

43

Exposition des populations

Les produits alimentaires riches en lipides (viande, poisson, lait) contribuent de façon majeure à l'exposition de l'Homme aux RFB. Toutefois, les habitudes alimentaires très diverses d'un continent à l'autre expliquent une disparité observée en ce qui concerne les principaux contributeurs parmi ces produits.

Les voies d'exposition aérienne (par l'ingestion de poussières) et directe (par contact avec certains matériaux plastiques) représentent les secondes voies d'exposition principales de l'Homme aux RFB, ceci de façon d'autant plus significative pour les jeunes enfants et concernant les congénères les plus hautement bromés dont le décabromodiphényléther (BDE 209).

Sources et voies d'exposition aux PBDE

L'étude de Bakker et coll. (2008) s'est attachée à caractériser et évaluer l'apport alimentaire en PBDE pour la population générale aux Pays-Bas. Sur la base des données et des modèles de calcul utilisés, la valeur médiane haute estimée pour la somme de 5 congénères PBDE (47, 99, 100, 153 et 154) est de 0,79 ng/kg/j. La contribution du BDE 47 a été évaluée à environ 70 % de cette exposition. Les deux sources alimentaires principales identifiées à l'origine de cet apport sont les produits laitiers (39 %) et le poisson (28 %). Concernant la première source, il doit être rappelé que la consommation de lait aux Pays-Bas est historiquement significativement plus haute que dans les autres pays de l'Union Européenne. Concernant la seconde source, un parallèle peut être fait avec d'autres types de polluants organiques persistants lipophiles tels que les dioxines ou les PCB qui sont également retrouvés de façon préférentielle dans le poisson et en particulier chez les espèces présentant un fort taux de matière grasse. Les mêmes auteurs ont enfin rapporté une diminution significative de cet apport en fonction de l'âge considéré, avec des valeurs estimées pour le BDE 47 de 1,40, 0,43 et 0,30 ng/kg/j à 2, 10 et 40 ans, respectivement.

Fraser et coll. (2009) ont conduit une étude visant à identifier les principaux déterminants alimentaires des taux d'imprégnation plasmatiques en PBDE observés sur environ 1 900 sujets aux États-Unis. Après un ajustement des données sur un certain nombre de facteurs confondants tels que l'âge, le sexe,

l'origine ethnique ou encore l'indice de masse corporelle, les résultats montrent que les parties grasses de viande de volaille et de bœuf sont les principaux contributeurs de ces niveaux de contamination, à la fois sur la base de l'étude du bol alimentaire précis sur 24 heures et sur la base d'un questionnaire annuel de fréquence. Aucune association n'a en revanche été observée avec la consommation de poisson ou de produits laitiers, contrairement à l'étude précédente. Ce dernier résultat reflète très probablement les différences majeures de consommation entre les deux pays considérés.

L'étude de Bakker et coll. (2008) a également analysé les résultats d'autres études similaires réalisées au Canada (Ryan et coll., 2001), en Finlande (Kiviranta et coll., 2004), en Espagne (Bocio et coll., 2003), en Suède (Lind et coll., 2002) et au Royaume-Uni (Harrad et coll., 2004 ; *Food Standards Agency*, 2006), afin de dégager des valeurs moyennes d'exposition alimentaire totale aux PBDE des consommateurs. Les valeurs obtenues par ces différentes études pour la somme des mêmes 5 PBDE cités plus haut apparaissent globalement comprises entre 100 et 150 ng/j pour le Royaume-Uni, et entre 50 et 100 ng/j pour les autres pays considérés.

S'agissant des autres voies d'exposition, Chen et coll. (2009) ont déterminé les teneurs de PBDE tri- à déca-bromés dans un ensemble de 69 jouets fabriqués en Chine. Les résultats ont montré une présence de ces composés à une teneur cumulée médiane de 53 µg/g, le BDE 209 représentant environ 65 % de celle-ci. En accord avec l'usage industriel majoritairement tourné vers l'utilisation du mélange Déca-BDE, les congénères hautement bromés (octa- à déca-bromés) sont globalement les plus abondants au sein du profil général observé. Les teneurs apparaissent par ailleurs plus élevées pour les produits en plastique dur par rapport aux autres matériaux testés (plastiques tendres, mousses...). Ces valeurs relativement fortes sont toutefois inférieures aux limites réglementaires fixées au niveau européen pour ce type de produit (1 000 µg/g), sauf pour un des produits testés. Sur la base de ces données, les auteurs ont estimé l'exposition totale aux PBDE par contact avec ces produits manufacturés à 0,08 à 8,99 ng/kg/j pour les nourrissons de 3 mois et les enfants de 14 ans, respectivement, ce qui place cette voie d'exposition derrière la voie alimentaire lors des toutes premières années de vie mais devant celle-ci durant les années suivantes jusqu'à l'adolescence.

L'étude d'Imm et coll. (2009) s'est attachée à identifier les principales sources non alimentaires de PBDE dans une quarantaine de lieux d'habitation domestiques aux États-Unis. Les résultats obtenus par la mesure de brome ambiant par un système portable de détection aux rayons X montrent que les sièges automobiles et certains matériaux de literie apparaissent comme les principaux prédictors des niveaux d'imprégnation mesurés pour cette population de 29 hommes et 15 femmes. En revanche, les niveaux de PBDE déterminés dans les poussières et dans l'air ambiant ne sont pas apparus prédictifs de ces niveaux d'imprégnation.

La revue globale de Frederiksen et coll. (2009a) consacrée aux niveaux et différentes sources d'exposition humaine aux PBDE dégage plusieurs observations, parmi lesquelles une contribution majeure des produits alimentaires riches en lipides, de l'ingestion de poussières présentes dans l'atmosphère domestique, et du lait maternel. Elle constate également des niveaux d'exposition et d'imprégnation globalement plus élevés (d'un facteur d'environ 10) aux États-Unis par rapport aux autres pays pour lesquels des données sont disponibles, et des niveaux plus élevés au Royaume-Uni par rapport aux autres pays d'Europe.

Enfin, Herbstman et coll. (2007) se sont intéressés aux déterminants des taux de PBDE mesurés dans le sérum d'environ 300 sujets aux États-Unis. Les résultats ont montré que ces niveaux d'imprégnation étaient globalement plus faibles pour les enfants de mères asiatiques, mais plus élevés pour les enfants de mères fumeuses. Toutefois, même après ajustements, le risque de facteur confondant apparaît ici relativement important, impliquant de prendre ces résultats avec prudence. Par ailleurs, une non concordance des résultats obtenus pour les PBDE et les PCB également étudiés dans la même étude confirme l'existence de sources et voies d'exposition différentes pour ces deux familles de polluants organiques persistants.

