

Bulletin d'information toxicologique

DANS CE NUMÉRO

TOXICOLOGIE CLINIQUE

LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE LORS D'INTOXICATIONS AIGÜES 1

TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

ÉTUDE SUR LA MIGRATION DU BISPHÉNOL A DANS LES BIBE- RONS DE POLYCARBONATE..9

PUBLICATION DU CENTRE DE TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE CLINIQUE

LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE LORS D'INTOXICATIONS AIGÜES

LEFEBVRE L¹, TREMBLAY PY²

INTRODUCTION

Le traitement de la dépression a beaucoup évolué au cours de la dernière décennie. L'utilisation des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs atypiques a fortement diminué, laissant principalement la place aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Bien que les nouveaux ISRS, les IMAO et les autres antidépresseurs atypiques soient généralement considérés moins toxiques que les antidépresseurs tricycliques, les effets toxiques bénins sont fréquents, et des intoxications graves, comme le syndrome sérotoninergique (SS), peuvent survenir. Un SS apparaîtrait dans 15 % des cas de surdosage à la sérotonine.⁽¹⁾

Avec l'accroissement de l'usage des médicaments aux propriétés sérotoninergiques, les cas de SS sont devenus de plus en plus fréquents. Encore très peu connu et rarement diagnostiqué⁽²⁾, ce syndrome peut survenir

principalement à la suite d'un surdosage, d'une interaction médicamenteuse ou d'un effet indésirable d'un ou de plusieurs agents sérotoninergiques. Il peut être caractérisé comme mineur, modéré ou sévère, et il peut aller jusqu'à menacer la vie d'un patient.⁽¹⁾

Résultant d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-T_{1A} et 5-HT₂ au niveau du système nerveux central, le SS se manifeste rapidement par une combinaison de symptômes appartenant à l'une de ces trois catégories : altération de l'état mental, anomalies neurovégétatives et anomalies neuromusculaires.⁽³⁾

HISTOIRE

Le SS a d'abord été décrit dans des modèles animaux au cours des années 1950; il était alors connu sous les termes « comportement sérotoninergique » et « syndrome d'hyperactivité ».^(4, 5, 6)

En 1955, Mitchell et coll. rapportent l'apparition de plusieurs signes cliniques tels un signe de Babinski positif, un clonus de la cheville et des myoclonies après l'introduction de mépéridine chez un patient traité avec de l'iproniazide

¹ Pharmacienne, Centre de toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

² Pharmacologue, Centre de toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

pour une tuberculose. Il s'agit de la première description clinique d'un SS.⁽⁷⁾ Au cours des années 1960, plusieurs cas de SS sont rapportés dans la littérature, mais ce n'est qu'au cours des années 1990 que les cas rapportés deviennent communs, à mesure que les signes, symptômes et facteurs précipitants sont de plus en plus connus.^(4, 8)

De janvier 1998 à décembre 2002, Santé Canada a reçu 53 notifications de SS soupçonné, le plus souvent en lien avec l'utilisation d'ISRS (33 cas), d'IMAO (10 cas) et de venlafaxine (9 cas).⁽⁹⁾

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La plupart du temps, le SS résulte d'une interaction médicamenteuse entre deux ou plusieurs substances responsables d'une augmentation cérébrale de la sérotonine (inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de la sérotonine, agonistes sérotoninergiques, précurseurs de la sérotonine, inhibiteurs du métabolisme de la sérotonine et agents libérateurs de la sérotonine). Une augmentation de la posologie, un surdosage, l'ajout d'une autre substance médicamenteuse ou non médicamenteuse ou un changement de traitement sans respect de l'intervalle libre sont les principaux facteurs de déclenchement observés pour ce syndrome. Caractérisé par des perturbations mentales, autonomes et neuromusculaires, il est défini comme étant l'expression symptomatique de l'augmentation iatrogène de la neurotransmission sérotoninergique. Il se manifeste par des symptômes tels que la confusion, la myoclonie, l'hyperreflexie, la diarrhée, des sueurs, des tremblements, etc.⁽⁸⁾

Contrairement au syndrome neuroleptique malin, son principal diagnostic différentiel, le SS n'est pas un effet indésirable idiosyncrasique, mais plutôt un ensemble de symptômes toxiques attribuables à

l'augmentation des concentrations de sérotonine dans le système nerveux central.⁽⁸⁾

L'incidence ascendante du SS reflète très bien le nombre croissant d'agents sérotoninergiques utilisés en pratique clinique. Cependant, il n'existe en ce moment que peu de données épidémiologiques sur la survenue de ce syndrome ainsi que sur les prédispositions possibles à la maladie, comme l'âge, le sexe ou l'origine ethnique, notamment. Selon Mackay et coll. et Boyer et coll., en 1999, plus de 85 % des omnipraticiens ne connaissaient pas le SS, ce qui explique en partie le manque de données épidémiologiques.^(10, 11)

Dans une étude réalisée au Hunter Area Toxicology Service (HATS) à Newcastle en 2003, et qui portait uniquement sur des patients ayant ingéré plus que la dose quotidienne recommandée d'ISRS et faisait abstraction des ingestions concomitantes d'IMAO, de venlafaxine, de néfazodone, de miansérine et de lithium, le SS aurait été observé chez 67 patients sur 469, soit dans 14,3 % des cas. On a observé une diminution statistiquement non significative de l'incidence du SS (10,4 %) chez les patients ayant ingéré aussi des anti-sérotoninergiques.⁽¹²⁾

PHYSIOPATHOLOGIE

Dans la majorité des cas, le SS est une complication précoce de l'interaction médicamenteuse entre deux agents. Cette interaction est responsable d'une augmentation de la biodisponibilité sérotoninergique au niveau de la fente synaptique; elle entraîne une surstimulation des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1A}) dans les noyaux gris centraux et la médulla ainsi que, selon toute apparence, une surstimulation des récepteurs 5-HT₂.^(13, 14)

Les effets de la stimulation de certains récepteurs sérotoninergiques du SNC chez

l'homme permettent d'expliquer certains signes cliniques du SS. Ainsi, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT₂ entraîne de l'anxiété, alors que l'activation seule du récepteur 5-HT_{1D} conduit à un état de confusion. L'hyperactivation de ces deux types de récepteurs pourrait entraîner certaines perturbations motrices comme des myoclonies, des tremblements et une hyperreflexie. Pour leur part, une fois activés, les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT_{1A} ont des actions opposées. Le premier cause une hyperthermie, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, alors que le second provoque des résultats opposés, soit de l'hypothermie, une diminution de la fréquence cardiaque et de l'hypotension. De très récentes études concluent que les récepteurs 5-HT_{2A} seraient à l'origine de la rigidité rencontrée dans les cas graves de SS.⁽¹⁾

