

**Rapport sur l'état des connaissances scientifiques concernant
les effets du décabromodiphényléther (décaBDE) sur la santé
humaine**

Santé Canada

Décembre 2012

Sommaire

Le décabromodiphényléther (décaBDE) appartient à un groupe de substances chimiques structurellement apparentées connues sous le nom de polybromodiphényléthers (PBDE). Le décaBDE n'est pas présent de façon naturelle dans l'environnement et n'est pas fabriqué au Canada. Cependant, le décaBDE peut être importé au Canada sous forme de mélange commercial ou dans les produits de consommation, notamment les produits électriques et électroniques et les textiles. Le décaBDE est principalement utilisé au Canada comme agent ignifuge dans les thermoplastiques et les résines de polymère.

En 2006, deux rapports sur les PBDE ont été publiés : le *Rapport d'évaluation écologique préalable des polybromodiphényléthers (PBDE)* et le *Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable des effets sur la santé : Polybromodiphényléthers (PBDE)*. Le rapport d'évaluation écologique préalable concluait que le décaBDE et d'autres PBDE évalués (les deux rapports examinaient des PBDE contenant 4 à 10 atomes de brome) répondaient aux critères énoncés à l'alinéa 64a) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Selon une recommandation des ministres de l'Environnement et de la Santé publiée dans la *Gazette du Canada*, les PBDE, dont le décaBDE, ont été ajoutés à l'annexe 1 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*.

En août 2010, Environnement Canada a publié un rapport sur l'état des connaissances scientifiques qui examinait les nouvelles données environnementales concernant la bioaccumulation et la transformation du décaBDE. Dans le présent rapport, Santé Canada a étudié de nouveaux renseignements concernant les effets du décaBDE sur la santé humaine qui ont été obtenus depuis la publication en 2006 de l'évaluation originale des effets des PBDE sur la santé.

Les effets du décaBDE sur la santé ont été bien étudiés. Chez les animaux de laboratoire, le décaBDE modifie le développement fœtal et néonatal précoce, le foie, le système thyroïdien et potentiellement le système endocrinien. Les études disponibles laissent entendre que le décaBDE n'a pas de pouvoir génotoxique important et il y a peu d'indications de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire.

Les principales sources d'exposition sont le lait maternel pour les nourrissons allaités, le mâchonnement de jouets en plastique dur pour les enfants âgés de 0,5 à 4 ans et la poussière intérieure et les aliments pour tous les autres groupes d'âge. La comparaison des doses à effet critique dans des études sur les mammifères et de l'estimation de la limite supérieure de l'absorption de décaBDE pour les groupes d'âge potentiellement les plus exposés (nourrissons allaités et enfants de 0,5 à 4 ans) permet d'obtenir des marges d'exposition qui sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données relatives à l'exposition et aux effets sur la santé. La comparaison du niveau d'effet critique pour une exposition aiguë avec l'estimation de la limite supérieure d'exposition pour les enfants (de 0,5 à 4 ans) mâchonnant des jouets en plastique dur contenant du décaBDE permet aussi d'obtenir une marge d'exposition jugée adéquate pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données relatives à l'exposition et aux effets sur la santé. De plus, de récentes données de biosurveillance non publiées mesurant les concentrations de décaBDE dans le sérum humain de l'ensemble de la population canadienne laissent entendre que les estimations de la limite supérieure de l'absorption quotidienne sont prudentes. Ceci vient appuyer davantage l'adéquation des marges d'exposition calculées dans le présent rapport.

On prévoit que les initiatives de gestion des risques écologiques en cours au Canada aboutiront à une diminution de l'exposition humaine au décaBDE et aux autres congénères de PBDE.

Rapport provisoire sur l'état des connaissances scientifiques

Octobre 2011

Décabromodiphényléther (décaBDE)



N° CAS¹ : 1163-19-5

Figure 1 : Décabromodiphényléther

Introduction

En vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE, 1999) (Canada, 1999), le ministre de la Santé peut rassembler des renseignements et mener des enquêtes et des évaluations, y compris des évaluations préalables, pertinentes à l'objectif d'évaluation qui déterminera si une substance pénètre ou pourrait pénétrer l'environnement en quantité, en concentration ou dans des conditions constituant ou pouvant constituer une menace à la vie ou à la santé humaine.

Il a été déterminé que le décabromodiphényléther (décaBDE) et d'autres polybromodiphényléthers (PBDE) (c'est-à-dire ceux qui sont composés de quatre à neuf atomes de brome) devaient être inclus à une phase pilote pour la préparation d'évaluations préalables en vertu de la LCPE (1999). Par conséquent, un *Rapport d'évaluation écologique préalable des polybromodiphényléthers* (Environnement Canada, 2006) et un *Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable des effets sur la santé : Polybromodiphényléthers (PBDE)* (Santé Canada, 2006) ont été publiés en 2006 et les ministres

¹ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society, sauf en réponse à des besoins législatifs et/ou aux fins des rapports destinés au gouvernement en vertu d'une loi ou d'une politique administrative.

ont publié leurs conclusions finales et recommandé d'ajouter les PBDE à l'annexe 1 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* en juillet 2006 (Canada, 2006).

Environnement Canada a publié un rapport sur l'état des connaissances scientifiques du décaBDE en août 2010 (Environnement Canada, 2010). Ledit rapport comprend de nouveaux renseignements au sujet de la bioaccumulation et de la transformation du décaBDE qui n'ont pas été pris en considération dans le rapport d'évaluation environnementale préalable original sur les PBDE. D'après la documentation mise à jour, le rapport examine si le décaBDE répond aux critères de bioaccumulation définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (Canada, 2000) ou si la substance peut se transformer dans l'environnement en produits bioaccumulatifs. Il ne tire pas de conclusions quant à la toxicité du décaBDE, étant donné qu'il s'est avéré précédemment que cette substance répondait aux critères de toxicité en vertu de l'alinéa 64(a) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE, 1999). Les liens vers tous les rapports susmentionnés sont disponibles à l'adresse suivante : www.ec.gc.ca/toxiques-toxics/Default.asp?lang=Fr&n=98E80CC6-1&xml=5046470B-2D3C-48B4-9E46-735B7820A444.

Santé Canada a entrepris un examen de l'état de la science en mettant l'accent sur le décaBDE en vue d'évaluer les renseignements qui n'ont pas été pris en considération dans le rapport original pour une évaluation préalable des effets des PBDE sur la santé.

Cette évaluation est considérée comme un examen de l'état de la science. Elle ne fait pas une critique de toutes les études citées, mais la fiabilité des études individuelles est prise en compte quand une valeur probante de la preuve est formée pour l'évaluation des risques pour la santé humaine. Ce rapport sur l'état de la science concernant les effets du décabromodiphényléther (décaDBE) a été préparé par les évaluateurs dans le cadre du programme d'évaluation des risques causés par les substances existantes de Santé Canada et il intègre les contributions d'autres programmes au sein de Santé Canada. Ledit rapport sur l'état de la science a également fait l'objet d'une étude externe consignée par des pairs et d'une consultation de ces derniers. Des remarques au sujet des portions techniques ont été formulées par des experts scientifiques et dirigées par Meridian Environmental Inc., ainsi que par des membres du personnel du National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme en Australie à des fins de pertinence de la couverture des données et de caractère défendable des conclusions. Bien que les remarques externes aient été prises en considération, le contenu final du rapport sur l'état de la science relève de la responsabilité de Santé Canada.

L'information relevée en septembre 2011 a été prise en considération et incluse au présent rapport sur l'état de la science. En outre, une étude canadienne publiée après cette date et désignée pendant la période de commentaires du public a été ajoutée. Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

Identité, sources et utilisations

Le décabromodiphényléther (décaBDE) appartient à un groupe de substances chimiques structurellement apparentées connues sous le nom de polybromodiphényléthers (PBDE) et il est numéroté comme le congénère BDE-209 en fonction de l'Union internationale de chimie pure et appliquée, avec une structure correspondante de 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-décabromodiphényléther (Birnbaum et Cohen Huba, 2006; La Guardia *et al.*, 2006) [figure 1]. Le décaBDE est inscrit sur la Liste intérieure des substances du gouvernement du Canada. Pour obtenir de plus amples

renseignements généraux sur le décaBDE, le lecteur doit consulter le rapport environnemental sur l'état de la science concernant les effets du décaBDE publié par Environnement Canada en août 2010 (Environnement Canada, 2010).

Le décaBDE n'est pas présent de façon naturelle dans l'environnement. Le congénère décaBDE n'est pas présent de façon naturelle dans l'environnement. Les résultats d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) (Canada, 2001) ont indiqué que le décaBDE n'est pas fabriqué au Canada. Cependant, le décaBDE peut être importé au Canada, que ce soit sous la forme de son mélange commercial, DécaBDE, ou dans des produits de consommation, plus précisément des produits électriques et électroniques et des textiles. Le produit commercial courant contient généralement 97 à 98 % de décaBDE ainsi que 0,3 à 3,0 % d'autres PBDE, principalement du nonabromodiphényléther (nonaBDE). Les anciens produits commerciaux DécaBDE contenaient généralement 77,4 % de décaBDE, 21,8 % de nonaBDE et 0,8 % d'octabromodiphényléther (octaBDE) [PISSC, 1994]. Cette évaluation porte à la fois sur le décaBDE et sur son mélange commercial, DécaBDE.

Les résultats d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) (Canada, 2001) ont indiqué que, tout comme dans d'autres pays, le décaBDE au Canada est utilisé principalement comme agent ignifuge dans les thermoplastiques et les résines de polymère, avec une application généralisée dans divers produits de consommation électroniques et électriques, notamment les télévisions, les ordinateurs, les appareils ménagers, les sèche-cheveux, les câbles et les fils. Le décaBDE est aussi largement utilisé dans les industries de la consommation et de l'automobile, et on en trouve dans les textiles utilisés pour les rembourrages de meubles, les tapis, les rideaux, etc. (Alaee *et al.*, 2003; BSEF, 2009; Ghanem et Baker, 2009).

Évaluation de l'exposition

Milieus naturels et nourriture

À l'heure actuelle, il existe très peu de données sur les concentrations de décaBDE dans les milieux naturels et la nourriture, plus particulièrement des données propres au Canada. Les données disponibles sur lesquelles on peut se fonder pour créer des estimations de l'exposition de la population générale au décaBDE sont assez variées, dans le sens où certains auteurs ont déclaré des concentrations de décaBDE (mesurées comme le congénère BDE-209) dans les milieux, tandis que d'autres ont indiqué les concentrations totales de PBDE sans relever davantage de concentrations précises de BDE-209. Aux fins de la présente évaluation, seules les études qui font précisément état des concentrations de BDE-209 sont prises en considération pour obtenir des estimations significatives de l'exposition de l'ensemble de la population au décaBDE.

D'après les concentrations de décaBDE déclarées dans l'air ambiant et intérieur, la poussière, l'eau, différents produits alimentaires et le lait maternel humain, ainsi que les valeurs de référence normalisées pour six groupes d'âge différents, y compris des nourrissons allaités, on a déterminé que les estimations de la limite supérieure de l'absorption quotidienne totale de décaBDE étaient comprises entre 0,0079 et 0,187 µg/kg p.c. par jour pour les différents groupes d'âge de l'ensemble de la population au Canada (tableau 1). Les principales sources d'exposition sont le lait maternel pour les nourrissons allaités et la poussière intérieure et les aliments pour tous les autres groupes d'âge, à l'exception des enfants âgés de 0,5 à 4 ans (voir la section intitulée Produits de consommation). (Remarque : Comme il est mentionné dans la section suivante, des données de biosurveillance inédites récentes mesurant les concentrations de décaBDE dans le sérum humain

de l'ensemble de la population canadienne laissent entendre que les estimations de la limite supérieure de l'absorption quotidienne sont prudentes.)

Étant donné que le décaBDE n'est pas fabriqué au Canada, la plus grande contribution industrielle du décaBDE dans l'air ambiant devrait se produire durant son utilisation dans la fabrication de produits de consommation. Les installations qui exercent des activités de recyclage des biens informatiques et électroniques devraient également contribuer à augmenter les concentrations de décaBDE dans l'air ambiant dans ces zones localisées; toutefois, globalement, on considère que l'exposition de l'ensemble de la population canadienne au décaBDE à partir de l'air ambiant est faible. Tel qu'il a été mentionné précédemment, la poussière intérieure et les aliments sont les principales sources d'exposition de l'ensemble de la population canadienne au décaBDE (tableau 1). Le décaBDE peut être rejeté par des produits de consommation et s'intégrer à la poussière intérieure ou être adsorbé à des particules en suspension dans l'air, qui peuvent ensuite être inhalées et ingérées (Hale *et al.*, 2002; Takigami *et al.*, 2008). Les données sur les concentrations de décaBDE dans les aliments sont limitées, mais des études récentes ont démontré que de faibles concentrations de décaBDE dans un certain nombre de groupes alimentaires, y compris la viande, les produits laitiers, le poisson, les crustacés, les œufs et les huiles (Gomara *et al.*, 2006; Schechter *et al.*, 2006a; Guo *et al.*, 2007, 2008; Akutsu *et al.*, 2008; Knutsen *et al.*, 2008; van Leeuwen et de Boer, 2008; Covaci *et al.*, 2009; Fernandes *et al.*, 2009; Dirtu et Covaci, 2010; J. Wang *et al.*, 2010; Shanmuganathan *et al.*, 2011; Ucar *et al.*, 2011). En comparaison avec les PBDE moins bromés, comme le pentabromodiphényl'éther (pentaBDE), toutefois, la contribution des aliments à l'exposition générale de l'ensemble de la population au Canada au décaBDE est relativement faible et elle est semblable à la contribution causée par l'ingestion de poussière intérieure (tableau 1). Les données sur les concentrations de décaBDE dans le lait maternel humain sont disponibles (Inoue *et al.*, 2006; Chao *et al.*, 2007; Gomara *et al.*, 2007; Johnson-Restrepo *et al.*, 2007; She *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2007; Antignac *et al.*, 2009; Jin *et al.*, 2009; Koh *et al.*, 2010; Thomsen *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2011; Siddique *et al.*, 2012). De récentes études nord-américaines ont démontré que les différences régionales sont évidentes dans les concentrations de BDE-209 signalées dans le lait maternel humain. Siddique *et al.* (2012) ont déclaré une valeur moyenne et un 95^e centile de BDE-209 de respectivement 15 et 46 ng/g lipides dans le lait maternel. Au total, 87 échantillons ont été obtenus auprès de mères de Sherbrooke (Québec) (prélèvement en 2003-2004) et de Kingston (Ontario) (prélèvement en 2008-2009). Johnson-Restrepo *et al.* (2007) n'ont pas pu déceler la présence de BDE-209 dans 38 échantillons de lait maternel recueillis en 2004 dans le Massachusetts (seuil de détection = 0,005 ng/g lipides; tel qu'il est cité dans Pöpke *et al.*, 2004), tandis que Wu *et al.* (2007) ont déclaré une concentration maximale de BDE-209 de 10,9 ng/g de lipides mesurée dans le lait maternel humain obtenu entre avril 2004 et janvier 2005 auprès de femmes résidant dans la région de Boston, dans le Massachusetts. She *et al.* (2007) ont déclaré une concentration maximale de BDE-209 de 4,26 ng/g lipides dans 40 échantillons de lait maternel humain obtenu en 2003 dans le nord-ouest des États-Unis et à Vancouver, en Colombie-Britannique. Schechter *et al.* (2006b) ont fait état d'une concentration maximale de 2,5 ng/g lipides dans le lait maternel chez onze mères au Texas. Park *et al.* (2011) ont signalé une concentration maximale de BDE-209 de 55,3 ng/g lipides obtenue entre 2003 et 2005 auprès de femmes résidant en Californie. Les principales sources d'exposition au décaBDE pour le groupe d'âge compris entre zéro et six mois comprenaient le lait maternel au sein du groupe allaité, mais la poussière intérieure chez les groupes non allaités (consulter le tableau 1 et la discussion à la section « Caractérisation des risques »).