Biomarqueurs d'exposition aux PBDE

Bradman et coll. (2007) ont déterminé les taux plasmatiques de 7 PBDE (47, 85, 99, 100, 153, 154 et 183) dans une population de 24 femmes enceintes d'origine mexicaine vivant dans une zone rurale et agricole de Californie. Les niveaux d'imprégnation observés, classiquement exprimés par rapport au taux de matière grasse de l'échantillon (c'est-à-dire par gramme de lipide) se situent entre 5,3 et 320 ng/g de lipide, avec une valeur médiane de 21 ng/g de lipide. Le BDE 47 est apparu comme le principal contributeur avec une valeur médiane de 11 ng/g de lipide, les BDE 99, 100, et 153 ayant également été détectés dans tous les échantillons mais à des niveaux sensiblement inférieurs. Le BDE 183 n'a en revanche été détecté que dans moins de 25 % des échantillons analysés. Les concentrations mesurées pour ces différents composés sont apparues significativement corrélées entre elles ($R_{sp}=0,53-0,95$; $p<0,05$), mais en revanche non corrélées avec les concentrations mesurées pour le PCB 153 également recherché dans la même étude. Ce dernier résultat confirme l'existence de sources d'exposition distinctes pour les retardateurs de flamme bromés par rapport aux autres polluants organiques persistants halogénés de type dioxines ou PCB. La mise en regard de ces niveaux d'imprégnation avec les éléments sociodémographiques relatifs aux sujets d'étude, après prise en compte à la fois du faible nombre de mesures et de l'influence de deux d'entre elles particulièrement élevées, n'a pas montré de façon claire et significative une association entre ces niveaux d'imprégnation

et le fait de travailler dans une exploitation agricole, l'indice de masse corporelle, le nombre d'enfants, le nombre de mois de lactation, la consommation de poisson, ou encore la durée d'implantation sur le territoire américain.

L'étude française d'Antignac et coll. (2009) a recherché 23 PBDE (28, 37, 47, 49, 75, 85, 99, 100, 118, 153, 154, 155, 183, 190, 196, 197, 201, 202, 203, 206, 207, 208, et 209) dans des échantillons de tissus adipeux, sérum et lait maternel ainsi que de sérum du cordon collectés chez une centaine de couples mère-enfant recrutés dans la région toulousaine dans le cadre d'accouchements sous césarienne. Les 7 PBDE majoritaires (tri- à -hepta-bromés) les plus couramment suivis (28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) ont été détectés dans tous les échantillons de tissus adipeux analysés, à des concentrations cumulées comprises entre 0,8 et 25,8 ng/g de lipide (valeurs moyenne et médiane de 4,1 et 2,6 ng/g de lipide, respectivement). Dans le sérum maternel, certains de ces mêmes congénères ont été détectés dans une plus faible proportion d'échantillons analysés (de 5 à 97 % selon le congénère considéré), leur concentration cumulée variant entre 0,1 et 22,9 ng/g de lipide (valeurs moyenne et médiane égales à 2,1 et 1,0 ng/g de lipide, respectivement). Ces dernières valeurs apparaissent significativement inférieures (d'un facteur 10 à 20 environ) à celles rapportées par l'étude précédente (Bradman et coll., 2007), en accord avec des niveaux d'imprégnation avérés plus importants aux États-Unis par rapport aux pays européens s'agissant de plusieurs classes de polluants chimiques environnementaux. Un autre élément apporté par cette étude est la présence de PBDE d'un degré de bromation supérieur (octa- à déca-bromés), à des teneurs cumulées du même ordre ou supérieures à celles déterminées pour les congénères précédents plus faiblement bromés (valeurs moyenne et médiane de 2,7 et 2,7 ng/g de lipide dans le tissu adipeux et de 13,4 et 8,8 ng/g de lipide dans le sérum maternel, respectivement). Ce dernier résultat montre en particulier l'intérêt de considérer ces derniers congénères octa- à déca-bromés dans le cadre de l'évaluation du risque associé à ces substances. Ceux-ci sont encore très rarement inclus dans les études malgré une contribution égale ou supérieure à 50 % de l'exposition globale humaine aux PBDE, principalement en raison d'un degré de difficulté encore supérieur sur le plan méthodologique.

Fängström et coll. (2005) ont déterminé les taux d'imprégnation plasmatiques de PBDE (47, 99, 100, 153, 154 et 209) dans une population (n=57 sujets) de femmes enceintes des îles Feroe sur la période 1994-1995, ainsi que dans le sang de leurs enfants (n=42 sujets) à l'âge de 7 ans (2000-2001). Les résultats obtenus montrent tout d'abord des niveaux de contamination significativement supérieurs à ceux observés par d'autres études, la médiane déterminée pour la somme des 5 PBDE suivis étant de 4,0 et 5,0 ng/g de lipide pour les mères et pour les enfants, respectivement. Ces niveaux élevés pourraient avoir pour origine la consommation traditionnelle d'espèces animales sauvages d'origine marine présentant des niveaux de contamination particulièrement importants. Si le BDE 47 est apparu majoritaire chez les mères, le BDE

153 s'est avéré le plus abondant chez les enfants. De plus, aucune corrélation significative n'est apparue entre les taux mesurés chez les mères et chez leurs enfants, suggérant pour ces derniers l'hypothèse de sources de contamination autres que celle du transfert foetal ou via l'allaitement.

Tendances séculaires

L'étude suédoise de Fängström et coll. (2008) a étudié l'évolution temporelle des niveaux de PBDE et de HBCD dans des échantillons de lait maternel collectés sur la période 1980 à 2004, ces mesures ayant été réalisées sur 14 mélanges de 20 à 116 prélèvements individuels selon la période considérée. Les résultats obtenus montrent, pour les deux PBDE majoritaires (BDE 47 et BDE 153), un accroissement des niveaux d'imprégnation mesurée entre le début des années 1980 et la fin des années 1990 (d'un facteur 4 à 5), puis une tendance à la décroissance depuis le début des années 2000. En revanche, cette tendance à la diminution n'est pas observée pour l'HBCD qui, à l'inverse des mélanges industriels de PBDE (Penta- et octa-BDE), est toujours produit et utilisé.

Exposition foetale

L'étude de Guvenius et coll. (2003) est une des premières à avoir rapporté, pour une population de 15 mères suédoises et pour la somme des congénères tri- à hepta-bromés, des valeurs médianes de 2,1 et 1,7 ng/g de lipide dans le sérum maternel et du cordon, respectivement (tableau 43.I).

Gomara et coll. (2007) se sont également intéressés à l'exposition du fœtus et du nourrisson aux PBDE dans une population espagnole, via des mesures de ces polluants dans diverses matrices incluant le sérum maternel (n=113), paternel (n=104) et du cordon (n=92). Considérant les deux zones géographiques étudiées et le mode de calcul utilisé (approche *lower bound* ou *upper bound*), les valeurs médianes calculées pour la somme des principaux congénères tri- à hepta-bromés (17, 28, 47, 66, 85, 99, 100, 153, 154, 183 et 184) sont de l'ordre de 8,0 ng/g de lipide dans le sérum maternel et paternel, et 12,0 ng/g de lipide dans le sérum du cordon. S'agissant du BDE 209, les mêmes valeurs médianes pour les mêmes échantillons ont été observées à 1,1 ng/g de lipide pour le sérum maternel et paternel, et 1,8 ng/g de lipide pour le sérum du cordon. Aucune corrélation significative n'est apparue entre ces niveaux d'imprégnation et l'âge, le sexe ou la région d'origine des sujets.

