

Maisons-Alfort, le 24 juillet 2006

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques liés à la présence de retardateurs de flamme bromés dans les aliments

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 31 mars 2005 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande d'évaluation des risques liés à la présence de retardateurs de flamme bromés dans les aliments pour identifier les couples analyte-matrice qu'il serait pertinent d'analyser pour mieux cerner l'exposition de la population française à ces contaminants.

Après consultation du comité d'experts spécialisé "Résidus et contaminants chimiques et physiques", réuni le 7 juin et le 5 juillet 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

1 CONTEXTE

Les retardateurs de flamme bromés (RFB) sont des produits chimiques incorporés dans les matières plastiques d'appareils électriques (ordinateurs, télévisions) et de circuits électroniques en vue de leur conférer des propriétés ignifuges. Ils sont également présents dans des mousses et des matériaux de capitonnage (domestiques et industriels), les intérieurs de voitures et d'avions ainsi que dans certains textiles. Leur mode d'action repose sur le piégeage des espèces radicalaires produites lors de la phase gazeuse de la combustion.

Parmi les RFB existants dans le monde, on peut citer :

- le tétra-bromo-bisphénol A (TBBPA)
- l'hexa-bromo-cyclo-dodécane (HBCD)
- les poly-bromo-diphényle éthers (PBDE) dont seul le déca-BDE est autorisé en Europe
- les poly-bromo-biphényles (PBB), interdits en Europe et n'étant plus produit depuis 2000.

La structure chimique de ces molécules ou familles de molécules figurent à l'annexe 1.

La production mondiale en retardateurs de prise de feu bromés s'élevait à environ 200 000 tonnes en 2003 (BSEF, 2006), dont près de 60% sous la forme de TBBPA, plus de 30% sous la forme de PBDE et 5 à 10% sous la forme d'HBCD.

Les PBDE sont utilisés comme des additifs dans la fabrication de ces produits manufacturés et sont donc susceptibles de se déplacer dans la matrice de polymère et d'en être rejetés, contrairement aux retardateurs de flamme bromés dits réactifs (TBBPA) qui sont structurellement liés à la matrice dans laquelle ils sont incorporés.

Les PBDE sont obtenus par bromation du diphényle éther, les conditions de synthèse déterminant le degré d'halogénéation des molécules. Jusqu'en 2004, les mélanges commerciaux de PBDE autorisés et les plus utilisés sur le marché étaient le déca-BDE (contenant un faible pourcentage d'octa et de nona-BDE), l'octa-BDE (en réalité un mélange d'octa- et d'hepta-BDE) et le penta-BDE.

Les penta-BDE, octa-BDE et déca-BDE sont inscrits dans le programme européen d'évaluation des substances existantes ; le penta- et l'octa-BDE ont fait l'objet d'un classement par l'Union européenne :

- le penta-BDE est classé nocif (Xn, R48/21/22 et R64 : risque possible pour les bébés nourris au lait maternel) et aussi très toxiques pour les organismes aquatiques (N, R50-53) ;
- l'octa-BDE est classé toxique (T, R61 : risque pour la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant et R62 : risque possible d'altération de la fertilité).

Aucun classement n'a été retenu pour le déca-BDE.

De plus, la mise sur le marché de produits ou d'articles contenant des concentrations supérieures à 0,1 % en masse d'octa-BDE et de penta-BDE est interdite au sein de l'Union européenne depuis le 15 août 2004 (directive 2003/11/CE). Seul le déca-BDE reste donc autorisé. Cependant, même si l'utilisation du penta-BDE et de l'octa-BDE ne concerne plus directement l'Union européenne, il est estimé que ces mélanges représentent environ 25% de la production de PBDE mondiale (Darnerud, 2001).

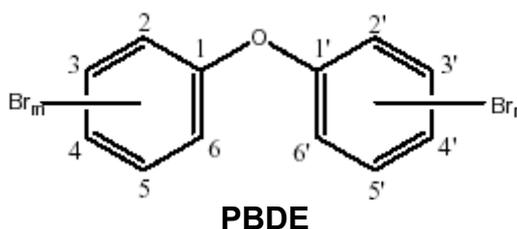
Du fait de leur large utilisation et de leur caractère rémanent, les RFB peuvent se retrouver dans l'environnement et contaminer la chaîne alimentaire.

Afin de procéder à l'évaluation des risques pour le consommateur liés à la présence des retardateurs de flamme bromés dans les denrées alimentaires, un état des connaissances a été établi tant en matière d'effets de ces molécules sur la santé qu'en matière de contamination des denrées et d'exposition de la population. La réflexion qui ne porte que sur les seuls PBDE, a été organisée autour des points suivants :

- une présentation des principales données toxicologiques sur les PBDE en soulignant les insuffisances des données pour définir une valeur toxicologique de référence,
- les sources d'exposition connues et les données de contamination alimentaire disponibles en France et dans la littérature,
- les niveaux d'imprégnation rapportés dans la littérature,
- l'identification des couples matrice-analyte en vue d'orienter un plan de surveillance/contrôle,
- l'identification d'une méthode d'analyse.

2 LA STRUCTURE DES PBDE

Les PBDE sont des molécules organo-halogénées ayant pour structure commune un squelette diphenyle éther où chacun des cycles aromatiques est substitué par 0 à 5 atomes de brome, soit entre 1 et 10 bromes pour l'ensemble de la molécule. Isomères compris, cette famille de composés comprend en théorie 209 molécules différentes (nomenclature IUPAC des PBDE : annexe 2), exactement comme pour les PCB (polychlorobiphényles). De même que pour les PCB, le nombre d'isomères effectivement présents dans les spécialités synthétisées par l'industrie est inférieur à 209.



Les PBDE sont des composés chimiques relativement stables du point de vue physico-chimique. Selon le degré de bromation, leur point d'ébullition est compris entre 310 et 425°C. Ces molécules sont peu solubles dans l'eau, surtout dans le cas des congénères les plus bromés. Leur coefficient de partage octanol/eau ou K_{ow} est compris entre 4,3 et 9,9, ce qui favorise leur bioaccumulation dans les tissus gras. Les données relatives au devenir des RFB dans l'environnement sont très limitées, des études étant actuellement en cours à l'échelle européenne (programme FIRE). Molécules de poids moléculaire élevé, le déca-BDE, mais aussi les nona- et octa-BDE, sont supposés présenter un faible potentiel de bioaccumulation. Cependant, on sait que sous l'effet du rayonnement UV, le déca-BDE perd rapidement un ou plusieurs atomes de brome et qu'il peut par conséquent se dégrader pour produire l'ensemble de la série des

polybromodiphényle éthers ainsi que les furanes correspondants (Watanabe *et al.*, 1986 ; données récemment confirmées par Soderstrom *et al.*, 2004 ; Debrauwer *et al.*, 2005).

3 SOURCES D'EXPOSITION POUR L'HOMME

Trois sources d'exposition aux PBDE sont possibles :

- l'ingestion d'aliments contaminés,
- l'absorption par voie cutanée (contact avec des matériaux ou tissus contenant des PBDE),
- l'inhalation.

Pour les deux dernières sources, il convient de considérer séparément le cas des personnes exposées dans le cadre de leur activité professionnelle (usines de production, de démantèlement de produits électroniques, ...), qui ne sera pas abordé ici, de celui de la population générale.

Pour la population générale en Europe, l'alimentation serait le principal vecteur d'exposition aux PBDE. Cependant, l'exposition par voie aérienne devra être évaluée au regard de récentes publications faisant état de la présence de PBDE, et surtout de PBDE de poids moléculaire élevé, dans les poussières domestiques. Les données sont pour l'instant essentiellement disponibles pour l'Amérique du Nord (Stapleton, 2005). La présence de PBDE dans les poussières peut être due aussi bien à une contamination aérienne qu'à un usage de ces composés pour divers matériels domestiques, dont les tissus de revêtement, tapis et moquettes. Il est actuellement très difficile d'estimer la portée de ces résultats et d'évaluer l'importance relative de cette source de contamination par rapport aux apports alimentaires. Ce d'autant plus que les niveaux résiduels de PBDE sont beaucoup plus élevés en Amérique du Nord qu'en Europe.

4 DONNEES TOXICOLOGIQUES

Plusieurs instances ont réalisé des évaluations des PBDE, en se fondant essentiellement sur des données publiées dans la littérature (IPCS-OMS, 1994, ATSDR, 2004, JECFA, 2005, UK-COT, 2004). Si ces substances chimiques ont fait l'objet d'études dans le cadre de dossiers d'enregistrement, notamment au titre de la directive 67/548/CEE relative aux nouvelles substances et du règlement (CEE) n° 793/93 concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes, ces études ne sont pas disponibles dans la littérature ouverte.

Les données toxicologiques disponibles sont généralement anciennes et émanent pour une grande partie des firmes productrices (Darnerud, 2003, Gill *et al.*, 2004). Pour la plupart, il s'agit d'études non réglementaires conduites le plus souvent en dehors du cadre des Bonnes Pratiques de Laboratoire (Hardy, 2002). Par ailleurs, ces études portent généralement sur des mélanges commerciaux de PBDE, plutôt que des PBDE isolés. Sauf mention contraire, les paragraphes ci-dessous reprennent les résultats établis pour les mélanges commerciaux, pour lesquels les proportions respectives des différents PBDE sont indiquées lorsqu'elles sont mentionnées dans la littérature.

Les données toxicologiques présentées dans ce document reprennent les points essentiels issus de l'analyse des documents du JECFA et de l'ATSDR et d'une revue sur les PBDE de Darnerud publiée en 2001. La monographie rédigée dans le cadre de la réévaluation des substances existantes (règlement (CE) n° 793/93), disponible sur le site de la Commission européenne, n'apporte pas d'éléments nouveaux par rapport aux évaluations du JECFA et de l'ATSDR.

4.1 Données cinétiques

Absorption

La première étude proposant une quantification de l'absorption du déca-BDE a été réalisée chez le rat, après administration orale de 1 à 5000 mg/kg de déca-BDE marqué au [¹⁴C] (El-Dareer *et al.* 1987). Les auteurs concluaient à une faible absorption du déca-BDE, les résidus détectés dans les fèces et les intestins totalisant 99% de la dose 72 heures après l'administration, alors que le foie en contenait 0,45% et l'ensemble des tissus moins de 1%. Les conclusions de cette

étude, ainsi que de précédents résultats (Norris *et al.*, 1975 ; NTP, 1986), ont longtemps été utilisées comme argument pour conclure à une très faible biodisponibilité du déca-BDE (i.e. inférieure à 1%), bien que rien ne permette d'exclure une absorption plus importante du déca-BDE, notamment une biotransformation hépatique et une excrétion biliaire des métabolites formés.

D'autres données plus récentes sur la voie orale démontrent clairement que la biodisponibilité du déca-BDE est plus élevée chez le rat. En 2003, des expérimentations utilisant une dose de 2 mg/kg concluent à une biodisponibilité minimale de 10%, pour Mörck *et al.*, et de 26%, pour Sandholm *et al.*

Les données relatives à l'excrétion biliaire du déca-BDE qui varie autour de 10% de la dose administrée (El-Dareer *et al.*, 1987 ; Mörck *et al.*, 2003) confirment, indirectement, également une biodisponibilité largement supérieure à 1%.

Dans le cadre du programme AFSSET RD-2004-011, une étude de métabolisme a été menée chez des rattes Wistar gestantes recevant une administration quotidienne par voie orale de 1,95 mg/kg de [14C]-déca-BDE, de J16 à J19 de la gestation ; les bilans métaboliques indiquent une absorption supérieure à 18% (radioactivité présente dans les tissus et dans la carcasse) ce qui confirme qu'une proportion non négligeable du déca-BDE est absorbée chez le rat après administration *per os* (Riu *et al.*, 2006).

Concernant les autres PBDE, les résultats disponibles permettent de supposer que l'absorption orale est supérieure à celle du déca-BDE, en relation inverse avec le nombre d'atomes de brome portés par la structure diphenyle éther. Toutefois, les données relatives à des PBDE purs sont peu nombreuses et les études les plus anciennes n'ont été menées qu'avec des mélanges commerciaux :

- après administration orale de tétra-BDE (BDE-47) à des rats et à des souris, Orn et Klasson-Wehler (1998) ont montré que pour les deux espèces, les résidus tissulaires représentaient environ 80% de la dose administrée, permettant indirectement de conclure à une très bonne absorption ;
- pour les penta-BDE, la biodisponibilité minimale d'un mélange commercial de congénères (DE-71) administré par voie orale à des rats Sprague-Dawley a été estimée à plus de 36% (foie et carcasse) (Hakk *et al.*, 2001 ; Hakk et Letcher 2003). Ces données ont été récemment confortées par une étude plus spécifique du BDE-100 (Hakk *et al.*, 2006), montrant que 72 heures après administration du produit radio-marqué, plus de 70% de la dose administrée sont présents dans les tissus ;
- pour l'octa-BDE (mélange commercial DE-79), une étude réalisée par la même équipe chez le rat a montré qu'au minimum 23% de la dose administrée étaient retrouvés dans les tissus (foie et carcasse) chez des rats exposés par voie orale sur une période de 21 jours (Huwe *et al.*, 2002).

Distribution

Concernant le déca-BDE, l'étude de référence pour la voie orale chez le rat (Sprague-Dawley, mâles) est celle de Mörck *et al.* (2003). Après administration d'une dose unique de 2 mg/kg de [14C]-déca-BDE, ces auteurs ont montré que les niveaux résiduels les plus élevés étaient trouvés dans le foie (ca. 0,5 ppm), mais surtout au niveau des glandes surrénales (ca. 1,2 ppm) trois jours après administration. Des valeurs voisines de 0,15 et 0,10 ppm ont été déterminées respectivement pour le rein et le tissu adipeux, les niveaux résiduels dans tous les autres tissus étant inférieurs à 0,07 ppm.

Les résultats récents de Riu *et al.* (2006) après administration de doses répétées de déca-BDE (1,95 mg/kg) à des rattes Wistar pendant la gestation confirment que le tissu cible est le foie (distribution supérieure à 6% de la dose administrée, soit supérieure à 11 ppm d'équivalent déca-BDE). Les concentrations résiduelles mesurées dans les glandes surrénales sont encore plus élevées (33 ppm) et les ovaires sont également un tissu cible (16 ppm). Les niveaux résiduels détectés sont inférieurs (0,1 à 3,9 ppm). Par ailleurs, entre 0,4 et 0,5 % de la radioactivité administrée sont retrouvés dans les fœtus (ensemble de la portée) et dans le placenta (somme des placentas).

Contrairement à ce qui est constaté pour le déca-BDE, le tissu adipeux apparaît être un site de stockage important pour les congénères moins bromés (Örn and Klasson-Wheler, 1998 ; Hakk *et al.*, 2002 ; Staskal *et al.*, 2006). Toutefois, les études actuellement disponibles ne permettent pas, pour la plupart, de déterminer si le composé est retenu sous sa forme parent ou sous forme de métabolite(s).