Surveillance biologique

Les données préliminaires recueillies dans le cadre de deux études canadiennes de surveillance biologique, à savoir l'étude sur les composés organiques halogénés dans le sérum faisant partie de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) et l'étude ChirP (Chemicals, Health and Pregnancy study), indiquent que la concentration de décaBDE déclarée dans le sérum canadien montre une plage de concentrations déclarées dans le sérum des adultes et des enfants qui est inférieure à la plage déclarée aux États-Unis (Lunder *et al.*, 2010; USEPA, 2010; Rawn *et al.*, 2011; Webster *et al.*, 2011). Dans l'étude sur les composés organiques halogénés dans le sérum faisant partie de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, on a analysé le décaBDE dans 59 échantillons de sérum combinés prélevés chez 4 583 Canadiens (âgés de six à 79 ans). Les concentrations étaient comprises entre la valeur inférieure au seuil de détection et 9,6 ng/g lipides, avec une concentration moyenne géométrique pondérée selon la population de 1,1 ng/g lipides (Rawn *et al.*, 2011). Les concentrations de décaBDE étaient les plus élevées chez les enfants âgés de six à onze ans, avec une concentration moyenne géométrique de 3,8 ng/g lipides (Rawn *et al.*, 2011). Dans l'étude CHirP, le décaBDE dans le sérum maternel a été prélevé à la quinzième semaine de grossesse chez un échantillon bénévole de femmes enceintes dans la région de Vancouver, en Colombie-Britannique (Webster *et al.*, 2011). On a décelé du BDE-209 dans 18,5 % des échantillons maternels analysés, avec une concentration moyenne géométrique de 2,63 ng/g lipides (Webster *et al.*, 2011). Comparativement, au cours d'une étude récente menée aux États-Unis, on a relevé des concentrations de décaBDE dans le sérum de 20 couples de mères et leurs enfants issus d'onze États américains différents (Lunder *et al.*, 2010). Les plages de concentrations de décaBDE dans le sérum des mères étaient comprises entre la valeur inférieure à la limite de quantification et 3,2 ng/g lipides, avec une moyenne de 1,7 ng/g lipides. L'échelle de mesure chez les enfants américains âgés d'un an et demi à quatre ans était comprise entre la valeur inférieure à la limite de quantification et 19 ng/g lipides, avec une moyenne de 3,5 ng/g lipides (Lunder *et al.*, 2010). D'autres études de surveillance biologique des PBDE (y compris le BDE-209) menées aux États-Unis ont été examinées récemment, avec des concentrations dans le sérum allant de moins de 1,0 à 233 ng/g lipides (USEPA, 2010).

D'autres études récentes à l'échelle mondiale ont révélé des concentrations de BDE-209 dans le sang des adultes (Sjodin *et al.*, 2008; Roosens *et al.*, 2009; Zhu *et al.*, 2009; Frederiksen *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2010; Uemura *et al.*, 2010; Kalantzi *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2011; Vizcaino *et al.*, 2011), le sang des enfants (Pérez-Maldonado *et al.*, 2009; Lunder *et al.*, 2010), le sang des cordons ombilicaux (Jin *et al.*, 2009; Frederiksen *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2010; Vizcaino *et al.*, 2011), les tissus placentaires humains (Frederiksen *et al.*, 2009) et le sperme humain (Liu *et al.*, 2011). Alcock *et al.* (2011) ont passé en revue les données publiées disponibles relativement au sérum humain, et ils ont souligné que la fréquence de la détection positive au sein d'une combinaison d'échantillons donnée était variable et souvent très faible; ces auteurs ont laissé entendre qu'une combinaison de voies d'exposition inégales et de difficultés analytiques avec le composé en lui-même peuvent être des facteurs prêtant à confusion dans la base de données. Cependant, dans le cas d'un vaste bassin d'échantillonnage, comme c'est le cas pour les dernières données canadiennes de surveillance biologique montrées ci-dessus, on n'a relevé aucune difficulté analytique au moment de quantifier le décaBDE.

On a recensé une étude qui tentait d'établir une corrélation entre les concentrations de décaBDE dans le sérum humain et celles présentes dans le lait maternel. Schechter *et al.* (2006b) ont mesuré les concentrations dans le sérum et le lait chez onze mères à Austin, au Texas, et ils ont découvert une importante variabilité dans les ratios de concentrations de décaBDE dans le sang et le lait, ce qui semble indiquer que les concentrations dans le sang dans ce petit échantillon ne pouvaient pas être extrapolées vers le lait.

Produits de consommation

Les jouets pour enfants fabriqués en Chine, plus particulièrement les jouets en plastique dur, ont aussi été définis récemment comme une source d'exposition potentielle au décaBDE pour les jeunes enfants (Chen *et al.*, 2009).

L'exposition potentielle au décaBDE, causée par le mâchonnement de jouets en plastique dur, a été modélisée à l'aide de la version 4.1 du modèle ConsExpo (ConsExpo, 2006) [tableau 2]. On a utilisé une concentration maximale de BDE-209 de 4 232 µg/g dans les jouets en plastique dur et un taux de migration de 0,00296 µg/cm² par minute (Chen *et al.*, 2009) pour modéliser l'absorption orale de BDE-209 par les enfants canadiens du groupe d'âge compris entre six mois et quatre ans. L'estimation de la limite supérieure de l'exposition causée par le mâchonnement de jouets en plastique dur était de $1,2 \times 10^{-4}$ mg/kg poids corporel (kg p.c.) par jour (tableau 2). Il s'agit de deux fois l'estimation de l'exposition à partir du sol (poussière) pour ce groupe d'âge (tableau 1). On estime que le mâchonnement de jouets en plastique dur est la source d'exposition la plus élevée pour les enfants âgés de 0,5 à 4 ans.

Incertitudes liées à l'évaluation de l'exposition

Le niveau de confiance à l'égard des estimations de la limite supérieure de l'exposition est modéré. Le degré de confiance relatif aux données de surveillance biologique est élevé, car les données tiennent compte de l'exposition provenant de tous les médias et elles ne sont pas soumises aux mêmes limites décrites ci-dessous pour les échantillons multimédias. Les données de surveillance biologique ne permettent pas l'attribution des sources ou des voies d'exposition.

Les concentrations de BDE-209 déclarées dans de nombreux milieux sont incertaines pour plusieurs raisons, y compris différentes méthodes d'échantillonnage et des microenvironnements uniques créés par l'introduction de nouveaux biens électroniques et tissus traités avec du décaBDE. Allen *et al.* (2008a) ont suggéré que ces facteurs pouvaient potentiellement entraîner des écarts spatiaux ou régionaux dans les concentrations de BDE-209. De même, on pense que la dégradation photolytique du BDE-209 dans la poussière domestique (Harrad *et al.*, 2008b; Stapleton et Dodder, 2008) contribue aux écarts dans l'exposition à l'intérieur. Récemment, Alcock *et al.* (2011) ont conclu, d'après leur analyse des études publiées, que la mesure du décaBDE peut être difficile, même pour des matrices relativement simples, notamment les sédiments et la poussière. Ils ont fait remarquer que le choix de la méthode d'analyse utilisée était moins important que l'expérience du laboratoire dans la mesure du décaBDE et le niveau de sensibilisation des ces paramètres essentiels dans un protocole d'essai qui peuvent avoir une incidence sur les mesures précises du décaBDE. Dans l'ensemble, bien qu'il existe des incertitudes dans les estimations de la limite supérieure d'exposition au décaBDE, la disponibilité des données de surveillance biologique relatives au décaBDE dans le sérum de l'ensemble de la population canadienne (Rawn *et al.*, 2011; Webster *et al.*, 2011) renforcent la base de données d'exposition. Par conséquent, les limites relatives aux données sur les concentrations de BDE-209 dans plusieurs milieux sont compensées par la disponibilité des données de surveillance biologique.

Enfin, on a laissé entendre que le BDE-202, le BDE-179 et le BDE-184 pouvaient être des marqueurs pour les formes débromées du décaBDE, et la prise en compte de ces formes pour la caractérisation de l'exposition de l'ensemble de la population pourrait augmenter la précision des estimations de l'exposition pour le décaBDE (Stapleton et Dodder, 2008). Les marges d'exposition obtenues ont été jugées adéquates pour résoudre les incertitudes potentielles.

Évaluation des effets sur la santé

Cette section est axée sur de nouvelles études sur les effets sur la santé humaine du décaBDE relevées depuis la publication de l'évaluation des effets des polybromodiphényléthers (PBDE) sur la santé (Santé Canada, 2006), en particulier celles qui concernent le développement, la neurotoxicité et les éventuels effets endocriniens et immunotoxiques. Un résumé des nouvelles études sur les effets sur la santé associés au décaBDE est présenté dans le tableau 3. Les études visant à déterminer les effets du décaBDE sur d'autres paramètres, notamment la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction, ont été documentées dans le rapport original de Santé Canada (2006).

Comme le montre le tableau 3, les objectifs principaux du décaBDE chez les animaux de laboratoire semblent être le développement fœtal et néonatal précoce, le foie, la thyroïde, voire le système endocrinien. Le traitement oral aigu de nouveau-nés de rats et de souris a donné lieu à des changements dans le comportement neurologique à l'âge adulte, tandis que le traitement oral des rats et des souris mères à des doses plus élevées pendant la grossesse et la lactation a produit des effets potentiels sur le système immunitaire de la progéniture. Plusieurs études menées chez des rongeurs ont révélé des effets sur le foie, notamment une augmentation du poids et de certaines activités enzymatiques, ainsi que des changements histopathologiques. Une étude de 28 jours par voie orale menée chez des rats, améliorée en vue de déterminer les effets sur le système endocrinien, a révélé une diminution liée à la dose du poids de l'épididyme et une augmentation du poids de la vésicule séminale, et les auteurs ont suggéré qu'il y avait un effet potentiel sur la stéroïdogénèse (Van der Ven *et al.*, 2008a).

Effets sur le système nerveux

La plus faible dose de décaBDE causant des effets non cancéreux dans le cadre d'une étude avec des doses aiguës était de 2,22 mg/kg p.c. Quand le décaBDE était administré à une dose unique par voie orale à des souris âgées de trois ans dans une étude de toxicité neurocomportementale spécialisée, une évaluation à deux et quatre mois a indiqué des changements dans le comportement neurologique, y compris une diminution de l'activité spontanée (locomotion, élevage artificiel et activité totale, hypoactivité) au cours des 20 premières minutes après que les souris avaient été placées dans un nouvel environnement. De plus, une comparaison entre l'activité pendant cette première période de 20 minutes et l'activité au cours de la période de 40 à 60 minutes qui a suivi l'introduction des souris dans le nouvel environnement a démontré une diminution de la capacité d'accoutumance (c.-à-d. que les souris traitées étaient hyperactives, par rapport au groupe témoin, au cours de la dernière période). Ces résultats montraient généralement une relation dose-réponse à 2,22 mg/kg p.c. et au-delà. Une comparaison entre les capacités d'accoutumance des animaux traités avec une dose unique à deux et quatre mois a indiqué un rendement plus médiocre à quatre mois après une dose unique (2,22 mg/kg p.c. et plus), ce qui laisse entendre une diminution de la capacité d'accoutumance avec le temps. Une dose inférieure utilisée dans le cadre de l'étude, à savoir 1,34 mg/kg p.c., n'avait aucun effet (Johansson *et al.*, 2008). De la même manière, lors d'études sur des souris qui ont suivi un protocole semblable, des effets comportementaux ont été signalés à 2,22 mg/kg p.c. et au-delà. Chez ces souris, une dose unique par voie orale le 3^e jour après la naissance (PND) et une évaluation à deux à six mois ont révélé des changements liés au traitement dans le comportement spontané, une baisse de l'activité (hypoactivité) et une accoutumance plus faible (Viberg *et al.*, 2001a, b et 2003; Viberg, 2002; toutes les études ont été déclarées précédemment dans Santé Canada, 2006). Même si les études menées par Viberg (2002) et Viberg *et al.* (2001a, b et 2003) comprenaient une dose inférieure de 1,34 mg/kg p.c., celle-ci a été administrée le 10^e jour après la naissance et non le 3^e (avec une

évaluation à deux à six mois, mais aucun effet n'a été constaté). Indépendamment, Rice *et al.* (2007) ont déclaré qu'ils avaient observé des changements dans le comportement neurologique (altérations des réflexes, comportement de lutte, force de préhension et activité motrice) chez les jeunes souris (âgées de 14 à 70 jours) après l'administration préalable par gavage de 6 mg/kg p.c. par jour du 2^e au 15^e jour après la naissance. Des effets semblables (changements dans la locomotion, élevage artificiel, activité et accoutumance) ont été observés à deux mois chez les jeunes rats qui avaient reçu une dose le 3^e jour après la naissance avec une dose unique par gavage de 6,7 mg/kg p.c. (Viberg *et al.*, 2007). Lors d'une étude de suivi indépendante, Rice *et al.* (2009) ont constaté des changements dans le comportement neurologique chez des souris âgées de 16 mois (réponse moins efficace au programme alimentaire à proportions constantes, au programme à intervalle fixe et à la discrimination visuelle entre la clarté et l'obscurité) par rapport à des souris âgées de 70 jours après l'administration quotidienne par gavage d'une dose de 20 mg/kg p.c. du 2^e au 15^e jour après la naissance. Il n'y avait pas de différences relatives au traitement entre les deux groupes d'âge à 6 mg/kg p.c. par jour. Ces données laissent entendre que le vieillissement semble démasquer des effets comportementaux qui ne sont pas évidents à un plus jeune âge, c'est-à-dire que l'exposition précoce au décaBDE semblait altérer le comportement d'apprentissage chez les souris plus âgées, mais pas chez les plus jeunes. Bien que les protocoles de dosage exacts utilisés par Rice *et al.* (2007, 2009) soient différents de ceux utilisés par les études de Viberg et Johansson (citées ci-dessus), dans les deux cas, un résultat uniforme était que les effets comportementaux sur le développement qui suivaient l'exposition au décaBDE semblaient empirer avec l'âge (en accord avec une baisse de la capacité d'accoutumance avec le temps). Compte tenu de ces considérations, on peut considérer que le niveau de dosage de 2,22 mg/kg p.c. représente la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) pour la toxicité neurocomportementale aiguë retardée du décaBDE.