Antignac et coll. (2009) ont de même recherché la présence de PBDE dans le sérum du cordon d'une centaine de nouveau-nés français. Les 7 principaux congénères PBDE tri- à hepta-bromés (28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) ont

été détectés dans certains de ces échantillons (entre 1 et 74 sur 90), la somme de ces composés ayant pu au final être déterminée dans 77 échantillons. Les valeurs moyennes et médianes obtenues sont respectivement de 1,7 et 0,7 ng/g de lipide. Les congénères plus hautement bromés (octa- à déca-bromés) ont également été détectés dans certains de ces échantillons (entre 9 et 63), leur somme ayant été déterminée dans 72 d'entre eux. Les valeurs moyennes et médianes obtenues sont respectivement de 48,9 et 12,3 ng/g de lipide, soulignant la part majeure de ces composés hautement bromés dans l'exposition totale des populations aux PBDE.

L'étude belge de Roosens et coll. (2010) a également rapporté les niveaux de concentration en PBDE dans un ensemble d'échantillons de sang du cordon. Les valeurs observées pour la somme des principaux congénères tri- à hepta-bromés varient de 1,5 à 3,0 ng/g de lipide (médiane : 2,1).

L'équipe de Frederiksen et coll. (2009b) a mesuré les niveaux de concentrations des principaux congénères PBDE dans une cinquantaine d'échantillons de placenta collectés chez des femmes danoises. Les valeurs médianes observées pour la somme de 12 PBDE tri- à hepta-bromés et pour le BDE 209 sont de 1,22 et 1,14 ng/g de lipide, respectivement. La contribution de ce dernier à l'imprégnation globale apparaît donc proche de 50 %, les congénères BDE 47 et BDE 153 étant les seconds contributeurs, à part environ égale. L'étude de Gomara et coll. (2007) a également rapporté, dans des échantillons de placenta collectés chez une population d'une trentaine de femmes espagnoles, des valeurs médianes de 0,6 et 1,0 ng/g de lipide pour la somme des mêmes congénères tri- à hepta-bromés et pour le BDE 209, respectivement.

Tableau 43.I : Synthèse des études sur le sérum du cordon

Étude	Population	Congénères	Médiane [min-max] (ng/g lipides)
Guvenius et coll., 2003	Suédoise (n=15)	10 tri- à hepta-bromés	1,7 [0,5-4,3]
Jaraczewska et coll., 2006	Polonaise (n=22)	6 tri- à hepta-bromés	2,0 [0,8-8,4]
Gomara et coll., 2007	Espagnole (n=44)	11 tri- à hepta-bromés	13 [4,2-73]
		BDE 209	2,2 [<1,1-11]
Antignac et coll., 2009	Française (n=90)	7 tri- à hepta-bromés	0,7 [0,1-17,1]
		9 octa- à déca-bromés	12,3 [0,9-363]
		BDE 209	27,1 [3,5-363]
Frederiksen et coll., 2009b ^a	Danoise (n=50)	12 tri- à hepta-bromés	1,2 [0,4-15,9]
		BDE 209	1,1 [<0,3-5,4]
Roosens et coll., 2010	Flamande (n=8 pools ; n=735 sujets)	7 tri- à hepta-bromés	2,1 [1,5-3,0]

^a Étude dans le placenta

Exposition du nourrisson

Dans l'étude précédemment citée, Antignac et coll. (2009) ont rapporté, dans le lait collecté auprès d'une centaine de mères françaises, des niveaux de concentration variant de 0,3 à 19,9 ng/g de lipide pour la somme des 7 congénères PBDE majoritaires tri- à hepta-bromés (28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) et de 0,7 à 11,6 ng/g de lipide pour la somme des congénères octa- à déca-bromés (valeurs médianes de 2,5 et 3,4 ng/g de lipide, respectivement) (tableau 43.II). Ces données objectivent la réalité d'une exposition aux PBDE du nourrisson allaité, avec un apport total estimé en PBDE tri- à déca-bromés de l'ordre de 80 ng/j pour une consommation quotidienne de 500 ml de lait. Une corrélation significative a par ailleurs été observée entre les teneurs cumulées mesurées dans le lait maternel et le tissu adipeux des mêmes sujets ($R=0,695$; $p<0,001$), suggérant un équilibre entre les deux compartiments et un effet de réservoir du tissu adipeux vis-à-vis de ces contaminants lipophiles.

L'étude de Gomara et coll. (2007) présente pour une vingtaine d'échantillons de lait maternel collectés chez une population de femmes espagnoles, des valeurs médianes de 2,0 et 2,8 ng/g de lipide pour la somme des congénères tri- à hepta-bromés et pour le BDE 209, respectivement.

Ingelido et coll. (2007) ont rapporté des valeurs médianes de 2,3 et 4,1 ng/g de lipide pour la somme de 11 congénères tri- à hepta-BDE dans une quarantaine d'échantillons de lait maternel collectés chez des femmes italiennes des régions de Venise et Rome, respectivement, démontrant la variabilité importante de ces niveaux d'imprégnation selon l'origine géographique des sujets qui reflète elle-même la disparité des niveaux et voies d'expositions à ces substances. Aucune association significative n'a été observée entre ces niveaux d'imprégnation et la consommation de poisson des sujets considérés.

Kalantzi et coll. (2004) ont également calculé, pour une population d'une cinquantaine de femmes au Royaume-Uni, une valeur médiane de 6,4 ng/g de lipide pour la somme de 15 congénères tri- à hepta-BDE, les congénères BDE 47 et BDE 153 étant, comme cela a été observé par plusieurs autres équipes, les principaux contributeurs à ces niveaux d'imprégnation. L'étude de Thomsen et coll. (2010) présente des concentrations de PBDE dans un ensemble de 393 prélèvements de lait maternel collectés chez des femmes norvégiennes âgées de 16 à 42 ans. Les valeurs médianes observées pour la somme des 7 principaux congénères tri- à hepta-bromés (28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) et pour le BDE 209 sont de 2,1 et de 0,32 ng/g de lipide, respectivement.

Roosens et coll. (2010) ont décrit les niveaux de concentration en PBDE dans un ensemble d'échantillons de lait maternel (22 mélanges de 3 à 16 prélèvements individuels regroupés par localisation géographique et tranche d'âge) collectés auprès de femmes flamandes. La valeur médiane observée pour la somme des 7 principaux congénères tri- à hepta-bromés (28, 47, 99, 100, 153,

154 et 183) est de 3,0 ng/g de lipide, en accord avec les quelques autres études européennes publiées sur le sujet. Le BDE 209 a également été retrouvé dans les mêmes échantillons, à une concentration médiane de 5,9 ng/g de lipide, valeur cette fois plus élevée que celle obtenue par l'étude précédente de Gomara et coll. (2007).

L'étude de Hooper et coll. (2007) a apporté de plus une information concernant la décroissance des niveaux de concentrations en PBDE dans le lait maternel durant la lactation chez une dizaine de femmes primipares aux États-Unis. Les résultats ont montré une décroissance assez faible de ces teneurs, soit d'environ 1 % par mois sur 6 mois. L'exposition du second enfant ne semble donc pas significativement plus faible que celle du premier, comme cela est le cas pour d'autres polluants organiques persistants.