Selon une autre hypothèse, un effet inhibiteur des neurones sérotoninergiques sur les neurones dopaminergiques permettrait peut-être d'expliquer en partie la similitude clinique qui existe entre le SS et le syndrome neuroleptique malin (SNM)^(15, 16). Ainsi, pour Ames et coll., le SS et le syndrome neuroleptique malin pourraient être des variantes cliniques d'un éventail d'effets indésirables communs à l'ensemble des substances qui perturbent la balance sérotonine/dopamine.^(17, 18)

MÉDICAMENTS RESPONSABLES DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs mécanismes sont responsables de l'augmentation de la sérotonine. Il peut s'agir d'une augmentation de la synthèse ou de la libération de la sérotonine, d'une inhibition de la recapture ou du métabolisme de la sérotonine ou encore d'une stimulation directe des récepteurs sérotoninergiques.⁽¹⁹⁾

Le SS peut apparaître lors de l'administration de doses thérapeutiques d'agents sérotoninergiques. Quelques cas survenus au cours d'une monothérapie ont été rapportés dans la littérature médicale,⁽²⁰⁻²²⁾ mais le SS est le plus souvent relié à la coadministration de deux médicaments ou plus.

Il survient rapidement après l'ajout d'une nouvelle molécule au traitement du patient, lors de l'augmentation rapide de la posologie ou à l'occasion d'une modification thérapeutique effectuée en l'absence d'un intervalle libre suffisant. Il peut aussi survenir en cas de surdosage médicamenteux.⁽¹⁴⁾

Les substances susceptibles de causer un SS et leurs mécanismes d'action figurent au tableau 1.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le SS, de plus en plus souvent désigné sous le vocable « toxicité sérotoninergique », est fréquemment décrit comme une triade clinique de changements de l'état mental, d'hyperactivité autonome et d'anomalies neuromusculaires. Cependant, ces symptômes ne sont pas présents chez tous les patients souffrant de cette condition.

Les symptômes de l'excès de sérotonine vont des tremblements à la diarrhée dans les cas légers et au délire, à la rigidité musculaire et à l'hyperthermie dans les cas potentiellement fatals. Cependant, l'étude de séries de cas de SS montre que les anomalies neuromusculaires constituent le critère diagnostique le plus fiable. En effet, d'après ces études, il semble que les myoclonies, l'hyperré-

flexie et la rigidité musculaire sont presque toujours évidents, tandis que les tremblements sont souvent présents.^(11, 23)

Depuis la première description du SS, plusieurs auteurs ont proposé des critères afin d'en faciliter le diagnostic. En 1991, Harvey Sternbach a été le premier à réaliser une revue de littérature sur le SS et à suggérer des critères diagnostiques qui permettraient de le reconnaître correctement. Ces critères figurent au tableau 2.⁽²⁴⁾

L'analyse du tableau clinique de 38 patients effectuée par Sternbach a permis d'établir que les changements comportementaux (confusion [42 %], agitation [21 %]) sont les manifestations les plus souvent observées. Les signes moteurs sont fréquents : impatience motrice (45 %), myoclonie (34 %), hyperréflexie (29 %),

Tableau 1 : Mécanismes d'actions et médicaments associés au SS (adapté de Jaunay et coll., 2001)⁽²⁾

Mécanisme d'action	Substances
Inhibition de la recapture de la sérotonine	ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine Autres antidépresseurs : venlafaxine, trazodone Opiacés : dextrométhorphan, fentanyl, méthadone, tramadol, mépéridine Amphétamines et dérivés : dextroamphétamine, méthamphétamine, MDMA Autres : bupropion, sibutramine, cocaïne, tramadol, millepertuis
Inhibition du métabolisme de la sérotonine	IMAO : linézolide, phénelzine, moclobémide Autre : millepertuis
Libération de la sérotonine	Amphétamines et dérivés : dextroamphétamine, méthamphétamine, MDMA Anorexigènes : fenfluramine, phentermine IMAO : linézolide, sélégiline, moclobémide, tranylcypromine Autres : cocaïne, réserpine, lévopoda, mirtazapine
Agoniste des récepteurs sérotoninergiques	Agonistes 5-HT ₁ : élétriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan Autres : buspirone, lithium, carbamazépine, LSD, mépéridine
Synthèse de la sérotonine	L-tryptophane

Tableau 2 : Critères du syndrome sérotoninergique selon Sternbach

Au moins 3 des 11 symptômes suivants doivent être présents : confusion, hypomanie, agitation, myoclonie, hyperréflexie, sueurs abondantes, frissons, fièvre, tremblements, diarrhée, incoordination
Absence de toute autre étiologie possible (ex : infection, trouble métabolique, intoxication ou sevrage abrupt)
Un traitement par neuroleptique n'a pas été institué ou les doses n'ont pas été augmentées avant l'apparition des symptômes, afin d'exclure le syndrome malin dû aux neuroleptiques.

trémor (26 %) et incoordination (13 %). Des perturbations du SNA sont aussi présentes : diaphorèse (26 %), frissons (26 %) et diarrhée (16 %).⁽²⁴⁾

Avec le temps, on a cependant remarqué que ces critères étaient pour la plupart non spécifiques, et qu'ils pouvaient être observés dans plusieurs autres états pathologiques (délire anticholinergique, sevrage alcoolique ou sevrage d'une drogue). Par exemple, 5 des 11 critères diagnostiques de Sternbach sont également des symptômes du syndrome de retrait aux ISRS.⁽¹⁾

Par la suite, Hegerl et coll. se sont basés sur les critères de Sternbach afin de mettre au point leur propre échelle diagnostique du SS (Serotonin Syndrome Scale). Grâce à cette dernière, il est également possible de diagnostiquer le SS chez les patients atteints d'une forme mineure du syndrome, ce que les critères de Sternbach permettaient difficilement.⁽²⁵⁾ Le principe de cette grille est simple : l'échelle comporte 9 éléments, évalués selon une échelle variant de 0 (absent) à 3 (sévère). Le SSS (Serotonin Syndrome Score) est la somme des scores obtenus pour chacun des éléments. Un résultat égal ou supérieur à 6 correspond à un diagnostic de SS (tableau 3).