Costa et Giordano (2011) ont examiné la documentation relative à la toxicité du décaBDE sur le développement neurologique. En ce qui a trait aux quatorze études menées chez des rats ou des souris (y compris celles susmentionnées), avec des protocoles variant des expositions pendant la grossesse aux expositions entre le 2^e et le 41^e jour après la naissance (doses uniques ou répétées pendant la journée), le poids de la preuve fondé sur leur analyse de la majorité des études a indiqué des effets subtiles sur le développement, en particulier chez les rats soumis à des essais de l'activité motrice ou du comportement cognitif. En revanche, l'une des études menées conformément aux directives de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (USEPA) en matière de neurotoxicité pour le développement n'est pas parvenue à déterminer lesdits effets chez les rats à des doses supérieures à celles utilisées dans le cadre d'autres études. Cette étude était disponible uniquement sous forme de résumé pour Costa et Giordano (2011) lorsqu'ils ont rédigé leur évaluation, mais l'article complet a été publié depuis lors par Biesemeier *et al.* (2011a) et il est inclus aux présentes. Dans cette étude, Biesemeier *et al.* (2011a) ont administré du DécaBDE (97,5 % de décaBDE plus 2,5 % de nonaBDE) à des rates gravides à partir du 6^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation à des doses de zéro à 1 000 mg/kg p.c. par jour, et des essais neurocomportementaux (réflexe de sursaut, apprentissage et mémoire) ont été menés le 20^e, le 22^e, le 60^e et le 62^e jours après la naissance, tandis que les essais relatifs à l'activité motrice ont été menés le 13^e, le 17^e, le 61^e, le 120^e et le 180^e jours après la naissance. Les auteurs ont déclaré que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 1 000 mg/kg p.c. par jour, mais le nombre de rats qu'on a trouvés morts était supérieur dans les groupes ayant reçu une dose de 100 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par rapport au groupe témoin, et plusieurs autres effets liés au traitement ont été observés à 1 000 mg/kg p.c. par jour (le nombre de rats manquants avait augmenté, certains des paramètres de l'activité motrice ont montré des différences significatives à six mois chez les deux sexes et quelques-unes des analyses morphométriques du cerveau étaient

sensiblement différentes au 21^e jour après la naissance chez les mâles et les femelles et au 72^e jour chez les mâles). Bien que les auteurs aient jugé que ces effets se trouvaient au sein de valeurs témoins historiques et qu'une augmentation du nombre de décès aux concentrations de 100 et 1 000 mg/kg p.c. par jour n'était pas liée au traitement, plusieurs paramètres différents entraient en ligne de compte, les données des témoins historiques n'ont pas été indiquées dans les données supplémentaires, et il convient de signaler que les différences significatives d'un certain nombre de paramètres de l'activité motrice se sont toutes produites dans le même délai (180 jours après la naissance). En outre, les auteurs n'ont pas fourni de justification de l'accroissement du nombre de rats manquants à une dose de 1 000 mg/kg p.c. par jour, et les effets morphométriques sur le cerveau observés dans le cadre de cette étude ont été consignés par d'autres chercheurs.²

Costa et Giordano (2011) ont passé en revue des études mécanistes et *in vitro* liées à la toxicité pour le développement neurologique en rapport avec l'exposition au décaBDE. Comme il est indiqué dans leur examen, des études supplémentaires menées par Eriksson, Viberg ou Johansson *et al.*, dans leur laboratoire, ont démontré que l'administration par voie orale de décaBDE à des souris le 3^e jour après la naissance a entraîné une augmentation des taux de protéines de synaptophysine et de calcium/calmoduline kinase II dans l'hippocampe du cerveau sept jours après l'exposition, alors que l'administration d'octaBDE et de nonaBDE le 10^e jour après la naissance a entraîné les mêmes effets 24 heures après l'administration. Après deux ou trois mois, les souris ayant reçu une dose unique d'heptabromodiphényléther (heptaBDE) trois jours après la naissance, de l'octaBDE trois ou dix jours après la naissance, ou du nonaBDE dix jours après la naissance ont montré la même altération dans le comportement spontané et l'accoutumance par rapport aux souris auxquelles on avait administré du décaBDE trois jours après la naissance. Les auteurs ont jugé que ces résultats confirmaient leur hypothèse selon laquelle le décaBDE exerce sa neurotoxicité pour le développement par l'accumulation de métabolites débromés dans le cerveau. Toutefois, ces auteurs (ou d'autres chercheurs) n'avaient pas mené des études plus approfondies en vue de déterminer si ces métabolites sont responsables des effets observés du BDE-209 (décaBDE). Bien qu'il y ait eu plusieurs publications de différents auteurs sur les effets variés des PBDE moins bromés lors d'essais *in vitro*, il y a eu peu d'études *in vitro* avec le décaBDE. Parmi ces études menées sur les tissus nerveux, des effets cellulaires similaires ont été constatés avec le décaBDE par rapport aux autres PBDE (c'est-à-dire le stress oxydatif, la diminution de la viabilité des cellules, l'apoptose), mais ces effets étaient généralement observés à des concentrations plus élevées (environ 50 µM); les auteurs ont invoqué comme raison la configuration volumineuse du décaBDE, qui l'empêche d'entrer facilement dans les cellules (Costa et Giordano, 2011).

Alcock *et al.* (2011) ont étudié de manière plus approfondie la différence apparente dans les résultats neurotoxicologiques pour le développement entre les études menées selon des lignes directrices réglementaires et celles menées dans un cadre universitaire. Bien que les études menées par Eriksson, Viberg ou Johansson *et al.* (dans leur laboratoire) aient reproduit de manière uniforme des résultats indiquant des altérations du comportement, de l'accoutumance et de la mémoire qui persistaient chez les souris et les rats adultes lorsqu'on leur administrait une dose unique de décaBDE (et d'autres congénères de PBDE) pendant la période d'« accélération de

Shibutani *et al.* (2011) ont aussi remarqué les différences significatives dans les analyses morphométriques du cerveau à 1 000 mg/kg p.c. par jour, et ils ont déclaré que les données supplémentaires de Biesemeier *et al.* (2011a) montraient des diminutions statistiquement significatives dans la taille de l'hémisphère du cerveau chez les rats mâles au 72^e jour après la naissance, même à une faible dose de 1 mg/kg p.c. par jour.

la croissance du cerveau » (le développement postnatal s'étend sur les trois à quatre premières semaines de la vie chez les rongeurs), aucun autre laboratoire n'a mentionné des études ayant suivi des protocoles semblables ou identiques. D'autres chercheurs (p. ex., Hardy et Sedeford, 2008; Hardy *et al.*, 2009; Goodman, 2009) ont noté plusieurs limites avec ces études, à savoir la pureté du composé d'essai, le concept expérimental, la méthodologie utilisée pour analyser et présenter les données, ainsi que le manque d'information relatif au dispositif de mesure du mouvement. Tel qu'il est montré ci-dessus, Rice *et al.* (2007, 2009) ont également mené des études de neurotoxicité du décaBDE pour le développement chez les souris, mais celles-ci respectaient les lignes directrices de l'Environmental Protection Agency des États-Unis, dans lesquelles on a utilisé la portée en tant qu'unité statistique, et qui impliquait l'administration de doses répétées à différentes souches de souris du 2^e au 15^e jour après la naissance. Bien que la première étude (Rice *et al.*, 2007) n'ait pas reproduit une dépression uniforme dans l'activité motrice au fil du temps, l'étude de suivi (Rice *et al.*, 2009) a montré des lacunes neurocomportementales chez les souris lorsqu'elles avaient subi des essais à un âge plus avancé (16 mois), et dans ce cas, les résultats étaient semblables à ceux d'Eriksson, de Viberg, ou de Johansson *et al.*, dans le sens où les effets comportementaux liés à l'exposition au décaBDE pour le développement semblaient empirer avec l'âge. [Remarque : Alcock *et al.* [2011] ont cité les résultats de Rice *et al.* (2007), mais pas les données publiées dans Rice *et al.* (2009)].

D'autres études *in vivo* plus récentes qui pourraient avoir une incidence sur l'évaluation de la neurotoxicité du décaBDE pour le développement sont résumées ci-dessous. Ces études n'ont pas été mentionnées par Alcock *et al.* (2011) ou Costa et Giordano (2011) ou elles ont été citées comme étant « sous presse » par Costa et Giordano (2011).

Lors d'une étude de neurotoxicité pour le développement menée par Fujimoto *et al.* (2011; évaluée dans Costa et Giordano, 2011), les auteurs ont déterminé une DMENO de 0,7 à 2,4 mg/kg p.c. par jour (10 ppm dans l'alimentation) d'après les modifications au niveau du foie (augmentation du poids du foie et hypertrophie des cellules hépatiques) et des reins (augmentation de l'éosinophilie cytoplasmique dans les tubes contournés proximaux rénaux) chez les rats; à la dose la plus élevée (de 7 à 23 et de 66 à 224 mg/kg p.c. par jour, ce qui correspond à 100 et 1 000 ppm, respectivement), on a observé des diminutions dans la zone du corps calleux et de l'activité liée aux phosphodiesterases 30 des nucléotides cycliques 20, 30 dans la partie profonde du cortex cingulaire du cerveau des rats à la onzième semaine postnatale, ce qui indiquait une hypoplasie de substance blanche dans les oligodendrocytes, tandis qu'à 1 000 ppm, les niveaux d'hormones thyroïdiennes avaient diminué, avec une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes.

Liang *et al.* (2010a) ont soumis des souris adultes à un gavage de décaBDE par voie orale pendant 15, 30 ou 60 jours à des doses de zéro à 160 mg/kg p.c. par jour. Les niveaux de malonyldialdéhyde et de superoxyde dismutase dans les tissus cérébraux ont augmenté et diminué, respectivement, à des doses de 40 à 160 mg/kg p.c. par jour, tandis que l'activité de l'acétylcholinestérase a diminué à 80 et 160 mg/kg p.c. par jour, mais on n'a observé aucun changement significatif à 0,1 mg/kg p.c. par jour. Étant donné que les mêmes effets ont été observés chez les souris soumises à une expérience d'auto-réparation (c.-à-d., aucune auto-réparation), les auteurs ont conclu que ces changements causaient des effets permanents sur le système nerveux, et ils ont indiqué que la neurotoxicité était causée par l'intermédiaire de deux mécanismes possibles : par peroxydation des lipides par oxydation ou en touchant la production et le rejet de neurotransmetteurs en raison de la diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase. Zhang *et al.* (2010) ont observé le même schéma de réponse cellulaire, une augmentation du taux de malonyldialdéhyde et une baisse du taux de superoxyde dismutase, ainsi qu'une diminution du

glutathion dans les tissus cérébraux lorsque les souris étaient gavées avec une dose unique de 500 mg/kg p.c., mais à la dose unique de 200 mg/kg p.c., seul le taux de superoxyde dismutase diminuait considérablement; ces résultats semblent indiquer que des doses élevées de décaBDE pourraient provoquer un stress oxydatif dans les tissus nerveux.

Les rates gravides ont été gavées avec du décaBDE à une dose de 4,8 mg/kg p.c. par jour du 7^e jour de la gestation au 7^e jour de la lactation, ou seulement du 1^{er} au 7^e jour de la lactation. Les résultats de cette étude ont indiqué que le décaBDE et ses congénères débromés sont transmis à la progéniture par l'exposition *in utero* et au cours de la lactation, que les concentrations de PBDE dans les tissus des ratons allaitants étaient supérieures dans le groupe exposé *in utero* et pendant la lactation par rapport au groupe exposé pendant la lactation uniquement, et que les concentrations de PBDE plus élevées dans les tissus semblaient se produire pendant la période de lactation précoce (supérieures au 4^e jour après la naissance par rapport au 8^e jour après la naissance). On a décelé du décaBDE, du nonaBDE et de l'octaBDE dans les tissus des ratons (foie, reins, cerveau, corps entier); le nonaBDE était le « métabolite débromé » prédominant, et le cerveau des ratons a montré la différence la plus importante dans les concentrations de congénères débromés entre les ratons traités et témoins (Zhang *et al.*, 2011). Dans une étude menée par Cai *et al.* (2011; passée en revue dans Costa et Giordano, 2011), la dose de décaBDE par voie orale de 4,8 mg/kg p.c. par jour (du 7^e jour de la gestation au 4^e jour après la naissance) a entraîné des concentrations de décaBDE dix fois moins élevées chez les fœtus et les ratons que chez les mères, et les concentrations de nonaBDE et d'octaBDE ont augmenté ou ont montré de légers changements dans le sang et le placenta des mères au fil du temps, mais elles étaient inférieures chez les fœtus et les nouveau-nés, ce qui laisse penser que le placenta fait office de barrière contre le décaBDE et ses métabolites.

Les études menées par Fujimoto *et al.* (2011), Zhang *et al.* (2011) et Cai *et al.* (2011) ont été critiquées par Biesemeier *et al.* (2011a, b, c) pour plusieurs raisons, à savoir parce qu'elles ne contrôlaient pas les effets sur la portée, elles ne mettaient pas en corrélation les résultats liés au cerveau de ratons et les indices de neurotoxicité pour le développement déterminés par les lignes directrices réglementaires, et elles ne caractérisaient pas la composition de l'article d'essai utilisé, ce qui empêchait donc la différenciation entre les impuretés dans l'article d'essai et les véritables métabolites définis dans les tissus des ratons. Dans le cas de l'étude de Fujimoto *et al.* (2011), les auteurs ont eu l'occasion de répondre à ces critiques (Shibutani *et al.*, 2011) en indiquant qu'ils avaient recalculé leurs données en utilisant la portée comme unité expérimentale et que les résultats n'avaient pas modifié leurs premières conclusions. Ils ont également souligné que les changements morphométriques doivent d'abord être discutés en ce qui a trait à la morphologie et à la fonction cellulaires de la région du cerveau mesurée, un point qui faisait défaut dans l'étude de Beisemeier *et al.* (2011a) sur la neurotoxicité pour le développement, dans laquelle on a observé des changements morphométriques importants dans le cerveau des ratons. Enfin, ils ont fait remarquer que, puisque des effets thyrotoxiques chez les ratons ont été mentionnés par d'autres auteurs, les paramètres de la thyroïde (poids, histopathologie et taux d'hormones thyroïdiennes) devraient avoir été examinés dans l'étude de Beisemeier *et al.* (2011a) [voir le rapport de cette étude ci-dessus].

Effets sur les systèmes immunitaire et endocrinien

Une enquête relative aux effets endocriniens potentiels portait sur l'administration de décaBDE à des rats à zéro ou 1,87 à 60 mg/kg p.c. par jour pendant 28 jours par gavage dans un excipient en émulsion qui était destiné à augmenter la biodisponibilité du décaBDE d'environ trois ou quatre fois par rapport à l'administration par voie alimentaire. Les auteurs n'ont pas caractérisé les

concentrations avec effet d'après les doses administrées. Au lieu de cela, une approche de dose de référence (DR) pour estimer les doses à effet critique (DEC) associées à des changements de 10 % par rapport au groupe témoin pour plusieurs paramètres. Cette étude n'a pas évalué les effets neurocomportementaux. On a observé une diminution du poids de l'épididyme proportionnelle à la dose (dose avec effet critique = 4 mg/kg p.c. par jour) et une augmentation du poids de la vésicule séminale proportionnelle à la dose (dose avec effet critique = 1,5 mg/kg p.c. par jour), sans aucun changement histopathologique correspondant. Les auteurs de l'étude ont laissé entendre que la diminution du poids de l'épididyme et l'augmentation du poids de la vésicule séminale pourraient avoir reflété la modulation du système de stéroïdes sexuels. Il est évident que ces organes, qui sont fonctionnellement liés les uns aux autres, devraient présenter des réactions similaires en matière de modification du poids similaires si les réactions étaient liées au traitement. Ces résultats laissent entendre que les changements observés, dans des directions opposées, étaient adaptatifs plutôt que nocifs. À des doses critiques avec effet plus élevées, les femelles ont présenté une augmentation du taux de triiodothyronine sérique (T_3) et une diminution du poids du thymus et du cerveau (doses critiques avec effet observé = 58, 75 et 125 mg/kg p.c. par jour, respectivement). Une légère hypertrophie centro-lobulaire occasionnelle du foie a été observée chez les mâles exposés à une dose élevée uniquement (pas de dose avec effet critique déterminée pour cet effet). Les chercheurs ont également estimé les doses repères₁₀; les limites de confiance inférieures de 95 % par rapport aux doses critiques avec effet. Il n'y a eu aucun effet sur l'apparence, le comportement, la croissance, les os, le sperme ou l'immunologie. On considère que la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) est de 60 mg/kg p.c. par jour, selon la légère hypertrophie centro-lobulaire dans le foie des mâles observée à cette dose et des preuves relatives à la diminution du poids du thymus et du cerveau chez les femelles (doses critiques avec effet estimées de 75 et 125 mg/kg p.c. par jour, respectivement) (Van der Ven *et al.*, 2008a). Les méthodes expérimentales et la modélisation des doses repères de cette étude ont fait l'objet de débats (Hardy *et al.*, 2008 et Van der Ven *et al.*, 2008b).