Chez la souris, après injection de [14C]-BDE-47, -BDE-85 et -BDE-99, la radioactivité se concentre dans le tissu adipeux, le foie, les surrénales, les ovaires, le poumon et le cerveau. 16 jours après l'injection, la radioactivité est principalement retrouvée dans les tissus adipeux, le foie et le poumon. La distribution n'apparaît pas différente selon les congénères. Dans le cas de souris gravides, le passage vers le fœtus semble faible mais n'a pas été quantifié. En revanche, chez des souris allaitantes, l'injection d'un mélange de penta-BDE ([14C]-BDE-85 et -BDE-99) montre un passage élevé dans le lait et un transfert de 20 % de la dose à l'ensemble de sa portée (Darnerud *et al.*, 2006). Chez le rat, l'induction d'enzymes hépatiques et la diminution du taux de T4 chez les fœtus montrent un passage transplacentaire lors de l'exposition des mères à un mélange commercial de tétra- et penta-BDE (DE 71) (Zhou *et al.*, 2002).

Métabolisme

Après administration orale de [14C]-déca-BDE chez le rat, Sandholm *et al.* (2003) ont mis en évidence 13 métabolites plasmatiques, incluant des métabolites hydroxylés et/ou méthoxylés de nona-, octa-BDE et hexa-BDE. Les structures exactes des métabolites formés (position d'oxydation et/ou de débromation) n'ont pu être établies formellement, compte tenu des difficultés analytiques. De même, leur quantification n'a pas pu être réalisée. L'étude de El-Dareer *et al.* (1987) avait suggéré que les résidus du déca-BDE excrétés par voie fécale contenaient de 1 à 28 % de résidus de métabolites (non identifiés) du déca-BDE avec une implication possible de biotransformations d'origine bactérienne, notamment pour les processus de débromation. Cependant, la mise en évidence de voies de métabolisation oxydatives va dans le sens d'une métabolisation par les cytochromes P450 hépatiques. La présence plasmatique de métabolites hydroxylés a également été démontrée chez le rat après administration intrapéritonéale d'un mélange de PBDE (Malmberg *et al.*, 2005).

Parmi les résidus de déca-BDE excrétés dans les fèces 3 jours après exposition, 65 % de la dose étaient présents sous forme de métabolites, dont 8 composés phénoliques, mais sans que la structure de ces métabolites puisse être précisée à ce jour (Mörck *et al.*, 2003).

Les premiers profilages (par radio-chromatographie) d'extraits tissulaires provenant de rats traités avec du [14C]-déca-BDE n'ont été rendus disponibles que récemment (Riu *et al.*, 2006). Ils démontrent la présence de 5 à 15% de métabolites dans les différents compartiments tissulaires, ainsi que dans le compartiment fœtal.

L'élimination du déca-BDE est rapide chez le rat. La demi-vie, après administration par voie intraveineuse, a été estimée à 58 heures (Sandholm *et al.*, 2003). Chez l'homme, la demi-vie du déca-BDE est estimée entre 7 et 14 jours.

Dans le cas du penta-BDE (BDE-99), les métabolites fécaux ont été partiellement identifiés en tant que 2 mono-OH-penta-BDE et 2 mono-OH-tétra-BDE, indiquant une débromation *in vivo*. La présence d'une fraction non extractible de résidus suggère la formation d'intermédiaires réactifs fixés de manière covalente (Hakk *et al.*, 2002 ; Hakk et Letcher, 2003).

Concernant le tétra-BDE (BDE-47), 6 métabolites hydroxylés ont été mis en évidence dans les fèces et les tissus de rongeurs, le composé parent restant majoritaire (Örn et Klasson-Wehler, 1998). Après administration orale de BDE-47 à des rats, l'analyse des fèces par chromatographie a permis d'identifier 6 tétra-OH-BDE et 3 tri-OH-BDE (Marsh *et al.*, 2006). Chez la souris, l'excrétion n'est pas limitée à la voie fécale puisqu'un tiers de la dose est retrouvé dans l'urine 5 jours après exposition, contre moins de 1% chez le rat (Örn et Klasson-Wehler, 1998 ; Staskal *et al.*, 2006).

Les durées de demi-vie du tétra-BDE, après administration par voie orale chez la souris, ont été estimées à 1,5 j (t1/2a) et 23 j (t1/2b), cette dernière valeur laissant suggérer un potentiel de bioaccumulation (Staskal *et al.*, 2006).

Bilan cinétique

En conclusion, les études traitant de la (toxico)cinétique des PBDE sont encore trop peu nombreuses. Elles ne concernent qu'un nombre limité de congénères, souvent étudiés en mélange, et mettent en évidence une biodisponibilité variable selon le degré de bromation, une tendance à la rétention dans le tissu adipeux pour les composés les moins bromés, et des niveaux résiduels importants pour le déca-BDE dans les surrénales et les ovaires. Ces études indiquent également la présence de métabolites hydroxylés et méthoxylés, dont la structure exacte et la présence dans les différents tissus n'ont pu être généralement déterminées.

Il convient de souligner les points suivants :

- la possibilité que les PBDE en général (Hakk *et al.*, 2002; Marsh *et al.*, 2006), et le déca-BDE en particulier (Sandholm *et al.*, 2003 ; Mörck *et al.*, 2003, Riu *et al.*, 2006) puissent subir une débromation *in vivo* ne peut être écartée au vu des études réalisées chez le rat. Or, les résultats de dosage des PBDE dans les aliments et chez l'homme concernent le plus souvent des composés portant de 4 à 7 bromes ;
- les métabolites correspondants n'ont que rarement été recherchés ;
- les profils de distribution tissulaire ne sont pas disponibles à l'exception d'une étude réalisée chez la ratte en gestation ;
- les données sur le passage placentaire sont insuffisantes ainsi que les données sur le passage dans le lait (rapport plasma/lait non communiqué) ; chez le rat Wistar, environ 1% d'une dose orale de 1,95 mg/kg sont retrouvés dans les fœtus (0,4%) et les placentas (0,5%) (Riu *et al.*, 2006) ;
- les données sur les demi-vies tissulaires et d'élimination respectives de chaque PBDE sont également insuffisantes. On peut cependant noter que pour les congénères de 4 à 6 bromes, la demi-vie semble augmenter avec le nombre de brome alors que pour les congénères de 6 à 8 bromes, la demi-vie diminuerait avec le nombre de brome (ATSDR, 2004) ;
- les données permettant de statuer sur l'efficacité de l'absorption pulmonaire sont inexistantes pour le déca-BDE, alors que la voie d'exposition aérienne pourrait être envisagée (cf sources d'exposition) ;
- les métabolites méthoxylés des PBDE, dont la présence a été démontrée chez des espèces sauvages de poisson (Sinkkonen *et al.*, 2004) et de mammifères marins (Marsh *et al.*, 2005), pourraient non seulement être des produits de biotransformation des PBDE, mais aussi des composés d'origine naturelle, générés au niveau du biotope marin (Vetter *et al.*, 2001). La compréhension de leur mécanisme de formation est donc essentielle pour pouvoir estimer l'importance de l'exposition reliée de façon non équivoque à des sources anthropogéniques ;
- la présence de niveaux résiduels conséquents dans les glandes surrénales (Mörck *et al.*, 2003 ; Riu *et al.*, 2006) ainsi que dans les ovaires (Riu *et al.*, 2006), chez le rat, après administration de déca-BDE par voie orale, soulève des questions supplémentaires dans l'hypothèse de la présence de métabolites ou de composés parentaux biologiquement actifs.

4.2 Toxicité aiguë

La DL50 par voie orale chez le rat est élevée : supérieure à 5 g/kg pour le déca-BDE, supérieure à 10 g/kg pour l'octa-BDE et entre 0,5 et 5 g/kg pour le penta-BDE avec des effets tels que ralentissement de la croissance, diarrhée, piloérection, tremblements, rougeurs pré-oculaires et péri-nasales, atteinte hépatique et de la muqueuse gastrique (Norris *et al.*, 1975 ; IPCS 1994 ; JECFA 2005).

Le déca-BDE n'est pas irritant pour la peau et l'octa-BDE est faiblement irritant.

Concernant la voie respiratoire, aucune mortalité n'a été observée chez des rats exposés 8 h/j pendant 14 j à des poussières ayant une concentration en octa-BDE de 174 mg/m³. Les effets observés comprennent une augmentation du rythme respiratoire (réversible), une légère irritation nasale sans altération histologique des poumons et une atteinte hépatique (ATSDR, 2004).

4.3 Toxicité subchronique et chronique

Diverses études de 14 jours à 103 semaines ont été réalisées par voie orale chez les rongeurs (rat ou souris) avec le déca-, l'octa- et le penta-BDE. Des effets toxiques sont observés principalement sur le foie, le rein et la thyroïde.

Cependant, les études disponibles ne concernent qu'un nombre limité de congénères et une grande partie d'entre elles portant sur des PBDE en mélange, il n'est pas possible d'imputer tel ou tel effet à un congénère en particulier. A cela, s'ajoutent certaines études non interprétables car les doses d'exposition sont exprimées par kg d'aliment sans précision de la dose ingérée. Le tableau 1 rassemble les principales études de toxicologie sur les PBDE.

Tableau 1 : Principales études de toxicologie sur les PBDE

Congénère PBDE	Espèce, durée de l'étude	Effet critique	NOAEL/DSENO	LOAEL/DMENO	Références
Déca-BDE 77,4% + 21,8% de nona-BDE + 0,8 % d'octa-BDE	Rat SD 30 j	Atteinte hépatique, hyperplasie thyroïdienne	8 mg/kg p.c./j	80 mg/kg p.c./j	Norris, 1973 ; Norris <i>et al.</i> , 1975
Déca-BDE (94-99%)	Souris B6C3F1 103 sem	Hypertrophie hépatique et thyroïdienne	< 3200 mg/kg p.c./j		NTP, 1986
	Rat Fisher 344/N 103 sem	Atteinte hépatique, acanthose du pré-estomac, atteintes du pancréas, de la rate et du tissu lymphoïde	< 1200 mg/kg p.c./j		NTP, 1986
Déca-BDE (97%)	Rat SD Femelle 20 j	Aucun effet toxique observé chez les fœtus ni chez les mères	1000 mg/kg p.c./j		Hardy <i>et al.</i> , 2002
Octa-BDE	Rat SD 30 j	Lésions histologiques du foie et du rein, hyperplasie thyroïdienne	-	8 mg/kg p.c./j	Norris, 1973 ; Norris <i>et al.</i> , 1975
Penta-BDE et tétra-BDE mélange commercial DE-71 58,1 % penta 24,6 % tétra	Souris B57BL 14 j	Augmentation du poids relatif du foie et du thymus, diminution de T4	36 mg/kg p.c./j	72 mg/kg p.c./j	Fowles <i>et al.</i> , 1994
	Rat Wistar mâles 31 j femelles 20 j	Induction des enzymes hépatiques de phase I et II, retard de la maturité sexuelle, diminution de T4	3 mg/kg p.c./j	30 mg/kg p.c./j	Stoker <i>et al.</i> , 2004
	Rat Long Evans femelles 36 j	Chez les mères et les petits : induction des enzymes hépatiques de phase I et II, diminution de T4	1 mg/kg p.c./j	10 mg/kg p.c./j	Zhou <i>et al.</i> , 2002
Tétra-BDE	Rat SD et Souris B57BL femelles 14 j	Diminution de la T4, vit-A hépatique, induction des enzymes de phase I		18 mg/kg p.c./j	Hallgren <i>et al.</i> , 2001

DSENO : dose sans effet nocif observé ; DMENO : dose minimale avec effet nocif observé

Les études n'indiquent pas de véritables doses sans effet toxique. Seule une valeur de 8 mg/kg p.c./j provient d'une étude de 30 jours chez le rat avec un mélange de déca-, nona- et octa-BDE mais avec seulement 5 animaux par sexe et par dose. Des effets toxiques sont observés pour des doses à partir de 80 mg/kg p.c./j pour un mélange de déca- et de nona-BDE, à partir de 80

mg/kg p.c./j pour l'octa-BDE et de 18 mg/kg p.c./j pour le tétra-BDE (références dans le tableau). La toxicité tendrait à décroître avec l'augmentation du nombre de brome.

Dans pratiquement toutes les études, les manifestations hépatiques surviennent à des doses plus faibles que celles pour lesquelles on observe les atteintes thyroïdiennes, la toxicité étant plus marquée chez les animaux mâles. Les effets hépatiques se traduisent essentiellement par une hypertrophie et une vacuolisation des hépatocytes, quelques foyers de nécrose, une pigmentation des cellules de Küpffer et des adéno-carcinomes. Les effets thyroïdiens se caractérisent par une hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires et des adéno-carcinomes. Le lien entre effets toxiques aux niveaux hépatique et thyroïdien est très fréquent chez le rongeur et particulièrement chez le rat en raison de l'effet inducteur des enzymes hépatiques par les xénobiotiques.

Un effet inducteur des PBDE est observé au niveau des enzymes de phase I (cytochrome P-450) *in vitro* (Chen *et al.*, 2001) et *in vivo* chez la souris, à partir 18 mg/kg p.c./j de tétra-BDE (Hallgren *et al.*, 2001). Une induction de l'UDPGT est également rapportée chez les petits de parents exposés à 30 mg/kg p.c./j d'un mélange commercial (DE 71) de tétra- et penta-BDE (Zhou *et al.*, 2002 ; Stoker *et al.*, 2004).

Parmi les autres effets, certains méritent éclaircissement, notamment les baisses des principaux paramètres érythrocytaires ainsi que la survenue de porphyrie particulièrement nette avec le penta-BDE.

Des études indiquent une atteinte de certaines fonctions immunitaires. Il convient d'être néanmoins prudent dans l'interprétation des résultats car les effets observés chez l'animal dans ce domaine sont rarement prédictifs de ce qui est observé chez l'homme. Par ailleurs, les études en doses répétées n'ont apparemment pas indiqué de signes d'appel concernant des organes cibles comme la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques. Dans l'étude du NTP (1986), une fibrose de la rate et une hyperplasie des tissus lymphoïdes sont observées à la forte dose de déca-BDE chez les mâles (2240 mg/kg p.c./j, 103 semaines). Cependant, ces effets sont obtenus avec des doses très élevées sans commune mesure avec les doses auxquelles l'homme pourrait être exposé.

Une sensibilité plus élevée des fœtus et des nouveaux-nés est notée dans de nombreuses études chez le rongeur, avec des effets neurologiques détectés à l'âge adulte (hyperactivité, altération du comportement spontané) (Branchi *et al.*, 2003 ; Kuryama *et al.*, 2005 ; Staskal *et al.*, 2006 ; Viberg *et al.*, 2006).

Concernant la voie respiratoire, les données sont insuffisantes. Pourtant cette voie ne doit pas être négligée compte tenu de la présence de PBDE dans les poussières domestiques (Stapleton, 2005). Les effets toxiques observés dans des études de 13 semaines chez le rat exposé à de l'octa-BDE (1,1 à 202 mg/m³), comprennent une hyperplasie des cellules à mucus, une inflammation chronique alvéolaire, une atteinte hépatique et des altérations des ganglions lymphatiques, une diminution du taux plasmatique de T4 et une augmentation du taux de TSH (ATSDR, 2004).

