

## **Note relative aux résultats de l'appel à contributions à la suite de la publication des rapports relatifs aux effets sanitaires et aux usages du bisphénol A (BPA) (septembre 2011) et au recensement des alternatives et/ou substituts au BPA**

La présente note vise à présenter les réponses obtenues suite à la publication et à l'appel à contributions lancés par l'Anses en septembre 2011 sur la base des travaux d'expertise menés sur le Bisphénol A, au travers de deux rapports relatifs aux effets sanitaires et aux usages du bisphénol A. Cet appel à contributions visait notamment à recueillir toutes données scientifiques ou informations utiles, en particulier sur les alternatives au BPA disponibles en fonction des usages.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE CETTE NOTE**

En réponse aux saisines des ministères chargés de la santé (2009) et de l'écologie (2010) sur les perturbateurs endocriniens, dont le bisphénol A (BPA), l'Anses a publié en septembre 2011 deux premiers rapports: l'un relatif aux effets sanitaires du bisphénol A, l'autre à ses usages. Ce travail a permis de mettre en évidence des effets considérés comme avérés chez l'animal et suspectés chez l'homme, même à de faibles niveaux d'exposition. Ces effets pourraient par ailleurs dépendre fortement des périodes d'exposition au regard des différentes phases de développement de l'individu, conduisant à identifier des populations particulièrement sensibles. L'Anses a alors considéré qu'il existait des éléments scientifiques suffisants pour identifier comme action prioritaire la prévention des expositions des populations les plus sensibles que sont les nourrissons, les jeunes enfants, ainsi que les femmes enceintes et allaitantes. Cet objectif passe par la réduction des expositions au BPA, notamment par sa substitution dans les matériaux au contact des denrées alimentaires, qui pourraient constituer la source principale d'exposition des populations les plus sensibles.

Ces deux rapports marquent une première étape de l'expertise en cours, menée par le groupe de travail *ad hoc* concernant l'évaluation des risques du BPA.

L'Agence parallèlement à cette publication a lancé un appel à contributions de septembre à novembre 2011, afin de recueillir toutes données scientifiques concernant notamment les produits de substitution au BPA disponibles, et si possible, les données relatives à leur innocuité et leur efficacité.

Depuis fin 2011, et conformément à la demande des ministères de tutelles, l'Agence a par ailleurs dressé un inventaire des différentes alternatives au BPA recensant les données disponibles sur leur toxicité.

L'ensemble des données sera détaillé et développé dans le rapport d'expertise collective sur l'évaluation des risques sanitaires du BPA prévu avant fin 2012. Sans attendre cette échéance, une synthèse de l'état des lieux des substances ou alternatives au BPA est présentée en annexe du présent document.

Enfin, l'Agence a transmis en septembre 2011 le rapport relatif aux effets sanitaires du BPA aux instances européennes concernées (EFSA, ECHA...), en vue d'examiner l'opportunité d'une révision des doses de référence utilisées à des fins réglementaires.

## **2. RESULTATS DE LA CONSULTATION**

A l'issue de la consultation susmentionnée, l'Anses a reçu une vingtaine de réponses d'agences nationales, d'associations, d'entreprises, de fédérations professionnelles, d'universités (cf. Annexe 1 ), françaises, européennes ou internationales. Parmi ces réponses, neuf contributions concernent la substitution du BPA et neuf autres le rapport sur les effets sanitaires.

Les neuf contributions relatives à la substitution du BPA, sont de natures différentes : retours d'expérience sur des alternatives concrètes de la part d'industriels ou d'universités, ou considérations générales provenant d'organismes ou fédérations. Ces contributions ne comportent aucune donnée toxicologique qui n'ait déjà été recensée par l'Agence parmi des données accessibles dans le domaine public et dont la liste est fournie ci-après.