Certaines preuves de faibles effets immunomodulateurs ont été signalées chez la progéniture des rates et des souris nourries avec des aliments contenant du décaBDE à partir du dixième jour de la gestation jusqu'au sevrage. Lors d'une étude sur des rats, une dose d'environ 5 mg/kg p.c. par jour ou plus administrée aux mères a donné lieu à une activation des cellules B et à une réduction du nombre de cellules NK dans la portée (Teshima *et al.*, 2008). Dans une autre étude, une progéniture de rates âgées de deux semaines nourrie de décaBDE à 300 mg/kg p.c. par jour pendant la gestation jusqu'au sevrage des petits (aucun autre détail fourni) a montré des différences dans la structure de la rate et une diminution du pourcentage de CD19 et du taux d'interféron γ sérique par rapport au groupe témoin; le taux sérique du décaBDE était dix fois plus élevé chez la progéniture traitée que chez la progéniture témoin (502 contre 46 ng/g poids lipidique), tandis que les concentrations totales de métabolites étaient presque trois fois plus élevées chez la progéniture traitée (138 par rapport à 48 ng/g poids lipidique); parmi les mesures des métabolites, c'est l'heptaBDE qui subissait la plus grande différence, avec des niveaux plus de quatre fois supérieurs (93 par rapport à 22 ng/g poids lipidique) par rapport à la progéniture témoin (Zhou *et al.*, 2010). Lors d'une étude sur des souris, une augmentation significative de l'expression génétique des cytokines RANTES (régulées à l'activation, expression normale de cellules T, et probablement sécrétées) dans la portée a été associée à une dose maternelle de 13 mg/kg p.c. par jour administrée; certaines preuves montraient d'autres effets, mais ceux-ci atteignaient une importance statistique uniquement à un dosage dix fois plus élevé (130 mg/kg p.c. par jour) (Watanabe *et al.*, 2008).³ Par contre, les souriceaux ayant reçu une dose

³ Banasik *et al.* (2010) ont fait état des limites de cette étude, à savoir le fait de ne pas avoir contrôlé les effets sur la portée et de ne pas avoir utilisé des méthodes immunologiques pour conclure définitivement la dégradation du système

suprapharmacologique (dose supérieure à la dose limite de l'OCDE) de décaBDE entre 10 et 21 jours après la naissance, à savoir 3 300 mg/kg p.c. par jour, ont montré un trouble de la réponse immunitaire primaire dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (évalué le 28^e jour après la naissance), ce qui laissait penser que la production de cytokines avait été entravée à cette dose élevée (Watanabe *et al.*, 2010).

Toxicocinétique

Plusieurs études publiées récemment ont fourni des renseignements afin de mieux caractériser l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du décaBDE chez les mammifères (Hakk et Letcher (2003); Mörck *et al.*, 2003; Sandholm *et al.*, 2003; Huwe et Smith, 2007a, b; Kierkegaard *et al.*, 2007). Le pourcentage d'une dose administrée absorbée dans le tractus gastro-intestinal chez les rats variait d'environ 7 à 26 %, mais l'une des plus vastes études ayant fourni des renseignements essentiels a démontré qu'environ 90 % de la dose orale avait été excrétée dans les matières fécales et que 9 % étaient restés dans le corps sous la forme d'un composé d'origine et de métabolites (USEPA, 2008; Environnement Canada, 2010). Le métabolisme du décaBDE chez les mammifères exposés par voie orale est résumé comme suit :

- La débromation réductive du décaBDE en nonaBDE, octaBDE et heptaBDE est probablement la première étape du métabolisme du décaBDE chez les rats. Cependant, chez les souris, les principaux métabolites relevés dans le foie, la rate et les reins étaient l'heptaBDE, l'hexaBDE le pentaBDE, et le tétraBDE (Liang *et al.*, 2010b).
- Les métabolites débromés neutres semblent ensuite subir une hydroxylation et former des phénols ou des catéchols, possiblement par l'entremise d'un oxyde arénique.
- Les catéchols pourraient ensuite être méthylés par l'action de l'enzyme catéchol O-méthyltransférase, et former les guaiacols observés.
- Les métabolites du guaiacol pourraient s'oxyder davantage, se transformer en quinones, qui sont très réactives, puis se lier aux macromolécules cellulaires.
- Les intermédiaires réactifs seraient également soumis à une réaction de conjugaison rapide par l'entremise de processus métaboliques de phase II, ce qui entraînerait la formation de métabolites hydrosolubles qui seraient excrétés dans la bile et les matières fécales, tel qu'il a été observé dans l'expérience avec les rats conventionnels et canulés.⁴

Les études menées par Huwe et Smith (2007a, b) semblent indiquer que les métabolites débromés neutres constituent une très faible proportion (environ 1 %) du bilan massique total des PBDE chez les rats exposés au décaBDE. Ces résultats laissent supposer que les voies d'hydroxylation et de méthylation ainsi que les métabolites qui résultent de ces réactions sont très importants dans le métabolisme du décaBDE (Environnement Canada, 2010).

On a trouvé des métabolites octaBDE et nonaBDE dans le foie et les reins des rats mâles nourris avec du décaBDE à une dose de 100 mg/kg p.c. par jour pendant trois mois (F. Wang *et al.*,

immunitaire (les images présentées ont été prises à une faible bioamplification, ce qui excluait une évaluation précise de la morphologie cellulaire).

⁴ Bien que l'excrétion de métabolites hydrosolubles soit également prévue, l'excrétion urinaire de la radioactivité était très minime chez les rats (USEPA, 2008). Cependant, l'étude menée par Liang *et al.* (2010b) a montré que la majorité des métabolites bromés dans les reins des souris après un dosage de décaBDE de 60 jours étaient l'heptaBDE (40 %), le pentaBDE (26 %), l'hexaBDE (19 %) et le tétraBDE (13 %).

2010).⁵ De même, bien qu'on n'ait pas défini de formes moléculaires, on a détecté des résidus de décaBDE (isotope de brome 81) dans le foie, la corticosurrénale et les corps jaunes des ovaires chez les rates ayant reçu une dose de décaBDE à 2 mg/kg p.c. par jour pendant quatre jours (Seyer *et al.*, 2010).

Il est à noter que ce modèle pour le métabolisme du décaBDE est fondé principalement sur des études chez les rats et qu'on n'a pas établi de modèle pour le métabolisme humain (USEPA, 2008). Outre les voies d'excrétion relevées chez les rongeurs, le décaBDE peut aussi être excrété dans une certaine mesure dans le lait maternel humain. Park *et al.* (2011) ont déclaré le transfert de décaBDE vers le lait maternel dans les quelques échantillons ayant des concentrations élevées en décaBDE chez les femmes californiennes, avec de l'heptaBDE ou du tétraBDE comme deuxième congénère principal détecté dans les échantillons [voir également la description de Park *et al.* (2011) à la rubrique « Évaluation de l'exposition »].

Doses minimales avec effet

On considère que la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) dans le présent rapport sur l'état de la science est de 2,22 mg/kg p.c. par jour, d'après les effets sur le développement neurologique, une diminution de la capacité d'accoutumance à de nouveaux environnements chez les souris ayant reçu un dosage trois jours après la naissance et soumises à une évaluation à deux et quatre mois (Johansson *et al.*, 2008), ainsi que le poids de la preuve à l'appui tiré d'études plus récentes (Alcock *et al.*, 2011; Costa et Giordano, 2011; p. ex. un comportement d'apprentissage altéré chez les souris à un âge plus avancé, mais pas au début en réponse aux essais sur le comportement neurologique, comme l'ont indiqué Rice *et al.*, 2007, 2009). La dose de 2,22 mg/kg p.c. par jour a aussi été sélectionnée auparavant en tant que dose à effet pour le décaBDE dans Santé Canada (2006), d'après les données préliminaires limitées relatives au développement des souris à l'issue de l'administration d'un dosage unique par voie orale trois jours après la naissance et d'une évaluation comportementale à deux à six mois [Viberg *et al.*, 2001a,b, 2003; Viberg, 2002 (cité dans Santé Canada, 2006)].

Incertitudes liées à l'évaluation des effets sur la santé

Le degré de confiance à l'égard de la base de données des effets du décaBDE sur la santé par voie orale est considéré comme modéré, dans l'ensemble. On considère que la base de données est suffisante pour caractériser les effets probablement les plus critiques associés à l'exposition de la population générale au décaBDE. Toutefois, on dispose de peu de renseignements sur les effets de l'exposition par voie cutanée et par inhalation.

Bien que le métabolisme et la toxicocinétique du décaBDE aient fait l'objet d'une étude approfondie chez les rongeurs, faute de données suffisantes sur la toxicocinétique chez les humains, on n'a pas établi de modèles pour le métabolisme humain. Ce modèle pourrait s'avérer important en ce qui concerne les effets neurotoxiques déclarés du décaBDE.

Caractérisation des risques

⁵ Banasik *et al.* (2011) ont critiqué plusieurs aspects de la présente étude, y compris la définition des métabolites par les facteurs de réponse sans utiliser des structures connues et des normes authentiques dans l'étude. Wang *et al.* (2011) ont répondu que la semi-quantification est une approche commune et acceptée visant la qualification des composés sans normes et qu'ils ont utilisé le terme « provisoirement » dans la description des métabolites.

Pour une exposition par voie orale, la dose à effet critique considérée comme la plus appropriée pour la caractérisation des risques est la dose minimale avec effet nocif observé de 2,22 mg/kg p.c. (d'après les effets sur le développement neurologique liés à une exposition pendant les premiers jours de la vie entraînant une dégradation du comportement d'apprentissage en réaction aux essais neurocomportementaux chez les souris plus âgées), d'après plusieurs études d'une durée différente ayant des paramètres appropriés. La dose de 2,22 mg/kg p.c. par jour a aussi été sélectionnée en tant que dose à effet critique pour le décaBDE dans Santé Canada (2006), d'après les résultats similaires obtenus à cette dose et à des doses supérieures relativement au comportement dans le cadre d'autres études sur des souris suivant des protocoles similaires.

Selon les documents élaborés précédemment, on estime également que ces doses critiques avec effet assurent une protection en ce qui concerne l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques bénignes observées chez les rats exposés de façon chronique à des doses de décaBDE par voie orale (environ 500 fois plus), surtout à la lumière du fait que les données disponibles pour le décaBDE (et le groupe des PBDE) semblent indiquer que le décaBDE n'a pas un potentiel génotoxique significatif (Santé Canada, 2004, 2006).

De plus amples renseignements justifiant le choix de ces DMENO sont présentés ci-dessous.

L'Environmental Protection Agency des États-Unis a utilisé la DMENO de 2,22 mg/kg p.c. en tant que base pour établir une dose orale de référence révisée pour le décaBDE (USEPA, 2008), selon les mêmes études menées par Eriksson, Viberg ou Johansson *et al.*, mentionnées à la section « Effets sur la santé » ci-dessus. La révision finale du décaBDE par l'Environmental Protection Agency des États-Unis (2008) a abordé les remarques de l'examen externe par les pairs qui soulignaient les limites dans la sélection des paramètres de l'Environmental Protection Agency des États-Unis. L'USEPA a noté que la plupart des examinateurs étaient d'accord avec l'utilisation des études menées par Eriksson, Viberg ou Johansson *et al.* en tant que fondement pour l'établissement de la dose orale de référence et sur le fait que les résultats relatifs aux effets sur le développement neurologique issus de ces études étaient également soutenus par un corps d'études publiées en expansion provenant d'autres auteurs, qui démontrent les changements dans les activités motrices et cognitives chez les rongeurs après l'administration de doses uniques ou répétées de décaBDE et d'autres congénères de PBDE.

Depuis l'examen final du décaBDE mené en 2008 par l'Environmental Protection Agency des États-Unis, les données et les conclusions de l'Environmental Protection Agency des États-Unis ont été contestées et d'autres doses à effet critique ont été proposées (Hardy *et al.*, 2009; Goodman, 2009; Williams and DeSesso, 2010; TERA, 2011). Toutefois, les dernières études publiées appuient le bien-fondé de la dose de 2,22 mg/kg p.c. en tant que concentration avec effet critique pour la caractérisation des risques. Par exemple, dans l'étude de suivi dirigée par Rice *et al.* (2009), on a observé des résultats semblables à ceux publiés par Eriksson, Viberg ou Johansson *et al.*, ce qui montre que les effets comportementaux sur le développement causés par l'exposition au décaBDE empirent avec l'âge (c'est-à-dire une diminution de la capacité d'accoutumance à de nouveaux environnements ou une dégradation du comportement d'apprentissage en réaction aux essais neurocomportementaux). Lors d'une étude récente menée par Fujimoto *et al.* (2011), les auteurs ont déterminé une DMENO de 0,7 à 2,4 mg/kg p.c. par jour, d'après les changements dans le foie et les reins observés chez les rats; aux doses plus élevées (de 7 à 23 et de 66 à 224 mg/kg p.c. par jour), on a observé des preuves d'hypoplasie de substance blanche dans le cerveau (oligodendrocytes). De la même manière, Liang *et al.* (2010a) ont montré des preuves d'effets permanents sur le système nerveux dans le cerveau des souris adultes soumises à des doses quotidiennes de décaBDE, tandis que les études menées par Cai *et*

al. (2011) et Zhang *et al.* (2011) ont fourni des preuves de transfert du décaBDE et de ses métabolites aux rats à la fois *in utero* et par la lactation au lait maternel lorsque les mères avaient reçu une dose de 5 mg/kg p.c. par jour, avec une hausse des concentrations observées chez les rats pendant la phase de lactation précoce (c'est-à-dire lorsque la principale source de nutrition est le lait maternel). Ces études fournissent des preuves corroborantes à l'appui des effets neurocomportementaux liés au traitement observés chez les souris ayant reçu une dose de décaBDE trois jours après la naissance (ou de l'heptaBDE, ou de l'octaBDE, ainsi que du nonaBDE ou de l'octaBDE dix jours après la naissance). Le débat en cours dans la communauté scientifique relativement à ces études est reconnu (Biesemeier *et al.*, 2011b,c; Shibutani *et al.*, 2011).

Par conséquent, le poids de la preuve à l'appui de la sélection de la dose de 2,22 mg/kg p.c. par jour en tant que dose avec effet critique est soutenu par des révisions d'autres compétences internationales (c'est-à-dire l'USEPA) et des données publiées récemment.

Comme le montre la section « Évaluation de l'exposition », les concentrations publiées de décaBDE dans le lait maternel obtenu auprès de femmes canadiennes (She *et al.*, 2007; Siddique *et al.*, 2012), ont été utilisées pour déterminer l'estimation de la limite supérieure de l'absorption quotidienne provenant de toutes les sources d'exposition pour les populations au Canada. Ces concentrations sont très similaires aux concentrations dans le lait maternel observées aux États-Unis (Schecter *et al.*, 2006b; Johnson-Restrepo *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2011). Par ailleurs, il convient de noter également que les données inédites issues de deux études canadiennes de surveillance biologique (Rawn *et al.*, 2011; Webster *et al.*, 2011) indiquent une plage inférieure de concentrations détectées dans le sérum des adultes et des enfants canadiens par rapport à celles relevées aux États-Unis (Lunder *et al.*, 2010; USEPA, 2010). Par conséquent, ces données préliminaires de surveillance biologique au Canada indiquent que les estimations de la limite supérieure de l'absorption quotidienne de décaBDE pour les populations canadiennes sont prudentes.

La comparaison de la dose à effet critique (2,22 mg/kg p.c. par jour) et de l'estimation de la limite supérieure de l'absorption de décaBDE pour le groupe d'âge potentiellement le plus exposé (0,05 à 0,187 µg/kg p.c. par jour chez les nourrissons allaités) permet d'obtenir une plage de marges d'exposition d'environ 11 900 à 44 400. La comparaison entre la dose à effet critique pour l'exposition aiguë (2,22 mg/kg p.c.) et l'estimation de l'exposition ($1,2 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c.) pour les enfants âgés de six mois à quatre ans qui mâchonnent des jouets en plastique dur donne une marge d'exposition de 18 500. Ces marges d'exposition sont réputées adéquates pour résoudre les incertitudes liées aux effets sur la santé dans les bases de données concernant l'exposition.

Résumé

À la lumière des données limitées sur les niveaux de décaBDE dans les milieux environnementaux et l'alimentation, surtout compte tenu des données propres au Canada, qui contiennent certains renseignements sur la toxicocinétique du décaBDE chez l'homme et les animaux de laboratoire et le paramètre choisi pour l'effet critique (comportement neurologique pour le développement), l'absence de potentiel de génotoxicité significatif et le potentiel de cancérogénicité limité chez les animaux de laboratoire, on considère que l'estimation des marges d'exposition pour le décaBDE, comme le montre la section « Caractérisation des risques », est adéquate pour résoudre les incertitudes dans les bases de données concernant les effets sur la santé et l'exposition. Le degré de confiance est élevé à l'égard de ces estimations de l'exposition,

car les données inédites de surveillance biologique des concentrations de décaBDE dans le sérum de l'ensemble de la population canadienne laissent entendre que les estimations de la limite supérieure de l'absorption quotidienne du présent rapport sont prudentes.