4.4 Génotoxicité

Les quelques informations disponibles portent essentiellement sur le déca-BDE qui ne semble pas présenter de potentiel génotoxique *in vitro*. Dans les tests de mutagenèse *in vitro*, le déca-BDE n'induit pas de mutations géniques sur 4 souches bactériennes (TA98, TA100, TA1535 ou TA1537) ni sur des cellules de mammifères (lymphome de souris). Aucune induction d'échanges de chromatides sœurs ni d'aberrations chromosomiques (cellules CHO) n'est observée (NTP 1986).

Pour le penta-BDE (BDE-99), les essais de mutagénicité sur *S. typhimurium* (TA98, TA100) et *E. coli* (WP2 uvrA) et de clastogénicité sur *A. cepa* sont négatifs (Evandri *et al.*, 2003).

Les seuls résultats positifs rapportés proviennent de l'étude de Helleday *et al.* (1999), dans laquelle l'exposition *in vitro* de cellules de hamsters chinois SPD8 et Sp5 V79 à du tétra-, du di- et du mono-BDE (BDE-47, BDE-12 ou BDE-1) entraîne une augmentation de l'activité de recombinaison génétique au locus HGPRT. Toutefois, l'interprétation de ce type de recombinaison reste à clarifier (Darnerud *et al.*, 2001 ; JECFA, 2005).

Dans sa monographie, l'IPCS (1994) rapporte des résultats *in vitro* négatifs pour l'octa-BDE (mélange commercial) dans des études non détaillées de 1987, concernant la synthèse non programmée d'ADN sur des fibroblastes humains (WI-38), la mutation génique sur *S. typhimurium* et *Saccharomyces cerevisiae* et l'échange de chromatide sœur dans les cellules ovariennes de hamster chinois. Des résultats *in vitro* négatifs sont également rapportés pour le penta-BDE (mélange commercial) pour la mutation génique sur *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) et *S. cerevisiae*.

Aucune étude pertinente n'est disponible *in vivo*.

4.5 Cancérogénèse

En dépit d'une méthodologie incomplète (seulement 2 doses testées et de ce fait absence de NOAEL et impossibilité d'évaluer un effet-dose), les seules études à prendre en considération sont celles du NTP (1986). Chez le rat Fisher ayant reçu pendant 103 semaines du déca-BDE (pureté : 94-99 %) à la dose de 1120 et 2240 mg/kg p.c./j (mâles) et 1200 et 2550 mg/kg p.c./j (femelles), le NTP rapporte une incidence accrue de nodules hépatiques néoplasiques (chez les mâles et les femelles) sans élévation significative des carcinomes. Dans une étude similaire réalisée chez la souris B6C3F1 (3200 et 6650 mg/kg p.c./j pour les mâles et 3760 et 7780 mg/kg p.c./j pour les femelles), le NTP rapporte une incidence accrue d'adéno-carcinomes hépatiques combinés chez les mâles mais les carcinomes seuls ne sont pas significativement augmentés. Des hyperplasies des cellules folliculaires de la thyroïde sont observées chez les mâles. Au bilan, ces études n'apportent pas de preuves suffisantes pour considérer le déca-BDE comme cancérogène. Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé le déca-BDE dans le groupe 3 (preuves insuffisantes chez l'homme et chez l'animal). Les tumeurs hépatiques et thyroïdiennes semblent s'inscrire dans un contexte d'induction enzymatique pouvant être considéré comme spécifique de l'espèce.

Aucune donnée n'est disponible pour les autres congénères.

4.6 Etude des fonctions de reproduction et sur le développement

Les études portant sur l'évaluation des fonctions de reproduction sont très incomplètes, aucune étude spécifique n'étant disponible concernant l'embryotoxicité, la péri- et post-natalité, ou l'impact sur les descendants (étude multi-génération). En outre, la plupart des études ont été réalisées sur des mélanges commerciaux sans aucune précision concernant la composition.

Concernant le déca-BDE, une étude de fertilité chez le rat exposé pendant 60 jours avant l'accouplement, durant la gestation et pendant la lactation à 100 mg/kg p.c./j d'un mélange commercial (77,4 % de déca-, 22,8 % d'octa- et 0,8 % de nona-BDE) ne montre pas d'effets sur les principaux paramètres de la reproduction ni d'effets toxiques sur la mère ou les petits (Norris *et al.*, 1975). Ces résultats sont confirmés par une étude de développement conduite selon les lignes directrices OCDE jusqu'à 1000 mg/kg p.c./j d'un mélange commercial (97 % déca-BDE) (Hardy *et al.*, 2002).

Une baisse de la production de sperme et du nombre de spermatozoïdes est observée chez des rats adultes dont les mères ont été traitées avec du penta-BDE (BDE-99) par gavage au 6^{ème} jour de gestation (60 ou 300 mg/kg p.c.) sans qu'il n'y ait de conséquence sur leur fertilité (Kuriyama *et al.*, 2005). Toutefois, les auteurs rappellent que la production de sperme chez le rat peut être réduite de 90 % sans compromettre la fertilité, ce qui n'est pas le cas chez l'homme.

Cependant, des travaux plus récents montrent des effets sur le développement sexuel de rats dont les mères ont été traitées avec du penta-BDE (BDE-99) par injection sous cutanée (1 ou 10 mg/kg p.c./j de penta-BDE) au cours de la gestation (G10 à G18) (Lilienthal *et al.*, 2006). Une altération des tissus ovariens dans la génération F1 dès 60 µg/kg p.c. et des anomalies osseuses dans la génération F2 ont également été observées après administration unique au 6^{ème} jour de gestation (Talsness *et al.*, 2005).

Chez le lapin, un retard d'ossification est également observé à la dose maternotoxique de 15 mg/kg p.c./j d'un mélange d'octa-BDE (G7 à G19), mais aucun effet à 5 mg/kg p.c./j (Breslin *et al.*, 1989)

4.7 Etude des fonctions endocrines

Très récemment, des travaux ont mis en évidence des effets du penta-BDE (BDE-99) sur les fonctions endocrines, se traduisant par une diminution de la distance ano-génitale, des concentrations d'hormones sexuelles stéroïdiennes, du nombre de follicules ovariens, du poids de la thyroïde et une augmentation de la préférence sucrée chez le mâle (indice de féminisation). Ces effets ont été observés chez des rats adultes dont les mères ont été traitées par injection sous cutanée avec du penta-BDE (1 ou 10 mg/kg p.c./j) au cours de la gestation (G10 à G18). Les auteurs notent que ces effets ont été détectés à l'âge adulte, soit bien après l'arrêt de l'exposition au penta-BDE, démontrant la persistance des effets (Lilienthal *et al.*, 2006).

Stoker *et al.* avaient déjà mis en évidence en 2004 un retard dans la maturation sexuelle chez le rat mâle et femelle, après exposition dès le sevrage et durant 20 à 31 j à 60 mg/kg p.c./j d'un mélange commercial de tétra- et penta-BDE (DE 71), qui pourrait être la conséquence d'effets sur la thyroïde, celle-ci se révélant particulièrement sensible aux PBDE.

Ainsi, après exposition à ce même mélange commercial (DE 71) ou à du tétra-BDE (BDE-47), une diminution du taux de T4 est rapportée à maintes reprises chez le rat et la souris, sans effet sur les taux de T3 et TSH ou bien uniquement chez le mâle. Une modification histo-pathologique de la thyroïde est observée à partir de 60 mg/kg p.c./j après 20 à 31 j d'exposition au DE-71 (Fowles *et al.*, 1994 ; Hallgren *et al.*, 2001 ; Zhou *et al.*, 2002 ; Stoker *et al.*, 2004). Le taux de T4 est également diminué chez les fœtus dont les mères sont intoxiquées, avec un retour à des valeurs normales 15 j après le sevrage, correspondant à l'arrêt de l'exposition par l'allaitement (Zhou *et al.*, 2002).

L'étude de l'activité biologique des PBDE n'est qu'à son début, les premiers résultats montrant que certains congénères sont actifs *in vitro*. Par exemple, les BDE-19, -100, -155 et -49 sont des antagonistes présentant une bonne affinité pour les récepteurs AR (récepteur aux androgènes) et PR (récepteur aux progestérone) et des agonistes ayant une affinité pour le récepteur ER alpha (récepteur des oestrogènes). Ils inhibent l'activité de l'estradiol sulfotransférase et présentent des effets potentialisateurs sur la prolifération induite par T3 des cellules GH3 (Hamers *et al.*, 2006). Certains métabolites hydroxylés des PBDE (en fonction de leur stéréochimie) pourraient être des perturbateurs endocriniens (Meerts *et al.*, 2000 et 2001).

L'un des mécanismes proposés est une compétition des PBDE avec la T4 pour les récepteurs de la transthyréine (TTR), la principale protéine de transport des hormones thyroïdiennes chez le rat, toutefois sa signification pour l'homme reste à déterminer (JECFA, 2005).

Enfin, le DE-71 a montré un potentiel anti-androgène dans le test de Hershberger chez le rat immature (Stoker *et al.*, 2005).

Dans sa synthèse de 2005, le JECFA suggère que les effets dépendants du récepteur Ah pourraient être dus à la présence de contaminants de type dioxine dans les mélanges commerciaux.

En conclusion, des altérations hormonales sont rapportées avec certains PBDE. Concernant la thyroïde, si les effets directs ne sont pas systématiquement extrapolables à l'homme, les effets indirects résultant de modifications hormonales thyroïdiennes peuvent avoir un impact certain sur

les fonctions de reproduction et plus particulièrement sur le déroulement de la maturation sexuelle, sur le développement de l'embryon et sur l'activité neuro-comportementale des nouveau-nés.

4.8 Conclusions

Les quelques études disponibles pour évaluer les effets toxiques des PBDE sur un nombre limité de congénères (principalement penta-, octa- et déca-BDE) montrent que le foie, le rein et la thyroïde sont les organes cibles de l'action toxique de ces molécules. Cependant leur pouvoir inducteur démontré permet de nuancer la toxicité observée au niveau du foie et de la thyroïde en terme d'extrapolation à l'homme. Certaines études suggèrent que les PBDE pourraient exercer un impact sur le système nerveux et sur les fonctions immunitaires. Les données de génotoxicité et de cancérogenèse sont trop limitées pour formuler une conclusion définitive sur ces deux points. Enfin, les résultats de différentes études convergent pour considérer les PBDE comme des perturbateurs endocriniens potentiels.

D'une façon générale, les données de la littérature restent trop superficielles ou trop anciennes pour une analyse pertinente de ces aspects en raison d'imprécisions méthodologiques déjà précédemment citées. Aucune expérimentation n'a été à ce jour réalisée chez le non-rongeur. Des études réalisées selon des protocoles reconnus internationalement portant sur les congénères les plus fréquemment retrouvés dans l'alimentation et dans l'environnement et présentant un degré de pureté satisfaisant seraient nécessaires.

En conséquence, les études disponibles ne permettent pas d'identifier une dose toxicologique expérimentale de référence qui puisse servir de fondement à la fixation d'une dose journalière tolérable.

5 DONNEES CHEZ L'HOMME : ETUDES D'IMPREGNATION

Bien que le déca-BDE demeure le seul mélange de PBDE dont l'utilisation est autorisée au sein de l'Union européenne, les résultats concernant sa présence dans l'environnement et chez l'homme demeurent peu nombreux.

Les études publiées ou en cours visant à estimer les niveaux de PBDE présents chez l'homme s'intéressent principalement aux PBDE majoritairement retrouvés dans les tissus, à savoir des tri-, tétra-, penta-, hexa- et hepta-BDE (# 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183). Pour les niveaux d'exposition aux octa-BDE, ainsi qu'aux nona-BDE et au déca-BDE, les données sont plus limitées. Il en va de même pour leurs métabolites. De fait, le dosage du déca-BDE (et dans une moindre mesure des congénères comportant 8 et 9 atomes de brome) est rendu difficile par son poids moléculaire élevé et sa solubilité très limitée, y compris dans les solvants organiques.

Aucune donnée relative aux niveaux d'imprégnation de la population française n'est à ce jour disponible. Toutefois, un programme de recherche (AFSSE, RD-2004-011) est actuellement en cours. Les études actuellement menées au niveau européen sont basées sur des échantillons néerlandais, norvégiens et tchèques (programme "FIRE"). Il est établi que les concentrations tissulaires de PBDE chez l'homme sont, en règle générale, plus élevées en Amérique du Nord que dans le reste du monde (Gill *et al.*, 2004).

Les niveaux d'imprégnation humaine dans le monde ont été mesurés essentiellement dans le tissu adipeux, le sang (plasma ou sérum) et le lait maternel.

Tissu adipeux

Les premières études ont été menées aux USA sur des échantillons collectés de 1980 à 1990, montrant la présence d'hexa-, d'hepta-, d'octa- et de nona-BDE, à des valeurs moyennes respectives de 0,21 ; 0,18 ; 0,65 et 1 ng/g de lipides (Stanley *et al.*, 1991). Le déca-BDE n'a été retrouvé qu'à des niveaux très faibles et les PBDE à moins de 6 bromes n'ont pas été dosés.

Depuis 1998, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer le niveau d'imprégnation du tissu adipeux par les PBDE. Les résultats figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Teneur en PBDE recherchés dans le tissu adipeux

	Nb d'échantillons	PBDE recherchés	Teneur (ng/g de lipides)	Références
Belgique (2002)	20	28,47,99,100,153	4,75 (2,2-11,7)	Covaci <i>et al.</i> , 2002
Belgique (2006)	53	28,47,99,100,153, 154,183	11,1 (1,23-57,2)	Naert <i>et al.</i> , 2006
Espagne (1999)	13	tétra-BDE, penta-BDE, hexa-BDE	1,36 0,93 1,83	Meneses <i>et al.</i> , 1999
Suède (1995-97)	27	tétra-BDE	5,1 (0,6-27,5)	Hardell <i>et al.</i> , 1998
Japon (1970 et 2000)	10	28,47,99,100,153, 154,183	1970 : 0,029 (0,006-0,078) 2000 : 1,288 (0,466-2,753)	Choi <i>et al.</i> , 2003
USA	23 F	47,99,100,153,154	86	She <i>et al.</i> , 2002
USA (2003-2004)	52	di-hexa bromés	399 (17-9630)	Johnson-Restrepo <i>et al.</i> , 2005
Suède	1 F + 4 H	17,28,47,66,85,99, 100,153,154	5,4 (3,8-7,7)	Meironyté-Guvenius <i>et al.</i> , 2001
Finlande	10	47,99,153	11,6 (5,5-22)	Strandman <i>et al.</i> , 1999

Les principaux PBDE retrouvés, en termes de concentration, sont les BDE-47 (tétra), BDE-99 (penta) et BDE-153 (hexa), qui représentent à eux trois plus de 85% des PBDE détectés. Le BDE-47 apparaît comme majoritaire dans la plupart des études.