Les commentaires relatifs au rapport sur les effets sanitaires du BPA portent, pour certains sur la méthodologie mise en œuvre par le groupe d'experts pour l'analyse des données publiées sur la toxicité du BPA, alors que d'autres renvoient à certaines des publications scientifiques citées dans le rapport et à leur interprétation. Dans l'ensemble les contributions reçues reflètent les débats scientifiques en cours et pour certaines d'entre elles les divergences d'opinions qui animent la communauté des scientifiques sur les effets du BPA aux faibles doses.

L'Anses remercie l'ensemble des contributeurs ayant adressé leurs commentaires sur ces rapports.

## **3. METHODOLOGIE DE L'ETUDE SUR L'ETAT DES LIEUX DES ALTERNATIVES AU BPA**

La recherche d'alternatives du BPA a été effectuée de trois manières différentes et complémentaires :

- appel à contributions (lancé en septembre 2011) ;
- veille bibliographique (jusqu'en février 2012);
- entretiens téléphoniques avec des industriels hors appel à contributions

L'appel à contributions ouvert jusqu'à fin novembre 2011 visait à recueillir des données scientifiques concernant les produits de substitution disponibles et les données relatives à leur innocuité et leur efficacité. En réponse à cet appel, plusieurs entreprises, françaises et européennes, ont répondu et certaines d'entre elles ont communiqué des données sur leurs substituts.

La recherche bibliographique, réalisée jusqu'en février 2012, a permis d'identifier des industriels fabricants ou utilisateurs d'alternatives au BPA qui ont été contactés. Certaines informations présentées dans le présent document proviennent également des entretiens réalisés par l'Agence avec ces industriels et hors appel à contributions.

A ce jour, 73 alternatives au BPA ont été identifiées dont :

- 21 pour les polycarbonates ;
- 18 pour les résines époxy ;
- 34 pour les papiers thermiques.

Des tableaux de synthèse présentant les différentes alternatives au BPA pour les usages polycarbonate, résines époxy et papiers thermiques ainsi que les données de toxicité disponibles, sont présentés en Annexe 2. Des informations plus détaillées sur ces alternatives seront disponibles dans le rapport d'expertise collective sur l'évaluation des risques du BPA qui sera publié avant fin 2012.

#### **4. REPONSES DE L'ANSES AUX COMMENTAIRES REÇUS SUR LE RAPPORT « EFFETS SANITAIRES DU BPA »**

Les commentaires reçus à l'issue de la consultation couvrent des domaines différents : certains se réfèrent à la méthodologie mise en œuvre par le groupe d'experts pour l'analyse des données publiées sur la toxicité du BPA, alors que d'autres renvoient à certaines des publications citées et à leurs interprétations.

Pour mémoire, ce rapport « effets sanitaires du BPA » (septembre 2011) était un rapport intermédiaire visant exclusivement à l'identification des effets et leur qualification en effets: « avérés », « suspectés », « controversés » ou « effets pour lesquels les données disponibles ne permettaient pas de conclure ». Ce rapport, constitue la première étape de l'expertise sans préjuger des conclusions de la démarche en cours d'évaluation des risques (ERS) liée au BPA, qui se conclura par la publication d'un rapport d'expertise collective au dernier trimestre 2012.

### 1. Corpus des études analysées

Certains des commentaires reçus discutent le choix des études citées dans le rapport d'expertise et indiquent que des études majeures ou données importantes n'y figurent pas. Le rapport d'expertise de l'Anses fait en effet explicitement référence à des rapports d'expertises antérieures réalisés par d'autres instances nationales et internationales, et en particulier au rapport d'expertise collective de l'Inserm (2011), comme l'y invitait les ministères de tutelles de l'Agence dans leur lettre de saisine. Les publications postérieures à ces expertises ont été considérées à partir du moment où, au moins une dose parmi les doses testées était inférieure à 5 mg/kg/j, dose servant de référence actuelle pour dériver la dose journalière tolérable (DJT) de l'Efsa. L'expertise de l'Anses a en effet pour objectif notamment de vérifier si des données de toxicité ne conduiraient pas à réviser cette valeur de référence proposée en 2007 par l'Efsa et également utilisée dans le rapport européen d'évaluation des risques (Commission européenne, 2010).