Le décaBDE appartient au groupe des PBDE déjà pris en charge par Santé Canada (2006). Dans cette révision, Santé Canada a pris en compte les expositions à l'ensemble des PBDE et a obtenu une marge d'exposition d'environ 300, d'après la comparaison du niveau d'effet critique (c'est-à-dire 0,8 mg/kg p.c. par jour) avec l'estimation déterministe de la limite supérieure de l'exposition en matière d'absorption de PBDE totaux pour le groupe d'âge qui est potentiellement le plus fortement exposé (2,6 µg/kg p.c. par jour chez les nourrissons allaités). En comparaison, l'examen actuel visant spécifiquement le décaBDE démontre une marge d'exposition sensiblement supérieure pour les nourrissons allaités, une sous-population sensible.

En 2006, les PBDE et leurs congénères, y compris le décaBDE, ont été ajoutés à la Liste des substances toxiques de l'annexe 1 de la LCPE (1999), compte tenu des considérations environnementales (Canada, 2006). À la suite de ces considérations environnementales, le gouvernement du Canada (Canada, 2008) a mis en place un règlement qui interdit la fabrication, l'utilisation, la vente, la mise en vente et l'importation des congénères tétraBDE, pentaBDE et hexaBDE, ainsi que des mélanges et des résines contenant ces substances. La fabrication des congénères heptaBDE, octaBDE, nonaBDE et décaBDE est également interdite en vertu de ce règlement, et d'autres mesures réglementaires sont en cours d'élaboration. La poursuite d'initiatives de gestion des risques écologiques au Canada devrait entraîner une réduction supplémentaire de l'exposition de l'homme au décaBDE et à d'autres congénères de PBDE ainsi qu'une augmentation correspondante des marges d'exposition.

Tableau 1 : Estimations de la limite supérieure de l'absorption quotidienne du décaBDE pour l'ensemble de la population

Voie d'exposition	Absorption estimée (µg/kg p.c. par jour) de décaBDE par divers groupes d'âge							
	0 à 0,5 an ^a			0,5 à 4 ans ^d	5 à 11 ans ^e	12 à 19 ans ^f	20 à 59 ans ^g	60 ans et plus ^h
	Allaitement au sein ^b	Lait maternisé ^c	Sans lait maternisé					
Air ambiant ⁱ	0,00 ($3,7 \times 10^{-6}$) ^j	0,00 ($3,7 \times 10^{-6}$)	0,00 ($3,7 \times 10^{-6}$)	0,00 ($7,9 \times 10^{-6}$)	0,00 ($6,1 \times 10^{-6}$)	0,00 ($3,5 \times 10^{-6}$)	0,00 ($3,0 \times 10^{-6}$)	0,00 ($2,6 \times 10^{-6}$)
Air intérieur ^k	0,00 ($3,9 \times 10^{-6}$ – $4,4 \times 10^{-4}$)	0,00 ($3,9 \times 10^{-6}$ – $4,4 \times 10^{-4}$)	0,00 ($3,9 \times 10^{-6}$ – $4,4 \times 10^{-4}$)	0,00 ($8,4 \times 10^{-6}$ – $9,6 \times 10^{-4}$)	0,00 ($6,5 \times 10^{-6}$ – $7,4 \times 10^{-4}$)	0,00 ($3,7 \times 10^{-6}$ – $4,2 \times 10^{-4}$)	0,00 ($3,2 \times 10^{-6}$ – $3,6 \times 10^{-4}$)	0,00 ($2,8 \times 10^{-6}$ – $3,2 \times 10^{-4}$)
Eau potable ^l	—	—	—	—	—	—	—	—
Aliments et boissons ^m	0,016– 0,187	0,00 ($2,1 \times 10^{-4}$)	0,038	0,024	0,014	0,0074	0,0047	0,00 ($3,4 \times 10^{-3}$)
Sol ⁿ (poussière)	0,040	0,040	0,040	0,064	0,021	0,0050	0,0042	0,0042
Absorption totale	0,05– 0,187	0,041	0,079	0,089	0,036	0,013	0,0093	0,0079

^a En supposant que l'enfant pèse 7,5 kg, qu'il respire 2,1 m³ d'air par jour, qu'il boive 0,2 litre par jour (pas du lait maternisé) et qu'il ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

^b On a pris en considération une plage de concentrations de BDE-209 détectées dans le lait maternel dans le cadre d'études auprès de femmes canadiennes. On a calculé que la plus faible concentration maximale était de 0,17 µg/L pour le lait entier [d'après un taux déclaré de 4,26 ng/g lipides x 4 % (teneur en lipides du lait maternel) x 1,03 g/mL (densité du lait maternel)], décelée dans 40 échantillons de lait maternel humain prélevés en 2003 dans le nord-ouest des États-Unis et à Vancouver, en Colombie-Britannique (She *et al.*, 2003). On a calculé que la limite supérieure de la fourchette était de 1,9 µg/L pour le lait entier [d'après le 95^e centile déclaré à 46 ng/g lipides x 4 % (teneur en lipides du lait maternel) x 1,03 g/mL (densité du lait maternel)], mesurée dans 87 échantillons de lait maternel obtenus auprès de femmes de Sherbrooke (Québec) (prélèvement en 2003-2004) et Kingston (Ontario) (prélèvement en 2008-2009) (Siddique *et al.*, 2012). Les enfants allaités âgés de 0 à 6 mois sont présumés avoir un taux d'absorption de 0,75 kg de lait maternel par jour (Santé Canada, 1998). On a estimé que le pourcentage de matières grasses dans le lait maternel humain était de 4 % (USEPA, 1997). Les études prises en considération dans la sélection des données essentielles comprenaient également celles d'Inoue *et al.* (2006), Schechter *et al.* (2006b), Chao *et al.* (2007), Gomara *et al.* (2007), Johnson-Restrepo *et al.* (2007), Wu *et al.* (2007), Antignac *et al.* (2009), Jin *et al.* (2009), Koh *et al.* (2010), Thomsen *et al.* (2010) et Park *et al.* (2011).

^c On présume que les nourrissons nourris au lait maternisé ont un taux d'absorption de 0,75 kg par jour de préparation pour nourrissons. On a relevé du BDE-209 dans des échantillons de lait maternisé à des valeurs de 14,0 et 16,5 pg/g (Schechter *et al.*, 2006a). Dans le but de déterminer une estimation de la limite supérieure de l'absorption quotidienne, la valeur maximale de 16,5 pg/g a été utilisée dans le cadre de la présente évaluation. Cette étude était le seul point de données pour le milieu.

^d En supposant que l'enfant pèse 15,5 kg, qu'il respire 9,3 m³ d'air par jour, qu'il boive 0,7 L d'eau par jour et qu'il ingère 100 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

^e En supposant que l'enfant pèse 31 kg, qu'il respire 14,5 m³ d'air par jour, qu'il boive 1,1 L d'eau par jour et qu'il ingère 65 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

^f En supposant que la personne pèse 59,4 kg, qu'elle respire 15,8 m³ d'air par jour, qu'elle boive 1,2 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

^g En supposant que la personne pèse 70,9 kg, qu'elle respire 16,2 m³ d'air par jour, qu'elle boive 1,5 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

^h En supposant que la personne pèse 72,0 kg, qu'elle respire 14,3 m³ d'air par jour, qu'elle boive 1,6 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

ⁱ La concentration maximale de BDE-209 déterminée dans l'air ambiant était de 105 pg/m³, en fonction des 35 échantillons prélevés entre janvier et juin 2002, échantillonnés au centre écologique James McLean Oliver, à 115 kilomètres au nord-est de Toronto, en Ontario (Gouin *et al.*, 2006). Les études prises en considération dans le choix des données essentielles comprenaient également Strandberg *et al.* (2001), Butt *et al.* (2004), Shoeib *et al.*

(2004), Ter Schure *et al.* (2004), Wilford *et al.* (2004), Hoh et Hites (2005), Venier et Hites (2008), Chang *et al.* (2009), Su *et al.* (2009) et Schecter *et al.* (2010).

^j La notation scientifique est incluse entre parenthèses pour les valeurs qui n'étaient pas un vrai zéro ou qui ont été arrondies.

^k On a pris en considération une plage de concentrations maximales de BDE-209 décelées dans l'air intérieur. La concentration maximale la plus faible de 16 pg/m³ a été décelée dans des maisons au Texas (Schecter *et al.*, 2010), et la concentration supérieure maximale de 1 830 pg/m³ a été décelée dans des maisons en Allemagne (Vorkamp *et al.*, 2011). Les études prises en compte dans le choix des données essentielles comprenaient également Fromme *et al.* (2009), Takigami *et al.* (2009) et Toms *et al.* (2009).

^l On n'a relevé aucune donnée relative aux concentrations de BDE-209 dans l'eau potable. En raison de sa très faible hydrosolubilité et de son coefficient de partage octanol-eau élevé, le BDE-209 devrait s'absorber principalement dans les sédiments et les sols.

^m Les concentrations de BDE-209 ont été signalées dans 62 produits alimentaires précis échantillonnés à Dallas, au Texas, entre 2003 et 2004 (Schecter *et al.*, 2006a). On a présumé que les valeurs les plus élevées dans les produits alimentaires représentaient la concentration dans les cinq groupes d'aliments (produits laitiers, matières grasses, viande et volaille, poissons et œufs) pour lesquels des données étaient disponibles. On a décelé les concentrations maximales utilisées dans l'estimation de la limite supérieure d'exposition dans les matières grasses (142 pg/g), le fromage (481,4 pg/g), la viande (166,6 pg/g) et les œufs (10,32 pg/g). On a déclaré des concentrations de BDE-209 chez les touladis du lac Ontario (Canada) recueillies entre 1979 et 2004 (Ismail *et al.*, 2009). La concentration maximale utilisée dans l'estimation de la limite supérieure pour les poissons était de 1 300 pg/g. Aucune donnée n'était disponible pour les groupes alimentaires restants (les fruits, les légumes, les produits céréaliers, les aliments principalement à base de sucre, les noix et graines, ainsi que les boissons gazeuses et alcoolisées); par conséquent, on a supposé une concentration de zéro. Les concentrations maximales ou limites de détection ont été additionnées et utilisées pour calculer les estimations de la limite supérieure d'exposition. Les études prises en considération dans le choix des données essentielles comprenaient également Gomara *et al.* (2006), Guo *et al.* (2007, 2008), Akutsu *et al.* (2008), Knutsen *et al.* (2008), van Leeuwen et de Boer (2008), Covaci *et al.* (2009), Fernandes *et al.* (2009), Dirtu et Covaci (2010), J. Wang *et al.* (2010), et Ucar *et al.* (2011).

ⁿ On n'a relevé aucune donnée sur les niveaux de BDE-209 dans le sol au Canada. L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition au BDE-209 dans l'air intérieur, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est considérée comme équivalente à la quantité de sol ingérée. (Ce problème fait actuellement l'objet d'une étude de Santé Canada. À l'heure actuelle, aucun critère ou ligne directrice n'a été élaboré.) Dans le cadre de la présente évaluation, une estimation de la limite supérieure d'exposition a été calculée en fonction de l'ingestion de poussière intérieure. La concentration maximale de BDE-209 décelée dans la poussière intérieure était de 10 000 ng/g d'après 68 échantillons prélevés dans des maisons à Ottawa, en Ontario, entre 2002 et 2003 (Wilford *et al.*, 2005). Une autre étude canadienne (Harrad *et al.*, 2008a) faisant état d'une concentration de BDE-209 de 1 100 ng/g dans la poussière intérieure, d'après sept échantillons prélevés à Toronto, en Ontario, en septembre 2006, a également été désignée, mais une concentration de 10 000 ng/g a été choisie pour obtenir des estimations de la limite supérieure d'exposition dans la présente évaluation. Les études prises en considération dans le choix des données essentielles comprenaient également Schecter *et al.* (2005), Allen *et al.* (2008a, b), Batterman *et al.* (2009, 2010), Fromme *et al.* (2009), Takigami *et al.* (2009), D'Hollander *et al.* (2010), Dirtu et Covaci (2010), Harrad *et al.* (2010), Huang *et al.* (2010), Johnson *et al.* (2010), Kang *et al.* (2011) et Vorkamp *et al.* (2011).

Tableau 2 : Estimations de l'exposition par voie orale au décaBDE (BDE-209), causée par le mâchonnement de jouets en plastique dur par des enfants âgés de 0,5 à 4 ans

Scénarios concernant les produits de consommation	Algorithme et hypothèses	Estimation de l'exposition
Exposition par voie orale résultant du mâchonnement de jouets en plastique dur D'après l'algorithme du modèle ConsExpo 4.1^a Exposition par voie orale au produit; le composé migre du produit à la bouche	Concentration maximale de BDE-209 de 4 232 000 ng/g^b Taux de migration de $2,96 \times 10^{-9}$ g/cm² par minute^b Poids corporel de 15,5 kg^c Fréquence d'exposition de 365 jours par année^d Fraction massique du composé de 0,42 %^b Quantité de produit de 100 grammes^d Surface de contact de 10 cm²^d Durée de l'exposition de 60 minutes^e	$1,2 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c. par jour

^a ConsExpo (2006).

^b Chen *et al.* (2009).

^c Santé Canada (1998).

^d Bremmer et van Veen (2002).

^e Norris et Smith (2002).

Tableau 3. Résumé des nouveaux renseignements sur les effets du décaBDE sur la santé

Paramètre	Dose minimale avec effet/résultats
Essais sur des animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	
Toxicité aiguë	Plus faible dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) par voie orale (souris) = 2,22 mg/kg p.c. (souris mâles, 10 à 16 par groupe, gavage unique le 3 ^e jour après la naissance), d'après les changements dans le comportement spontané, la diminution de l'activité (hypoactivité) lors de l'introduction dans un nouvel environnement et accoutumance médiocre (avec une hyperactivité relative lors de l'augmentation du temps dans le nouvel environnement), selon l'évaluation à deux et quatre mois (Johansson <i>et al.</i> , 2008).
Toxicité à doses répétées	Plus faible dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) par voie orale = 40 mg/kg p.c. par jour, d'après la hausse du taux de malonyldialdéhyde et la diminution du taux de superoxyde dismutase dans les tissus cérébraux des souris adultes soumises à un gavage de décaBDE par voie orale pendant 15, 30 ou 60 jours à des doses de 0, 0,1, 40, 80 ou 160 mg/kg p.c. par jour. Afin d'analyser l'auto-réparation, les souris ont pu récupérer pendant 20, 40 ou 60 jours à l'issue de la période d'exposition de 60 jours. L'activité de l'acétylcholinestérase a diminué à 80 et 160 mg/kg p.c. par jour. Étant donné que les mêmes effets ont été observés chez les souris soumises à une expérience d'auto-réparation (c.-à-d., aucun changement observé dans les taux d'acétylcholinestérase, de superoxyde dismutase ou de malonyldialdéhyde), les auteurs ont conclu que ces changements causaient des dommages permanents du système nerveux (Liang <i>et al.</i>, 2010a). Autre DMENO par voie orale = 60 mg/kg p.c. par jour (rats mâles et femelles, cinq de chaque sexe par groupe, gavage pendant 28 jours), d'après la légère hypertrophie centrolobulaire dans le foie des mâles et les preuves de diminution du poids du thymus et du cerveau chez les femelles (doses critiques avec effet estimées de 75 et 125 mg/kg p.c. par jour, respectivement). La DMENO de 60 mg/kg p.c. par jour était la dose la plus élevée testée dans cette étude. Remarque : On a utilisé une approche de dose de référence pour estimer les doses à effet critique (DEC) associées à des changements de 10 % par rapport au groupe témoin pour plusieurs paramètres. Ces valeurs ne correspondaient pas aux doses réelles testées. Bien qu'on ait déterminé des doses à effet critique inférieure pour l'augmentation du poids de la vésicule séminale (DEC = 1,5 mg/kg p.c. par jour) et la diminution du poids de l'épididyme (4 mg/kg p.c. par jour) chez les mâles, la direction opposée du changement dans ces deux organes, qui sont fonctionnellement reliés l'un à l'autre, semble indiquer que les changements observés étaient adaptatifs plutôt que nocifs. De plus, on a estimé que la diminution de l'activité du CYP17 chez les femelles (DEC = 0,51 mg/kg p.c. par jour) n'était pas nocive, car la production de cholestérol n'était pas touchée et il n'y avait aucune preuve à l'appui d'un effet sur le CYP17 chez les mâles (Van der Ven <i>et al.</i>, 2008a). [Nouvelles études supplémentaires : Tseng <i>et al.</i>, 2006, 2008] On n'a relevé aucune donnée de toxicité à doses répétées par voie cutanée ou par inhalation.
Toxicité pour le développement (général)	Plus faible DMENO = 10 mg/kg p.c. par jour, d'après les effets sur l'intégrité de l'ADN de la chromatine du sperme (induction de la dénaturation et indice de fragmentation), la production de peroxyde d'hydrogène dans le sperme, ainsi que les diminutions de T ₃ sérique chez les rejets mâles à l'issue du gavage des souris mères des jours 0 à 17 de la grossesse, avec une dose de 0, 10, 500 ou 1 500 mg/kg p.c. par jour de décaBDE, avec l'évaluation des rejets mâles seulement 71 jours après la naissance. À une dose de 1 500 mg/kg p.c. par jour, la distance anogénitale avait diminué, et on a observé un gonflement des hépatocytes, des effets sur les enzymes hépatiques (faibles, mais une augmentation statistiquement significative de l'activité de l'enzyme EROD S9), ainsi que de légers changements dans la