Ces résultats sont également observés par Antignac *et al.* (2006). Ces auteurs ont mesuré dans le tissu adipeux de femmes accouchant par césarienne des teneurs comprises entre 1,2 et 14,9 ng/g de lipides (n=26 ; valeur médiane : 2,5 ng/g) pour la somme des tri- à hepta-BDE, avec une prédominance du BDE-153 (environ 50% du total), suivi du BDE-47 (ca. 25%) et des autres congénères majeurs (BDE-183, BDE-99, BDE-100, BDE-28, BDE 154). Cinq congénères d'octa-BDE, ainsi que les 3 nona-BDE et le déca-BDE ont également été quantifiés dans ces échantillons. Les valeurs médianes mesurées pour ces PBDE sont respectivement de 1,3 ; 0,8 et 2,3 ng/g de lipides. Ces résultats illustrent bien que les données actuellement disponibles pourraient sous-estimer de façon notable la présence des congénères de poids moléculaire élevé.

Sang

La première étude détaillée a été réalisée en Suède en 1997 (Klasson-Wehler *et al.*, 1997) dans laquelle 6 PBDE allant du tri- à l'hexa-BDE ont été mesurés dans le sang (plasma). Les résultats montraient une prédominance des BDE-47 et BDE-99 (70% des PBDE plasmatiques à eux deux) pour des valeurs moyennes de 2,1 ng/g de lipides (somme des PBDE recherchés).

Des études comparables (pour ce qui est des PBDE recherchés) ont été publiées pour l'Allemagne, où les échantillons de sang total contenaient en moyenne 3,9 ng/g et 5,6 ng/g de lipides de PBDE, respectivement en 1985 et 1999 (Schröter-Kermani *et al.*, 1999, d'après Gill *et al.*, 2004). Une étude réalisée en Norvège sur 40 à 50 hommes suivis entre 1977 et 1998 montre que le niveau d'imprégnation par les PBDE (#28, 47, 99, 100, 153 et 154) a été multiplié par sept, passant de 0,44 ng/g de lipides en 1977 à 3,3 ng/g de lipides en 1999 (Thomsen *et al.*, 2002).

Des données sont par ailleurs disponibles pour le Japon avec des valeurs médianes de 4,1 ng/g de lipides sur sang total (Hirai *et al.*, 2002) et une prédominance du BDE-47 et du BDE-153 (70 % du total à eux deux).

Aux Etats-Unis, des niveaux approximativement 10 fois plus élevés ont été retrouvés pour des PBDE équivalents, avec en particulier une concentration moyenne de BDE-47 de l'ordre de 50

ng/g de lipides (sérum ; Etat de l'Indiana ; Mazdai *et al.*, 2003). Pour le BDE-47, en Californie, une différence très nette a par ailleurs été trouvée entre des échantillons archivés datant des années soixante (BDE-47 non détectable) et ceux prélevés à la fin des années quatre-vingt dix (médiane à 16,5 ng/g de lipides) (Petreas *et al.*, 2003). Sjödin *et al.* (2004) montrent également l'augmentation des teneurs en BDE-47 entre les années 1985-89 (5,4 ng/g de lipides) et les années 2000-2002 (36 ng/g de lipides). Ces différents résultats indiquent clairement l'importance des sources anthropiques dans la contamination humaine par les PBDE.

Sjödin *et al.* (2000) ont montré qu'il existait une corrélation entre l'élévation des niveaux plasmatiques mesurés pour certains PBDE (en particulier le BDE-47) et un régime alimentaire riche en poisson, sur des échantillons provenant de Suède et de Lituanie, pour des personnes consommant des poissons provenant de la mer Baltique.

Lait maternel

Les études reprenant des échantillons archivés de lait maternel suggèrent une augmentation des niveaux résiduels d'organo-bromés chez l'homme, concomitante à l'augmentation de la production des retardateurs de flamme bromés au cours des dernières décennies. Les résultats indiquent des taux médians allant de moins de 0,1 ng/g de lipides pour les plus anciennes études (années 70) à 196 ng/g de lipides dans une étude de 2001 conduite aux Etats-Unis. La plupart des autres études annoncent des taux médians de moins de 10 ng/g de lipides dans le lait maternel.

Les travaux de Noren et Meironyté (1998, 2000) et Meironyté *et al.* (1999, 2001) sur des échantillons suédois, ont montré une augmentation des niveaux mesurés au cours du temps, allant pour la somme des BDE-28, 47, 66, 85, 99, 100, 153 et 154 de 0,07 ng/g de lipides en 1972 à 4,02 ng/g de lipides en 1997. La prédominance du BDE-47 (>50% du total) et, dans une moindre mesure, celle des BDE-99, -100 et -153 a été constatée. Les échantillons, provenant d'une banque de stockage de lait humain, étaient constitués de mélanges à quantités équivalentes de lait stockés en 1972 (n=75), 1976 (n=78), 1980 (n=116), 1984 (n=102), 1985, 1990, 1994, 1996 (n=20) et 1997 (n=40) (Meironyté *et al.*, 1999). Sur ces bases, les auteurs ont conclu, pour la somme des 8 PBDE dosés, à une croissance exponentielle des valeurs mesurées avec un doublement tous les 5 ans. Les résultats de l'étude rétrospective de Fångstrom *et al.* (2005), menée aux îles Féroé sur des mélanges de laits de 1987, 1994-95 et 1999, confirment une forte augmentation des niveaux mesurés (BDE-47, 99, 100, 153, 209). Pour cette étude, les moyennes calculées pour l'ensemble des PBDE recherchés étaient respectivement de 1,9 ; 4 ; et 8 ng/g de lipides. Le déca-BDE, non mesuré dans les études suédoises, représentait une proportion non négligeable du total (ca. 10%). Par ailleurs, pour les îles Féroé, le BDE-153 a été retrouvé en quantité plus importante que le BDE-47.

Ohta *et al.* (2002) ont procédé à des dosages de PBDE dans le lait de femmes dont ils ont déterminé le régime alimentaire. Ils concluent que pour la somme de 6 PBDE allant du tri- à l'hexa-BDE, les niveaux mesurés dans le lait sont supérieurs chez les femmes ayant un régime riche en poisson (1,7 ng/g de lipides) comparés à ceux des femmes en consommant peu (0,8 ng/g de lipides).

Au Royaume-Uni, Kalantzi *et al.* (2004) ont analysé 15 PBDE dans des échantillons de lait recueillis auprès de 54 femmes entre 2001 et 2003. Les teneurs mesurées sont comprises entre 0,3 et 69 ng/g lipides (moyenne géométrique : 6,9 ng/g de lipides). Des résultats comparables ont été obtenus en Suède par Darnerud *et al.* (2003) avec 3,8 ng/g de lipides et en Pologne par Jaraczewska *et al.* (2006) avec 2,0 ng/g de lipides.

Pour l'ensemble des études citées, le BDE 47 apparaît le plus souvent majoritaire, suivi du BDE 153. La prédominance du BDE-153 mesurée dans le lait des femmes des îles Féroé pourrait être en relation avec leur régime alimentaire comportant de la viande de mammifères marins. Il faut noter que les études en cours (programme FIRE, meeting de Prague 2005, non publié) tendent à indiquer une stabilisation des valeurs mesurées en Europe ces dernières années,

Grossesse et allaitement

Certaines études menées chez l'homme permettent de supposer un passage transplacentaire de certains PBDE.

En Finlande, les BDE-28, -47, -99 et -153, recherchés dans les placentas humains, présentent des teneurs comprises entre 1 et 4,4 ng/g de lipides (Strandman *et al.*, 2000).

Guvenius *et al.* (2003) ont prélevé le sang maternel, le sang ombilical et le lait maternel de 15 femmes suédoises et ont analysé dans ces échantillons la teneur de 10 PBDE. Ils trouvent des teneurs en PBDE de 2,07 ng/g de lipides dans le sang maternel, 1,69 ng/g de lipides dans le sang ombilical et 2,14 ng/g de lipides dans le lait maternel. Cependant, rapportée au poids frais, la teneur dans le sang du cordon est 5 fois plus faible que dans le sang maternel.

Dans une étude réalisée aux Etats-Unis sur 12 femmes (Mazdai *et al.*, 2003), les teneurs en 6 PBDE mesurées dans le sang maternel et du cordon ombilical sont respectivement comprises entre 15 et 580 ng/g de lipides et 14 et 460 ng/g de lipides, soit environ 7 à 230 fois plus élevées que dans l'étude suédoise (Guvenius *et al.*, 2003). Dans ces deux études le BDE-47 est majoritaire. Une étude similaire a été réalisée par Bi *et al.* (2006, République populaire de Chine, 21 échantillons couplés sérum fœtal/sérum maternel) dans laquelle une valeur médiane de 3,9 ng/g de lipides a été déterminée pour les 7 PBDE (BDE-28, -47, -99, -100, -153, -154, -183) recherchés dans le sang du cordon ombilical. Pour cette étude, les BDE-47 et -153 étaient majoritaires (60% du total à eux deux). Mazdai *et al.* (2003) ont également dosé les hormones thyroïdiennes T3 et T4 totales ou libres dans le sang maternel et du cordon ombilical. Ils n'ont pas trouvé de relation entre la teneur totale en PBDE et les concentrations en T3 et T4, contrairement à ce qui est observé chez la souris et le rat exposés aux PBDE (Hallgren *et al.*, 2001).

Le passage trans-placentaire des PBDE chez l'homme est enfin fortement suggéré par les travaux de Schechter *et al.* (2005), qui ont mesuré des niveaux de PBDE allant de 4 à 33 ng/g de lipides sur 10 foies d'enfants morts-nés ou morts très peu de temps après la naissance.

6 NIVEAUX DE CONTAMINATION DANS L'ENVIRONNEMENT

Les niveaux de résidus de PBDE ont été mesurés pour différentes espèces de poisson, allant jusqu'à 27 µg/g de lipides dans le muscle de brochet, chez des animaux exposés à des effluents de textiles industriels (Andersson *et al.*, 1981). Des niveaux élevés (jusqu'à 28 µg/g de lipides) ont également été mesurés dans les oeufs et le foie d'oiseaux marins (Sellstrom *et al.*, 1993), ainsi que chez les cétacés (0,8-3,1 µg/g de lipides) (Lindstrom *et al.*, 1999). Il convient de noter que nombre de ces études se réfèrent à des animaux marins (ou prédateurs d'animaux marins) dans la zone de la mer Baltique, pour laquelle la contamination par les composés organo-halogénés est conséquente. De même, les résultats les plus récents (2000-2005) proviennent en grande partie d'Amérique du Nord, où d'une part, les niveaux de contamination environnementaux sont plus élevés qu'en Europe (de même que les niveaux de contamination humaine) et où d'autre part, les mélanges penta- et octa-BDE sont encore utilisés. Les niveaux de RFB retrouvés dans divers milieux et échantillons biologiques ont été l'objet d'une revue détaillée en 2006 (Law *et al.*). Les résultats les plus récents mettent en évidence la présence de déca-BDE (mais aussi d'autres RFB : HBCD et TBBPA).

En dehors des études portant sur les niveaux de PBDE détectés dans la faune sauvage, quelques publications permettent de préciser les sources possibles de PBDE à partir des aliments. Une étude de 2000 réalisée au Japon sur des échantillons de 7 espèces de poissons (Akutsu *et al.*, 2003) démontre une forte prédominance du BDE-47 toutes espèces confondues, avec des niveaux résiduels de 1 à 38 ng/g de lipides (0,06 à 2,1 ng/g de poids frais). Les PBDE de poids moléculaires voisins (tri- et penta-BDE) sont également détectés. Ces auteurs ont inclus la recherche du déca-BDE en plus des congénères allant jusqu'à l'hexa-BDE, mais celui-ci n'a été retrouvé que chez deux espèces de poisson à des doses marginales.

Une liste moins étendue de PBDE (tétra- à hexa-BDE) a été recherchée chez des poissons d'eau douce aux Etats-Unis (Hale *et al.*, 2001). Les niveaux mesurés vont de moins de 5 à 47900 ng/g de lipides, avec une forte prédominance des BDE-47, -99 et -100. Toutefois, dans la zone d'étude concernée (Virginie), plusieurs sources industrielles pourraient expliquer de tels résultats.

De nombreux autres travaux indiquent que les poissons d'eau douce aussi bien que les poissons marins sont des sources de contamination en PBDE majeures pour l'homme.

7 ESTIMATION DES NIVEAUX DE CONTAMINATION DES ALIMENTS PAR LES PBDE

Les études documentant les niveaux résiduels de PBDE dans une gamme étendue de produits alimentaires sont récentes. Les principales études ont été réalisées au Japon (Ohta, 2002), en Espagne (Bocio *et al.*, 2003), en Finlande (Kiviranta *et al.*, 2004) et aux Etats-Unis (Schechter *et al.*, 2004). Les résultats des analyses de PBDE, réalisées par les autorités canadiennes, néerlandaises et allemandes, figurent dans le rapport du JECFA (2005). En France, l'étude *Calipso* (AFSSA/DGAL/INRA, 2006), relative aux modes d'approvisionnement locaux en produits de la mer chez des forts consommateurs, a estimé les niveaux de contamination en PBDE dans ces produits.

Il convient de noter que la quantité et la qualité des données disponibles sont très inégales selon les pays. La méthodologie de l'étude n'est pas toujours décrite et le nombre de congénères dosés n'est pas toujours indiqué. Lorsqu'un congénère n'est pas quantifié, sa contamination est considérée comme étant nulle ou estimée égale à la limite de détection (LOD) ou de quantification (LOQ), ce qui peut entraîner une sous-estimation ou une sur-estimation de la contamination. Le traitement des données (agrégation des échantillons ou données individuelles) et l'expression des résultats peuvent être également différents. D'une façon générale, l'absence de description de l'ensemble de ces paramètres et les différences méthodologiques rendent difficiles les comparaisons des résultats.

Pour l'étude japonaise (Ohta, 2002), 11 PBDE ont été recherchés, du tri- à l'hexa-BDE. Les niveaux les plus élevés ont été mesurés chez le poisson, avec pour certaines espèces plus de 1,5 ng de PBDE par gramme de poids frais (ng/g PF) (somme de 6 PBDE, du tri- à l'hexa). Les produits végétaux examinés, épinards, pommes de terre et carottes, en contenaient respectivement 0,134, 0,048 et 0,003 ng/g PF et les viandes de porc, bœuf et poulet respectivement 0,064, 0,016 et 0,006 ng/g PF. Le BDE-47 est majoritaire dans la plupart des cas, mais d'autres PBDE sont présents, voire prédominants dans certains échantillons de légumes et de viande (hexa-BDE : pommes de terre et carottes ; penta-BDE : porc). Les valeurs mesurées pour les légumes sont élevées en comparaison des données espagnoles.