Tableau 43.II : Synthèse des études menées sur le lait maternel

Étude	Population	Congénères	Médiane [min-max] (ng/g lipides)
Guenius et coll., 2003	Suédoise (n=15)	10 tri- à hepta-bromés	2,14 [0,56-7,72]
Kalantzi et coll., 2004	Britannique (n=54)	15 tri- à hepta-BDE	6,3 [0,3-69]
Gomara et coll., 2007	Espagnole (n=22)	11 tri- à hepta-bromés	2,0 [1,0-21]
		BDE 209	2,9 [<0,16-52]
Ingelido et coll., 2007	Italienne (n~40)	11 tri- à hepta-BDE	[1,6-4,1] ^a
Antignac et coll., 2009	Française (n=77)	7 tri- à hepta-bromés	2,5 [0,3-19,9]
		9 octa- à déca-bromés	3,4 0,7-11,6]
		BDE 209	1,6 [0,4-6,8]
Thomsen et coll., 2010	Norvégienne (n=393)	7 tri- à hepta-bromés	2,1 [0,5-82]
		BDE 209	0,3 [<loq-5,8]
Roosens et coll., 2010	Flamande (22 pools)	7 tri- à hepta-bromés	3,0 [2,0-6,4]
	(3 à 16 sujets/pool))	BDE 209	5,9 [2,8-34,7]

^a Pas de médiane : valeurs extrêmes de 4 sous-groupes étudiés

Évaluations en cours pour les doses journalières tolérables

L'étude de Bakker et coll. (2008) a estimé, pour le BDE 99 chez l'Homme, une limite maximale sans effet (NOAEL) comprise entre 18,8 et 41,4 ng/kg/j s'agissant de la toxicité neurodéveloppementale, et comprise entre 0,23 et 0,30 ng/kg/j s'agissant de l'impact sur la spermatogenèse. Si la valeur médiane d'exposition alimentaire globale estimée par les mêmes auteurs pour ce congénère (0,11 ng/kg/j) apparaît plus de 100 fois inférieure à la première NOAEL citée, la valeur d'exposition haute calculée pour le 99^e percentile (0,24 ng/kg/j) reste questionnable par rapport à la seconde NOAEL.

Des valeurs seuils ont été fixées en 2008 par l'US-EPA (US-EPA/IRIS, 2008a, b, c, d). Il s'agit de valeurs toxicologiques de référence ou « *reference dose* » (ou RfD) en anglais.

Ces valeurs sont :

- pour le BDE 47 de 0,1 µg/kg/j (basé sur l'étude d'Eriksson et coll., 2001) ;
- pour le BDE99 de 0,1 µg/kg/j (basé sur l'étude de Viberg et coll., 2004) ;
- pour le BDE 153 de 0,2 µg/kg/j (basé sur l'étude de Viberg et coll., 2003) ;
- pour le BDE 209 de 7 µg/kg/j (basé sur l'étude de Viberg et coll., 2003).

Les évaluations sont en cours pour l'ensemble des PBDE à l'EFSA.

Toxicocinétique et biotransformation

Le comportement du BDE 209 se distingue nettement des autres congénères de PBDE. Il convient de ce fait de le traiter séparément.

BDE 209

Contrairement aux premières données qui indiquaient, pour le BDE 209 administré par voie orale à fortes doses, des niveaux de biodisponibilité quasi nuls chez les rongeurs, des études plus récentes réalisées chez le rat à des doses proches du mg/kg de poids corporel indiquent des niveaux d'absorption digestive compris entre 10 et 26 % de la dose (Mörck et coll., 2003 ; Sandholm et coll., 2003). Une fois absorbé, outre le tractus digestif, le BDE 209 est localisé principalement dans les surrénales et le foie. Dans une étude réalisée chez des femelles en gestation, les ovaires constituent également un tissu cible (Riu et coll., 2008). En dépit de son caractère très lipophile, le BDE 209 n'est que très peu retenu dans le tissu adipeux et franchit difficilement la barrière hémato-méningée. En revanche, le PBDE traverse le placenta et peut donc facilement contaminer le fœtus lors d'une exposition de la mère. Riu et coll. (2008) ont exposé par gavage quotidien des rates en gestation (j16 à j19) à du ¹⁴C- BDE 209. Au sacrifice des animaux, 24 h après la dernière administration, la radioactivité présente dans les fœtus représente 0,5 % de la dose administrée.

Mörck et coll. (2003) ont exploré les voies métaboliques du BDE 209 chez des rats traités par voie orale par du BDE 209 radiomarké. L'analyse des métabolites tissulaires ainsi que des métabolites éliminés dans l'urine, la bile ou les fèces révèle la présence de produits phénoliques conjugués ou libres ainsi que des composés méthoxylés comprenant 5 à 7 atomes de brome. Ces métabolites suggèrent que le BDE 209 subit dans un premier temps une débromation suivie par hydroxylation du noyau aromatique pour former un catéchol, soit par l'intermédiaire d'un arène-oxyde soit par une double hydroxylation. Le catéchol ainsi formé peut ensuite être méthylé, probablement par l'action d'une catéchol-O-méthyltransférase, formant ainsi un gaïacol (figure 43.1).

Les études ultérieures ont confirmé la débromation du BDE 209 ainsi que la formation de métabolites hydroxylés et méthoxylés (Hakk et Lechter, 2003 ; Sandholm et coll., 2003 ; Huwe et Smith, 2007 ; Riu et coll., 2008). Outre le rôle des cytochromes P450 dans la débromation du BDE 209, Huwe et Smith (2007) ont émis l'hypothèse que les déiodinases pourraient également être impliquées dans cette première étape métabolique. Une partie des métabolites hydroxylés peuvent également être pris en charge par les enzymes de phase II et former des conjugués. La structure de ces conjugués n'a cependant pas été clairement identifiée. Au cours du métabolisme, plusieurs auteurs ont mentionné la formation de résidus liés, en particulier dans les tissus tels que l'intestin (Mörck et coll., 2003 ; Riu et coll., 2008), suggérant la formation de métabolites réactifs.

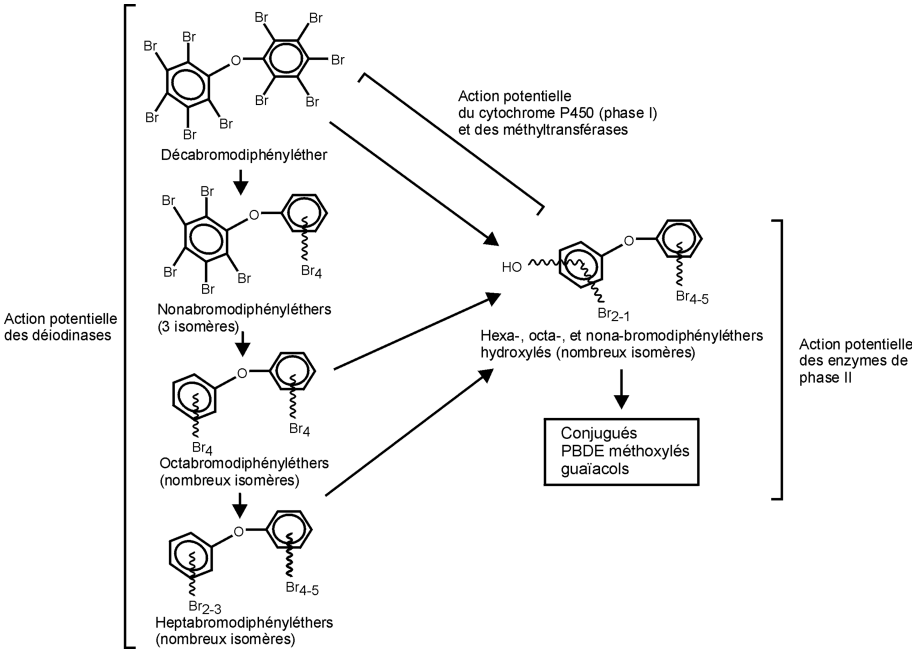


Figure 43.1 : Métabolisme du BDE 209 (d'après Environnement Canada, 2009)