En 2000, Radomski et coll. révisent eux aussi les critères de Sternbach afin de les rendre plus spécifiques et, ainsi, faciliter le diagnostic du SS. Ils classifient les symptômes observés du SS selon deux catégories : symptômes majeurs et symptômes mineurs. À la différence de Sternbach, qui établit l'observation de 3 symptômes (mineurs ou majeurs) comme critère de base du SS, Radomski relie le diagnostic du SS à l'apparition d'au moins 4 symptômes majeurs ou à celle de 3 symptômes majeurs et de 2 symptômes mineurs (tableau 4).⁽²⁶⁾

Tableau 3 : Échelle du syndrome sérotoninergique (Serotonin Syndrome Scale)

Agitation
0 = Aucune
1 = Légère et intermittente
2 = Modérée (difficulté à demeurer en position assise)
3 = Grave et permanente/position assise longue durée pratiquement impossible; le patient se sent agité
Désordre de l'orientation
Orientation : selon le temps, le lieu, la personne et le contexte. L'élément le plus touché est pris en considération (maximum = 3). S'il y a plus d'un élément altéré, on additionne 3 au calcul.
Myoclonie
0 = Aucune
1 = Quelques courts épisodes
2 = Épisodes répétés ; myoclonies isolées visibles
3 = Myoclonies visibles et permanentes
Hyperréflexie
0 = Aucune
1 = Hyperréflexie avec zone réflexogène normale
2 = Hyperréflexie avec zone réflexogène élargie, clonies limitées
3 = Hyperréflexie avec zone réflexogène élargie, clonies illimitées
Tremblements
0 = Aucun
1 = Tremblements de petite amplitude, activités non altérées
2 = Tremblements d'une amplitude notable, activités modérément altérées (tenir une tasse, écrire...)
3 = Tremblements de forte amplitude, activités fortement altérées
Vertiges
0 = Aucun
1 = Vertiges légers et intermittents
2 = Présence presque continue de vertiges, activités non altérées (bouger, se tenir debout)
3 = Présence continue de vertiges, activités altérées (bouger, se tenir debout)
Hyperthermie
0 = < 37°C
1 = 37 – 37,9°C
2 = 38 – 38,9°C
3 = ≥ 39°C
Sudation (au repos dans un environnement à température normale)
0 = Aucune
1 = Sensation subjective de l'augmentation de la transpiration
2 = Peau moite, quelques traces de transpiration visibles
3 = Traces visibles de transpiration avec vêtements et draps humides
Diarrhée
0 = Aucune
1 = Fèces de consistance réduite mais de fréquence normale
2 = Fèces liquides et/ou fréquence de 1-3 fois/jr
3 = Fèces liquides avec fréquence > 3 fois/jr

Adapté de Hegerl et coll., 1998⁽²⁵⁾

Tableau 4 : Critères diagnostiques de Sternbach révisés par Radomski et collaborateurs

1. Addition (ou augmentation) d'un agent sérotoninergique à un traitement déjà établi et apparition d'au moins 4 symptômes majeurs ou de 3 symptômes majeurs accompagnés d'au moins 2 symptômes mineurs.		
Types de symptômes	Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
Symptômes neuropsychiatriques (cognitivo-comportementaux)	Confusion Humeur élevée Coma ou semi-coma	Agitation et nervosité Insomnie
Symptômes neurovégétatifs	Fièvre Hypersudation	Tachycardie Tachypnée et dyspnée Diarrhée Hypo ou hypertension artérielle
Symptômes neuromusculaires	Myoclonie Tremblements Frissons Rigidité Hyperréflexie	Incoordination Mydriase Akathisie
2. Ces symptômes ne doivent pas correspondre à un trouble psychiatrique antérieur à la prise d'un agent sérotoninergique ou à l'aggravation de ce trouble.		
3. Les étiologies infectieuses, métaboliques, endocrines ou toxiques doivent être écartées.		
4. Un traitement neuroleptique ne doit pas avoir été initié, ni sa posologie augmentée, avant l'apparition des symptômes.		

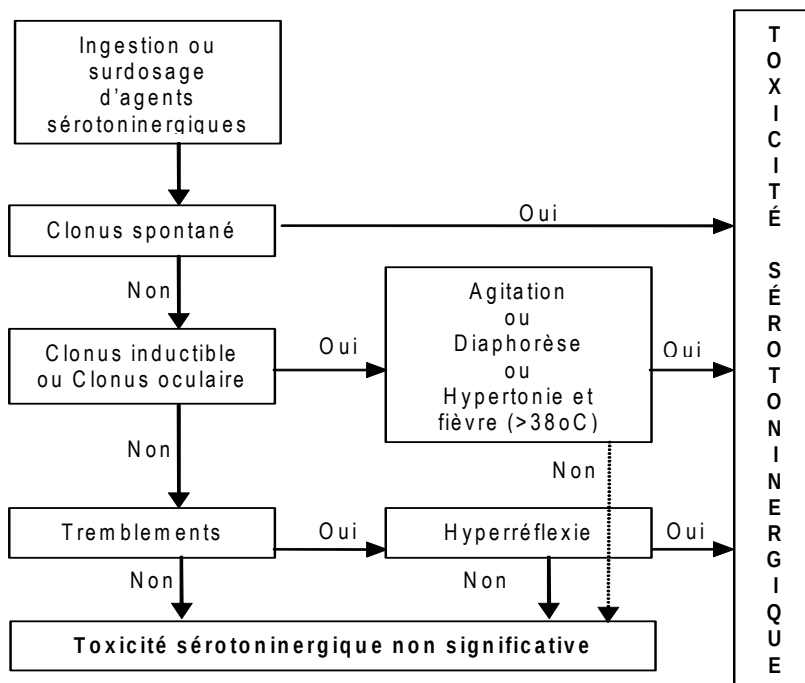
Adapté de Radomski et coll.⁽²⁶⁾

Figure 1 : Critères diagnostiques de Hunter sur la toxicité sérotoninergique

En 2003, Dunkley et coll., du Hunter Area Toxicology Service, estimant que les critères de Sternbach ne caractérisent pas suffisamment les cas critiques, mettent sur pied un logigramme visant à faciliter le diagnostic différentiel du syndrome sérotoninergique. Les critères utilisés dans l'étude de Hunter sont plus spécifiques au SS que ceux de Sternbach (figure 1).⁽²³⁾

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic différentiel du SS implique généralement des troubles susceptibles d'entraîner de la rigidité et un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Il est essentiel d'exclure les autres diagnostics, notamment : le syndrome neuroleptique malin, le syndrome carcinoïde, les réactions dystoniques, l'encéphalite, le



Adapté de Isbister et coll. (2007)⁽¹⁾

tétanos, la thyrotoxicose et la sepsie, ainsi que l'intoxication par les anticholinergiques, la cocaïne, l'ecstasy, le lithium, les IMAO, les salicylés et la strychnine.^(8, 13, 27)

Le principal diagnostic différentiel du SS est le syndrome malin des neuroleptiques. Certains auteurs considèrent même que ces deux pathologies forment une seule et même entité.⁽²⁸⁾ La différence entre les deux syndromes peut être difficile à percevoir, surtout lorsque des agents sérotoninergiques et des neuroleptiques sont prescrits chez un même individu. Il est important de mentionner que certains médicaments utilisés pour traiter le SS peuvent également engendrer un SMN, de sorte que le fait de se tromper dans le diagnostic de ces deux syndromes peut entraîner

une issue fatale. Ainsi, dans un cas de SMN où le SS est diagnostiqué par erreur, l'utilisation d'un antisérotoninergique peut s'avérer catastrophique.⁽²⁾

TRAITEMENT

La majorité des auteurs s'entendent pour dire que la meilleure façon de contrer le SS consiste à le prévenir en minimisant l'administration concomitante plusieurs médicaments à activité sérotoninergique. Il est également important de respecter l'intervalle libre des médicaments concernés en cas de modification du traitement sérotoninergique d'un patient.

