonatal Exposure to Bisphenol A on Steroid Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Endothelial Cell Proliferation in the Adult Rat Uterus. *Biol Reprod.* 82(1):86-95
- Braniste V., Jouault A., Gaultier E., Polizzi A., Buisson-Brenac C., Leveque M., Martin P.G., Theodorou V., Fioramonti J., Houdeau E., (2010). Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(1):448-53.
- Braun J.M., Yolton K., Dietrich K.N., Hornung R., Ye X., Calafat A.M., Lanphear B.P., (2009). Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. *Environ. Health Perspect.* 117 (12): 1945-1952.
- Brede C., Fjeldal P., Skjevraak I., Herikstad H., (2003). Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* 20: 684–689.
- Calafat A.M., Weuve J., Ye X., Jia L.T., Hu H., Ringer S., Huttner K., Hauser R., (2009). Exposure to Bisphenol A and Other Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants. *Environ. Health Perspect.* 117: 639-644.
- Cao X.-L. and Corriveau J., (2008). Migration of Bisphenol A from Polycarbonate Baby and Water Bottles into Water under Severe Conditions. *J. Agric. Food Chem.* 56: 6378–6381.
- Cao XL, Corriveau J, Popovic S., (2009a). Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. *J Agric Food Chem.* 57(4):1307-11.
- Cao XL, Corriveau J, Popovic S., (2009b). Migration of Bisphenol A from Can Coatings to Liquid Infant Formula during Storage at Room Temperature. *J Food Prot.* 72(12): 2571-4.
- Cao XL, Corriveau J, Popovic S, Clement G, Beraldin F, Dufresne G., (2009c). Bisphenol a in baby food products in glass jars with metal lids from Canadian markets. *J Agric Food Chem.* 57(12):5345-51
- Cao XL, Dufresne G, Belisle S, Clement G, Falicki 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.* 56(17):7919-24
- Carwile J.L., Luu H.T., Bassett L.S., Driscoll D.A., Yuan C., Chang J.Y., Ye X., Calafat A.M., Michels K.B., (2009). Polycarbonate Bottle Use and Urinary Bisphenol A Concentrations. *Environ. Health Perspect.* 117: 1368-1372.
- De Coensel N., David F., Sandra P., (2009). Study on the migration BPA from baby bottles by stir bar sorptive extraction-thermal desorption-capillary GC-MS. *J. Sep. Sci.* 32: 1-8.
- Dutch Food and Consumer Product Safety Authority, June 2005. Report no. ND05o410, Migration of BPA and plasticizers from plastic feeding utensils for babies.
- Ehler K.A., Beumer C.W.E., Groot M.C.E., (2008). Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating. *Food Addit Contam.* 25: 904–910.
- Fernández M., Bianchi M., Lux-Lantos V., Libertun C., (2009). Neonatal Exposure to Bisphenol A Alters Reproductive Parameters and Gonadotropin Releasing Hormone Signaling in Female Rats. *Environ. Health Perspect.* 117: 757-762.

- Geens T, Neels H, Covaci A., (2009a). Sensitive and selective method for the determination of bisphenol-A and triclosan in serum and urine as pentafluorobenzoate-derivatives using GC-ECNI/MS. *J. Chrom B*, 877 (31), 4042-4046.
- Geens T., Roosens L., Neels H., Covaci A., (2009b). Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* 76: 755–760.
- Gies A., Bisphenol A workhop of German Federal Environment Agency – March 30-31, 2009, (2009). Work group report: public health issues of bisphenol A. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 212: 693-696.
- Ginsberg G. and Rice D.C., (2009). Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A ?. *Environ. Health Perspect.*, 117(11):1639-43.
- Howdeshell K.L., Furr J., Lambricht C.R., Wilson V.S., Ryan B.C., Gray Jr L.E., (2008). 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. *Toxicol Sci.* 102(2): 371–382.
- Hunt P.A. and Hassold T. (2009). BPA: traditional toxicology testing is inadequate and concerns extend beyond aneuploidy. *Trends in Genetics* 25 (1): 15-16.
- Izzotti A., Kanitz S., D'Agostini F., Camoirano A., De Flora S., (2009). Formation of adducts by bisphenol A, an endocrine disruptor, in DNA in vitro and in liver and mammary tissue of mice. *Mutat Res.* 679(1-2):28-32.