Les études conduites chez le rat indiquent qu'après administration orale, la majeure partie du BDE 209 est éliminée dans les fèces sous 24 h, alors que l'élimination urinaire est négligeable (Mörck et coll., 2003). Mörck et coll. (2003) ont montré que le BDE 209 et ses métabolites pouvaient être éliminés dans la bile, il est probable qu'une partie des résidus fécaux proviennent de l'excrétion biliaire.

Chez le rat, la demi-vie du BDE 209 a été estimée à 2-4 jours (Sandholm et coll., 2003 ; Huwe et coll., 2008a), ce qui est nettement plus faible que la valeur de 15 jours proposée par Thuresson et coll. (2006) pour l'homme.

La revue très complète de Hardy et coll. (2009) dresse un état des lieux concernant les connaissances actuelles relatives à la pharmacocinétique et à la toxicité du BDE 209. Il ressort de l'ensemble des études, relativement anciennes et conduites chez le rongeur, que le BDE 209 est faiblement absorbé au niveau gastro-intestinal, que les niveaux de concentration tissulaires sont également très faibles (moins de 10 % dans le foie et moins de 1 % dans les autres organes), et que l'élimination fécale semble la voie prépondérante, celle-ci intervenant rapidement (moins de 3 jours) après exposition.

Autres congénères

Plusieurs travaux ont été publiés sur la toxicocinétique des congénères moins bromés que le BDE 209. Ils montrent que la biodisponibilité de ces PBDE administrés par voie orale est bien supérieure à celle du BDE 209. Pour le BDE 47, les taux d'absorption digestive chez le rat sont compris entre 75 et 85 % chez les rongeurs (Staskal et coll., 2005 et 2006a ; Sanders, 2006). Elle est du même ordre pour le BDE 154 (Hakk et coll., 2009) alors qu'elle est d'environ 60 % pour le BDE 99 (Hakk et coll., 2002). Après avoir été absorbés, ces PBDE sont principalement retenus dans le tissu adipeux.

Chez la souris adulte exposée à des PBDE radiomarqués (BDE 47, 85 et 99) par voie intraveineuse ou orale, Darnerud et coll. (2006) ont montré par autoradiographie une distribution et une rémanence de ces BDE principalement dans le tissu adipeux et le foie. La présence de ces composés dans le cortex surrénalien, le poumon, l'ovaire, et le cerveau a également été observée, avec toutefois pour ces organes une diminution rapide de la radioactivité détectée après traitement. Le transfert au fœtus lors de la gestation est apparu limité, à l'inverse du transfert à la descendance lors de la période de lactation (environ 20 % de la dose administrée de penta-BDE).

Sanders et coll. (2006) ont examiné l'impact sur la distribution et l'accumulation des résidus d'une administration répétée de BDE 47 à faible dose (0,1 µmol/kg, soit approximativement 0,05 mg/kg). Pendant la durée de l'étude (10 jours), l'accumulation de radioactivité suit une courbe linéaire sans atteindre de plateau dans la plupart des tissus. Le tissu adipeux, et dans une moindre mesure les surrénales, sont les principaux tissus dans lesquels le BDE 47 est retenu. Chen et coll. (2006) et Hakk et coll. (2009) ont montré que le tissu adipeux et les surrénales étaient également les principaux tissus cibles respectivement du BDE 99 du BDE 154 chez les rongeurs.

Huwe et coll. (2008b) ont distribué pendant 21 jours à des rats mâles un aliment dans lequel a été incorporé un mélange reflétant le profil de contamination des poussières en PBDE, et correspondant à une dose de 6 µg/kg/j. Les concentrations tissulaires de 15 PBDE ont été mesurées. Les BDE contenant 3 à 6 atomes de brome représentent plus de 80 % des PBDE totaux dans le tissu adipeux, le cerveau, le rein, le poumon et la carcasse résiduelle, mais moins de 40 % dans le plasma et le foie. Parmi les BDE les plus retenus dans l'organisme

figurent les BDE 28/33 (non séparés dans l'analyse), 47 et 153. Le BDE 209 est celui qui est le moins retenu (non détecté dans le tissu adipeux ou la carcasse).

L'analyse des métabolites urinaires, biliaries, fécaux et tissulaires du BDE 47 montre que ce PBDE peut subir différentes biotransformations (EPA, 2008). L'action des cytochromes P450 conduit à l'oxydation du BDE 47, produisant une série de métabolites hydroxylés. La formation d'un intermédiaire réactif est probablement à l'origine de la production de conjugués au glutathion, identifiés dans la bile de rats exposés au BDE 47, alors que des conjugués sulfates et glucuronides ont été mis en évidence dans l'urine (Sanders et coll., 2006). Des voies métaboliques analogues ont été décrites pour le BDE 99 (Chen et coll., 2006) et le BDE 153 (Staskal et coll., 2006b). Récemment, Lupton et coll. (2009) ont montré que le BDE 47 pouvait être métabolisé par des microsomes hépatiques humains en 2,4-dibromophénol et en BDE 47 dihydroxylé, et Stapleton et coll. (2009) ont obtenu du tribromophénol et deux pentabromodiphényles dihydroxylés en incubant des hépatocytes humains avec du BDE 99.

D'importantes différences dans les voies d'élimination du BDE 47 ont été observées chez les rongeurs. Alors que l'élimination urinaire de ce PBDE peut représenter 10 à 40 % de la dose administrée chez la souris, seules des traces sont observées chez des rats traités dans des conditions analogues (Staskal et coll., 2005 ; Sanders et coll., 2006).

Les voies métaboliques du BDE 47 sont schématisées dans la figure 43.2.