En présence d'un diagnostic de SS, l'arrêt du ou des médicaments sérotoninergiques est de mise. Dans les cas de SS modéré, l'arrêt du traitement séroto-

ninergique est généralement suivi d'une rémission dans les 24 heures, sans autre intervention thérapeutique.^(29, 30)

Lorsque le SS survient à la suite d'un surdosage médicamenteux, l'administration de charbon activé peut s'avérer indiquée, particulièrement lorsque le délai depuis l'intoxication est inférieur à une heure ou en cas d'ingestion de médicaments à action prolongée.

Le traitement de support est le fondement du traitement du SS. L'hyperthermie devra être traitée de façon agressive par des moyens de refroidissement externes (glace, ventilateur, couverture rafraîchissante). Les benzodiazépines sont indiquées pour traiter la rigidité et les convulsions et pour contrôler l'agitation.⁽³⁰⁾

Tableau 5 : Comparaison entre le syndrome sérotoninergique et ses principaux diagnostics différentiels

Condition	Syndrome sérotoninergique	Toxidrome anticholinergique	Syndrome neuroleptique malin	Hyperthermie maligne
Histoire médicamenteuse	Agent sérotoninergique	Agent anticholinergique	Antagoniste de la dopamine	Anesthésique par inhalation
Délai d'apparition	< 12 heures	< 12 heures	1-3 jours	30 min – 24 heures après administration
Signes vitaux	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : > 41,1°C	Hypertension légère, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : ≤ 38,8°C	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : > 41,1°C	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : peut être aussi élevée que 46°C
Pupilles	Mydriase	Mydriase	Normales	Normales
Muqueuses	Sialorrhée	Sèches	Sialorrhée	Normales
Peau	Diaphorèse	Érythème, peau chaude et sèche	Pâleur, diaphorèse	Diaphorèse, apparence marbrée
Péristaltisme	Augmenté	Diminué ou absent	Normal ou diminué	Diminué
Tonus neuromusculaire	Augmenté, surtout extrémités inférieures	Normal	Rigidité présente dans tous les groupes musculaires	Type rigidité cadavérique
Réflexes	Hyperréflexie, clonus (à moins qu'il ne soit masqué par l'augmentation du tonus musculaire)	Normaux	Bradyréflexie	Hyporéflexie
État mental	Agitation, coma	Délire agité	Stupeur, mutisme alerte, coma	Agitation

Adapté de Boyer et coll.⁽¹¹⁾

Tableau 6 : Traitements spécifiques possibles contre le syndrome sérotoninergique

Médicaments	Propriétés	Doses usuelles (mg/jr)
Chlorpromazine	Neuroleptique avec des propriétés antagonistes 5-HT _{1a} et 5-HT ₂	75 - 1000
Méthysergide	Antagoniste non-spécifique des récepteurs de la sérotonine	2 - 6
Propranolol	Bêtabloquants avec des propriétés antagonistes 5-HT _{1a}	30 - 400

Dans les cas plus graves, des médicaments anti-sérotoninergiques peuvent être utilisés. Cependant, leur emploi est anecdotique, et l'efficacité de la plupart de ces médicaments dans le traitement du SS est encore à l'étude.⁽¹⁴⁾

La cyproheptadine, un antagoniste 5-HT₂, peut être administrée à raison de 4-8 mg PO aux 1-4 heures (max. 32 mg/jr) chez l'adulte ou 0,25 mg/kg/jr fractionnée aux 1-4 heures chez l'enfant.⁽³⁰⁾ Même si la cyproheptadine s'avère le premier choix, plusieurs autres médicaments ont été utilisés avec succès dans le traitement du SS (tableau 6).⁽²⁵⁾

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Dans la plupart des cas, le SS est une condition autolimitée, et l'état du patient s'améliore rapidement à l'arrêt du ou des agents causals.

Selon Gillman et coll., la rapidité de l'apparition du SS ainsi que la sévérité des symptômes observés seraient proportionnelles à la puissance des médicaments en cause, aux doses administrées et à la voie d'administration (IV > IM > PO). La durée de la réaction serait reliée à la demi-vie d'élimination de l'agent causal.⁽³¹⁾

Les cas légers à modérés récupèrent habituellement en 24 à 72 heures. Par contre, dans les cas graves, le patient peut avoir besoin de soins intensifs, parce que le SS peut être compliqué par de l'hyperthermie sévère, la rhabdomyolyse, la coagulation intravasculaire disséminée ou le syndrome de détresse respiratoire adulte (ARDS).⁽⁸⁾

CONCLUSION

Le SS est un effet indésirable peu fréquent, mais non négligeable, de la prise d'a-

gents thérapeutiques sérotoninergiques. Il peut régresser très rapidement (24-48 h) si le diagnostic est précoce; sinon, il peut s'avérer mortel. Les ISRS sont les principaux agents responsables de la prévalence de ce syndrome. En effet, ces molécules sont de plus en plus prescrites en raison de leur grande maniabilité et de leur faible génération d'effets secondaires.

Il est de plus primordial d'être vigilant en présence d'association d'antidépresseurs, de traitements séquentiels ou d'association entre des molécules augmentant les taux sériques d'agents sérotoninergiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007 Sept 17;187(6):361-5. Review.
2. Jaunay E, Gaillac V, Guelfi JD. Le syndrome sérotoninergique. Quel traitement et quand? *Presse Med.* 2001 Nov 17;30(34):1695-700.
3. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ.* 2003 May 27;168 (11): 1439-42.
4. Nolan S, Scoggin JA. Serotonin Syndrome: Recognition and management. *US Pharmacist.* 1998 Feb 23.2.
5. Hess SM, Doepfner W. Behavioral effects and brain amine content in rats.

Arch Int Pharmacodyn Ther. 1961 Nov 1;134:89-99.

6. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology.* 1960 Dec;10:1076-8.
7. Mitchell RS. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1955 Feb;42(2):417-24.
8. Hall M, Buckley N. Serotonin syndrome. *Aust Prescr.* 2003;26:62-3.
9. Springuel P, McMorran M. Syndrome sérotoninergique. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2003;13(3): 3-4.
10. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract.* 1999 Nov;49 (448):871-4.
11. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1112-20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23): 2437.
12. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(3):277-85.
13. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Syndrome sérotoninergique: une brève analyse. *CMAJ.* 2003 May 27;168(11). Sur Internet : <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/168/11/1439>. Consulté le 14 juillet 2008.