### 2. Prise en compte des études autres que par voie orale

Une discussion est ouverte à travers les commentaires reçus quant à la pertinence d'utiliser des études chez l'animal réalisées par d'autres voies d'exposition que la voie orale (injection sous-cutanée par exemple). L'Anses considère qu'au stade d'identification des dangers associés à une substance, toutes les voies d'exposition doivent être prises en compte. Cette approche peut en effet permettre d'identifier des effets qui pourraient être spécifiques à une voie d'exposition ou ceux qui pourraient être communs à plusieurs voies. Il est possible de retenir pour l'ERS une voie autre que la voie d'exposition (les extrapolations voie à voie sont couramment faites dans les ERS), à condition de s'assurer de l'absence d'une spécificité qualificative d'effet par une voie par rapport à la voie d'exposition chez l'homme, et de pouvoir établir des équivalences de doses internes entre les diverses voies d'exposition. Pour ce faire, l'Agence a initié des travaux visant à développer un modèle PB-PK qui sera utilisé pour interpréter les études par voie sous-cutanée.

Enfin, l'Anses considère qu'à ce jour, les données disponibles ne permettent pas d'exclure d'autres voies d'exposition au BPA que la voie orale. La présence de BPA détectée dans des tickets thermiques ou dans des poussières présentes dans des environnements intérieurs conforte cette analyse.

### 3. Niveaux de preuves considérés

L'approche retenue par les experts de l'Anses s'apparente à l'approche « weight of evidence » utilisée dans certains travaux d'expertise (Echa, 2010 ; Ecetoc, 2009 ...). Plutôt que de conduire l'ERS en se basant sur une seule étude considérée *a priori* de bonne qualité (selon les critères de conformité aux lignes directrices de l'OCDE et réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) par exemple), au vu du nombre considérable de publications issues majoritairement du secteur académique montrant des effets du BPA à des doses faibles, le groupe d'experts a choisi d'analyser l'ensemble des données disponibles.

Cette approche permet de mettre en évidence des faisceaux de preuves épidémiologiques ou expérimentales concernant un même type d'effet.

Les études retenues par les experts ont été ainsi analysées en termes de qualité du protocole, puissance de l'étude, prise en compte des facteurs confondants, reproductibilité des effets observés par d'autres études similaires et discutées en réunions de groupe de travail. Des études présentant des limites méthodologiques ont ainsi pu être conservées pour l'analyse dans la mesure où elles étaient confortées par d'autres études comparables. La puissance statistique d'une étude est un paramètre important à considérer. Cependant, lorsqu'un effet est observé malgré une puissance statistique faible, le niveau de preuve se trouve renforcé.

La plausibilité de survenue chez l'homme d'effets observés chez l'animal a été évaluée en fonction des données disponibles dans la littérature. Les différences entre les espèces qui peuvent limiter la transposition pure et simple des données issues des rongeurs aux humains ont été prises en compte lors de l'analyse des données expérimentales.

Cependant, l'absence d'identification d'un mécanisme d'action n'est pas un élément suffisant pour ne pas prendre en compte un effet pour l'évaluation des impacts sanitaires chez l'Homme. L'essentiel des observations visant à évaluer la cohérence des effets observés dans divers modèles expérimentaux (données épidémiologiques, animales, *in vitro*...) a été examiné et a servi au classement des effets.