Bocio *et al.* (2003) ont analysé les PBDE (du tétra-BDE à l'octa-BDE) dans 54 échantillons composites prélevés en 2000 dans le commerce de distribution et sur les marchés de Catalogne (étude type "panier de la ménagère"). Les niveaux moyens de contamination des aliments collectés sont pour les poissons et coquillages : 0,334 ng/g PF, les huiles et graisses : 0,588 ng/g PF, les viandes et dérivés : 0,109 ng/g PF, les œufs : 0,065 ng/g PF, les produits laitiers : 0,048 ng/g PF et le lait : 0,017 ng/g PF, les céréales : 0,036 ng/g PF, les légumes secs : 0,011 ng/g PF et les fruits et légumes : 0,006-0,008 ng/g PF. Un des intérêts majeurs de cette étude est de montrer que la répartition des différents PBDE n'est pas identique selon la matrice considérée. Par exemple, alors que les tétra- et penta-BDE sont majoritaires pour les produits issus de la mer (0,158 et 0,115 ng/g PF pour le tétra- et le penta-BDE), la répartition des PBDE est beaucoup plus homogène dans les autres denrées, notamment dans les produits carnés (de l'ordre de 0,023 ng/g PF pour chacun des PBDE analysés).

Kiviranta *et al.* (2004) a analysé dans une étude type "panier de la ménagère" les BDE #47, 99, 100, 153 et 154 dans 4000 échantillons correspondant à 228 aliments prélevés entre 1997 et 1999 dans le commerce de distribution et sur les marchés finlandais. Les teneurs pour ces 5 PBDE sont comprises entre 0,00082 ng/g PF (produits laitiers liquides) et 0,850 ng/g PF (poissons). Les teneurs dans les produits végétaux (produits céréaliers, produits à base de pomme de terre, légumes et fruits) sont comprises entre 0,0013 et 0,017 ng/g PF.

Schechter *et al.* (2004) ont réalisé une étude type "panier de la ménagère" à partir de 32 échantillons d'aliments (denrées animales, poisson et produits laitiers) collectés dans 3 supermarchés (Dallas, USA) dans lesquels ils ont dosé 13 congénères de PBDE dont le déca-BDE. Les valeurs médianes obtenues sont de 1,725 ng/g PF pour le poisson (BDE-47 majoritaire, puis BDE-99 et BDE-100), 0,283 ng/g PF pour les viandes et 0,032 ng/g pour les

produits laitiers (BDE-47 majoritaire, puis BDE-99). Il est important de noter que, même si cette étude est présentée comme préliminaire, l'examen des données fournies permet de constater la présence de fortes proportions de déca-BDE dans certains poissons et dans d'autres échantillons prélevés (foie de veau, fromage). Enfin, les niveaux de résidus de PBDE détectés dans le lait écrémé lors de cette étude étaient inférieurs à la limite de détection.

En 2001, le Royaume-Uni (UK-COT, 2004) a recherché les BDE # 28, 47, 99, 100, 153 et 154 dans des échantillons de truites et d'anguilles prélevées sur les rivières Skerne et Tees sur lesquelles est installé un complexe industriel chimique. Cette étude montre que les teneurs en PBDE dans les truites varient de 12-14 ng/g PF en amont à 59-197 ng/g PF en aval et pour les anguilles de 53 ng/g PF en amont à 164-288 ng/g PF en aval du site industriel. Dans une autre étude plus large, le Royaume-Uni (UK, 2006a) a analysé 17 BDE dans 24 espèces de poissons sauvages, 7 espèces de poissons d'élevage, 7 mollusques et crustacés et 10 produits transformés ou en conserve de poissons et de mollusques et crustacés à raison de 30 à 60 échantillons par espèce ainsi que dans 10 compléments alimentaires à base d'huile de poisson, prélevés entre 2002 et 2004 sur le marché britannique. Le BDE 47 est majoritaire ; les BDE # 49, 99, 100, 153 et 154 sont les plus souvent détectés. Le BDE 209 est retrouvé en concentration importante lorsqu'il est présent. Les teneurs observés dans les truites d'élevage et les anguilles sont généralement inférieures à celles trouvées dans l'étude de 2001. Dans les compléments alimentaires à base d'huile de poisson, les teneurs en BDE 28 et 153 sont 8 fois plus élevées que dans les poissons frais ou en conserve. Le Royaume-Uni a également analysé ces 17 BDE dans 17 groupes d'aliments. Le groupe des viandes présente des concentrations en PBDE les plus élevées, dominées par celle du BDE 209 (3,64 ng/g poids frais). Pour les autres groupes, le BDE 209 est également le plus présent avec des concentrations comprises entre inférieur à 0,006 et 0,39 ng/g PF (UK, 2006b).

En 2002, dans le cadre d'une étude de l'alimentation totale (TDS), le Royaume-Uni (UK-COT, 2004) a également dosé les 6 PBDE dans des aliments prélevés sur 24 sites différents. Les résultats étaient inférieurs à la limite de détection.

L'Allemagne (JECFA, 2005) a évalué entre 2001 et 2003 le niveau de contamination de diverses denrées par les BDE # 28, 47, 99, 100, 153 et 154 avec une limite de quantification (LOQ) de 1 ng/g de matière grasse. Les teneurs dans les œufs sont comprises entre 1 et 5 ng/g de matière grasse (30 échantillons > LOQ sur 106), dans le poulet (14 sur 38 échantillons), entre 1 et 12 ng/g de matière grasse et dans le lait (5 sur 96 échantillons), entre 1 et 4 ng/g de matière grasse, dans la viande de porc (10 sur 48), entre 1 et 16 ng/g de matière grasse. Dans une autre étude, Pöpke *et al* (2004) montrent que les poissons les plus contaminés sont les perches (max : 47,6 ng/g de matière grasse) puis le hareng (13,9 ng/g de matière grasse) et le flétan (0,42-9,86 ng/g de matière grasse) (somme des BDE-17, -28, -47, -66, -77, -99, -100, -153, -154, -183 et -209).

Les Pays-Bas (de Winter-Sorkia *et al*, 2003) ont recherché les BDE # 28, 47, 71, 77, 99, 100, 153, 154, 190 et 209 dans 91 denrées alimentaires consommées par la population néerlandaise. Les BDE # 71, 77, 190 et 209 n'ont jamais été détectés (LOD : 0,5 ng/g). Les teneurs mesurées dans le fromage, la viande de porc, de volaille et de bœuf sont comprises entre 0,3 et 2,1 ng/g. Les harengs sont les plus contaminés avec une teneur moyenne de 12,9 ng/g et le saumon avec 3,4 ng/g. Dans le lait, les autres produits laitiers ou les graisses animales et végétales, les teneurs en PBDE étaient inférieures aux LOD.

Le JECFA (2005), en se fondant sur les données de contamination disponibles dans les pays européens, a estimé les niveaux de contamination pour 6 PBDE (# 28, 47, 99, 100, 153 et 154) dans les divers groupes de denrées alimentaires (tableau 3). Les poissons et produits de la mer font partie des aliments les plus contaminés avec une teneur moyenne en PBDE de 1,8 ng/g poids frais.

Tableau 3 : Paramètres de distribution de la contamination des denrées alimentaires par 6 PBDE (# 28, 47, 99, 100, 153 et 154) en Europe (ng/g poids frais)
(Source : Données JECFA, 2005)

	Paramètre	Produits laitiers	Œufs	Viandes et volailles	Fruits et légumes	Matières grasses et huiles	Poissons et produits de la mer
Scénario 1 ND = 0	Moyenne	0,030	0,048	0,078	0,007	0,267	1,782
	Médiane	0,023	0,037	0,060	0,005	0,204	1,364
	P90	0,055	0,090	0,146	0,013	0,496	3,316
Scénario 2 ND=LOD	Moyenne	0,249	0,128	0,232	0,010	0,944	1,872
	Médiane	0,190	0,098	0,178	0,007	0,723	1,433
	P90	0,463	0,239	0,433	0,018	1,757	3,484

L'étude *Calipso* (AFSSA/DGAL/INRA, 2006) a porté sur l'analyse de 7 PBDE (# 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183) dans 170 produits frais et surgelés, en conserve, fumés ou plats préparés à base de produits de la mer prélevés dans les 4 sites choisis pour cette étude (Le Havre, Lorient, La Rochelle et Toulon). La représentativité de l'échantillonnage des produits a été réalisée en tenant compte des :

- fréquences de consommation et quantités consommées obtenues dans le cadre de l'enquête de consommation,
- modes d'achats (produits frais, semi-frais, congelés, conserves...),
- lieux d'approvisionnement (pêche à pied, achat au port, au marché, chez le poissonnier, dans un autre type de commerce ou consommation hors-domicile),
- origines des produits (préférentiellement locale, régionale...).

110 échantillons de poissons (représentant 31 espèces) et 44 échantillons de mollusques et crustacé (représentant 17 espèces) ont été analysés. Les résultats figurent dans le tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres de distribution de la contamination des produits de la mer par 7 PBDE (# 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) en France (ng/g poids frais) (étude *Calipso*)

	Poissons	Mollusques et crustacés
Moyenne	1,739	0,562
Ecart-type	4,670	0,673
Médiane	0,586	0,323
P90	2,393	0,863
P95	2,643	1,427

Les teneurs observés en France sont du même ordre de grandeur que celles rassemblées par le JECFA (tableau 3) pour l'ensemble des pays européens. Le poisson le plus contaminé est l'anguille avec une teneur moyenne de 26,6 ng/g PF. Les conserves de pilchard, de maquereau et de saumon fumés présentent des teneurs moyennes respectives de 3,2, 2,8 et 2,7 ng/g PF. Pour les mollusques et les crustacés, l'araignée de mer est l'espèce la plus contaminée avec 3 ng/g PF. La roussette pour les poissons et le poulpe et la pétoncle pour les mollusques et les crustacés sont les espèces les plus faiblement contaminées (0,3 et 0,2 ng/g PF). D'une façon générale, la teneur en PBDE dans les produits de la mer augmente avec le taux de matière grasse. Le BDE-47 et le BDE-99 sont les plus présents dans les produits de la mer, représentant respectivement environ 60 % et 23 % de la contamination totale pour les 7 PBDE.

8 ESTIMATION DE L'EXPOSITION DES CONSOMMATEURS AUX PBDE

8.1 Exposition dans différents pays en Europe, Amérique du Nord et Asie

Le tableau 5 montre que les études de type alimentation totale (TDS) publiées par plusieurs pays, Canada et Etats-Unis pour l'Amérique du Nord, Finlande, Pays-Bas, Espagne, Suède et Royaume-Uni pour l'Europe et Japon pour l'Asie, présentent des niveaux d'exposition moyens quotidiens compris entre 13 et 228 ng de PBDE par personne.

Tableau 5 : Apport moyen en PBDE dans différents pays (ng/personne/jour)
(Source : Données JECFA, 2005)

Pays	Types d'étude	PBDE mesurés	Apport moyen en PBDE (ng/pers/j)
Canada	TDS, 50 échantillons	28, 47, 99, 100, 153, 154, 183	30 à 44
Espagne	TDS, 54 échantillons	47, 99, 100, 153, 154, 183, octaBDE	82-97
Finlande	TDS, 228 échantillons	47, 99, 100, 153, 154	43
Japon	TDS, 13 échantillons	47, 49, 66, 99, 100, 119, 153, 154, 183	113
Pays-Bas	TDS, 84 échantillons	28, 47, 71, 77, 99, 100, 153, 154, 190, 209	13-228
Suède	TDS, 20 échantillons	47, 99, 100, 153, 154	41 à 52
USA	TDS, 32 échantillons	17, 28, 47, 66, 85, 99, 100, 138, 153, 154, 183, 209	100 à 140

Le tableau 6 présente les contributions des principaux groupes d'aliments à l'exposition aux PBDE retrouvés en Europe et en Amérique du Nord (JECFA, 2005). En Europe, les poissons représentent le contributeur majeur à l'exposition alimentaire aux PBDE alors qu'en Amérique du Nord les principaux contributeurs sont les produits animaux terrestres (produits laitiers, viandes et volailles).

Tableau 6 : Contribution des différents vecteurs alimentaires à l'exposition journalière aux PDBE du consommateur adulte (exprimée en ng/pers/j et %) en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord (Source : Données JECFA, 2005)

Scénario	Régime alimentaire	Produits laitiers		Œufs		Viandes et volailles		Poissons et produits de la mer		Fruits et légumes		Matières grasses et huiles		Total ng/j
		ng/j	%	ng/j	%	ng/j	%	ng/j	%	ng/j	%	ng/j	%	
Scénario 1 ND=0	Europe de l'Ouest	10	8	2	1	17	13	81	64	6	4	13	10	128
	Amérique du nord	25	13	8	4	63	33	42	22	6	3	46	24	188
Scénario 2 ND=LOD	Europe de l'Ouest	81	30	5	2	49	18	85	31	8	3	45	17	274
	Amérique du nord	81	34	5	2	59	22	42	17	8	3	52	22	240

8.2 Estimation de l'exposition en France

L'étude *Calipso* (AFSSA/DGAL/INRA, 2006) comporte une enquête de consommation ciblée sur des forts consommateurs de poissons et produits de la mer dans 4 régions côtières françaises (Le Havre, Lorient, La Rochelle et Toulon). La représentativité de l'échantillon de la population enquêtée a été assurée par un recrutement aléatoire des individus. 1011 individus, soit 250 par site, ont été inclus dans cette étude, répondant aux critères suivants :

- population adulte (18 ans et plus),
- consommer des produits de la mer au moins 2 fois par semaine, critère défini à partir de l'étude INCA de 1999. En effet, la fréquence de consommation médiane calculée à partir des

données de consommation individuelle de produits de la mer dans la population de l'enquête INCA 1999 était de 2 fois par semaine (INCA, 2000),

- résider de manière permanente sur l'un des sites sélectionnés depuis un certain nombre d'années.

Estimation de l'exposition en tenant compte de l'ensemble des vecteurs de PBDE

L'exposition aux PBDE a été estimée à partir des données de contamination des produits de la mer mesurées dans l'étude *Calipso* (# 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183) et celles des autres groupes de produits vecteurs de PBDE provenant des données européennes (tableau 3) selon une hypothèse basse (nd=0) et haute (nd=LOD) en appliquant deux scénarios d'exposition déterministe :

- le 1^{er} scénario est fondé sur les données de consommation de l'enquête INCA 1999 (échantillon de population adulte et enfant) ;
- le 2^{ème} scénario reprend les données de consommation de l'enquête *Calipso* qui porte sur les seules données de consommation des poissons et en considérant que l'échantillon de population *Calipso* consomme en moyenne les autres vecteurs de PBDE à des niveaux similaires à ceux consommés par l'échantillon de la population INCA adulte.