14. Liberek C, Desmeules J, Vogt N, Rollason V, Dayer P. Le syndrome sérotoninergique médicamenteux: un risque à ne pas négliger! *Med Hyg*. 2000; 58(2296):834-42.
15. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother*. 1996 May;30(5):527-33.
16. Robert P, Senard JM, Fabre M, Cabot C, Cathala B. Syndrome sérotoninergique lors d'une intoxication aiguë aux antidépresseurs. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996;15(5):663-5.
17. Ames D, Wirshing WC. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome—a possible link? *JAMA*. 1993 Feb 17;269(7):869-70.
18. INSERM. Effets neurotoxiques chez l'homme *dans Ecstasy* : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Éditions INSERM; Paris; 1998; 265 pp. Sur Internet : http://ist.inserm.fr/basisrapports/ecstasy/ecstasy_ch5.pdf. Consulté le 16 juillet 2008.
19. Lheureux P, Penalzoa A, De Cottenier V, Ullmann U, Gris M. Le syndrome sérotoninergique. *Rev Med Brux*. 2002 Oct;23(5):422-8.
20. Lejoyeux M, Fineyre F, Adès J. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1992 Oct;149(10):1410-1.
21. Lejoyeux M, Rouillon F, Léon E, Adès J. Le syndrome sérotoninergique : revue de la littérature et description d'une étude originale. *Encephale*. 1995 Sep-Oct;21(5):537-43.
22. Paruchuri P, Godkar D, Anandacoomarswamy D, Sheth K, Niranjana S. Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine. *Am J Ther*. 2006 Nov-Dec;13(6):550-2.
23. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003 Sep; 96(9):635-42.
24. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705-13.
25. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenhil M, Möller HJ. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248(2):96-103.
26. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses*. 2000 Sep;55(3):218-24.
27. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med*. 2004 Oct;62(9):309-13.
28. Loewenguth C, Dalery J. Le syndrome sérotoninergique : Revue de la littérature. *Ann Psychiatr*. 1996;11(4):244-252.
29. Boghina IN, Clément JP. Le syndrome sérotoninergique. *Ann. Psychiatr*. 1997; 12(3):183-92.
30. Sorenson S. Serotonin Syndrome. *Utox Update*. 2002;4(3):1-4.
31. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol*. 1999;13(1):100-9.

TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

ÉTUDE SUR LA MIGRATION DU BISPHÉNOL A DANS LES BIBERONS DE POLYCARBONATE

PIERRE DUMAS¹, LOUIS ST-LAURENT², PIERRE AYOTTE³, LYSE LEFEBVRE⁴

INTRODUCTION

En avril 2008, dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques, Santé Canada et Environnement Canada ont suggéré l'interdiction des biberons de polycarbonate par principe de précaution dans le but de minimiser l'exposition des nourrissons au bisphénol A (BPA). Des préoccupations quant à l'innocuité du BPA en particulier chez les enfants en bas âge ayant été soulevées dans certaines études, cette interdiction a été soumise en consultation aux divers organismes de santé pour 60 jours.

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), afin de réagir adéquatement à cette consultation, a décidé de générer ses propres données de migration du BPA des biberons de polycarbonate (PC) réutilisables, jugeant celles disponibles dans la littérature inadéquates, en raison de l'utilisation de conditions de lessivage non réalistes.^(1,2) Utilisant l'expertise acquise récemment par le laboratoire du Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) concernant le dosage du BPA urinaire, la présente étude évalue la concentration en BPA dans le lait et le jus de pomme résultant de la libération de cette substance par les biberons en polycarbonate. Ces teneurs sont comparées à celles des mêmes liquides

contenus dans d'autres types de biberons. Comparativement aux autres études de migration, celle-ci est la première à tester directement la migration dans le lait et le jus et ce, sous des conditions normales d'utilisation des biberons.

Le BPA (4,4'-isopropylidènediphénol) est un composé chimique entrant dans la formulation du polycarbonate, un matériel plastique clair souvent utilisé dans la fabrication de contenants destinés à recevoir des liquides et boissons pour la consommation humaine. Ce type de plastique, par hydrolyse (figure 1), peut libérer une certaine quantité de BPA qui se retrouve dans les liquides avec lesquels il est en contact.

- 1 Chimiste, Centre de toxicologie, INSPQ
- 2 M. Sc., Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels, INSPQ
- 3 PH. D., Centre de toxicologie, INSPQ
- 4 Pharmacienne, Centre de toxicologie, INSPQ

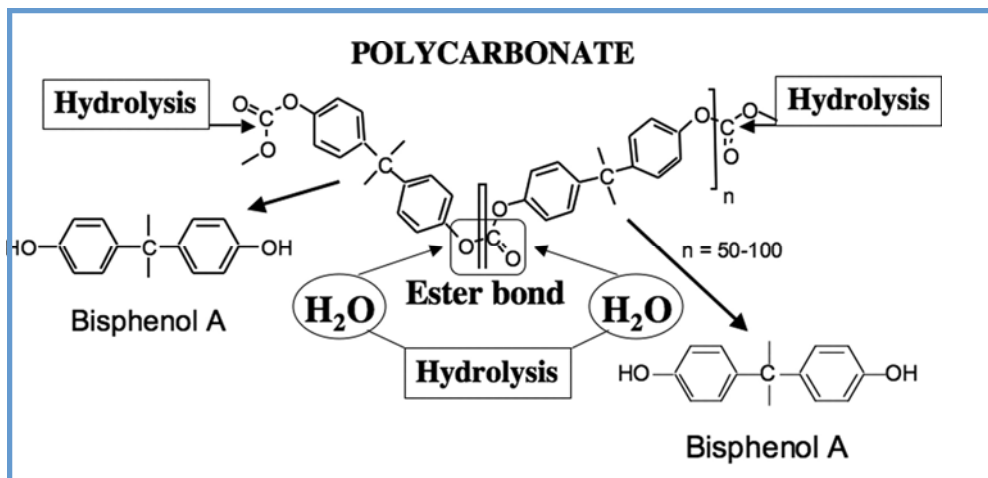


Figure 1 : Hydrolyse du lien ester libérant du BPA dans le PC
Adapté de Welshons et coll. 2006⁽³⁾

Le BPA peut aussi être libéré dans les aliments et les boissons destinés à la consommation humaine, lorsque ceux-ci sont contenus dans des boîtes de conserve métalliques. Le bisphénol A provient dans ces cas du revêtement intérieur des boîtes de conserve fait de résine d'époxy servant de protection contre la corrosion du métal. Ce type de résine appelé éther de bisphénol A diglycidyle (BADGE) est fabriqué à base de BPA (figure 2).