#### 4. Différences entre les conclusions du rapport intermédiaire de l'Anses par rapport à d'autres expertises

Dans certains commentaires, les différences entre les conclusions de l'expertise Anses et celles d'autres rapports tels que : EFSA, 2010 ; UE RAR, 2010 ; NTP-CERHR, 2008 ; FDA, 2008 ; FAO/WHO, 2010 ; sont mises en avant. Il convient de souligner que les conclusions de ces différents rapports d'expertise ne sont pas directement comparables, les objectifs de ces évaluations étant différents : expertises en vue de dériver une DJA: EFSA, FDA... ou expertises visant à évaluer certains effets spécifiques sur la santé (NTP-CERHR...). Les différences observables entre ces expertises ont ainsi été analysées récemment par Beronius *et al.* (2010). L'Anses considère qu'elles reflètent l'incertitude au sein de la communauté scientifique concernant les effets des perturbateurs endocriniens aux faibles doses, et en particulier du BPA. D'autres commentaires reçus par l'Agence sur le rapport intermédiaire sont en accord avec cette analyse.

#### 5. Non prise en compte de l'étude de Tyl *et al.* (2002, 2008)

Plusieurs commentaires reçus jugent que l'expertise n'a pas considéré à sa juste mesure les résultats issus des études de Tyl *et al.* (2002, 2008) dans lesquelles les effets reprotoxiques ne sont pas les effets les plus sensibles, contrairement à d'autres effets systémiques sur lesquels se fondent les doses sans effet toxiques.

Ces études étant conduites en conformité avec les lignes directrices OCDE et selon les BPL, elles devraient, d'après ces commentaires, discréditer les études « académiques » montrant des effets. Les experts de l'Anses considèrent que les protocoles actuellement utilisés dans les études qui suivent les lignes directrices OCDE 416 ne sont pas les plus adaptées à l'étude de substances qui entraînent des modifications du système biologique en lien avec une perturbation endocrinienne. En particulier, elles sont mal adaptées à l'évaluation des effets d'une substance survenant suite à une exposition pendant une période de sensibilité particulière (pendant la grossesse par exemple) et dont les effets sont observés beaucoup plus tardivement. Les études de cancérogenèse réalisées selon les protocoles OCDE ne prévoient pas d'exposition *in utero* par exemple. Par ailleurs, des effets autres que ceux couramment évalués dans les études de toxicité réglementaire peuvent être liés à une exposition à des substances PE (modification de l'architecture et de la maturation de la glande mammaire par exemple). Enfin, à ce stade initial de l'expertise, les études considérées comme étant de bonne qualité scientifique intrinsèque ont été retenues *a priori* pour conduire l'ERS.

#### 6. Effets du BPA aux faibles doses sur le développement et la reproduction

Certains des commentaires reçus citent des études soulignant l'absence de preuves soutenant l'hypothèse selon laquelle de faibles doses de BPA entraînerait des effets sur la reproduction et le développement (Gray *et al.*, 2004 ; Goodman *et al.*, 2006, Sharpe, 2010). L'Anses considère là encore que cet état des lieux de la littérature scientifique reflète les incertitudes et controverses sur le sujet. Ainsi, d'autres revues et/ou études récentes montrent des effets du BPA aux faibles doses sur la reproduction ou le développement notamment : Golub, 2010 ; Jenkins, 2011 ; Ayyaanan *et al.*, 2011 ; Braun, 2011 ; Salian *et al.*, 2011.

Enfin, les commentaires reçus sur des points plus spécifiques relatifs à certaines publications citées dans le rapport intermédiaire, sont analysés par l'Anses et transmis le cas échéant au groupe d'experts pour discussion. Ils pourront être pris en compte lors de la caractérisation des dangers et des relations dose-effet du BPA qui fera l'objet du rapport d'expertise collective sur l'ERS du BPA. La publication de ce rapport est prévue au dernier trimestre 2012.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

**MOTS-CLES**

Bisphénol A(BPA), effets santé, reprotoxicité, usages, substitution, contributions, alternatives, perturbateur endocrinien

**ANNEXE(S)**

*Annexe 1*

Liste des organismes, fédérations, entreprises et universités ayant répondu à l'appel à contributions