Paramètre	Dose minimale avec effet/résultats
	glande thyroïde (tous chez les rats mâles). Le poids absolu des testicules avait diminué. On a également observé des anomalies des têtes de spermatozoïdes et une histopathologie testiculaire significative (de nombreuses cellules interstitielles et de nombreux tubes séminifères ont subi une grave vacuolisation et une perte presque totale des spermatozoïdes et des spermatides). Aucune toxicité maternelle n'a été observée (Hsu <i>et al.</i>, 2006; Tseng <i>et al.</i>, 2008, 2011). [Nouvelles études supplémentaires sur le développement : Tseng <i>et al.</i>, 2006; Rice <i>et al.</i>, 2007] Lors d'une étude spécialisée relative aux effets immunotoxiques éventuels, on a donné aux rates du décaBDE par gavage du 10^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour après la naissance. La progéniture montrait une activation des cellules B et une réduction du nombre de cellules NK à une concentration maternelle de 5 mg/kg p.c. par jour et au-delà, selon l'évaluation au 21^e jour (Teshima <i>et al.</i>, 2008) [DMENO = 5 mg/kg p.c. par jour]. [Nouvelles études supplémentaires sur le développement immunomodulateur : Watanabe <i>et al.</i>, 2008, 2010; Zhou <i>et al.</i>, 2010]
Neurotoxicité pour le développement	Plus faible dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) par voie orale (souris) = 2,22 mg/kg p.c. (souris mâles, 10 à 16 par groupe, gavage unique le 3^e jour après la naissance), d'après les changements dans le comportement spontané, la diminution de l'activité (hypoactivité) lors de l'introduction dans un nouvel environnement et accoutumance médiocre, ce qui indiquait une réduction de la capacité d'accoutumance, selon l'évaluation à deux et quatre mois (Johansson <i>et al.</i>, 2008). Les rates gravides ont reçu une alimentation contenant du décaBDE à des doses de 0, 10, 100 ou 1 000 ppm à partir du 10^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour après la naissance, et on a déterminé les paramètres pour les rats le 20^e jour après la naissance et au cours de la 11^e semaine après la naissance. La DMENO était comprise entre 0,7 et 2,4 mg/kg p.c. par jour (10 ppm, équivalant à 0,7, 1,5 et 2,4 mg/kg p.c. par jour du 10^e au 20^e jour de la gestation., du 1^{er} au 9^e jour après la naissance, et du 10^e au 20^e jour après la naissance, respectivement), d'après l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie des cellules hépatiques chez les rats et l'augmentation de l'éosinophilie cytoplasmique dans les tubes contournés proximaux rénaux des rats femelles. À des doses plus élevées (de 7 à 23 et de 66 à 224 mg/kg p.c. par jour, ce qui correspond à 100 et 1 000 ppm, respectivement), on a observé des diminutions dans la zone du corps calleux et de l'activité liée aux phosphodiésterases 30 des nucléotides cycliques 20, 30 dans la partie profonde du cortex cingulaire du cerveau des rats à la onzième semaine postnatale, ce qui indiquait une hypoplasie de substance blanche dans les oligodendrocytes, tandis qu'à 1 000 ppm, les niveaux d'hormones thyroïdiennes (T₃ et T₄ sériques) avaient diminué chez les mâles, avec une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les deux sexes. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de reproduction chez les mères ou la progéniture (Fujimoto <i>et al.</i>, 2011). La progéniture murine issue de 11 à 13 portées par groupe de traitement a été gavée avec du décaBDE du 2^e au 15^e jour après la naissance (14 jours), à des doses de 0, 6 ou 20 mg/kg p.c. par jour. À une dose de 6 mg/kg p.c. par jour et au-delà, il y a eu des effets sur le réflexe palpébral (âge : 14 jours), le comportement de lutte (âge : 20 jours), la force de préhension (âge : 14 et 16 jours) et l'activité motrice (âge : 70 jours), ainsi qu'une réduction liée à la dose du taux de T₄ sérique chez les mâles. Le comportement d'apprentissage a été altéré à 20 mg/kg p.c. (âge : 70 jours et un an). Il n'y a eu aucun effet sur la croissance ou les étapes du développement postnatal, sur la distance anogénitale ou sur la longueur vertex-coccyx

Paramètre	Dose minimale avec effet/résultats
	(Rice <i>et al.</i>, 2007). La progéniture murine issue de 11 à 13 portées par groupe de traitement (les membres d'une portée qui ont été utilisés dans Rice <i>et al.</i>, 2007) a été gavée avec du décaBDE du 2^e au 15^e jour après la naissance (14 jours), à des doses de 0, 6 ou 20 mg/kg p.c. par jour. Les animaux ont fait l'objet d'une formation et d'essais relatifs au comportement à l'âge de 70 jours ou de 16 mois sur trois tâches comportementales : un programme alimentaire à proportions constantes, un programme à intervalle fixe et une discrimination visuelle entre la clarté et l'obscurité. À 16 mois, les membres d'une portée des deux sexes exposés à la dose élevée étaient moins efficaces par rapport au groupe témoin dans le programme à intervalle fixe, il y avait une modification du rendement dans le programme alimentaire à proportions constantes (la courbe a gagné des proportions qui n'étaient pas aussi fortes que les autres groupes), et leur performance était médiocre dans la tâche de discrimination visuelle entre la clarté et l'obscurité (apprentissage plus lent de la tâche, moins d'erreurs lors du premier choix de réponse mais erreurs plus conservatrices après une erreur initiale, et latence plus faible dans la réponse par rapport au groupe témoin), ce qui semblait indiquer une incapacité à répondre de manière appropriée aux conséquences des choix précédents. Les souris à 70 jours réalisaient les essais de façon très légèrement différente par rapport aux souris témoins (Rice <i>et al.</i>, 2009). [Nouvelles études supplémentaires sur la neurotoxicité pour le développement : Cressey <i>et al.</i>, 2006; Viberg <i>et al.</i>, 2007, 2008; Viberg, 2009; Hardy et Stedeford, 2008; Jiang <i>et al.</i>, 2008; Tseng <i>et al.</i>, 2008; Wu <i>et al.</i>, 2008; Kim <i>et al.</i>, 2009; Xing <i>et al.</i>, 2009] L'étude suivante a été menée en accord avec les directives de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (USEPA) en matière de neurotoxicité pour le développement : on a administré du DécaBDE (97,5 % de décaBDE plus 2,5 % de nonaBDE) à des rates gravides à partir du 6^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation à des doses de 0, 1, 10, 100 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour. Les essais neurocomportementaux sur des rats (réflexe de sursaut, apprentissage et mémoire) ont été menés le 20^e, le 22^e, le 60^e et le 62^e jours après la naissance, tandis que les essais relatifs à l'activité motrice ont été menés le 13^e, le 17^e, le 61^e, le 120^e et le 180^e jours après la naissance; des analyses neuropathologiques et morphométriques ont été effectuées sur des rats sacrifiés le 21^e et le 72^e jours après la naissance. Le nombre de rats trouvés morts entre le jour zéro et le 21^e jour après la naissance était supérieur dans les groupes dosés à 100 et 1 000 mg/kg p.c. par jour (25 et 28, respectivement, par rapport à 15 dans le groupe témoin), et le nombre de rats manquants ou supposément victimes de cannibalisme était supérieur à la dose de 1 000 mg/kg p.c. par jour (sept par rapport à un dans le groupe témoin), bien que les auteurs aient déclaré que « les décès n'étaient pas liés au traitement, selon eux ». On n'a observé aucun changement lié au traitement dans les observations cliniques, le réflexe de sursaut, ou les essais d'apprentissage ou de mémoire. Lors des essais sur l'activité motrice menés sur des rats, les dénombrements cumulatifs totaux moyens des modes de déplacement étaient statistiquement inférieurs dans le groupe dosé à 1 000 mg/kg p.c. par rapport au groupe témoin normal; les dénombrements ambulatoires au cours du premier bloc horaire de dix minutes dans le groupe dosé à 1 000 mg/kg p.c. étaient statistiquement plus élevés au 180^e jour après la naissance par rapport à un groupe témoin traité par nicotine; les dénombrements cumulatifs totaux de l'activité motrice étaient inférieurs au 60^e jour et au 120^e jour après la naissance par rapport à un groupe témoin traité par salin; les dénombrements cumulatifs et ambulatoires totaux étaient statistiquement inférieurs le 180^e jour après la naissance par rapport au groupe témoin traité par salin. Toutefois, les auteurs ont indiqué qu'ils étaient tous dans les plages des témoins historiques du laboratoire. On n'a observé aucun changement dans la neuropathologie chez les rats qui ont été euthanasiés au sevrage ou au 72^e jour après la naissance. En ce qui concerne la

Paramètre	Dose minimale avec effet/résultats
	morphométrie du cerveau, le 21^e jour après la naissance, l'épaisseur moyenne du pont de Varole avait chuté chez les mâles, et la distance moyenne entre les couches de neurones pyramidaux dans l'hippocampe avait diminué chez les femelles exposées à 1 000 mg/kg p.c. par jour. Au 72^e jour après la naissance, la hauteur de l'hémisphère et l'épaisseur verticale du cortex étaient inférieures chez les mâles à des doses de 1 000 mg/kg p.c. par jour. Encore une fois, les auteurs ont indiqué que ces valeurs étaient comprises dans les plages des témoins historiques. Bien que les auteurs aient tenté de trouver des justifications au fait que les effets observés chez les rats à 1 000 mg/kg p.c. par jour étaient comprises dans des valeurs des témoins historiques et que l'augmentation du nombre de décès aux concentrations de 100 et 1 000 mg/kg p.c. par jour n'était pas liée au traitement, on considère que ces arguments sont faibles, étant donné que plusieurs paramètres différents étaient concernés, que les données des témoins historiques n'étaient pas fournies dans les données supplémentaires, et que les différences importantes d'un certain nombre de paramètres de l'activité motrice se sont toutes produites au même moment (le 180^e jour après la naissance). De plus, les auteurs n'ont fourni aucune explication justifiant l'augmentation du nombre de rats manquants à une dose de 1 000 mg/kg p.c. par jour (Biesemeier <i>et al.</i>, 2011a) [DMENO = 100 mg/kg p.c. par jour, d'après le nombre accru de décès de rats à des doses de 100 et 1 000 mg/kg p.c. par jour, ainsi qu'une augmentation du nombre de rats manquants et des effets sur l'activité motrice et la morphométrie cérébrale des rats à 1 000 mg/kg p.c. par jour].

Abréviations : DR = dose de référence; p.c. = poids corporel; DEC = dose avec effet critique; CYP = cytochrome P450; ADN = acide désoxyribonucléique; EROD = éthoxyrésorufine-O-dééthylase; DMENO = concentration minimale avec effet nocif observé; NK = natural killer; PND = jour après la naissance; S9 = 9 000 × g surnageant de foie de rat; T₃ = triiodothyronine; T₄ = thyroxine

Références

- [BSEF] Bromine Science and Environmental Forum. 2009. Brominated flame retardant Deca-BDE factsheet, January 2009. Washington (DC): BSEF. Available from: www.bsef.com/uploads/Documents/documents/BSEf_factsheet__Deca_Jan%202009.pdf
- [ConsExpo] Consumer Exposure Model [Internet]. 2006. Version 4.1. Bilthoven (NL): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute for Public Health and the Environment). Available from: www.rivm.nl/en/healthanddisease/productsafety/ConsExpo.jsp#tcm:13-42840
- [IPCS] International Programme on Chemical Safety. 1994. Brominated diphenyl ethers. Geneva (CH): World Health Organization (Environmental Health Criteria 162).
- [NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2001. Polybrominated flame retardants (PBFRs). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20. Australian Government, Department of Health and Ageing. Available from: www.nicnas.gov.au/publications/car/pec/pec20.asp
- [TERA] Toxicology Excellence for Risk Assessment. 2011. Report of the ITER Review Meeting on Literature Risk Values for Decabromodiphenyl Ether, TCDD, and Acrylamide. Réunion d'examen pour la base de données ITER organisée par Toxicology Excellence for Risk Assessment, les 15 et 16 février 2011.
- [US EPA] US Environmental Protection Agency. 1997. Chapter 14. In: Exposure factors handbook (1997 final report), vol. 2. Washington (DC): US EPA. Report No.: EPA/600/002F a–c. [cited 2009 Aug]. Available from: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=12464>
- [US EPA] US Environmental Protection Agency. 2007. Toxicological review for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) human health assessment. Final report. External peer review. February 2007. Washington (DC): US EPA, Office of Research and Development, Integrated Risk Information System (IRIS) Program. Available from: www.epa.gov/iris/toxreviews/0035tr.pdf
- [US EPA] US Environmental Protection Agency. 2008. Toxicological review of decabromodiphenyl ether (BDE-209) (CAS No. 1163-19-5) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington (DC): US EPA. Available from: www.epa.gov/iris/toxreviews/0035tr.pdf
- [US EPA] US Environmental Protection Agency. 2010. An exposure assessment of polybrominated diphenyl ethers (PBDE) (final). Washington (DC): US EPA. Report No.: EPA/600/R-08/086F. Available from: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=210404#Download>
- Akutsu K, Takatori S, Nakazawa H, Hayakawa K, Izumi S, Makino T. 2008. Dietary intake estimations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) based on a total diet study in Osaka, Japan. Food Addit Contam B 1:58–68.
- Alaee M, Arias P, Sjodin A, Bergman A. 2003. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release. Environ Int 29:683–689.
- Alcock RE, MacGillivray BH, Busby JS. 2011. Understanding the mismatch between the demands of risk assessment and practice of scientists—the case of Deca-BDE. Environ Int 37:216–225.
- Allen JG, McClean MD, Stapleton HM, Webster TF. 2008a. Critical factors in assessing exposure to PBDEs via house dust. Environ Int 34:1085–1091.
- Allen JG, McClean MD, Stapleton HM, Webster TF. 2008b. Linking PBDEs in house dust to consumer products using X-ray fluorescence. Environ Sci Technol 42:4222–4228.