En général, le bisphénol A est considéré comme ayant une faible toxicité aiguë pour les animaux. Selon l'Union Européenne, il ne serait pas irritant pour la peau mais aurait un potentiel d'irritation pour les yeux et le système respiratoire.⁽⁴⁾ Toutefois, il subsiste des inquiétudes concernant les effets possibles de cette substance sur la santé humaine, particulièrement chez les jeunes enfants. En effet, le BPA est un composé pouvant affecter le système endocrinien chez l'humain. En particulier, on suspecte que l'activité œstrogénique du BPA, laquelle est connue depuis 1930, pourrait être responsable d'effets néfastes tels une diminution de la fertilité, des retards de développement ou même le cancer^(5,6).

OBJECTIFS

Les objectifs de la présente étude sont les suivants :

- évaluer la teneur en BPA de différentes marques commerciales de lait et de jus de pomme;
- évaluer la quantité de BPA dégagée dans le lait par les biberons neufs en polycarbonate de différentes marques commerciales sous des conditions normales d'utilisation;
- évaluer la quantité de BPA dégagée dans le lait par des biberons neufs faits à partir de matériaux autres que le polycarbonate sous des conditions normales d'utilisation;
- évaluer la quantité de BPA dégagée dans le jus de pomme comparativement au lait dans les mêmes types de biberons et sous les mêmes conditions que celles énumérées au point 3 et 4;
- évaluer l'effet de l'usure des contenants sur la migration du BPA dans le lait.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Collecte de lait et de jus de pomme soumis au dosage de BPA

Au total, 12 liquides dont 10 laits et 2 jus de pomme ont été analysés en duplicata pour déterminer leur teneur en BPA, soit :

- lait de vache 2 % de marque commerciale A dans un contenant de plastique;
- lait de vache 3,25 % de marque commerciale B dans un contenant de plastique;
- lait de vache 3,25 % de marque commerciale A dans un contenant de carton;
- lait de vache 3,25 % de marque commerciale C dans un sac de plastique;
- lait maternisé prêt-à-boire de marque commerciale D dans une boîte de conserve métallique;
- lait maternisé prêt-à-boire de marque commerciale E dans une boîte de conserve métallique;
- lait maternisé concentré de marque commerciale D dans une boîte de conserve métallique;
- lait maternisé concentré de marque commerciale E dans une boîte de conserve métallique;
- lait maternisé en poudre de marque commerciale D dans une boîte de conserve métallique;
- lait maternisé en poudre de marque commerciale E dans une boîte de conserve métallique;
- jus de pomme de marque commerciale F dans un contenant de carton;
- jus de pomme de marque commerciale G dans un contenant de verre.

Les laits maternisés en poudre et concentrés ont été reconstitués dans de l'eau exempte de BPA (< 0,2 µg/l) selon les instructions retrouvées sur leur emballage respectif.

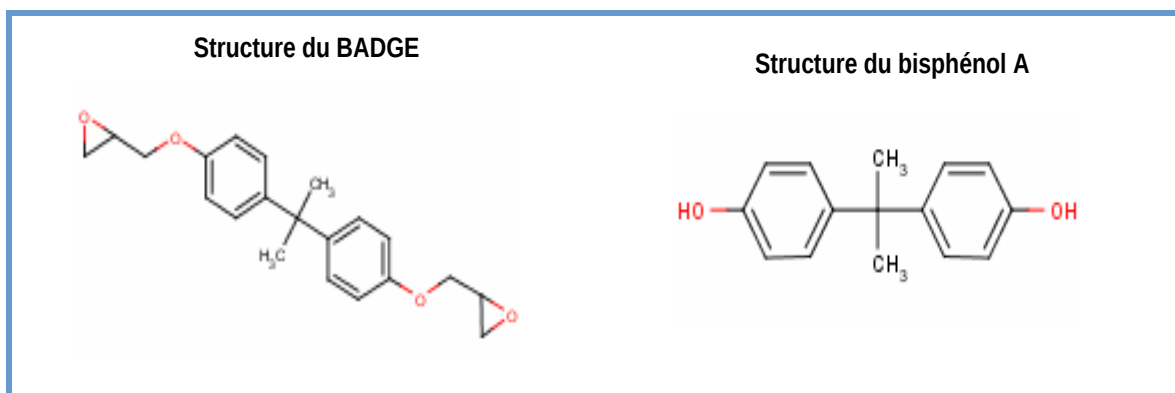


Figure 2 : Structure chimique du BADGE et du bisphénol A

MATÉRIEL ET MÉTHODE (SUITE)

Essais de migration du bisphénol A

Six types de biberons de divers matériaux ont été sélectionnés pour les essais de migration. Cinq d'entre eux étaient des contenants neufs achetés en pharmacie soit :

- biberons de marque commerciale A fabriqués en polycarbonate;
- biberons de marque commerciale A fabriqués en polycarbonate semi-rigide;
- biberons de marque commerciale B fabriqués en polycarbonate;
- biberons de marque commerciale B utilisant des sacs de plastique (solution alternative au polycarbonate);
- biberons de marque commerciale C fabriqués en verre;
- biberons de polycarbonate usagés de marques commerciales diverses provenant de dons de collègues.

Cinq biberons par type de contenant (3 pour les biberons en verre) ont été soumis aux essais de migration (voir photo ci-dessous).

Protocole d'évaluation de la migration du BPA :

- *Dans le lait*

Tous les biberons ont d'abord été lavés au lave-vaisselle selon un cycle de lavage normal. Ensuite, chaque biberon a été rempli de 100 ml de lait de vache 3,25 % exempt de BPA ($< 0,2 \mu\text{g/l}$), puis a été laissé durant 16 heures à 4 °C au réfrigérateur. Chaque contenant a été chauffé au four à micro-ondes pendant 30 secondes pour élever la température du lait à environ 37 °C. Finalement, les échantillons de lait ont été analysés afin de déterminer leur teneur en BPA.

- *Dans le jus de pomme*

Suivant les tests de migration dans le lait, tous les biberons ont été relavés au lave-vaisselle. Ensuite, chaque biberon a été rempli de 100 ml de jus de pomme exempt de BPA ($< 0,2 \mu\text{g/l}$), puis a été laissé durant 16 heures à 4 °C au réfrigérateur. Les échantillons de jus de pomme, une fois à température de la pièce, ont été analysés pour déterminer leur teneur en BPA.

- *Dans le lait (biberons usagés)*

Tous les biberons ont été soumis à 30 cycles de lavage au lave-vaisselle. Ensuite, chaque biberon a été rempli de 100 ml de lait de vache 3,25 % exempt de BPA ($< 0,2 \mu\text{g/l}$), puis a été laissé pendant 16 heures à 4 °C au réfrigérateur. Chaque contenant a été chauffé au four à micro-ondes pendant 30 secondes pour élever la température du lait à environ 37 °C. Finalement, les échantillons de lait ont été analysés pour déterminer leur teneur en BPA.