Les résultats de ces deux scénarios sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Estimation de l'exposition de la population française adulte, enfant de l'enquête INCA et des forts consommateurs de produits de la mer de l'étude *Calipso* aux PBDE (ng/personne/jour)

Groupe d'aliment	Exposition de la population française (enquête INCA 1999)				Exposition des forts consommateurs de produits de la mer français (étude <i>Calipso</i>)	
	enfant (3 à 14 ans, n=1018)		adulte (15 ans et plus, n=1474)		adulte (18 ans et plus, n=1011)	
	Moyenne (basse-haute)	% contribution (bas-haut)	Moyenne (basse-haute)	% contribution (bas-haut)	Moyenne (basse-haute)	% contribution (bas-haut)
Lait et produits laitiers	9,9-82	19,7-60,7	7,0 - 58	11-41	7,0-58	4,1-23
Œufs	0,6-1,5	1,2-1,0	0,86-2,3	1,4-1,6	0,86-2,3	0,5-0,9
Viandes et volailles	5,7-17	11,4-12,5	7,8-23,2	12,3-16,4	7,8-23,2	4,5-9,3
Poissons et produits de la mer	28,2-28,2	56,6-21	41,6-41,6	66-29	150-150	87-60
Fruits et légumes	1,6-2,3	3,2-1,6	2,3-3,3	3,6-2,3	2,3-3,3	1,3-1,3
Matières grasses et huiles	4,0-4,0	8-3,2	3,7-13,2	5,9-9,3	3,7-13,2	2,2-5,3
Total	50-135	100	63-142	100	172-250	100

Ces résultats montrent que l'exposition moyenne aux PBDE est :

- pour les enfants (enquête INCA), comprise entre 50 à 135 ng/personne/jour (soit 2,5 à 7,2 ng/kg p.c/j pour un poids moyen de 20 kg) ;
- pour les adultes (enquête INCA), comprise entre 63 et 142 ng/personne/jour (soit 1,0 à 2,2 ng/kg p.c/j pour un poids moyen de 65 kg) ;
- pour les adultes forts consommateurs de produits de la mer (enquête *Calipso*), comprise entre 172 et 250 ng/personne/jour (soit 2,5 à 3,7 ng/kg p.c/j pour un poids moyen de 68 kg). Cette population consomme en moyenne quatre fois plus de poisson et produits de la mer que la population française adulte de l'enquête INCA.

La contribution des vecteurs majoritaires à l'exposition française serait par ordre décroissant : les poissons et les produits de la mer (21 à 87%), le lait et les produits laitiers (4 à 60%), les viandes et les volailles (4 à 16%), les matières grasses et huiles (2 à 10%). Les autres vecteurs contribuent à des niveaux inférieurs à 5% de l'exposition totale. Cette contribution est du même ordre de grandeur que dans les autres pays européens, notamment pour le vecteur majoritaire représenté par les poissons et produits de la mer qui est compris entre 30 et 60% de l'exposition totale (cf. tableau 6).

Estimation de l'exposition des forts consommateurs de produits de la mer au travers de ces seuls aliments

Le tableau 8 présente l'estimation de l'exposition de la population de l'enquête *Calipso* aux PBDE, via leurs consommations de poissons et produits de la mer.

Tableau 8: Exposition des forts consommateurs de produits de la mer aux 7 PBDE, via les produits de la mer (étude *Calipso*)

Groupe de population	n	Exposition	
		ng/pers/j	ng/kg p.c./j
Hommes adultes (18-64 ans)	246	155,3	2,1
Femmes adultes (18-64 ans)	641	145,7	2,4
Sujets âgés (65 ans et plus)	124	160,5	2,3
Femmes en âge de procréer (18-44 ans)	350	139,0	2,3
Ensemble	1011	150,0	2,2

Cette estimation varie de 2,1 à 2,4 ng/kg p.c./j selon le groupe d'âge et de sexe considéré. La différence entre les groupes est faible en raison du peu de différence observée au niveau de la contamination des produits mais également du fait que les divers groupes de population ont des niveaux de consommation similaires.

Le tableau 9 montre que parmi les poissons et produits de la mer, les espèces sous toutes leurs formes d'approvisionnements (frais, surgelé, conserve et/ou fumé) qui contribuent à un niveau égal ou supérieur à 5% à l'exposition totale aux PBDE sont le saumon, le maquereau, la sardine, le cabillaud, le bar, le colin (ou lieu noir) et le thon.

Tableau 9 : Contribution des vecteurs majeurs "poissons et produits de la mer" à l'exposition aux PBDE via la consommation de poissons et produits de la mer (étude *Calipso*)

Espèce	Contribution à l'exposition (%)	Contamination moyenne (ng/g PF)	Consommation moyenne (g/pers/semaine)
Saumon (frais, fumé)	18,5	2,6	74
Maquereau (frais, conserve, fumé)	8,4	2,7	43
Sardine (frais, conserve)	6,4	2,1	38
Cabillaud / morue	6,0	0,5	95
Bar ou loup	5,5	2,4	25
Colin / lieu noir	4,9	0,7	57
Thon (frais, conserve)	4,9	0,6	75

Dans le cas du saumon, c'est la quantité consommée qui joue un rôle prépondérant en regard des autres contributeurs. Pour ce poisson, le plus fort contributeur à hauteur de 18,5%, on retrouve des concentrations similaires en PBDE totaux entre les échantillons composites de saumon frais/surgelé et fumé, environ 2,6-2,7 ng/g PF. En revanche, du fait de l'échantillonnage, il n'est pas possible de connaître la part respective du saumon sauvage par rapport au saumon d'élevage. Hites *et al.*, (2004) estiment que le saumon d'élevage présenterait des teneurs de PBDE significativement plus importantes que le saumon sauvage, l'espèce Chinook étant la plus contaminée parmi les espèces sauvages.

9 METHODES D'ANALYSE

Les méthodes analytiques développées pour les retardateurs de flamme bromés (RFB) sont dans leur grande majorité relativement proches de celles utilisées pour d'autres types de contaminants halogénés lipophiles tels que les dioxines ou les PCB. L'analyse spécifique des RFB présente toutefois quelques particularités qui impliquent pour le laboratoire un savoir-faire bien spécifique.

La diversité des substances concernées, incluant les PBDE mais également le tétrabromobisphénol-A (TBBP-A) et l'hexabromocyclododécane (HBCD) complique, tout d'abord, le développement de méthodes multirésidus en raison des propriétés physico-chimiques hétérogènes de ces différentes familles. Leur caractère ubiquitaire, i.e. leur omniprésence dans l'environnement et dans de très nombreux produits manufacturés, dont certains consommables et matériels utilisés par les laboratoires, rend extrêmement délicate la gestion des contaminations analytiques et parfois l'interprétation des résultats.

Tout prélèvement (matrice alimentaire ou échantillon d'origine humaine) doit être protégé dès que possible, et avant même l'étape d'extraction en laboratoire, par un stockage en congélation (-20°C) et à l'abri de la lumière, pour éviter une éventuelle dégradation des PBDE, et en particulier leur débromation. L'utilisation de matières plastiques (tubes etc...) pour le prélèvement et le stockage est à proscrire. Quelle que soit l'option choisie, l'interférence possible du contenant utilisé avec le résultat des analyses doit être évaluée pour chaque type de contenant. Les meilleures options pourraient être l'utilisation de flacons et tubes en verre (échantillons liquides), et de feuilles d'aluminium elles-mêmes placées dans des boîtes, pour les échantillons solides volumineux.

La première étape de traitement des échantillons consiste généralement à extraire la matière grasse contenue dans les échantillons, par extraction liquide/solide, liquide/liquide à froid, ou accélérée par solvant (ASE) ou encore Soxhlet. En effet, les PBDE comme les dioxines et les PCB, sont des composés très lipophiles (leur coefficient de partage octanol/eau ou K_{ow} est globalement compris entre 5 et 9), ce qui favorise leur bioaccumulation dans les tissus gras. Les mesures de concentration sont en général exprimées en fonction du taux de matière grasse, même si cet aspect réglementaire n'est pas encore arrêté de façon définitive pour les RFB. Une purification des extraits est ensuite requise, les colonnes remplies multi-couches de silice activée à l'acide sulfurique, alumine et/ou florisol, dérivées des méthodes consacrées aux dioxines et furanes, étant largement utilisées dans ce domaine. Un dernier challenge analytique en terme de purification réside dans la séparation des différents types de RFB (PBDE, TBBP-A et HBCD), ceci afin de disposer séparément des différentes classes de RFB en vue de leur mesure spécifique par technique adaptée.

En ce qui concerne la mesure proprement dite, le couplage chromatographie-spectrométrie de masse est clairement la méthode de choix pour l'identification et la quantification de ces composés à très bas niveaux de concentration. Si la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est la technique de référence pour la séparation des différents congénères de PBDE, la chromatographie liquide (CL) reste aujourd'hui le passage obligé pour l'analyse de l'HBCD, cette technique étant actuellement la seule à permettre la séparation des trois isomères (α , β et γ). L'analyse du TBBP-A peut quant à elle être envisagée soit en CPG (après dérivaison) soit par CL (sans dérivaison), la première technique restant toutefois la plus sensible. Soulignons que des innovations technologiques récentes sont peut être en passe de modifier cette situation vis-à-vis de la chromatographie liquide, notamment en raison du développement de systèmes ultrarésolutifs et de nouvelles interfaces dont la photo-ionisation (APPI), une technique d'ionisation dont le principe est bien adapté aux composés apolaires, dont les PBDE.

Après leur séparation, la mesure des composés d'intérêt peut se faire par l'intermédiaire de différentes techniques, qui présentent des performances inégales tant sur le plan de la sensibilité que de la spécificité. La détection par capture d'électron (ECD) est historiquement l'une des premières techniques utilisées pour la mesure des composés organiques halogénés, dont les PBDE. En effet, le caractère fortement électrophile des atomes de brome favorise les réactions de capture d'électron et rend cette technique de détection très sensible. Quoique parfois encore utilisée aujourd'hui, sa limite reste sa faible spécificité, puisque les signaux mesurés ne permettent pas de remonter à la structure exacte des composés dosés. En revanche, la spectrométrie de masse (MS) combine à la fois une bonne sensibilité, compatible avec les taux résiduels attendus, et une bonne spécificité permettant une identification non ambiguë des composés recherchés.

L'ionisation par impact électronique (EI) produit en général un nombre d'ions diagnostiques suffisant pour confirmer l'identité des composés. Ceux-ci correspondent soit aux ions moléculaires soit à des pertes d'un ou plusieurs atomes de brome. L'ionisation chimique négative

(NCI) est une autre méthode d'ionisation fréquemment appliquée aux PBDE. Ce mode d'ionisation favorise en particulier la formation des ions caractéristiques du brome (m/z 79 et 81), qui peuvent donc être suivis avec une très bonne sensibilité. Toutefois, cette technique présente une moindre spécificité par rapport à l'ionisation par impact électronique, ceci en raison d'un manque de signaux diagnostiques supplémentaires permettant l'identification précise des composés. Par ailleurs, le seul suivi des signaux des ions Br^- interdit l'utilisation d'étalons internes marqués au $[^{13}C]$ pour la quantification, puisque dans ces conditions leurs signaux se superposent avec ceux des composés natifs $[^{12}C]$. Or l'utilité d'étalons marqués au $[^{13}C]$ pour garantir de très bonnes performances quantitatives n'est plus à démontrer.

Par rapport à la spectrométrie de masse mono-dimensionnelle (MS), la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) permet globalement d'améliorer la spécificité des signaux diagnostiques suivis, et par conséquent d'abaisser les seuils de détection. Cette technique a été utilisée par plusieurs auteurs sur la base de système triple quadripolaire ou bien piège à ions. Les seuils de détection atteints sur des appareils de dernière génération apparaissent en général compatibles avec les niveaux résiduels attendus dans les denrées alimentaires. Toutefois, la spectrométrie de masse haute résolution sur secteur électromagnétique (HRMS) reste encore aujourd'hui la technique de choix en terme de sensibilité et de spécificité. En effet, de part la présence d'atomes de brome sur les molécules en question, celles-ci présentent un « défaut de masse » exploitable en spectrométrie de masse haute résolution, permettant d'éliminer presque en totalité les signaux interférents. Ce type d'équipement est en outre cohérent avec une démarche conjointe de mesure des dioxines, furanes et PCB.

Les méthodes les plus utilisées pour l'extraction/purification des RFB à partir de matrices alimentaires reposent majoritairement sur le Soxhlet, le partage liquide/liquide et des colonnes d'extraction sur silice. Le gestion des contaminations externes reste un problème majeur pour certains PBDE indicateurs qui peut imposer des infrastructures particulières et des contrôles qualité drastiques. Les méthodes de détection les plus fréquemment rencontrées restent encore aujourd'hui les couplages GC-NCI-MS et GC-EI-HRMS, ce dernier restant aujourd'hui la méthode de choix, cohérente avec une démarche conjointe de contrôle des dioxines, furanes et PCB. Certaines difficultés subsistent néanmoins pour l'analyse spécifique du déca-BDE, particulièrement sensible à la dégradation. Les couplages LC-MS/MS et GC-MS/MS, représentent probablement à terme des solutions alternatives au couplage GC-HRMS.

10 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Au regard des connaissances actuelles concernant les PBDE, l'Agence française de sécurité sanitaire (Afssa) émet les conclusions et les recommandations suivantes.

- 1 Le déca-BDE est le PBDE le plus utilisé au niveau mondial et le seul demeurant autorisé pour l'Union européenne. De par ses propriétés physico-chimiques, ce composé est considéré comme étant bien moins bioaccumulable et biodisponible que ne le sont des congénères moins lourds comme le tétra-BDE. Cependant, la dégradation du déca-BDE sous l'effet du rayonnement UV est susceptible de produire l'ensemble des PBDE moins bromés.
- 2 Les études concernant la toxicocinétique des PBDE sont relativement peu documentées et ne concernent qu'un nombre limité de PBDE, principalement le déca-BDE, certains penta- et tétra-BDE dont le BDE-47. La rémanence du BDE-209, en particulier dans le tissu adipeux, est relativement faible, alors que celle des BDE-47 et -153 est plus importante. Ces résultats, bien qu'incomplets, concordent avec la prédominance de ces deux BDE (et par extension des penta- et hexa-BDE) dans les produits alimentaires riches en lipides, en particulier les denrées d'origine animale (viandes et poissons).

L'Afssa, estimant qu'il apparaît essentiel de pouvoir documenter le devenir et le métabolisme des PBDE dans l'organisme pour évaluer les risques liés à ces molécules, recommande d'encourager la réalisation d'études de toxicocinétique conduites conformément aux protocoles expérimentaux reconnus internationalement.

- 3 Les données toxicologiques sont jugées insuffisantes pour définir des valeurs toxicologiques de référence pertinentes.

L'Afssa recommande la réalisation d'études de toxicité conformément aux protocoles expérimentaux reconnus internationalement pour évaluer les effets des PBDE en utilisant des congénères isolés (en excluant les mélanges), à profil d'impuretés bien contrôlé. De telles études devraient prioritairement être réalisées sur les PBDE les plus fréquemment retrouvées chez l'homme.

- 4 Concernant l'exposition alimentaire, les principaux vecteurs alimentaires sont par ordre d'importance : les poissons et autres produits de la mer, le lait et les produits laitiers puis les viandes.

Compte tenu des données déjà disponibles sur la catégorie des produits de la mer (cf étude *Calipso*), l'Afssa recommande d'orienter préférentiellement la recherche de PBDE sur les autres produits susceptibles d'être fortement contributeurs à l'exposition comme les viandes et volailles ainsi que le lait et les produits laitiers pour lesquels aucune donnée n'est disponible au niveau français.