- Antignac JP, Cariou R, Zalko D, Berrebi A, Cravedi JP, Maume D, Marchand P, Monteau F, Riu A, Andre F, Le Bizet B. 2009. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut* 157:164–173.
- Banasik M, Harbison RD, Lee RV, Lassiter S, Smith CJ, Stedeford T. 2011. Comment on "Comparative tissue distribution, biotransformation and associated biological effects by decabromodiphenyl ethane and decabrominated diphenyl ether in male rats after a 90-day oral exposure study." *Environ Sci Technol* 45(11):5060–5061.
- Banasik M, Hardy M, Muro-Cacho C, Hover CG, Stedeford T. 2010. Developmental immunotoxicity and the importance of controlling for litter effects [letter to the editor]. *Environ Toxicol Pharmacol* 29:1–2.
- Batterman S, Godwin C, Chernyak S, Jia C, Charles S. 2010. Brominated flame retardants in offices in Michigan, U.S.A. *Environ Int* 36:548–556.
- Batterman SA, Chernyak S, Jia C, Godwin C, Charles S. 2009. Concentrations and emissions of polybrominated diphenyl ethers from U.S. houses and garages. *Environ Sci Technol* 43:2693–2700.
- Biesemeier JA, Ariano JM, Banasik M, Smith CJ, Senegal TW, Stedeford T. 2011b. Sample characterization: *a priori* to evaluating absorption, distribution, and metabolism. *Toxicology* 287:160–161.
- Biesemeier JA, Banasik M, Zhu Y, Harbison RD, Smith CJ. 2011c. Comment on "Impaired oligodendroglial development by decabromodiphenyl ether in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation." *Reprod Toxicol* 32(3):372–374.
- Biesemeier JA, Beck MJ, Silberberg H, Myers NR, Ariano JM, Radovsky A, Freshwater L, Sved DW, Jacobi S, Stump DG, Hardy ML, Stedeford T. 2011a. An oral developmental neurotoxicity study of decabromodiphenyl ether (DecaBDE) in rats. *Birth Defects Res B* 92:17–35.
- Birnbaum LS, Cohen Huba EA. 2006. Polybrominated diphenyl ethers: a case study for using biomonitoring data to address risk assessment questions. *Environ Health Perspect* 114:1770–1775.
- Bremmer HJ, van Veen MP. 2002. Children's toys fact sheet: To assess the risks for the consumer. Updated version for ConsExpo 4 [Internet]. Bilthoven (NL): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute for Public Health and the Environment). RIVM Report No.: 612810012/2002. Available from: www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/612810012.pdf
- Butt CM, Diamond ML, Truong J, Ikononou MG, Ter Schure AFH. 2004. Spatial distribution of polybrominated diphenyl ethers in southern Ontario as measured in indoor and outdoor window organic films. *Environ Sci Technol* 38:724–731.
- Cai Y, Zhang W, Hu J, Sheng G, Chen D, Fu J. 2011. Characterization of maternal transfer of decabromodiphenyl ether (BDE-209) administered to pregnant Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 31:106–110.
- Canada, Dept. of the Environment. 2001. *Canadian Environmental Protection Act, 1999*: Notice with respect to certain substances on the Domestic Substances List (DSL). *Canada Gazette, Part I*, vol. 135, no. 46, p. 4194–4211. Available from: www.gazette.gc.ca/archives/p1/2001/2001-11-17/pdf/g1-13546.pdf
- Canada. 1999. *Canadian Environmental Protection Act, 1999*. S.C., 1999, c. 33. *Canada Gazette, Part III*, vol. 22, no. 3. Available from: www.gazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf
- Canada. 2000. *Canadian Environmental Protection Act, 1999: Persistence and Bioaccumulation Regulations*. P.C. 2000-348, 23 March 2000, SOR/2000-107. *Canada Gazette, Part II*, vol. 134, no. 7, p. 607–612. Available from: www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf
- Canada. 2006. Décret d'inscription de substances toxiques à l'annexe 1 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. DORS/2006-333, 27 décembre 2006. *Gazette du Canada, Partie II*, vol. 140, n° 26. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2006/2006-12-27/pdf/g2-14026.pdf>

- Canada. 2008. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur les polybromodiphényléthers*. DORS/2008-218, 19 juin 2008. *Gazette du Canada*, Partie II, vol. 142, n° 14. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2008/2008-07-09/pdf/g2-14214.pdf>
- Chang FH, Yang CR, Tsai CY, Lin WC. 2009. Airborne polybrominated diphenyl ethers in a computer classroom of college in Taiwan. *Iran J Environ Health Sci Eng* 6:121–130.
- Chao HR, Wang SL, Lee WJ, Wang YF, Pöpke O. 2007. Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. *Environ Int* 33:239–245.
- Chen SJ, Ma YJ, Wang J, Chen D, Luo XJ, Mai BX. 2009. Brominated flame retardants in children's toys: concentration, composition, and children's exposure and risk assessment. *Environ Sci Technol* 43:4200–4206.
- Costa LG, Giordano G. 2011. Is decabromodiphenyl ether (BDE-209) a developmental neurotoxicant? *Neurotoxicology* 32:9–24.
- Covaci A, Roosens L, Dirtu AC, Waegeneers N, Van Overmeire I, Neels H, Goeyens L. 2009. Brominated flame retardants in Belgian home-produced eggs: levels and contamination sources. *Sci Total Environ* 407:4387–4396.
- Cressey MA, Reeve EA, Rice DC, Markowski VP. 2006. Behavioral impairments produced by developmental exposure to the flame retardant decaBDE. *Neurotoxicol Teratol* 28:707–708 [abstract].
- D'Hollander W, Roosens L, Covaci A, Cornelis C, Reynders H, Van Campenhout K, de Voogt P, Bervoets L. 2010. Brominated flame retardants and perfluorinated compounds in indoor dust from homes and offices in Flanders, Belgium. *Chemosphere* 81:478–487.
- Dirtu AC, Covaci A. 2010. Estimation of daily intake of organohalogenated contaminants from food consumption and indoor dust ingestion in Romania. *Environ Sci Technol* 44:6297–6304.
- Environment Canada. 2006. Ecological screening assessment report on polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). June 2006. Available from: www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&xml=A8B65512-F458-2A52-0BBB-6E06FF24A0DF
- Environment Canada. 2010. Ecological state of the science report on decabromodiphenyl ether (decaBDE): bioaccumulation and transformation. August 2010. 147 p. Available from: www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/documents/substances/decabde/ess_report_decabde-eng.pdf
- Fernandes AR, Tlustos C, Smith F, Carr M, Petch R, Rose M. 2009. Polybrominated diphenylethers (PBDEs) and brominated dioxins (PBDD/Fs) in Irish food of animal origin. *Food Addit Contam B* 2:86–94.
- Frederiksen M, Thomsen C, Froshaug M, Vorkamp K, Thomsen M, Becher G, Knudsen LE. 2010. Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort. *Int J Hyg Environ Health* 312:233–242.
- Frederiksen M, Thomsen M, Vorkamp K, Knudsen LE. 2009. Patterns and concentration levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placental tissue of women in Denmark. *Chemosphere* 76:1464–1469.
- Fromme H, Korner W, Shahin N, Wanner A, Albrecht M, Boehmer S, Parlar H, Mayer R, Liebl B, Bolte G. 2009. Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDE), as evidenced by data from a duplicated diet study, indoor air, house dust, and biomonitoring in Germany. *Environ Int* 35:1125–1135.
- Fujimoto H, Woo GH, Inoue K, Takahashi M, Hirose M, Nishikawa A., Shibutani M. 2011. Impaired oligodendroglial development by decabromodiphenyl ether in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation. *Reprod Toxicol* 31: 86-94.
- Ghanem R, Baker H. 2009. Determination of decabromodiphenyl ether in backcoated textile preparation. *J Hazard Mater* 162:249–253.

- Gomara B, Herrero L, Gonzalez MJ. 2006. Survey of polybrominated diphenyl ether levels in Spanish commercial foodstuffs. *Environ Sci Technol* 40:7541–7547.
- Gomara B, Herrero L, Ramos JJ, Mateo JR, Fernandez MA, Garcia JF, Gonzalez MJ. 2007. Distribution of polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, paternal serum, maternal serum, placentas, and breast milk from Madrid population, Spain. *Environ Sci Technol* 41:6961–6968.
- Goodman JE. 2009. Neurodevelopmental effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) and implications for the reference dose. *Regul Toxicol Pharmacol* 54:91–104.
- Gouin T, Thomas GO, Chaemfa C, Harner T, Mackay D, Jones KC. 2006. Concentrations of decabromodiphenyl ether in air from southern Ontario: implications for particle-bound transport. *Chemosphere* 64:256–261.
- Guo JY, Meng XZ, Tang HL, Mai BX, Zeng EY. 2008. Distribution of polybrominated diphenyl ethers in fish tissues from the Pearl River Delta, China: levels, compositions, and potential sources. *Environ Toxicol Chem* 27:576–582.
- Guo JY, Wu FC, Mai BX, Luo XJ, Zeng EY. 2007. Polybrominated diphenyl ethers in seafood products of South China. *J Agric Food Chem* 55:9152–9158.
- Hakk H, Letcher RJ. 2003. Metabolism in the toxicokinetics and fate of brominated flame retardants—a review. *Environ Int* 29:801–828.
- Hale RC, La Guardia MJ, Harvey E, Mainor TM. 2002. Potential role of fire retardant-treated polyurethane foam as a source of brominated diphenyl ethers to the US environment. *Chemosphere* 46:729–735.
- Hardy M, Stedeford T. 2008. Developmental neurotoxicity: when research succeeds through inappropriate statistics. *Neurotoxicology* 29:476.
- Hardy ML, Banasik M, Stedeford T. 2009. Toxicology and human health assessment of decabromodiphenyl ether. *Crit Rev Toxicol* 39(Suppl. 3):1–44.
- Hardy, M., Ranken, P., Hsu, C.-H., Stedeford, T. 2008. Letter to the Editor: van der Ven *et al.* (2008): Deriving risks based on model parameters rather than on experimental data. *Toxicol. Lett.* 182:127-129.
- Harrad S, Goosey E, Desborough J, Abdallah MA-E, Roosens L, Covaci A. 2010. Dust from U.K. primary school classrooms and daycare centers: the significance of dust as a pathway of exposure of young U.K. children to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls. *Environ Sci Technol* 44:4198–4202.
- Harrad S, Ibarra C, Abdallah MAE, Boon R, Neels H, Covaci A. 2008b. Concentrations of brominated flame retardants from the United Kingdom cars, homes, and offices: causes of variability and implications for human exposure. *Environ Int* 34:1170–1175.
- Harrad S, Ibarra C, Diamond M, Melymuk L, Robson M, Douwes J, Roosens L, Dirtu AC, Covaci A. 2008a. Polybrominated diphenyl ethers in domestic indoor dust from Canada, New Zealand, United Kingdom and United States. *Environ Int* 34:232–238.
- Health Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Unpublished report. Ottawa (ON): Health Canada, Environmental Health Directorate. Available upon request.
- Health Canada. 2004. *Canadian Environmental Protection Act, 1999*. Screening health assessment. Supporting working document. Polybrominated diphenyl ethers. Ottawa (ON): Health Canada.
- Health Canada. 2006. State of the science report for a screening health assessment. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) [Tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona- and deca- congeners] [CAS Nos. 40088-47-9, 32534-81-9, 36483-60-0, 68928-80-3, 32536-52-0, 63936-56-1, 1163-19-5]. Ottawa (ON): Health Canada. Available from: www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/pbde/pbde-eng.pdf

- Hoh E, Hites RA. 2005. Brominated flame retardants in the atmosphere of the east-central United States. *Environ Sci Technol* 39:7794–7802.
- Hsu, P.C., Tseng, L.H., Lee, C.W. 2006. Effects of prenatal exposure of decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) on reproductive system in male mice. *Organohalogen Compd* 68:1547-1550.
- Huang Y-M, Chen L-G, Xu Z-C, Peng X-C, Wen L-J, Zhang S-K, Zeng M, Ye Z-X. 2010. Preliminary study of PBDE levels in house dust and human exposure to PBDEs via dust ingestion. *Environ Sci [Huanjing Kexue]* 31:168–172.
- Huwe JK, Smith DJ. 2007a. Accumulation, whole-body depletion and debromination of decabromodiphenyl ether in male Sprague-Dawley rats following dietary exposure. *Environ Sci Technol* 41(7):2371–2377.
- Huwe JK, Smith DJ. 2007b. Accumulation, whole-body depletion and debromination of decabromodiphenyl ether in male Sprague-Dawley rats following dietary exposure. Additions and corrections. *Environ Sci Technol* 41(12):4486.
- Inoue K, Harada K, Takenaka K, Uehara S, Kono M, Shimizu T, Takasuga T, Senthilkumar K, Yamashita F, Koizumi A. 2006. Levels and concentration ratios of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in serum and breast milk in Japanese mothers. *Environ Health Perspect* 114:1179–1185.
- Ismail N, Gewurtz SB, Pleskach K, Whittle DM, Helm PA, Marvin CH, Tomy GT. 2009. Brominated and chlorinated flame retardants in Lake Ontario, Canada, lake trout (*Salvelinus namaycush*) between 1979 and 2004 and possible influences of food-web changes. *Environ Toxicol Chem* 28:910–920.
- Jiang HP, Yu YH, Chen DJ, Wu Y, Xu B. 2008. Effect of maternal BDE-209 exposure on the expression of GAP-43 and BDNF in the hippocampus of the offspring rats. *J South Med Univ [Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao]* 28:1319–1322 [in Chinese; cited from Toxline abstract].
- Jin J, Wang Y, Yang C, Hu J, Liu W, Cui J, Tang X. 2009. Polybrominated diphenyl ethers in the serum and breast milk of the resident population from production area, China. *Environ Int* 35:1048–1052.
- Johansson N, Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. 2008. Neonatal exposure to deca-brominated diphenyl ether (PBDE 209) causes dose–response changes in spontaneous behaviour and cholinergic susceptibility in adult mice. *Neurotoxicology* 29:911–919.
- Johnson PI, Stapleton HM, Sjödin A, Meeker JD. 2010. Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environ Sci Technol* 44:5627–5632.
- Johnson-Restrepo B, Addink R, Wong C, Arcaro K, Kannan K. 2007. Polybrominated diphenyl ethers and organochlorine pesticides in human breast milk from Massachusetts, USA. *J Environ Monit* 9:1205–1212.
- Kalantzi OI, Geens T, Covaci A, Siskos PA. 2011. Distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and other persistent organic pollutants in human serum from Greece. *Environ Int* 37:349–353.
- Kang Y, Wang HS, Cheung KC, Wong MH. 2011. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in indoor dust and human hair. *Atmos Environ* 45:2386–2393.
- Kierkegaard A, Asplund L, de Wit C, McLachlan MS, Thomas GO, Sweetman AJ, Jones KC. 2007. Fate of higher brominated PBDEs in lactating cows. *Environ Sci Technol* 41(2):417–423.
- Kim TH, Lee YJ, Lee E, Kim MS, Kwack SJ, Kim KB, Chung KK, Kang TS, Han SY, Lee J, Lee BM, Kim HS. 2009. Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in Sprague Dawley rats offspring. *J Toxicol Environ Health A* 72: 1296–1303.
- Knutsen HK, Kvale HE, Thomsen C, Froshaug M, Haugen M, Becher G, Alexander J, Meltzer HM. 2008. Dietary exposure to brominated flame retardants correlates with male blood levels in a selected group of Norwegians with a wide range of seafood consumption. *Mol Nutr Food Res* 52:217–227.