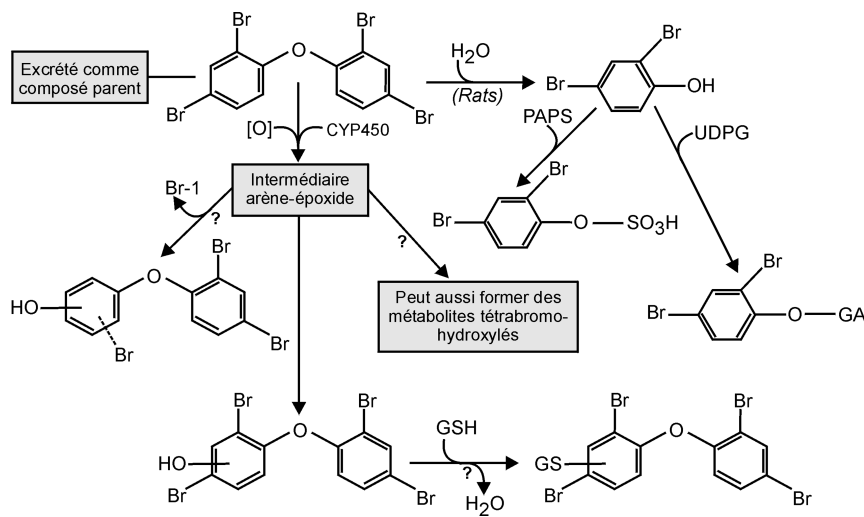


Figure 43.2 : Voies métaboliques du BDE 47 (d'après EPA, 2008)

Un modèle PBPK (*physiologically based pharmacokinetic*) basé sur 8 compartiments a été développé par Emond et coll. (2010) à partir de données établies

pour le BDE 47 chez la rate adulte. Ce modèle est capable de prédire, à partir de données obtenues chez la rate non gravide, les concentrations dans différents tissus ou compartiments (incluant le fœtus) de rates en gestation exposées de façon ponctuelle ou chronique au BDE 47.

Tétrabromobisphénol A (TBBPA)

Les études expérimentales sur le devenir du TBBPA sont peu nombreuses. En mesurant le niveau d'excrétion biliaire chez des rats ayant reçu par gavage une dose unique de ^{14}C -TBBPA (2 mg/kg), Hakk et coll. (2000) ont montré que plus de 70 % de la dose était éliminée par cette voie en 72 h. Ces travaux indiquent que l'absorption est importante (>70 % de la dose) et que la voie d'élimination est principalement la voie biliaire. Dans cette même étude, les quantités éliminées dans l'urine chez des rats dont le canal cholédoque n'avait pas été canulé représentaient moins de 0,5 % de la dose administrée. Les mesures de résidus réalisées en fin d'expérimentation sur des animaux non canulés, c'est-à-dire 72 h après le traitement, ont montré qu'il n'y avait aucune rétention tissulaire (résidus totaux <2 % de la dose), l'essentiel de la radioactivité restante étant localisée dans l'intestin.

Plus récemment, Riu (2006) a étudié le devenir du TBBPA chez la rate en gestation traitée quotidiennement par gavage pendant 4 jours avec du ^{14}C -TBBPA (190 µg/kg/j). Les animaux ont été euthanasiés 24 h après la dernière administration. Les résultats obtenus confirment ceux de Hakk et coll. (2000) avec une radioactivité mesurée dans les tissus et dans le reste de la carcasse inférieure à 0,5 % de la dose. Les niveaux résiduels les plus élevés ont été détectés dans la paroi intestinale et dans le foie. Moins de 0,01 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fœtus, indiquant un passage transplacentaire très limité et une exposition fœtale mineure. L'analyse en radio-HPLC des extraits fécaux indique que la totalité de la radioactivité est sous forme de TBBPA inchangé, alors que les extraits de paroi intestinale indiquent que la majeure partie de la radioactivité est sous forme de conjugués sulfates ou glucuronides, sans que ces métabolites aient pu être identifiés de façon plus précise.

L'analyse des métabolites biliaires réalisée par Hakk et coll. (2000) indique la présence de conjugués mono- et di-glucuronides du TBBPA ainsi que d'un conjugué mixte glucuronide-sulfate. La présence de tribromoBPA dans les fèces (Szymanska et coll., 2001) et le plasma (Schauer et coll., 2006) de rats traités au TBBPA a été détectée, suggérant une déchloration de ce composé. Des travaux récents réalisés à partir de fractions cellulaires hépatiques humaines et murines montrent qu'en présence de NADPH, il y a non seulement formation d'un glucuronide mais également de deux métabolites hydroxylés dont la structure reste à déterminer (Zalko et coll., 2010).

Hexabromocyclododécane (HBCD)

Les données anciennes publiées sur la toxicocinétique de l'HBCD se résument pour l'essentiel à la courte revue des résultats obtenus par les firmes productrices réalisée par Hakk et Letcher (2003). Il y apparaît que le HBCD est rapidement et largement absorbé après administration d'une dose unique par voie orale. Les résidus sont retenus avant tout dans le tissu adipeux et l'administration réitérée de TBBPA conduit à une accumulation dans ce tissu. Soixante douze heures après une dose unique, l'élimination est principalement fécale (environ 70 % de la dose) et dans une moindre mesure urinaire (16 % de la dose). Dans une étude récente chez des souris traitées oralement avec du ^{14}C - gamma-HBCD (3 mg/kg), Szabo et coll. (2010) ont estimé l'absorption orale à environ 85 % et observé des niveaux de résidus tissulaires plus importants dans le foie que dans les autres tissus (tissu adipeux, sang et cerveau). Des métabolites de l'HBCD ont été mis en évidence à partir d'échantillons de tissus (gras, foie, muscle, poumon) prélevés sur des rats ayant reçu dans leur alimentation durant 28 jours des doses de HBCD correspondant à 30 et 100 mg/kg/j (Brandsma et coll., 2009). Il s'agit de pentabromocyclododécène, de tétrabromocyclododécène, de métabolites mono- et di-hydroxylés de HBCD, et de dihydroxy-pentabromocyclododécène. Ces structures indiquent que la débromation et l'hydroxylation sont les deux principales voies métaboliques de l'HBCD.

En conclusion, la génération de données précises et fiables d'exposition et d'imprégnation concernant les retardateurs de flamme bromés représente un challenge sur le plan analytique encore plus important que pour d'autres composés. Une première raison est le niveau de technicité requis tant pour la préparation des échantillons biologiques (procédures d'extraction et de purification lourdes) que pour la mesure de ces molécules (la méthode de choix reste le couplage chromatographie gazeuse – spectrométrie de masse haute résolution). Une seconde raison est la difficulté de gestion des contaminations environnementales pour ces contaminants ubiquistes (variabilité des niveaux de ces contaminations et des règles de détermination des limites de quantification). Ces éléments pourraient notamment être à l'origine de disparités s'agissant de la distribution des niveaux de concentration mesurés sur un même jeu d'échantillons mais sur la base de méthodologies différentes. Sans remettre en cause de façon globale ni les différentes études disponibles, ni même l'ordre de grandeur des niveaux d'imprégnation aux RFB rapportés, ces éléments sont néanmoins à prendre en compte dans l'optique d'une évaluation du risque précise liée à ces composés.

Les différentes études disponibles n'ont pas toutes recherché les mêmes congénères PBDE, ce qui rend délicate la comparaison des valeurs médianes d'exposition et d'imprégnation rapportées.