- Klecka G.M., Staples C.A., Clark K.E., van der Hoeven N., Thomas D.E., Hentges S.G., (2009). Exposure Analysis of Bisphenol A in Surface Water Systems in North America and Europe. *Environ. Sci. Technol.* 43: 6145–6150.
- Kubwabo C., Kosarac I., Stewart B., Gauthier B.R., Lalonde K., Lalonde P.J., (2009). Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit Contam.* 26: 928–937.
- Le H.H., Carlson E.M., Chua J.P., Belcher S.M., (2008). Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Letters* 176: 149–156.
- Li D., Zhou Z., Qing D., He Y., Wu T., Miao M., Wang J., Weng X., Ferber J.R., Herrinton L.J., Zhu Q., Gao E., Checkoway H., Yuan W., (2010). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of Self-Reported Male Sexual Dysfunction *Hum Reprod.* 25(2):519-27.
- Maia J., Cruz J.M., Sendón R., Bustos J., Sanchez J.J., Paseiro P., (2009). Effect of detergents in the release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles. *Food Research International* 42: 1410–1414.
- Maragou N.C., Makri A., Lampi E.N., Thomaidis N.S., Koupparis M.A., (2008). Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles under real use conditions. *Food Addit Contam.* 25: 373–383.
- Mariscal-Arcas M., Rivas A., Granada A., Monteagudo C., Murcia M.A., Olea-Serrano F., (2009). Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem. Tox.* 47: 506-510.
- Monje L., Varayoud J., Munoz-de-Toro M., Luque E.H., Ramos J.G., (2009). Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reprod. Toxicol.* 28(4):435-42.
- Murray T.J., Maffini M.V., Ucci A.A., Sonnenschein C, Soto A.M., (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod. Toxicol.* 23:383-390.
- Myers J.P. *et al.*, (2009). Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A. *Environ. Health Perspec.*, 114: 309-315.
- Nakagami A., Negishi T., Kawasaki K., Imai N., Nishida Y., Ihara T., Kuroda Y., Yoshikawa Y., Koyama T., (2009). Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1189-1197.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch), Evidence on the developmental and reproductive toxicity of bisphenol A. Draft May 2009 (297 p), version finale d'octobre 2009 (302p) et commentaires issus de la consultation publique.
- Palanza P., Gioiosa L., vom Saal S.F., Parmigiani S., (2008). Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental Research* 108: 150–157.
- Bendito M.D., Bravo S.R., Lunar Reyes M.L., Garcia Prieto A., (2009). Determination of bisphenol A in canned fatty foods by coextractive microextraction, liquid chromatography and fluorimetry. *Food Addit Contam.* 26: 265-274.
- Ryan B.C., Hotchkiss A.K., Crofton K.M., Gray E.A. (2009). In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility and anatomy of female LE rats. *Toxicol Sci.*, in press.
- Salian S., Doshi T., Vanage G., (2009). Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male offspring perinatally exposed to bisphenol A. *Life Science*, 85: 11-18.
- Salian S., Doshi T., Vanage G. (2009). Neonatal exposure of male rats to Bisphenol A impairs fertility and expression of sertoli cell junctional proteins in the testis. *Toxicology* 265(1-2):56-67.
- Salian S., Doshi T., Vanage G., (2009). Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci.* 85(21-22):742-52.
- Sargis R., Johnson D., Choudhury R., Brady M. (2009) Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity* (in press, doi:10.1038/oby.2009.419).

- Somm E., Schwitzgebel VM, Toulotte A., Cederroth CR, Combescure C., Nef S., Aubert ML, Hüppi P. (2009) Perinatal Exposure to Bisphenol A Alters Early Adipogenesis in the Rat. *Environ. Health Persp.*, 117:1549-1555.
- Vom Saal F.S., (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 *Reproductive Toxicology* 24: 131–138.
- Von Saal F.S., (2008). References from the published scientific literature concerning bisphenol A, focusing on “low dose” in vivo effects, molecular mechanisms based primarily on in vitro studies, sources of exposure and pharmacokinetics., 164p Posted on <http://endocrinedisruptors.missouri.edu/vomsaal/vomsaal.html>
- Ye X., Pierik F.H., Angerer J., Meltzer H.M., Jaddoe V.W.V., Tiemeier H., Hoppin J.A., Longnecker M.P. (2009). Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212: 481–491.