Méthode analytique

Les échantillons de lait ou de jus de pomme ont d'abord été enrichis de BPA marqué au carbone 13 avant d'être soumis à une dérivation en présence de bromure de benzylpentafluoré pendant 2 heures à 70 °C. Le dérivé benzylpentafluoré de BPA fut par la suite extrait à l'aide d'un mélange d'hexane et de dichlorométhane. Les extraits, une fois concentrés, ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS-MS). La mesure des ions générés a été réalisée en mode MRM (Multiple Reaction Monitoring) avec une source fonctionnant en mode d'ionisation chimique négative (NCI) initiée à l'aide de méthane.

RÉSULTATS

Teneur en BPA dans le lait et le jus de pomme

On constate clairement au tableau 1 que les seules teneurs en BPA supérieures à la limite de détection sont celles observées dans les laits vendus dans des boîtes de conserve métalliques. On note de plus que les teneurs en BPA varient d'une marque commerciale à l'autre.

Cette contamination provient possiblement du revêtement interne de ce genre de contenant. Bien que les deux échantillons de lait maternisé en poudre aient aussi été conservés dans des boîtes métalliques, celles-ci ne sont probablement pas enduites de revêtement protecteur étant donné l'état solide du contenu.

On remarque également une excellente correspondance entre le premier et le deuxième résultat pour chaque échantillon analysé, preuve que les échantillons sont homogènes et que la méthode est reproductible.

Migration du BPA provenant des biberons vers le lait ou le jus de pomme

Selon les résultats du tableau 2 et 3 présentés sous forme de graphique à la figure 3, on constate les points suivants :

- Il n'y aucune migration de BPA pour
- les biberons fabriqués en verre ou utilisant des sacs de plastique;
- Il y a migration de BPA autant dans le lait que dans le jus de pomme pour tous les biberons de polycarbonate;
- Les biberons usagés de polycarbonate, montrant des marques évidentes d'abrasions physiques, n'ont pas induit une migration plus importante du BPA

comparativement aux biberons neufs;

- L'effet d'un lavage à 30 reprises au lave-vaisselle n'a pas augmenté le taux de migration observé initialement. Une tendance à la baisse semble même se démarquer;
- Pour trois des quatre types de biberons de polycarbonate, le taux de migration était similaire dans le lait et le jus de pomme. Les biberons de polycarbonate semi-rigide ont démontré une migration nettement moins importante vers le jus de pomme, peut-être en raison du fait que le jus n'a pas été chauffé au four à micro-ondes;
- Les taux de migration pour chaque biberon de même type sont de niveaux très semblables sauf, encore une fois, pour les bouteilles de polycarbonate semi-rigide clair, chacune semblant avoir un taux migration qui lui est propre;
- Les niveaux de contamination en BPA provenant du phénomène de migration (entre 0,2 et 1,5 µg/l) sont du même ordre de grandeur, bien que moins élevés que la contamination retrouvée dans le lait maternisé conservé dans des contenants métalliques (entre 0,7 et 3,0 µg/l).

Tableau 1 : Teneur en BPA dans le lait et le jus de pomme

Échantillon	Type de contenant	BPA µg/l		
		Essai # 1	Essai # 2	Moyenne
Lait 2 % de marque A	Plastique	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Lait 3,25 % de marque B	Plastique	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Lait 3,25 % de marque A	Carton	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Lait 3,25 % de marque C	Sac de plastique	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Lait maternisé prêt-à-boire de marque D	Conserve métallique	2,5	2,8	2,7
Lait maternisé prêt-à-boire de marque E	Conserve métallique	0,7	0,7	0,7
Lait maternisé concentré de marque D	Conserve métallique	3,0	2,9	2,9
Lait maternisé concentré de marque E	Conserve métallique	1,3	1,2	1,3
Lait maternisé en poudre de marque D	Conserve métallique	0,2	< 0,2	0,2
Lait maternisé en poudre de marque E	Conserve métallique	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Jus de pomme de marque F	Carton	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Jus de pomme pour bébé de marque G	Verre	< 0,2	< 0,2	< 0,2

Tableau 2 : Migration du BPA provenant des biberons dans le lait ou le jus de pomme

Type de biberon	Type de matériel	Lait BPA µg/l	Jus de pomme BPA µg/l	Lait (après 30 lavages) BPA µg/l
Biberon de marque A	Polycarbonate	0,3	0,4	0,4
Biberon de marque A	Polycarbonate	0,3	0,5	0,3
Biberon de marque A	Polycarbonate	0,6	0,5	0,4
Biberon de marque A	Polycarbonate	0,8	0,4	0,3
Biberon de marque A	Polycarbonate	0,6	0,4	0,2
Biberon de marque A	Polycarbonate semi-rigide	0,5	0,2	0,6
Biberon de marque A	Polycarbonate semi-rigide	1,1	0,2	0,6
Biberon de marque A	Polycarbonate semi-rigide	3,2	0,2	3,0
Biberon de marque A	Polycarbonate semi-rigide	1,3	< 0,2	0,4
Biberon de marque A	Polycarbonate semi-rigide	1,6	0,4	1,6
Biberon de marque B	Polycarbonate	0,3	0,2	0,2
Biberon de marque B	Polycarbonate	0,4	0,3	0,2
Biberon de marque B	Polycarbonate	0,5	0,4	0,3
Biberon de marque B	Polycarbonate	0,6	0,3	0,3
Biberon de marque B	Polycarbonate	0,4	0,3	0,3
Biberon de marque B	Sac de plastique	< 0,2	< 0,2	---
Biberon de marque B	Sac de plastique	< 0,2	< 0,2	---
Biberon de marque B	Sac de plastique	< 0,2	< 0,2	---
Biberon de marque B	Sac de plastique	< 0,2	< 0,2	---
Biberon de marque B	Sac de plastique	< 0,2	< 0,2	---
Biberon de marque C	Verre	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Biberon de marque C	Verre	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Biberon de marque C	Verre	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Biberon usagé	Polycarbonate	< 0,2	0,9	0,2
Biberon usagé	Polycarbonate	< 0,2	0,2	0,2
Biberon usagé	Polycarbonate	0,4	0,3	0,3
Biberon usagé	Polycarbonate	0,3	0,3	0,4
Biberon usagé	Polycarbonate	0,6	0,5	0,2

Tableau 3 : Migration moyenne du BPA provenant des biberons dans le lait ou le jus de pomme

Biberon	Type de matériel	n	Lait BPA µg/l	Jus de pomme BPA µg/l	Lait (après 30 lavages) BPA µg/l
Biberons de marque A	Polycarbonate	5	0,53 ± 0,23	0,46 ± 0,07	0,31 ± 0,07
Biberons de marque A	Polycarbonate semi-rigide	5	1,55 ± 1,02	0,23 ± 0,11	1,22 ± 1,07
Biberons de marque B	Polycarbonate	5	0,44 ± 0,12	0,29 ± 0,05	0,24 ± 0,03
Biberons de marque B	Sac de plastique	5	< 0,2	< 0,2	---
Biberons de marque C	Verre	3	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Biberons usagés	Polycarbonate	5	0,29 ± 0,20	0,43 ± 0,28	0,27 ± 0,10

CONCLUSION

L'étude démontre que le lait maternisé contenu dans des boîtes de conserve constitue une source d'exposition au BPA. Le lait maternisé en poudre, le lait de vache et les jus de pomme sont exempts de contamination en raison du type de contenant utilisé pour leur conservation.