- 5 L'analyse des PBDE majoritairement retrouvés dans les matrices d'origine humaine et dans les produits alimentaires, à savoir des tri-, tétra-, penta-, hexa- et hepta-BDE (# 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183), et en particulier les tétra- et penta-BDE, reste une priorité. Le cas des PBDE de poids moléculaire élevé ne doit pas être négligé, notamment le BDE-209. En effet, peu d'études fournissent jusqu'à présent des données sur ces PBDE quant à leur présence dans les tissus humains comme dans les matrices alimentaires.

L'Afssa recommande de doser les PBDE suivants : # 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 et 209. De plus, compte tenu du fait qu'à l'avenir, il est possible qu'il soit nécessaire de recueillir des données sur d'autres retardateurs de flammes bromés, l'Afssa rejoint l'avis de l'AESA en recommandant de rechercher également l'HBCD, le TBBPA et le PBB 153.

- 6 La GC-MS (GC-NCI-MS ou GC-EI-HRMS) est à l'heure actuelle la méthode la mieux appropriée au dosage des PBDE dans les matrices humaine ou d'origine alimentaire. L'évaluation précise des niveaux de PBDE dans ces matrices se heurte à deux problèmes majeurs :
- la contamination possible des échantillons à pratiquement tous les stades de préparation des analytes (prélèvement, extraction, environnement et matériel de laboratoire) ;
 - la difficulté technique de dosage des composés les plus lourds, en particulier du déca-BDE.

Il en résulte que seuls les laboratoires spécialisés dans le dosage de ce type de composés organo-halogénés, ayant dûment validé leurs méthodes de préparation et d'analyse des échantillons, sont en mesure de produire des résultats fiables.

L'Afssa attire l'attention sur les difficultés liées au dosage des PBDE et recommande de s'assurer que les laboratoires chargés d'analyser les PBDE ont pris toutes les mesures nécessaires pour garantir la fiabilité de leurs résultats.

Pascale BRIAND

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSA/DGAL/INRA. Juillet 2006. CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga 3. Leblanc JC (coordonnateur). 160 p.
- Akutsu K, Kitagawa M, Nakazawa H, Makino T, Iwazaki K, Oda H, Hori S. (2003). Time-trend (1973-2000) of polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother's milk. *Chemosphere* 53: 645-54.
- Andersson O, Blomkvist G. (1981). Polybrominated aromatic pollutants found in fish in Sweden. *Chemosphere* 10:1051-1060.
- Antignac JP, Maume D, Marchand P, Monteau F, Zalko D, Berrebi A, Cravedi JP, André F, Le Bizec B, Cariou R. (2006). Exposure assessment of fetus and newborn to brominated flame retardants in France: preliminary data. *Organohalogen Compounds* (accepté).
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2004). Toxicological profile for Polybrominated Biphenyls and Polybrominated Diphenyl Ethers (PBBs and PBDEs). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Bi X, Qu W, Sheng G, Zhang W, Mai B, Chen D, Yu L, Fu J. (2006). Polybrominated diphenyl ethers in South China maternal and fetal blood and breast milk. *Environ Pollut* 22 (en cours de numérotation).
- Branchi I, Capone F, Alleva E, Costa LG. (2003). Polybrominated diphenyl ethers: neurobehavioral effects following developmental exposure. *Neurotoxicology* 24:449-62.
- Breslin WJ, Kirk HD, Zimmer MA. (1989). Teratogenic evaluation of a polybromodiphenyl oxide mixture in New Zealand White rabbits following oral exposure. *Fundamental and Applied Toxicology* 12: 151-157.
- Bocio A, Llobet JM, Domingo JL, Corbella J, Teixido A, Casas C. (2003). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs: human exposure through the diet. *J Agric Food Chem* 51:3191-5.
- BSEF (Bromine Science and Environmental Forum). Données en ligne, accès : mai 2006. http://www.bsef.com/bromine/our_industry/
- Chen G, Konstantinov AD, Chittim BG, Joyce EM, Bols NC, Bunce NJ. (2001). Synthesis of polybrominated diphenyl ethers and their capacity to induce CYP1A by the Ah receptor mediated pathway. *Environ Sci Technol* 35:3749-56.
- Choi JW, Fujimaki TS, Kitamura K, Hashimoto S, Ito H, Suzuki N, Sakai S, Morita M. (2003). Polybrominated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and diphenyl ethers in Japanese human adipose tissue. *Environ Sci Technol* 37:817-21.
- Covaci A, de Boer J, Ryan JJ, Voorspoels S, Schepens P. (2002). Distribution of organobrominated and organochlorinated contaminants in Belgian human adipose tissue. *Environ Res* 88:210-8.
- Damerud PO, Eriksen GS, Johannesson T, Larsen PB, Viluksela M. (2001). Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect* 109 Suppl 1:49-68.
- Darnerud PO. (2003). Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int* 29:841-53.
- Darnerud PO, Risberg S. (2006). Tissue localisation of tetra- and pentabromodiphenyl ether congeners (BDE-47, -85, et -99) in perinatal and adult C57BL mice. *Chemosphere* 3, 485-93.
- Debrauwer L, Riu A, Jouahri M, Rathahao E, Jouanin I, Antignac JP, Cariou R, Le Bizec B, Zalko D. (2005). Probing new approaches using atmospheric pressure photo ionization for the analysis of brominated flame retardants and their related degradation products by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1082:98-109.
- De Winter-Sorkia R, Bakker MI, Donkersgoed G, Klaveren JD. (2003). Dietary intake of brominated flame retardants by the Dutch population. RIVM report 310305001/2003.
- Directive 2003/11/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 février 2003 portant 24^{ème} modification de la directive 76/769/CEE du Conseil relative à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (pentabromodiphényléther, octabromodiphényléther). JOCE L42 du 15.2.2003.

- El Dareer SM, Kalin JR, Tillery KF, Hill DL. (1987). Disposition of decabromobiphenyl ether in rats dosed intravenously or by feeding. *J Toxicol Environ Health* 22:405-15.
- EFSA. Advice of the scientific panel of contaminants in the food chain on a request from the Commission related to relevant chemical compounds in the group of brominated flame retardants for monitoring in feed and food. (Question N° EFSA-Q-2005-244. 24 February 2006. *The EFSA Journal* (2006) 328, 1-4.
- Evandri MG, Mastrangelo S, Costa LG, Bolle P. (2003). In vitro assessment of mutagenicity and clastogenicity of BDE-99, a pentabrominated diphenyl ether flame retardant. *Environ Mol Mutagen* 42:85-90.
- Fangstrom B, Strid A, Grandjean P, Weihe P, Bergman A. (2005) A retrospective study of PBDEs and PCBs in human milk from the Faroe Islands. *Environ Health* 4:12.
- Fowles JR, Fairbrother A, Baecher-Steppan L, Kerkvliet NI. (1994). Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J mice. *Toxicology* 86:49-61.
- Gill U, Chu I, Ryan JJ, Feeley M. (2004). Polybrominated diphenyl ethers: human tissue levels and toxicology. *Rev Environ Contam Toxicol* 183:55-97.
- Guvenius DM, Aronsson A, Ekman-Ordeberg G, Bergman A, Noren K. (2003). Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenylols, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 111: 1235-1241.
- Hakk H, Huwe JK, Lorentzsen M. (2001). A mass balance study of a commercial penta-bromo-diphenyl ether mixture in male Sprague-Dawley rats. *Organohalogen Compounds* 52:5-8.
- Hakk H, Larsen G, Klasson-Wehler E. (2002). Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4'-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) in the male Sprague-Dawley rat. *Xenobiotica* 32:369-382.
- Hakk H, Huwe J, Low M, Rutherford D, Larsen G. (2006). Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4',6-pentabromodiphenyl ether (BDE-100) in male Sprague-Dawley rats. *Xenobiotica* 36:79-94.
- Hakk H, Letcher RJ. (2003). Metabolism in the toxicokinetics and fate of brominated flame retardants--a review. *Environ Int* 29:801-28.
- Hale RC, La Guardia MJ, Harvey EP, Mainor TM, Duff WH, Gaylor MO. (2001). Polybrominated diphenyl ether flame retardants in Virginia freshwater fishes (USA). *Environ Sci Technol* 35:4585-91.
- Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. (2001). Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Arch Toxicol* 75:200-8.
- Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J, Brouwer A. (2006). In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicol Sci* Apr 6; (en cours de numérotation).
- Hardell L, Lindstrom G, van Bavel B, Wingfors H, Sundelin E, Liljegren G. (1998). Concentrations of the flame retardant 2,2',4,4'-tetrabrominated diphenyl ether in human adipose tissue in Swedish persons and the risk for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Res* 10:429-32.
- Hardy ML. (2002). The toxicology of the three commercial polybrominated diphenyl oxide (ether) flame retardants. *Chemosphere* 46:757-77.
- Hardy ML, Schroeder R, Biesemeier J, Manor O. (2002). Prenatal oral (gavage) developmental toxicity study of decabromodiphenyl oxide in rats. *International Journal of Toxicology* 21: 83-91.
- Helleday T, Tuominen KL, Bergman A, Jenssen D. (1999). Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells. *Mutat Res* 439:137-147.
- Hirai T, Furutani H, Myouren M, Fujimine Y, Kodaira Thata J, Watanabe S. (2002). Concentration of PBDEs in the human bile in relation to those in the liver and blood. *Organohalogen Compounds* 58:277-280.
- Hites RA, Foran JA, Schwager SJ, Knuth BA, Hamilton MC, Carpentier DO. (2004). Global assessment of polybrominated diphenyl ethers in farmed and wild salmon, *Envir.Sci.Technol* 38: 4945-4949.

Huwe JK, Hakk H, Lorentzen M. (2002). A mass balance study of a commercial octabromodiphenyl ether mixture in rats. *Organohalogen Compounds* 58:229-232.

INCA : Enquête INCA (2000) CREDOC-AFSSA-DGAL. Enquête nationale sur les consommations alimentaires, Tech & Doc Lavoisier, Coordinateur: J.L Volatier.

IPCS (International Program on Chemical Safety) / World Health Organization: environmental health criteria 162: Brominated Diphenyl Ethers. WHO, Geneva, 1994.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc162.htm#SubSectionNumber:1.1.5>

Jaraczewska K, Lulek J, Covaci A, Voorspoels S, Kaluba-Skotarczak A, Drews K, Schepens P. (2006). 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.* Apr 27 (en cours de numérotation).

JECFA, Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs). 64th meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives, 8-17 February 2005 ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf

Johnson-Restrepo B, Kannan K, Rapaport DP, Rodan BD. (2005). Polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue from New York. *Environ Sci Technol* 39:5177-82.

Kalantzi OI, Martin FL, Thomas GO, Alcock RE, Tang HR, Drury SC, Carmichael PL, Nicholson JK, Jones KC. (2004). Different levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and chlorinated compounds in breast milk from two U.K. regions. *Environ Health Perspect* 112: 1085-91.

Klasson-Wehler E, Hovander L, Bergman A, Hakk H. (1997). New organohalogens in human plasma: identification and quantification. *Organohalogen Compounds* 33:420-425.

Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. (2005). Developmental exposure to low dose PBDE 99: effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ Health Perspect* 113:149-54.

Kiviranta H, Ovaskainen ML, Vartiainen T. (2004). Market basket study on dietary intake of PCDD/Fs, PCBs, and PBDEs in Finland. *Environ Int* 30: 923-932.

Law RJ, Allchin CR, de Boer J, Covaci A, Herzke D, Lepom P, Morris S, Tronczynski J, de Wit CA. (2006). Levels and trends of brominated flame retardants in the European environment. *Chemosphere* Jan 21 (en cours de numérotation).

Lilienthal H, Hack A, Roth-Harer A, Grande SW, Talsness CE. (2006). Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ Health Perspect* 114:194-201.

Lindstrom G, Wingfors H, Dam M, van Bavel B. (1999). Identification of 19 polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in long-finned pilot whale (*Globicephala melas*) from the Atlantic. *Arch Environ Contam Toxicol* 36:355-63.

Malmberg T, Athanasiadou M, Marsh G, Brandt I, Bergman A. (2005). Identification of hydroxylated polybrominated diphenyl ether metabolites in blood plasma from polybrominated diphenyl ether exposed rats. *Environ Sci Technol* 39:5342-8.

Marsh G, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman A, Endo T, Haraguchi K. (2005). Identification, quantification, and synthesis of a novel dimethoxylated polybrominated biphenyl in marine mammals caught off the coast of Japan. *Environ Sci Technol.* 39:8684-90.

Marsh G, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Sandholm A. (2006). Identification of hydroxylated metabolites in 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether exposed rats. *Chemosphere* 63: 690-697.

Mazdai A, Dodder NG, Abernathy MP, Hites RA, Bigsby RM. (2003). Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environ Health Perspect* 111:1249-52.

Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. (2000). Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 56:95-104.

Meerts IA, Letcher RJ, Hoving S, Marsh G, Bergman A, Lemmen JG, van der Burg B, Brouwer A. (2001). In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PBDEs, and polybrominated bisphenol A

compounds. *Environ Health Perspect* 109:399-407.

Meironyté D, Noren K, Bergman A. (1999). Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health A* 58:329-41.

Meironyté Guvenius D, Bergman A, Noren K. (2001). Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human liver and adipose tissue. *Arch Environ Contam Toxicol* 40:564-70.

Meneses M, Wingfors H, Schuhmacher M, Domingo JL, Lindstrom G, Van Bavel B. (1999). Polybrominated diphenyl ethers detected in human adipose tissue from Spain. *Chemosphere* 39:2271-8.

Mörck A, Hakk H, Orn U, Klasson Wehler E. (2003). Decabromodiphenyl ether in the rat: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metab Dispos* 31:900-7.

Naert C, Piette M, Bruneel N, Van Peteghem C. (2006). Occurrence of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Belgian human adipose tissue samples. *Arch Environ Contam Toxicol* 50:290-6.

Noren K, Meironyté D. (1998). Contaminants in Swedish human milk. Decreasing levels of organochlorine and increasing levels of organobromine compounds. *Organohalogen Compounds* 38:1-4.

Noren K, Meironyté D. (2000). Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere* 40:1111-23.

Norris JM, Ehrmantraut JW, Gibbons CL, Kociba RJ, Schwetz BA, Rose JQ, Humiston CG, Jewett GL, Crummett WB, Gehring PJ. (1973). Toxicological and environmental factors involved in the selection of decabromodiphenyl oxide as a fire retardant chemical. *Appl. Polymer Symp* 22:195-219.

Norris JM, Kociba RJ, Schwetz BA, Rose JQ, Humiston CG, Jewett GL, Gehring PJ, Mailhes JB. (1975). Toxicology of octabromobiphenyl and decabromodiphenyl oxide. *Environ Health Perspect* 11:153-61.

NTP (National Toxicology Program). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Decabromodiphenyl Oxide (CAS No. 1163-19-5) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 1986 May;309:1-242.

Ohta S, Ishizuka D, Nishimura H, Nakao T, Aozasa O, Shimidzu Y, Ochiai F, Kida T, Nishi M, Miyata H. (2002). Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing women in Japan. *Chemosphere* 46:689-96.