*Annexe 2*

Liste des alternatives au BPA et les données de toxicité disponibles

*Annexe 3*

Liste des références bibliographiques



**Annexe 1 : Liste des organismes, fédérations, entreprises et universités ayant répondu à l'appel à contributions**

- La Chaire de Chimie Durable de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
- Greiner Packaging
- Association nationale des industries alimentaires (ANIA)
- Ecoaid
- Danmarks Tekniske Universitet (DTU)
- Plastics Europe
- Antidote Europe
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
- Umwelt Bundes Amt (UBA)
- Topas advanced Polymers
- Service de la consommation et des affaires vétérinaires de l'état de Vaud, Suisse
- Verdex
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)
- NIEHS National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)
- Vom Saal et panel de scientifiques américains, canadiens et européens.
- Eastman chemical



**Annexe 2 : Liste des alternatives au BPA et les données de toxicité disponibles**

Les tableaux de synthèse ci-après présentent les alternatives recensées à ce jour pour le remplacement du BPA dans les polycarbonates, les résines époxy et les papiers thermiques ainsi que les données toxicologiques disponibles sur ces alternatives. Les informations en bleu présentent celles obtenues via l'appel à contributions. Les autres substitutions recensées proviennent de la bibliographie et d'entretiens avec d'autres industriels hors appel à contributions. Toutes les informations liées au détail des usages associés à chaque alternative seront développées dans le rapport d'expertise collective d'ERS du BPA dont la publication est prévue au dernier trimestre 2012.



Tableau 1 : Alternatives potentielles aux polycarbonates à base de BPA et données toxicologiques disponibles

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
Polyphénylsulfone	-	-	-	-	-	-	-	-	FT
Polyéthersulfone	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polyamide 6,6	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polyamide 11	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polyamide 12	-	-	-	-	-	-	-	-	FDS + FT
Polyéthylène haute densité	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polyéthylène basse densité	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polypropylène	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
<b>Copolyester Tritan®</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>FDS</b>
Polyéthylène téréphtalate (PET)	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Isosorbide 652-67-5	NC	NC	NC	Absence d'études détaillées, seul un résumé des études toxicologiques est disponible	Non	Non	Non	Non	FDS
Ecozen®	-	-	-	-	-	-	-	-	FDS
Polyétherimide	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Poly (acide lactique) (PLA)	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
<b>TOPAS IT X1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>FDS + FT</b>

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
Mélatamine 108-78-1	NC	NC	NC	Test OCDE 414 + études sur la reproduction (1 génération) et sur le développement	IUCLID (2000)	Oui	Non	Non	Non
Acrylonitrile-Butadiène-Styrène (ABS)	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Verre	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Acier inoxydable	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Silicone	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Céramique	-	-	-	-	-	-	-	-	Non

- : information indisponible en raison de l'absence de numéro CAS

NC : molécule non classée

OCDE 414 : étude de toxicité pour le développement prénatal

FDS : fiche de données de sécurité transmise par les industriels

FT : fiche technique transmise par les industriels

Tableau 2 : Alternatives potentielles aux résines époxy et données toxicologiques disponibles

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
Polyesters	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polykoat®	-	-	-	-	-	-	-	-	FDS
Polypropylène carbonate	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Oléo-résines	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
<b>Résine de Chemsud</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>Non</b>
Biolignine	-	-	-	-	-	-	-	-	FDS
Souplethane WP	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
<b>Verdanol</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>FDS</b>
Résine UV-L Eco-Resin	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Résines SPR	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Isosorbide 652-67-5	NC	NC	NC	Absence d'études détaillées, seul un résumé des études toxicologiques est disponible	Non	Non	Non	Non	Non
Polyacrylates	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Polyéthylène téréphtalate (PET)	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Acrylique	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Vinyle	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Verre	-	-	-	-	-	-	-	-	Non