De façon très générale, les valeurs d'exposition aux PBDE estimées sont de l'ordre de 50 à 150 ng/j. Pour l'adulte en population générale, ces valeurs

apparaissent assez largement en deçà des valeurs NOAEL estimées par rapport à des effets neurodéveloppementaux ou sur la spermatogenèse, mais restent proches pour des sous-populations particulièrement exposées (par exemple les forts consommateurs de poissons) et/ou à risque (foetus, nourrisson...).

La présence de plusieurs représentants de cette classe de polluants chimiques dans certains fluides et tissus biologiques humains est avérée. Dans le sérum ou le lait maternel, les teneurs observées sont de façon générale de l'ordre de quelques ng/g de lipide.

Une tendance à une diminution des niveaux d'imprégnation a été rapportée pour les principaux congénères de type PBDE depuis le début des années 2000, correspondant à un arrêt de la production et de l'utilisation des deux mélanges industriels penta- et octa-BDE. En revanche, cette observation ne concerne pas les autres représentants de cette famille de composés toujours utilisés, en particulier le BDE 209, l'HBDE ou encore le TBBPA. Mais il est à noter que les données disponibles concernant ces dernières substances sont extrêmement limitées voire inexistantes sur ce plan.

Une différence de profil de contamination en PBDE entre le sang maternel et le sang du cordon est rapportée par plusieurs études, la proportion de BDE 209 apparaissant notamment plus élevée dans ce dernier. La présence des congénères les plus fortement bromés (octa- à déca-bromés) à un niveau égal ou supérieur à celui des congénères plus faiblement bromés (tri- à hepta-bromés) a également été rapportée dans le lait maternel. Ces deux observations suggèrent une exposition particulièrement critique du fœtus et du nouveau-né allaité à ces polluants au fort degré de bromation.

BIBLIOGRAPHIE

ANTIGNAC JP, CARIOU R, ZALCO D, BERREBI A, CRAVEDI JP, et coll. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants : determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut* 2009, **157** : 164-173

BAKKER MI, DE WINTER-SORKINA R, DE MA, BOON PE, VAN DG, et coll. Dietary intake and risk evaluation of polybrominated diphenyl ethers in The Netherlands. *Mol Nutr Food Res* 2008, **52** : 204-216

BOCIO A, LLOBET JM, DOMINGO JL, CORBELLA J, TEIXIDÓ A, CASAS C. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs : human exposure through the diet. *J Agric Food Chem* 2003, **51** : 3191-3195

BRADMAN A, FENSTER L, SJODIN A, JONES RS, PATTERSON DG JR., ESKENAZI B. Polybrominated diphenyl ether levels in the blood of pregnant women living in an agricultural community in California. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 71-74

BRANDSMA SH, VAN DER VEN LT, DE BOER J, LEONARDS PE. Identification of hydroxylated metabolites of hexabromocyclododecane in wildlife and 28-days exposed Wistar rats. *Environ Sci Technol* 2009, **43** : 6058-6063

CHEN LJ, LEBETKIN EH, SANDERS JM, BURKA LT. Metabolism and disposition of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE99) following a single or repeated administration to rats or mice. *Xenobiotica* 2006, **36** : 515-534

CHEN SJ, MA YJ, WANG J, CHEN D, LUO XJ, MAI BX. Brominated flame retardants in children's toys : concentration, composition, and children's exposure and risk assessment. *Environ Sci Technol* 2009, **43** : 4200-4206

DARNERUD PO, RISBERG S. Tissue localisation of tetra- and pentabromodiphenyl ether congeners (BDE-47, -85 and -99) in perinatal and adult C57BL mice. *Chemosphere* 2006, **62** : 485-493

EMOND C, RAYMER JH, STUDABAKER WB, GARNER CE, BIRNBAUM LS. A physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposure to BDE-47 in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010, **242** : 290-298

ENVIRONMENT CANADA (EC). State of the science report on the bioaccumulation and transformation of Decabromodiphenyl Ether. *Canadian Environmental Protection Act Review*, 2009 (http://www.ec.gc.ca/ceparegistry/subs_list/decaBDE)

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Toxicological review of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) (cas no. 5436-43-1), Washington, 2008 : 85pp (<http://www.epa.gov/IRIS/toxreviews/1010tr.pdf>)

FANGSTROM B, HOVANDER L, BIGNERT A, ATHANASSIADIS I, LINDERHOLM L, et coll. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and polychlorobiphenyls in serum from pregnant Faroese women and their children 7 years later. *Environ Sci Technol* 2005, **39** : 9457-9463

FANGSTROM B, ATHANASSIADIS I, ODSJO T, NOREN K, BERGMAN A. Temporal trends of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in milk from Stockholm mothers, 1980-2004. *Mol Nutr Food Res* 2008, **52** : 187-193

FOOD STANDARDS AGENCY. Brominated chemicals : UK dietary intakes. Food survey information sheet(10/06), 2006 (<http://www.food.gov.uk/science/fsisbranch2006/fsis1006>)

FRASER AJ, WEBSTER TE, MCCLEAN MD. Diet contributes significantly to the body burden of PBDEs in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1520-1525

FREDERIKSEN M, VORKAMP K, THOMSEN M, KNUDSEN LE. Human internal and external exposure to PBDEs-a review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health* 2009a, **212** : 109-134

FREDERIKSEN M, THOMSEN M, VORKAMP K, KNUDSEN LE. Patterns and concentration levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placental tissue of women in Denmark. *Chemosphere* 2009b, **76** : 1464-1469

GOMARA B, HERRERO L, RAMOS JJ, MATEO JR, FERNANDEZ MA, et coll. Distribution of polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, paternal serum, maternal serum, placentas, and breast milk from Madrid population, Spain. *Environ Sci Technol* 2007, **41** : 6961-6968

GUVENIUS DM, ARONSSON A, EKMAN-ORDEBERG G, BERGMAN A, NOREN K. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated

biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1235-1241

HAKK H, HUWE JK, LARSEN GL. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) study with 2,2',4,4',5,6'-hexabromodiphenyl ether (BDE-154) in male Sprague-Dawley rats. *Xenobiotica* 2009, **39** : 46-56

HAKK H, LETCHER RJ. Metabolism in the toxicokinetics and fate of brominated flame retardants-a review. *Environ Int* 2003, **29** : 801-828

HAKK H, LARSEN G, BERGMAN A, ORN U. Metabolism, excretion and distribution of the flame retardant tetrabromobisphenol-A in conventional and bile-duct cannulated rats. *Xenobiotica* 2000, **30** : 881-890

HAKK H, LARSEN G, KLASSON-WEHLER E. Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) in the male Sprague-Dawley rat. *Xenobiotic* 2002, **32** : 369-382

HAMERS T, KAMSTRA JH, SONNEVELD E, MURK AJ, VISSER TJ, et coll. Biotransformation of brominated flame retardants into potentially endocrine-disrupting metabolites, with special attention to 2,2',4,4'-tetrabromodiphenylether (BDE-47). *Mol Nutr Food Res* 2008, **52** : 284-298

HARDY ML, BANASIK M, STEDEFORD T. Toxicology and human health assessment of decabromodiphenylether. *Crit Rev Toxicol* 2009, **39** : 1-44

HARRAD S, WIJESEKERA R, HUNTER S, HALLIWELL C, BAKER R. Preliminary assessment of U.K. human dietary and inhalation exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Environ Sci Technol* 2004, **38** : 2345-2350