Orn U, Klasson-Wehler E. (1998). Metabolism of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether in rat and mouse. *Xenobiotica* 28:199-211.

Päpke O, Fürst P, Herrmann T. (2004). Determination of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in biological tissues with special emphasis on QC/QA measures. *Talanta*, 63, 1203- 26 1211. 27

Petreas M, She J, Brown FR, Winkler J, Windham G, Rogers E, Zhao G, Bhatia R, Charles MJ. (2003). High body burdens of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) in California women. *Environ Health Perspect* 111:1175-9.

Riu A, Debrauwer L, Garcia A, Jouanin I, Cravedi JP, Zalko D. Disposition of [14C]-DBDE in pregnant rats. (2006). *Organohalogen Compounds*, accepté.

Sandholm A, Emanuelsson BM, Wehler EK. (2003). Bioavailability and half-life of decabromodiphenyl ether (BDE-209) in rat. *Xenobiotica* 33:1149-58.

Schechter A, Papke O, Tung KC, Staskal D, Birnbaum L. (2004). Polybrominated diphenyl ethers contamination of United States food. *Environ Sci Technol* 38:5306-11.

Schechter A, Papke O, Ryan J, Tung KC, Olson J, Harris R. (2005). PBDE's in US human milk, archived and recent blood, fetal liver, partitioning between milk and blood, cooked and uncooked food, and environmental specimens. *Organohalogen Compounds* 67:651-653.

Sellstrom U, Jansson B, Kierkgard A, De Wit C. (1993). Polybrominated biphenyl ethers (PBDE) in biological samples from the Swedish environment. *Chemosphere* 26:1703-1718.

- She J, Petreas M, Winkler J, Visita P, McKinney M, Kopec D. (2002). PBDEs in the San Francisco Bay Area: measurements in harbor seal blubber and human breast adipose tissue. *Chemosphere* 46:697-707.
- Sinkkonen S, Rantalainen AL, Paasivirta J, Lahtipera M. (2004). Polybrominated methoxy diphenyl ethers (MeO-PBDEs) in fish and guillemot of Baltic, Atlantic and Arctic environments. *Chemosphere* 56:767-75.
- Sjodin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Bjork J, Bergman A. (2000). Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ Health Perspect* 108: 1035–1041.
- Sjödin A, Jones RS, Focant JF, Lapeza C, Wang RY, McGahee EE, Zhang Y, Turner WE, Slazyk B., Needham LL, Patterson Jr DG. (2004). Retrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environ Health Perspect* 112: 654-8.
- Soderstrom G, Sellstrom U, de Wit CA, Tysklind M. (2004). Photolytic debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209). *Environ Sci Technol* 38:127-32.
- Stanley JS, Cramer PH, Thornburg KR, Remmers JC, Breen JJ, Schwemberger J. (1991). Mass spectral confirmation of chlorinated and brominated diphenylethers in human adipose tissues. *Chemosphere* 23: 1185-1195.
- Staskal DF, Diliberto JJ, Birnbaum LS. (2006). Disposition of BDE 47 in developing mice. *Toxicol Sci* 90:309-16.
- Stapleton HM, Dodder NG, Offenberg JH, Schantz MM, Wise SA. (2005). Polybrominated diphenyl ethers in house dust and clothes dryer lint. *Environ Sci Technol* 39:925-31.
- Stoker TE, Laws SC, Crofton KM, Hedge JM, Ferrell JM, Cooper RL. (2004). Assessment of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture, in the EDSP male and female pubertal protocols. *Toxicol Sci* 78:144-55.
- Stoker TE, Cooper RL, Lambright CS, Wilson VS, Furr J, Gray LE. (2005). In vivo and in vitro anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicol Appl Pharmacol* 207:78-88.
- Strandman T, Koistinen J, Kiviranta H, Vuorinen PJ, Tuomisto J, Vartiainen T. (1999). Levels of some polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in fish and human adipose tissue in Finland. *Organohalogen Compounds* 40:355-358.
- Strandman T, Koistinen J, Vartiainen T. (2000). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placenta and human milk. *Organohalogen Compounds* 47: 61-64.
- Talsness CE, Shakibaei M, Kuriyama SN, Grande SW, Sterner-Kock A, Schnitker P, de Souza C, Grote K, Chahoud I. (2005). Ultrastructural changes observed in rat ovaries following in utero and lactational exposure to low doses of a polybrominated flame retardant. *Toxicol Lett* 157:189-202.
- Thomsen C, Lundanes E, Becher G. (2002). Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: a study on temporal trends and the role of age. *Environ Sci Technol* 36:1414-8.
- UK-COT. (2004) COT statement on brominated flame retardants in fish from the Skerne-Tees rivers system. COT Statement 2003/04, April 2004.
- UK (2006a). Brominated chemicals in farmed and wild fish and shellfish and fish oil dietary supplements. Food survey information sheets, February 2006
<http://www.food.gov.uk/science/surveillance/fsisbranch2006/fsis0406>
- UK (2006b). Brominated chemicals : UK dietary intakes. Food survey information sheets, June 2006
<http://www.food.gov.uk/science/surveillance/fsisbranch2006/fsis1006>
- Vetter W. (2001). Pattern of brominated compounds in top predations of marine food webs from four continents. The second international workshop on brominated flame retardants. BFR 2001. Stockholm, Sweden. 379-383.

Viberg H, Johansson N, Fredriksson A, Eriksson J, Marsh G, Eriksson P. (2006). Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, heptabromo- (PBDE 183), octabromo- (PBDE 203) or nonabromodiphenyl ether (PBDE 206), impairs spontaneous behaviour, and learning and memory functions of adult mice. *Toxicol Sci* Apr 12 (en cours de numérotation).

Watanabe I, Kashimoto T, Tatsukawa R. (1986). Confirmation of the presence of the flame retardant decabromobiphenyl ether in river sediment from Osaka, Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 36:839-42.

Zhou T, Taylor MM, DeVito MJ, Crofton KM. (2002). Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *Toxicol Sci* 66:105-16.

Annexe 1

Structure chimique des principaux retardateurs de flamme bromés (RFB)

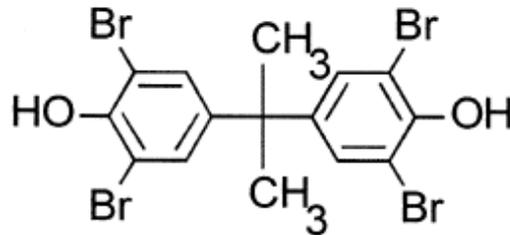


Figure 1 : Structure du tétra-bromo-bisphénol A (TBBPA)

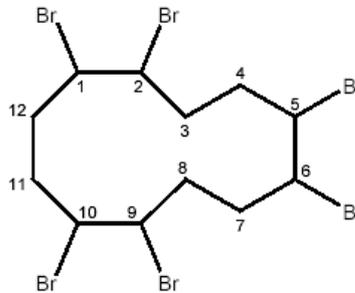


Figure 2 : Structure de l'héxa-bromo-cyclo-dodécane (HBCD)

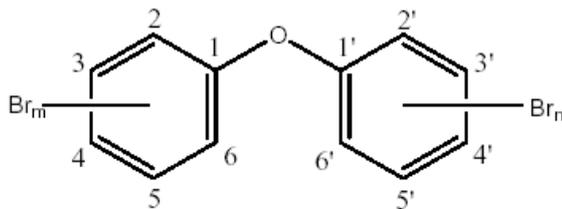


Figure 3 : Structure des poly-bromo-diphényle éthers ou PBDE.
Cette famille est constituée de 209 congénères possibles, définis par le nombre de brome fixé sur le squelette biphenyl

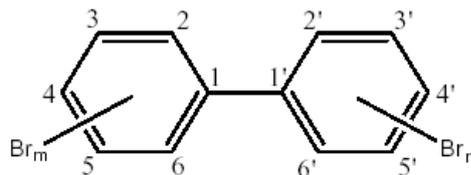


Figure 4 : Structure des poly-bromo-biphényls ou PBB.
Cette famille est constituée de 209 congénères possibles, définis par le nombre de brome fixé sur le squelette biphenyl

ANNEXE 2

Numérotation IUPAC des 209 congénères PBDE

Numéro IUPAC (à gauche) et numéros des carbones substitués (à droite). Les congénères soulignés sont les PBDE habituellement recherchés et les plus présents dans les matrices alimentaires et milieux biologiques.

monoBDE	tetraBDE	pentaBDE	hexaBDE	heptaBDE
1 2	40 2,2',3,3'	82 2,2',3,3',4	128 2,2',3,3',4,4'	170 2,2',3,3',4,4',5
2 3	41 2,2',3,4	83 2,2',3,3',5	129 2,2',3,3',4,5	171 2,2',3,3',4,4',6
3 4	42 2,2',3,4'	84 2,2',3,3',6	130 2,2',3,3',4,5'	172 2,2',3,3',4,5,5'
	43 2,2',3,5	85 2,2',3,4,4'	131 2,2',3,3',4,6	173 2,2',3,3',4,5,6
	44 2,2',3,5'	86 2,2',3,4,5	132 2,2',3,3',4,6'	174 2,2',3,3',4,5,6'
	45 2,2',3,6	87 2,2',3,4,5'	133 2,2',3,3',5,5'	175 2,2',3,3',4,5,6'
diBDE	46 2,2',3,6'	88 2,2',3,4,6	134 2,2',3,3',5,6	176 2,2',3,3',4,6,6'
4 2,2'	47 <u>2,2',4,4'</u>	89 2,2',3,4,6'	135 2,2',3,3',5,6'	177 2,2',3,3',4,5',6'
5 2,3	48 2,2',4,5	90 2,2',3,4',5	136 2,2',3,3',6,6'	178 2,2',3,3',5,5',6
6 2,3'	49 2,2',4,5'	91 2,2',3,4',6	137 2,2',3,4,4',5	179 2,2',3,3',5,6,6'
7 2,4	50 2,2',4,6	92 2,2',3,5,5'	138 2,2',3,4,4',5'	180 2,2',3,4,4',5,5'
8 2,4'	51 2,2',4,6'	93 2,2',3,5,6	139 2,2',3,4,4',6	181 2,2',3,4,4',5,6
9 2,5	52 2,2',5,5'	94 2,2',3,5,6'	140 2,2',3,4,4',6'	182 2,2',3,4,4',5,6'
10 2,6	53 2,2',5,6'	95 2,2',3,5',6	141 2,2',3,4,5,5'	183 <u>2,2',3,4,4',5',6</u>
11 3,3'	54 2,2',6,6'	96 2,2',3,6,6'	142 2,2',3,4,5,6	184 2,2',3,4,4',6,6'
12 3,4	55 2,3,3',4	97 2,2',3,4',5'	143 2,2',3,4,5,6'	185 2,2',3,4,5,5',6
13 3,4'	56 2,3,3',4'	98 2,2',3,4',6'	144 2,2',3,4,5',6	186 2,2',3,4,5,6,6'
14 3,5	57 2,3,3',5	99 <u>2,2',4,4',5</u>	145 2,2',3,4,6,6'	187 2,2',3,4',5,5',6
15 4,4'	58 2,3,3',5'	100 <u>2,2',4,4',6</u>	146 2,2',3,4',5,5'	188 2,2',3,4',5,6,6'
	59 2,3,3',6	101 2,2',4,5,5'	147 2,2',3,4',5,6	189 2,3,3',4,4',5,5'
triBDE	60 2,3,4,4'	102 2,2',4,5,6'	148 2,2',3,4',5,6'	190 2,3,3',4,4',5,6
16 2,2',3	61 2,3,4,5	103 2,2',4,5',6	149 2,2',3,4,4',5,6	191 2,3,3',4,4',5,6
17 2,2',4	62 2,3,4,6	104 2,2',4,6,6'	150 2,2',3,4',6,6'	192 2,3,3',4,5,5',6
18 2,2',5	63 2,3,4',5	105 2,3,3',4,4'	151 2,2',3,5,5',6	193 2,3,3',4',5,5',6
19 2,2',6	64 2,3,4',6	106 2,3,3',4,5	152 2,2',3,5,6,6'	
20 2,3,3'	65 2,3,5,6	107 2,3,3',4',5	153 <u>2,2',4,4',5,5'</u>	octaBDE
21 2,3,4	66 2,3',4,4'	108 2,3,3',4,5'	154 <u>2,2',4,4',5,6'</u>	194 2,2',3,3',4,4',5,5'
22 2,3,4'	67 2,3',4,5	109 2,3,3',4,6	155 2,2',4,4',6,6'	195 2,2',3,3',4,4',5,6
23 2,3,5	68 2,3',4,5'	110 2,3,3',4',6	156 2,3,3',4,4',5	196 2,2',3,3',4,4',5,6'
24 2,3,6	69 2,3',4,6	111 2,3,3',5,5'	157 2,3,3',4,4',5'	197 2,2',3,3',4,4',6,6'
25 2,3',4	70 2,3',4',5	112 2,3,3',5,6	158 2,3,3',4,4',6	198 2,2',3,3',4,5,5',6
26 2,3',5	71 2,3',4',6	113 2,3,3',5',6	159 2,3,3',4,5,5'	199 2,2',3,3',4,5,5',6'
27 2,3',6	72 2,3',5,5'	114 2,3,4,4',5	160 2,3,3',4,5,6	200 2,2',3,3',4,5,6,6'
28 <u>2,4,4'</u>	73 2,3',5',6	115 2,3,4,4',6	161 2,3,3',4,5',6	201 2,2',3,3',4,5',6,6'
29 2,4,5	74 2,4,4',5	116 2,3,4,5,6	162 2,3,3',4',5,5'	202 2,2',3,3',5,5',6,6'
30 2,4,6	75 2,4,4',6	117 2,3,4',5,6	163 2,3,3',4',5,6	203 2,2',3,4,4',5,5',6
31 2,4',5	76 2,3',4',5'	118 2,3',4,4',5	164 2,3,3',4',5',6	204 2,2',3,4,4',5,6,6'
32 2,4',6	77 3,3',4,4'	119 2,3',4,4',6	165 2,3,3',5,5',6	205 2,3,3',4,4',5,5',6
33 2,3',4'	78 3,3',4,5	120 2,3',4,5,5'	166 2,3,4,4',5,6	
34 2,3',5'	79 3,3',4,5'	121 2,3',4,5',6	167 2,3',4,4',5,5'	nonaBDE
35 3,3',4	80 3,3',5,5'	122 2,3,3',4',5'	168 2,3',4,4',5',6	206 2,2',3,3',4,4',5,5',6
36 3,3',5	81 3,4,4',5	123 2,3',4,4',5'	169 3,3',4,4',5,5'	207 2,2',3,3',4,4',5,6,6'
37 3,4,4'		124 2,3',4',5,5'		208 2,2',3,3',4,5,5',6,6'
38 3,4,5		125 2,3',4',5',6		
39 3,4',5		126 3,3',4,4',5		decaBDE
		127 3,3',4,5,5'		209 <u>2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'</u>