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
TetraPack®	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Doypack®	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
Réduction de la migration du BPA	-	-	-	-	-	-	-	-	Non

- : information indisponible en raison de l'absence de numéro CAS

NC : molécule non classée

FDS : fiche de données de sécurité transmise par les industriels

FT : fiche technique transmise par les industriels

Tableau 3 : Substituts potentiels au BPA dans les papiers thermiques et données toxicologiques disponibles

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
Bisphénol S 80-09-1	NC	NC	NC	1 test OCDE 421	Non	Non	Oui	Oui (24/06/2011)	Non
Bisphénol F (para) 620-92-8	NC	3	3b	Non	Non	Non	Oui	Oui (15/07/2011)	Non
Bisphénol F (ortho) 2467-02-9	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Bisphénol AP 1571-75-1	H400, H410	3	NC	Non	Non	Non	Oui	Oui (03/02/2012)	Non
2,2'-diallyl-4,4'-sulfonyldiphénol (TGSA) 41481-66-7	H317, H411	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
4-(4-isopropoxy-phénylsulfonyl)phénol (D8) 95235-30-6	H411	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Phenol, 4-[[4-(2-propen-1-yloxy)phenyl]sulfonyl] (BPS-MAE) 97042-18-7	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
4-4'-méthylènebis-(oxyéthyléthio)diphénol 93589-69-6	H411	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Phenol, 4,4'-sulfonylbis-, polymer with 1,1'-oxybis[2-chloroethane] (D90) 191680-83-8	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
<i>p</i> -phenylphenol 92-69-3	NC	3	1	Non	Non	Non	Non	Non	Non
4,4'-thiobisphenol 2664-63-3	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui (test utéro-trophique)	Non	Non
<i>p</i> -tert-butylphenol 98-54-4	NC	2	2	Tests OCDE 414, 416 et 422 + 1 étude sur 3 générations	EURAR (2008) ; IUCLID (2000)	Non	Oui	En cours	Non
4-hydroxybenzoate de benzyle 94-18-8	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
4-hydroxybenzoate d'éthyle 120-47-8	NC	NC	1	Non	Non	Non	Oui (test utéro-trophique)	Non	Non
4-hydroxyphtalate de diméthyl (DMP-OH) 22479-95-4	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Acide 3,5-bis-tert-butylsalicyclique 19715-19-6	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Acide 3,5-bis- $\alpha$ -méthylbenzylsalicyclique n°CAS non-renseigné	-	-	-	-	-	-	-	-	Non
N-( <i>p</i> -Toluenesulfonyl)-N'-(3- <i>p</i> -toluenesulfonyloxyphenyl) urea 232938-43-1	H411	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non

Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
p-[[p-benzyloxyphényl]sulfonyl]phénol 63134-33-8	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Urea Urethane Compound 321860-75-7	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
4,4'-bis(N-carbamoyl-4-methylbenzenesulfonamide)diphenylmethane 151882-81-4	H351	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
o-[(4-hydroxyphényl)sulfonyl]phénol 5397-34-2	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
4,4'-isopropylidenedi-o-crésol 79-97-0	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
bis(4-hydroxyphényl)acétate de méthyle (MBHA) 5129-00-0	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
4,4'-Isopropylidenebis(2-phenylphenol) 24038-68-4	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-crésol 85-60-9	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui	Non	Non