HERBSTMAN JB, SJODIN A, APELBERG BJ, WITTER FR, PATTERSON DG, et coll. Determinants of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in an urban population. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1794-1800

HOOPER K, SHE J, SHARP M, CHOW J, JEWELL N, GEPHART R, HOLDEN A. Depuration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk from California first-time mothers (primiparae). *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1271-1275

HUWE JK, HAKK H, BIRNBAUM LS. Tissue distribution of polybrominated diphenyl ethers in male rats and implications for biomonitoring. *Environ Sci Technol* 2008a, **42** : 7018-7024

HUWE JK, HAKK H, SMITH DJ, DILIBERTO JJ, RICHARDSON V, et coll. Comparative absorption and bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers following ingestion via dust and oil in male rats. *Environ Sci Technol* 2008b, **42** : 2694-2700

HUWE JK, SMITH DJ. Accumulation, whole-body depletion, and debromination of decabromodiphenyl ether in male sprague-dawley rats following dietary exposure. *Environ Sci Technol* 2007, **41** : 2371-2377. Erratum in : *Environ Sci Technol* 2007, **41** : 4486

IMM P, KNOBELOCH L, BUELOW C, ANDERSON HA. Household exposures to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in a Wisconsin Cohort. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1890-1895

INGELIDO AM, BALLARD T, DELLATTE E, DI DOMENICO A, FERRI F, et coll. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in milk from Italian women living in Rome and Venice. *Chemosphere* 2007, **67** : S301-306

JARACZEWSKA K, LULEK J, COVACI A, VOORSPOELS S, KALUBA-SKOTARCZAK A, et coll. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Sci Total Environ* 2006, **372** : 20-31

KALANTZI OI, MARTIN FL, THOMAS GO, ALCOCK RE, TANG HR, et coll. Different levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and chlorinated compounds in breast milk from two U.K. Regions. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1085-1091

KIVIRANTA H, OVASKAINEN ML, VARTIAINEN T. Market basket study on dietary intake of PCDD/Fs, PCBs, and PBDEs in Finland. *Environ Int* 2004, **30** : 923-932

LIND Y, AUNE M, ATUMA S, BECKER W, BJERSELIUS R, et coll. Food intake of the brominated flame retardants, PBDEs and HCBd in Sweden Organohalogen. *Compd* 2002, **58** : 181-184

LUPTON SJ, MCGARRIGLE BP, OLSON JR, WOOD TD, AGA DS. Human liver μ some-mediated metabolism of brominated diphenyl ethers 47, 99, and 153 and identification of their major metabolites. *Chem Res Toxicol* 2009, **22** : 1802-1809

MORCK A, HAKK H, ORN U, KLASSON WEHLER E. Decabromodiphenyl ether in the rat : absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metab Dispos* 2003, **31** : 900-907

RIU A. Devenir des retardateurs de flammes bromés chez le rat et l'homme : caractérisation des métabolites et évaluation de l'exposition foetale. *Thèse INP Toulouse*. 2006. <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000479/01/riu.pdf>

RIU A, CRAVEDI JP, DEBRAUWER L, GARCIA A, CANLET C, et coll. Disposition and metabolic profiling of [14C]-decabromodiphenyl ether in pregnant Wistar rats. *Environ Int* 2008, **34** : 318-329

ROOSENS L, D'HOLLANDER W, BERVOETS L, REYNDEERS H, VAN CAMPENHOUT K, et coll. Brominated flame retardants and perfluorinated chemicals, two groups of persistent contaminants in Belgian human blood and milk. *Environ Pollut* 2010, **158** : 2546-2452

RYAN JJ, PATRY B. Body burdens and food exposure in Canada for polybrominated diphenyl ethers (BDEs). *Organohalogen Compd* 2001, **51** : 226-229

SANDERS JM, CHEN LJ, LEBETKIN EH, BURKA LT. Metabolism and disposition of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether following administration of single or multiple doses to rats and mice. *Xenobiotica* 2006, **36** : 103-117

SANDHOLM A, EMANUELSSON BM, WEHLER EK. Bioavailability and half-life of decabromodiphenyl ether (BDE-209) in rat. *Xenobiotica* 2003, **33** : 1149-1158

SCHAUER UM, VÖLKEL W, DEKANT W. Toxicokinetics of tetrabromobisphenol a in humans and rats after oral administration. *Toxicol Sci* 2006, **91** : 49-58

STAPLETON HM, KELLY SM, PEI R, LETCHER RJ, GUNSCH C. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 197-202

STASKAL DF, DILIBERTO JJ, DEVITO MJ, BIRNBAUM LS. Toxicokinetics of BDE 47 in female mice : effect of dose, route of exposure, and time. *Toxicol Sci* 2005, **83** : 215-223

STASKAL DF, DILIBERTO JJ, BIRNBAUM LS. Disposition of BDE 47 in developing mice. *Toxicol Sci* 2006a, **90** : 309-316

STASKAL DF, HAKK H, BAUER D, DILIBERTO JJ, BIRNBAUM LS. Toxicokinetics of polybrominated diphenyl ether congeners 47, 99, 100, and 153 in mice. *Toxicol Sci* 2006b, **94** : 28-37

SZABO DT, DILIBERTO JJ, HAKK H, HUWE JK, BIRNBAUM LS. Toxicokinetics of the flame retardant hexabromocyclododecane gamma : effect of dose, timing, route, repeated exposure, and metabolism. *Toxicol Sci* 2010, **117** : 282-293

SZYMANSKA JA, SAPOTA A, FRYDRYCH B. The disposition and metabolism of tetrabromobisphenol-A after a single i.p. dose in the rat. *Chemosphere* 2001, **45** : 693-700

THOMSEN C, STIGUM H, FRØSHAUG M, BROADWELL SL, BECHER G, EGGESBØ M. Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environ Int* 2010, **36** : 68-74

THURESSON K, HOGLUND P, HAGMAR L, SJODIN A, BERGMAN A, JAKOBSSON K. Apparent half-lives of hepta- to decabrominated diphenyl ethers in human serum as determined in occupationally exposed workers. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 176-181

US-EPA/IRIS. Toxicological review of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) (CAS No. 5436-43-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-07/005F. June 2008. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Washington, DC. 2008a

US-EPA/IRIS. Toxicological review of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) (CAS No. 60348-60-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-07/006F. June 2008. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Washington, DC. 2008b

US-EPA/IRIS. Toxicological review of 2,2',4,4',5,5'-hexabromodiphenyl ether (BDE-153) (CAS No.68631-49-2). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-07/007F. June 2008. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Washington, DC. 2008c

US-EPA/IRIS. Toxicological review of decabromodiphenyl ether (BDE-209) (CAS No. 1163-19-5). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-07/008F. June 2008. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Washington, DC. 2008d

ZALCO D, PROUILLAC C, PERDU-DURAND E, DOLO L, JOUANIN I, DEBRAUWER L, CRAVEDI JP. 2010 (<http://www.bfr2010.com/abst/2004/Individual%20Papers/BFR2004%20Abstract%20086%20Zalko.pdf>)