- Koh T-W, Chen SC-C, Chang-Chien G-P, Lin D-Y, Chen F-A, Chao H-R. 2010. Brest-milk levels of polybrominated diphenyl ether flame retardants in relation to women's age and pre-pregnant body mass index. *Int J Hyg Environ Health* 213:59–65.
- La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. 2006. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environ Sci Technol* 40:6247–6254.
- Liang S, Gao H, Zhao Y, Ma X, Sun H. 2010a. Effects of repeated exposure to decabrominated diphenyl ether (BDE-209) on mice nervous system and its self repair. *Environ Toxicol Pharmacol* 29:297–301.
- Liang S, Li L, Zhang G. et al. 2010b. Accumulation and debromination of decabromodiphenyl ether in mice. *J Environ Health* 27(4):314–317 [In Chinese with English abstract].
- Liu P-Y, Zhao Y-X, Zhu Y-Y, Qin Z-F, Ruan X-L, Zhang Y-C, Chen B-J, Li Y, Yan S-S, Qin X-F, Fu S, Xu X-B. 2011. Determination of polybrominated diphenyl ethers in human semen. *Environ Int* [Epub ahead of print].
- Lunder S, Hovander L, Athanassiadis I, Bergman A. 2010. Significantly higher polybrominated diphenyl ether levels in young U.S. children than in their mothers. *Environ Sci Technol* 44:5256–5262.
- Mörck A, Hakk H, Örn U, Klasson-Wehler E. 2003. Decabromodiphenyl ether in the rat: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metab Dispos* 31(7):900–907.
- Norris B, Smith S. 2002. Research into the mouthing behaviour of children up to 5 years old. Report commissioned by Consumer and Competition Policy Directorate, Department of Trade and Industry, London, UK. Available from: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/http://www.berr.gov.uk/files/file21800.pdf>
- Päpke O, Fürst P, Herrmann T. 2004. Determination of polybrominated diphenylethers (PBDEs) in biological tissues with special emphasis on QC/QA measures. *Talanta* 63: 1203-1211.
- Park JS, She J, Holden A, Sharp M, Gephart R, Souders-Mason G, Zhang V, Chow J, Leslie B, Hooper K. 2011. High postnatal exposures to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) via breast milk in California: does BDE-209 transfer to breast milk? *Environ Sci Technol* 45:4579–4585.
- Pérez-Maldonado, IN, Ramirez-Jimenez, M, Martinex-Arevalo LP, Lopez-Guzman, OD, Athanasiadou, M, Bergman, A, Yarto-Ramirez, M, Gavilan-Garcia A, Yanez, L, Diaz-Barriga, F. 2009. Exposure assessment of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Mexican children. *Chemosphere* 75:1215-1220.
- Rawn, D., et al. 2011. Données inédites. Enquête canadienne sur les mesures de la santé. Santé Canada.
- Rice DC, Reeve EA, Herlihy A, Zoeller RT, Thompson WD, Markowski VP. 2007. Developmental delays and locomotor activity in the C57BL6/J mouse following neonatal exposure to the fully-brominated PBDE, decabromodiphenyl ether. *Neurotoxicol Teratol* 29:511–520 [cited in US EPA, 2008].
- Rice DC, Thompson WD, Reeve EA, Onos KD, Assadollahzadeh M, Markowski VP. 2009. Behavioral changes in aging but not young mice after neonatal exposure to the polybrominated flame retardant decaBDE. *Environ Health Perspect* 117:1903–1911.
- Roosens L, Abdallah MA-E, Harrad S, Neels H, Covaci A. 2009. Factors influencing concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in students from Antwerp, Belgium. *Environ Sci Technol* 43:3535–3541.
- Sandholm A, Emanuelsson B-M, Klasson-Wehler E. 2003. Bioavailability and half-life of decabromodiphenyl ether (BDE-209) in rat. *Xenobiotica* 33(11):1149–1158.
- Schechter A, Colacino JA, Shah N, Päpke O, Opel M, Patel K, Birnbaum LS. 2010. Indoor and outdoor air PBDE levels in a southwestern US city. *Toxicol Environ Chem* 92:1053–1063.

- Schechter A, Päpke O, Harris TR, Tung KC, Musumba A, Olson J, Birnbaum L. 2006a. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in an expanded market basket survey of U.S. food and estimated PBDE dietary intake by age and sex. *Environ Health Perspect* 114:1515–1520.
- Schechter A, Päpke O, Harris TR, Tung KC. 2006b. Partitioning of polybrominated diphenyl ether (PBDE) congeners in human blood and milk. *Toxicol Environ Chem* 88:319–324.
- Schechter A, Päpke O, Joseph JE, Tung KC. 2005. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in U.S. computers and domestic carpet vacuuming: possible sources of human exposure. *J Toxicol Environ Health A* 68:501–513.
- Seyer A, Riu A, Debrauwer L, Bourguès-Abella N, Brunelle A, Laprévote O, Zalko D. 2010. Time-of-flight secondary ion mass spectrometry imaging demonstrates the specific localization of deca-bromo-diphenyl-ether residues in the ovaries and adrenal glands of exposed rats. *J Am Soc Mass Spectrom* 21:1836–1845.
- Shanmuganathan D, Megharaj M, Chen Z, Naidu R. 2011. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in marine foodstuffs in Australia: residue levels and contamination status of PBDEs. *Mar Pollut Bull* 63:154–159.
- She J, Holden A, Sharp M, Tanner M, Williams-Derry C, Hooper K. 2007. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk from the Pacific Northwest. *Chemosphere* 67(9):S307–S317.
- Shibutani M, Fujimoto H, Woo GH, Inoue K, Takahashi M, Nishikawa A. 2011. Reply to comment on "Impaired oligodendroglial development by decabromodiphenyl ether in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation." *Reprod Toxicol* 32(3):375–378.
- Shoeib M, Harner T, Ikonomou M, Kannan K. 2004. Indoor and outdoor air concentrations and phase partitioning of perfluoroalkyl sulfonamides and polybrominated diphenyl ethers. *Environ Sci Technol* 38:1313–1320.
- Siddique, S., Xian, Q., Abdelouahab, N., Takser, L., Phillips, S.P., Feng, Y.-L., Wang, B., Zhu, J. 2012. Levels of dechlorane plus and polybrominated diphenylethers in human milk in two Canadian cities. *Environment International* 39:50–55.
- Sjodin A, Wong L-Y, Jones RS, Park A, Zhang Y, Hodge C, DiPietro E, McClure C, Turner W, Needham LL, Patterson DG Jr. 2008. Serum concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polybrominated biphenyl (PBB) in the United States population: 2003–2004. *Environ Sci Technol* 42:1377–1384.
- Stapleton HM, Dodder NG. 2008. Photodegradation of decabromodiphenyl ether in house dust by natural sunlight. *Environ Toxicol Chem* 27:306–312.
- Strandberg B, Dodder NG, Basu I, Hites RA. 2001. Concentrations and spatial variations of polybrominated diphenyl ethers and other organohalogen compounds in Great Lakes air. *Environ Sci Technol* 35:1078–1083.
- Su Y, Hung H, Brice KA, Su K, Alexandrou N, Blanchard P, Chan E, Sverko E, Fellin P. 2009. Air concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in 2002–2004 at a rural site in the Great Lakes. *Atmos Environ* 43:6230–6237.
- Takigami H, Suzuki G, Hirai Y, Sakai S. 2008. Transfer of brominated flame retardants from components into dust inside television cabinets. *Chemosphere* 73:161–169.
- Takigami H, Suzuki G, Hirai Y, Sakai S. 2009. Brominated flame retardants and other polyhalogenated compounds in indoor air and dust from two houses in Japan. *Chemosphere* 76:270–277.
- Ter Schure AFH, Larsson P, Agrell C, Boon JP. 2004. Atmospheric transport of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls to the Baltic Sea. *Environ Sci Technol* 38:1282–1287.
- Teshima R, Nakamura R, Nakamura R, Hachisuka A, Sawada J-I, Shibutani M. 2008. Effects of exposure to decabromodiphenyl ether on the development of the immune system in rats. *J Health Sci* 54:382–389.
- Thomsen C, Stigum H, Froshaug M, Broadwell SL, Becher G, Eggesbo M. 2010. Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environ Int* 36:68–74.

- Toms L-ML, Bartkow ME, Symons R, Paepke O, Mueller JF. 2009. Assessment of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in samples collected from indoor environments in south east Queensland, Australia. *Chemosphere* 76:173–178.
- Tseng LH, Hsu PC, Lee CW, Tsai SS, Pan MH, Li MH. 2011. Developmental exposure to decabrominated diphenyl ether (BDE-209): effects on sperm oxidative stress and chromatin DNA damage in mouse offspring. *Environ Toxicol.* 13(4) [Epub ahead of print].
- Tseng LH, Lee CW, Pan MH, Tsai SS, Li MH, Chen JR, Lay JJ, Hsu PC. 2006. Postnatal exposure of the male mouse to 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabrominated diphenyl ether: decreased epididymal sperm functions without alterations in DNA content and histology in testis. *Toxicology* 224:33–43 [cited in US EPA 2008].
- Tseng LH, Li MH, Tsai SS, Lee CW, Pan MH, Yao WJ, Hsu PC. 2008. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere* 70:640–647.
- Ucar Y, Traag W, Immerzeel J, Kraats C, van der Lee M, Hoogenboom R, van der Weg G, Cakirogullari GC, Oymael B, Kilic D. 2011. Levels of PCDD/Fs, PCBs and PBDEs in butter from Turkey and estimated dietary intake from dairy products. *Food Addit Contam B* 4:141–151.
- Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Dakeshita S, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Yamaguchi M, Sasai S. 2010. Congener-specific body burden levels and possible determinants of polybrominated diphenyl ethers in the general Japanese population. *Chemosphere* 79:706–712.
- Van der Ven, L.T.M., Slob, W., Piersma, A.H., Leonards, P.E.G., Hamers, T., Sandholm. 2008b. Reply to Letter to the Editor: More on the toxicity of decabromodiphenyl ether – Response to Hardy *et al.* (2008). *Toxicol. Lett.* 182:130-132.
- Van der Ven, L.T.M., van de Kuil, T., Leonards, P.E.G., Slob, W., Cantón, R.F., Germer, S., Visser, T.J., Litens, S., Håkansson, H., Schrenk, D., *et al.* 2008a. A 28-day oral dose toxicity study in Wistar rats enhanced to detect endocrine effects of decabromodiphenyl ether (decaBDE). *Toxicol. Lett.* 179:6-14.
- Van Leeuwen SPJ, de Boer J. 2008. Brominated flame retardants in fish and shellfish—levels and contribution of fish consumption to dietary exposure of Dutch citizens to HBCD. *Mol Nutr Food Res* 52:194–203.
- Venier M, Hites RA. 2008. Flame retardants in the atmosphere near the Great Lakes. *Environ Sci Technol* 42:4745–4751.
- Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. 2007. Changes in spontaneous behavior and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). *Neurotoxicology* 28:136–142 [cited in US EPA 2008].
- Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Ohrn U, Eriksson P. 2001a. Brominated flame-retardant: uptake, retention and developmental neurotoxic effects of decabromo-diphenyl ether (PBDE209) in the neonatal mouse. *Toxicologist* 61:1034 [abstract] [cited in Health Canada 2006].
- Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Orn U, Eriksson P. 2001b. Brominated flame retardants: uptake, retention and developmental neurotoxic effects of decabromodiphenyl ether (PBDE209) in the neonatal mouse. In: Abstracts of the 2nd International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14–16, Stockholm, Sweden. Stockholm (SE): AB Firmatryck [abstract] [cited in Health Canada 2006].
- Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Orn U, Eriksson P. 2003. Neurobehavioral derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development. *Toxicol Sci* 76:112–120 [cited in Health Canada 2006].
- Viberg H, Mundy W, Eriksson P. 2008. Neonatal exposure to decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) results in changes in BDNF, CaMKII and GAP-43, biochemical substrates of neuronal survival, growth, and synaptogenesis. *Neurotoxicology* 29:152–159.

- Viberg H. 2002. Personal communication. Comments regarding abstract from the 2nd International Workshop on Brominated Flame Retardants 2001 [Viberg et al. 2001b] to A. Lam, Existing Substances Division, Health Canada, Ottawa, dated November 29, 2002 [cited in Health Canada 2006].
- Viberg H. 2009. Neonatal ontogeny and neurotoxic effect of decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) on levels of synaptophysin and tau. *Int. J. Devl. Neuroscience* 27: 423–429.
- Vizcaino E, Grimalt JO, Lopez-Espinosa M-J, Llop S, Rebagliato M, Ballester F. 2011. Polybromodiphenyl ethers in mothers and their newborns from a non-occupationally exposed population (Valencia, Spain). *Environ Int* 37:152–157.
- Vorkamp K, Thomsen M, Frederiksen M, Pederson M, Knudsen LE. 2011. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure. *Environ Int* 37:1–10.
- Wang F, Wang J, Dai J, Hu G, Wang J, Luo X, Mai B. 2010. Comparative tissue distribution, biotransformation and associated biological effects by decabromodiphenyl ethane and decabrominated diphenyl ether in male rats after a 90-day oral exposure study. *Environ Sci Technol* 44:5655–5660.
- Wang F, Wang J, Wang J, Mai B, Dai J. 2011. Response to comment on "Comparative tissue distribution, biotransformation and associated biological effects by decabromodiphenyl ethane and decabrominated diphenyl ether in male rats after a 90-day oral exposure study." *Environ Sci Technol* 45(11):5062–5063.
- Wang J, Kliks MM, Jun S, Li QX. 2010. Residues of polybrominated diphenyl ethers in honeys from different geographic regions. *J Agric Food Chem* 58:3495–3501.
- Watanabe W, Tomomi S, Sawamura R, Hino A, Konno K, Kurokawa M. 2010. Functional disorder of primary immunity responding to respiratory syncytial virus infection in offspring mice exposed to a flame retardant, decabrominated diphenyl ether, perinatally. *J Med Virol* 82:1075–1082.
- Watanabe W, Tomomi S, Sawamura R, Hino A, Kurokawa M. 2008. Effects of decabrominated diphenyl ether (DBDE) on developmental immunotoxicity in offspring mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 26:315–319.
- Webster G et al. 2011. Unpublished data. Chemicals, Health and Pregnancy Study. University of British Columbia.
- Wilford BH, Harner T, Zhu J, Shoeib M, Jones KC. 2004. Passive sampling survey of polybrominated diphenyl ether flame retardants in indoor and outdoor air in Ottawa, Canada: implications for sources and exposure. *Environ Sci Technol* 38:5312–5318.
- Wilford BH, Shoeib M, Harner T, Zhu J, Jones KC. 2005. Polybrominated diphenyl ethers in indoor dust in Ottawa, Canada: implications for sources and exposure. *Environ Sci Technol* 39:7027–7035.
- Williams AL, DeSesso JM. 2010. The potential of selected brominated flame retardants to affect neurological development. *J Toxicol Environ Health B* 13:411–448.
- Wu K, Xu X, Liu J, Guo Y, Li Y, Huo X. 2010. Polybrominated diphenyl ethers in umbilical cord blood and relevant factors in neonates from Guiyu, China. *Environ Sci Technol* 44:813–819.
- Wu N, Herrmann T, Paepke O, Tickner J, Hale R, Harvey E, La Guardia M, McClean MD, Webster TF. 2007. Human exposure to PBDEs: associations of PBDE body burdens with food consumption and house dust concentrations. *Environ Sci Technol* 41:1584–1589.
- Wu Y, Yu YH, Chen DJ, Jiang HP. 2008. Effect of maternal BDE-209 exposure on the learning and memory ability of offspring rats and the dose–effect relation. *J South Med Univ [Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao]* 28:976–978 [in Chinese with English abstract].
- Xing T, Chen L, Tao Y, Wang M, Chen J, Ruan DY. 2009. Effects of decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) exposure at different developmental periods of synaptic plasticity in the dentate gyrus of adult rats in vivo. *Toxicol Sci.* 110: 401–410.

Zhang W, Cai Y, Sheng G, Chen D, Fu J. 2011. Tissue distribution of decabrominated diphenyl ether (BDE-209) and its metabolites in sucking rat pups after prenatal and/or postnatal exposure. *Toxicology* 283:49–54.

Zhang Z, Wang X, Zou L, Ding S, Zhai J. 2010. Oxidative stress of decabromodiphenylether in mice brain tissue. *Chin J Ind Hyg Occup Dis* 28(1–2):900–903.

Zhou J, Yu Y, Chen D, Zhong Y. 2010. Effects of maternal oral feeding of decabromodiphenyl ether (PBDE 209) on the humoral immunity of offspring rats. *J Trop Med (Guangzhou)* 10(3):276–279.

Zhu LY, Ma B, Hites RA. 2009. Brominated flame retardants in serum from the general population in northern China. *Environ Sci Technol* 43:6963–6968.