Nom et numéro CAS du substitut potentiel	Classification selon le règlement CLP	Classification		Données de reprotoxicité disponibles sous REACH	Evaluations toxicologiques existantes			Profil toxicologique Anses	FDS/FT
		BKH	DHI		ESIS	NTP	US EPA		
2,6-di-tert-butyl-p-cresol 128-37-0	NC	NC	NC	Tests OCDE 414 et 416 + études sur le développement, sur 1 génération, sur 2 générations, sur 3 générations et sur la fertilité	IUCLID (2000)	Oui	Oui	Non	Non
3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)propionate d'octadécyle 2082-79-3	NC	NC	NC	Tests OCDE 414 et 416	IUCLID (2000)	Non	Oui	Non	Non
tétrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)propionate) de pentaérythritol 6683-19-8	NC	NC	NC	Tests OCDE 414 et 416	IUCLID (2000)	Non	Oui	Non	Non
4,4',4''-(1-méthylpropanyl-3-ylidène)tris[6-tert-butyl-m-crésol 1843-03-4	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Oui (test utéro-trophique)	Non	Non
1,2-diphénoxyéthane 104-66-5	NC	NC	NC	Non	Non	Non	Non	Non	Non

- : information indisponible en raison de l'absence de numéro CAS

NC : molécule non classée

H317 : peut provoquer une allergie cutanée

H351 : susceptible de provoquer le cancer

H400 : très toxique pour les organismes aquatiques

H410 : très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

H411 : toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

OCDE 414 : étude de toxicité pour le développement prénatal

OCDE 416 : étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations

OCDE 421 : essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement

OCDE 422 : étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement

FDS : fiche de données de sécurité transmise par les industriels

FT : fiche technique transmise par les industriels

**Annexe 3 : Liste des références bibliographiques**

Ayyaanan *et al.* Perinatal exposure to bisphenol A increases adult mammary gland progesterone response and cell number. *Mol Endocrinol.* 25 (11): 1915-23, 2011

Beronius A *et al.* Risk to all or none? A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A., *Reproductive Toxicology*, 2010

Braun et Hauser. Bisphenol A and children's health, *Curr Opin Pediatr* 23: 233-239, 2011  
Ecetoc, Framework for the Integration of Human and Animal Data in Chemical Risk Assessment, Technical Report No. 104, ISSN-0773-8072-104, Brussels, 2009

Commission européenne (CE) Joint Research Centre (2010b) European Union Risk Assessment Report - Human Health - 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (Bisphenol-A) - Part 2 Human Health. Publications Office of the European Union, JRC Scientific and Technical Reports (EUR collection) No. EUR 24589 EN (Publications Office of the European Union, Luxembourg), 2008  
European Chemicals Agency. How to report weight of evidence, practical guide 2, ISSN-1831-6727, 2010

European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A, question number EFSA-Q-2009-00864, EFSA-Q-2010-01023, EFSA-Q-2010-00709, adopted on 23 September 2010. *EFSA Journal*, 2010

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Organisation mondiale de la santé (OMS) Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A: Summary Report. OMS, (OMS, Genève), 2010

Golub *et al.* Bisphenol A: Developmental toxicity from early prenatal exposure, *Birth Defects research (Part B)* 89:441-466, 2010.

Goodman *et al.*, An updated weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 36(5): 387-45, 2006

Gray *et al.* Rebutal of "Flawed experimental design reveals the need for guidelines requiring appropriate positive controls on endocrine disruption research" by vom Saal. *Toxicol. Sci.* 115 (2): 614-620, 2004

Inserm. Reproduction et environnement, expertise collective, 2011 <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/reproduction-et-environnement-une-expertise-collective-de-l-inserm>

Jenkins *et al.* Chronic oral exposure to bisphenol A results in a non-monotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ Health Perspect.* 119 (11): 1604-1609. 2011  
National Toxicology Program (NTP) (2008) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. NIH, No. 08-5994 (NIH, Research Triangle Park, NC)FDA, 2008

Salian *et al.* Perinatal exposure of rats to bisphenol A affects fertility of male offspring. An overview. *Reprod Toxicol.* 31: 359-362, 2011

Sharpe. Is it time to end concerns over the estrogenic effects of bisphenol A? *Toxicol Sci.* 114 (1): 1-4, 2010

Tyl *et al.* Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences* 68, 121-146, 2002

Tyl *et al.* Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicological Sciences* 104, 362-384, 2008