Tous les biberons neufs ou usagés de polycarbonate que nous avons testés induisent une migration du BPA dans le lait et le jus de pomme sous des conditions normales d'utilisation. Le taux de migration du BPA est similaire dans le lait et le jus de pomme (sauf pour un type de contenant).

Le degré d'usure du polycarbonate n'affecte pas ou très légèrement le taux de migration du BPA.

Selon les produits testés, l'apport en BPA du lait maternisé sous forme liquide en conserve est égal ou même supérieur à celui provenant de la migration du BPA des biberons de polycarbonate.

La combinaison d'un biberon de polycarbonate et de lait maternisé en conserve, dans le pire des scénarios de notre étude, aurait conduit à un apport de BPA de 620 ng par 100 ml de lait. Ceci correspond à une dose journalière maximale de 0,62 µg/kg de poids corporel (pc)/jr pour un enfant de 8 à 12 mois d'un poids moyen de 9 Kg consommant

un maximum 900 ml de lait maternisé⁽⁷⁾. Cet apport est 10 000 fois inférieur à la dose sans effet nocif observé (DSENO) établie chez les animaux par Tyl et coll. à 5 mg/kg de pc/jr, pour la toxicité systémique.^(8,9) Il est aussi beaucoup plus faible que les doses de référence (doses journalières acceptables) de 16 à 50 µg pc/jr.^(10,11)

Les biberons utilisant des sacs de plastique et les biberons de verre constituent une alternative pour diminuer l'apport en BPA pour les nourrissons.

L'utilisation d'un biberon en verre avec du lait maternisé en poudre constitue la meilleure combinaison pour limiter l'apport en BPA chez le bébé non allaité.

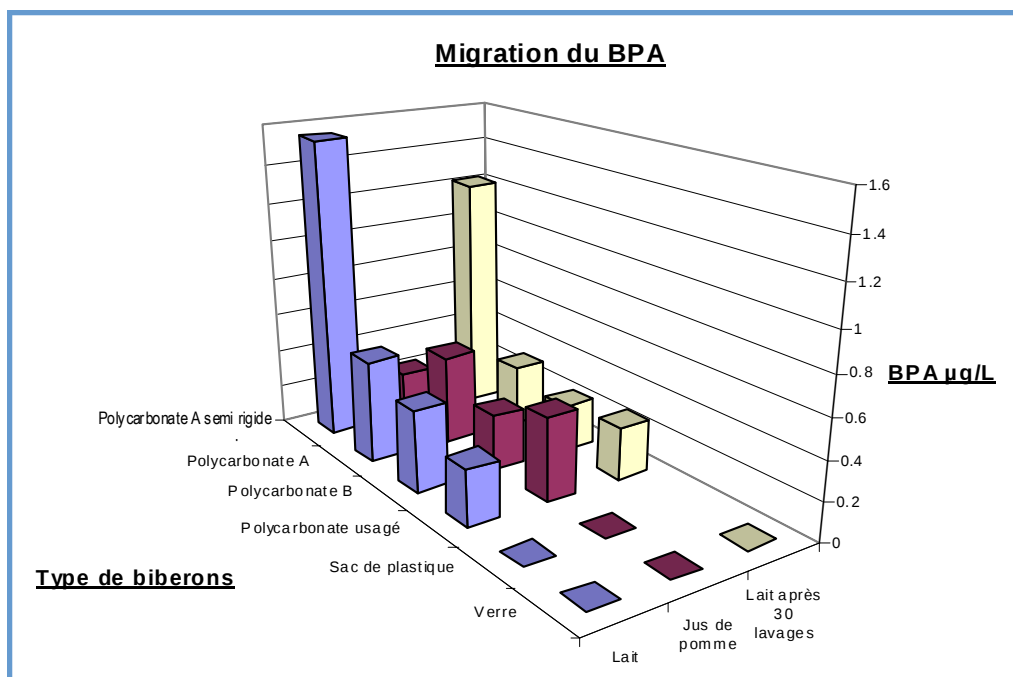


Figure 3 : Migration du BPA des divers contenants vers le lait et le jus de pomme

BIBLIOGRAPHIE

1. Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of Bisphenol A from polycarbonate baby bottle after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* 2003 Jul;20(7):649-9.
2. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Tox Letters* 2008; 176:149-56.
3. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006;147(6 Suppl): S56-69.
4. Bureau européen des substances chimiques (BESC). European Union risk assessment report. CAS 80-05-7. 4,4'-isopropylidene diphenol (Bisphenol A). Vol. 37. Commission européenne, Bureau européen des substances chimiques, Substances existantes, 2003.
5. Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):240-52.
6. Kuehn BM. Expert panels weigh bisphenol-A risks. *JAMA.* 2007 Oct 3;298(13):1499-503.
7. Doré N, Le Hénaff D. Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans, guide pratique pour les mères et les pères. Québec. Institut national de santé publique du Québec 2008, 656 p.
8. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM et coll. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2002 Jul;68(1): 121-46.
9. Tyl RW, Myers CB, Marr MC. Two-generation reproductive toxicity evaluation of bisphenol A (BPA; CAS no 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, 2007.
10. Autorité européenne de sécurité des aliments (EFS). 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. 2006. Sur Internet : http://www.efsa.europa.eu/en/science/afc/afc_opinions.html Consulté le 15 octobre 2008.
11. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008 Feb;11(2):69-146.

Bulletin d'information toxicologique

Le Bulletin d'information toxicologique est publié conjointement par le Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique et par le Centre Anti-Poison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de toxicologie/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur le site Internet de l'INSPQ à l'adresse suivante : [http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information toxicologique](http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information%20toxicologique)

RÉDACTRICE EN CHEF :

Lyse Lefebvre, pharmacienne; téléphone : (418) 650-5115, poste 4645; télécopieur : 418-654-2148; courriel : lyse.lefebvre@inspq.qc.ca

ÉDITION :

Michèle Crépin et Denise Mercier

POUR TOUTE CORRESPONDANCE, LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :

Bulletin d'information toxicologique
Centre de toxicologie/INSPQ
945, avenue Wolfe
Québec (Québec) G1V 5B3

téléphone : (418) 650-5115, poste 4645
télécopieur : (418) 654-2148
courriel : ctq@inspq.qc.ca
site Web : www.inspq.qc.ca/ctq/bulletin